

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2017

THESE 2017/TOU3/2009

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CHALABI Selma

**Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux :
Conseils à l'officine**

06/03/2017

Directeurs de thèse : MERZOUGUI Zinndine
MULLER Catherine

JURY

Président : MULLER Catherine
1er assesseur : MERZOUGUI Zinndine
2ème assesseur : POMIES Pierre

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2016

Professeurs Émérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
M. HOUIN G.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SÉGLI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. GESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	Mme BON C	Biophysique
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERAËVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C	Physiologie
Mme FONTAN C	Biophysique
Mme KELLER L	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique

Remerciements

Aux membres du jury

A la présidente du jury et co-directrice, Mme Muller,

Merci de m'avoir inspiré ce sujet, moi qui ai toujours été intéressée par ce domaine. Merci pour l'ensemble de vos enseignements du cursus pharmaceutique qui ont toujours été enrichissants, merci d'avoir accepté de m'encadrer dans la réalisation de la thèse et de présider le jury.

Au directeur de thèse, Mr Merzougui,

Merci d'avoir répondu présent une fois de plus, d'avoir accepté sans hésitation de prendre le relai de la direction de ma thèse, de m'avoir fait confiance dans l'élaboration de ce travail qui clôture toutes ces années d'études, merci d'avoir toujours pris le temps de me conseiller.

A Mr Pomies,

Merci d'avoir pris en charge une partie de la direction de la thèse, merci pour votre cours en filière officine qui m'a permis d'avoir une première approche des probiotiques, et merci pour vos conseils qui furent très précieux pour la réalisation de cette thèse.

A ma famille et mes proches

A mes parents,

Tout d'abord, un énorme merci à **mes parents**, à qui je dois tout car sans eux je ne serais pas là aujourd'hui. Merci pour avoir supporté toutes ces années de faculté, merci pour m'avoir épaulée dans les moments difficiles, merci de m'avoir aidée à surmonter toutes ces épreuves, merci de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras. Bref, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Quelques lignes ne suffisent pas à exprimer toute ma reconnaissance envers vous, mon but a toujours été d'être votre fierté et j'espère l'avoir atteint aujourd'hui. Vous pouvez enfin souffler après tout ce temps !

A mes frères Nadjib et Djamel,

Merci à mes frères, **Nadjib et Djamel**, deux grands frères qui ont toujours été présents quand plus rien n'allait et toujours là pour faire rire et chouchouter leur petite sœur, c'est aussi grâce à vous que je n'ai jamais lâché l'affaire ! Je sais que je pourrai toujours compter sur vous mes chalabus!

A mes amis.

A Naoual, merci d'avoir été là au moment où j'en avais le plus besoin ! Toute une nuit blanche consacrée à la mise en page, sans toi je ne serai pas venue à bout de ce travail !

A Assia B., tu as été toi aussi ma sauveuse, je saurai m'en souvenir !

Assia M. (mon amie de toujours, notre P1 ensemble restera le meilleur souvenir de l'année concours !), **Fatima**, **Manal** (mon double), **Soraya**, **Insaf** et tous les autres, merci pour votre soutien et pour tous ces moments qui m'ont fait oublier les dures épreuves de la faculté !

A la meilleure team Pharma

Merci à vous tous, ma bibi **Laurie** (la meilleure binôme que je connaisse, merci pour ces rigolades et pour tes talents en calculs !), ma voisine de rue **Mailys** (les révisions à 5h du matin resteront gravées à jamais, tout comme les nocturnes BU à manger tout ce qu'il ne fallait pas !), à mon double **Sophie** (je n'aurais jamais pensé trouver ma copie presque conforme avant de faire ta connaissance, sans toi, je n'aurais jamais pu supporter des révisions estivales en pleine canicule), à **Lina** (la collocation de P1 nous aura porté chance !), mais aussi Jeff, Brice, Marion et tous les autres... Merci d'avoir rendu ces années exceptionnelles, car sans vous, rien n'aurait été pareil !

A Gilles GOMEZ, repose en paix,

Et bien évidemment, une énorme pensée pour toi Gilles, repose en paix, ton boost et ton soutien de grand frère durant mes premières années de faculté ont été primordiaux. Tu étais celui qui se proposait pour aller voir l'affichage des résultats pour moi car trop peu confiante en moi, celui qui trouvait les mots pour nous remotiver, celui qui arborait un sourire à toute épreuve, un sourire qui donnait du baume au cœur ! Je suis tellement triste que tu ne sois pas présent aujourd'hui mais je suis néanmoins heureuse d'avoir eu l'honneur de croiser ton chemin. Repose en paix mon frère.

A toute l'équipe de la Pharmacie Nespoulous

Merci à Mr Nespoulous de m'avoir fait confiance, de m'avoir beaucoup appris, et de m'avoir intégrée au sein d'une équipe formidable (Brigitte, Chantal, Claire, David, Pascale, Zinndine), une équipe qui m'a permis de m'épanouir de jour en jour !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
TABLE DES TABLEAUX.....	13
GLOSSAIRE	14
Introduction	15
Partie I : Données bibliographiques	17
I. Les troubles fonctionnels intestinaux	18
1. Le tube digestif.....	18
1.1 Histologie digestive.....	18
1.1.1 La muqueuse.....	18
1.1.1.1 L'épithélium de revêtement	18
1.1.1.2 La lamina propia.....	19
1.1.1.3 La muscularis mucosae.....	19
1.1.2 La sous-muqueuse	19
1.1.3 La musculature.....	19
1.1.4 La séreuse	20
1.1.5 Système nerveux entérique.....	20
1.2 Anatomie.....	20
1.2.1 Les organes du tube digestif.....	20
1.2.1.1 Les organes du tube digestif supérieur	20
1.2.1.2 Intestin grêle	21
1.2.1.3 Gros intestin.....	21
1.2.2 Les organes annexes	21
1.3 Fonctionnalité.....	22
1.3.1 Les étapes de la digestion	22
1.3.2 La motricité intestinale.....	23
1.3.2.1 La motricité intestinale grêlique	23
1.3.2.2 La motricité intestinale colique.....	24
2. La flore intestinale.....	25
2.1 Généralités et définition de la flore commensale	25
2.2 Classification des bactéries	25
2.2.1 La morphologie microscopique	25
2.2.2 La coloration de Gram	26
2.2.3 Le type respiratoire	26

2.2.4	La température de croissance	27
2.3	Etablissement et profil de la flore intestinale	27
2.3.1	Méthodes d'étude de la flore intestinale.....	27
2.3.1.1	Méthode de culture	27
2.3.1.2	Méthode moléculaire.....	28
2.3.2	Les différents types de flores intestinales.....	29
2.3.2.1	La flore résidente	29
2.3.2.2	La flore de transit	31
2.3.3	Composition et répartition de la flore intestinale	31
2.4	Mise en place de la flore intestinale chez le nouveau-né.....	33
2.5	Rôles de la flore intestinale.....	34
2.5.1	Les fonctions métaboliques de la flore	34
2.5.2	Les fonctions de défense du microbiote	37
2.5.2.1	Actions sur la muqueuse digestive.....	37
2.5.2.2	Un rôle primordial dans la protection et l'immunité	38
2.6	Eubiose et dysbiose	40
2.6.1	Définitions	40
2.6.2	Facteurs impliqués dans l'eubiose et la dysbiose	40
2.6.2.1	Les sécrétions digestives	40
2.6.2.2	Les facteurs physico-chimiques	40
2.6.2.3	Les facteurs alimentaires.....	41
2.6.2.4	Les facteurs médicamenteux et pathologiques.....	41
2.6.2.5	L'âge	42
3.	Une pathologie digestive : les troubles fonctionnels intestinaux.....	42
3.1	Epidémiologie.....	42
3.2	Physiopathologie	43
3.2.1	Troubles de la motricité digestive.....	43
3.2.1.1	Troubles moteurs grêliques.....	43
3.2.1.2	Troubles moteurs coliques	44
3.2.2	Troubles de la sensibilité : Hypersensibilité viscérale.....	45
3.2.3	Infection	45
3.2.4	Troubles de l'immunité intestinale	46
3.2.5	Troubles psychologiques.....	46
3.2.6	La flore intestinale	47

3.3	Symptomatologie	48
3.3.1	La douleur	48
3.3.2	Les ballonnements abdominaux	48
3.3.3	Les troubles du transit : constipation et/ou diarrhée	48
3.3.4	Autres manifestations possibles	49
3.4	Démarche diagnostique	49
3.4.1	Interrogatoire	49
3.4.2	Autres explorations	49
3.5	Traitements disponibles	50
3.5.1	Régime alimentaire	50
3.5.2	Moyens thérapeutiques	51
3.5.2.1	Médicaments agissant sur la douleur et les ballonnements	51
3.5.2.2	Médicaments régularisant le transit	52
3.5.3	Médicaments et flore intestinale : Probiotiques	53
II.	Probiotiques	54
1.	Généralités	54
1.1	Historique et définition	54
1.2	Distinction entre prébiotiques et probiotiques	55
2.	Classification	56
3.	Processus de production	57
3.1	Conservation des souches	57
3.2	Préparation de l'inoculum	58
3.3	Inoculum industriel	58
3.4	Pré-fermentation et fermentation	58
3.5	Centrifugation ou ultrafiltration	58
3.6	Lyophilisation	58
3.7	Broyage	58
3.8	Mélange et formulation	59
3.9	Conditionnement	59
4.	Critères à satisfaire pour un probiotique	59
4.1	Le probiotique idéal	59
4.2	Les critères à remplir selon l'AFSSA pour appartenir aux probiotiques	59
4.2.1	Viabilité jusqu'à la date d'utilisation optimum indiquée (DLUO)	59
4.2.2	Dose suffisante	60

4.2.3	Innocuité pour l'hôte et l'environnement.....	60
4.2.4	Avoir un rôle bénéfique sur l'hôte	61
5.	Survie des probiotiques dans le tube digestif.....	61
5.1	Les facteurs de résistance aux probiotiques	61
5.1.1	L'acidité gastrique	61
5.1.2	Les acides biliaires.....	61
5.1.3	Le mucus.....	62
5.1.4	La motricité grêle	62
5.1.5	La flore endogène du côlon	62
5.2	Méthodes d'étude de la survie des probiotiques pendant le transit digestif	63
5.3	La survie en fonction des groupes bactériens.....	63
6.	Mécanismes d'action des PB	66
6.1	Renforcement de la fonction de barrière intestinale	66
6.2	La communication entre bactéries et entre bactéries et cellules épithéliales	66
6.3	Activité immunomodulatrice	67
7.	Statut juridique et allégations santé	68
7.1	Statut juridique du probiotique.....	68
7.1.1	Définition des compléments alimentaires	68
7.1.2	Mise sur le marché des compléments alimentaires	68
7.2	Allégations de santé.....	68
7.3	Règles d'étiquetage	70
7.4	Les recommandations de la consultation d'experts FAO/OMS	70
8.	Bénéfices des probiotiques.....	71
8.1	Modulation de la composition de la flore intestinale.....	71
8.1.1	Soulagement des symptômes intestinaux.....	71
8.1.1.1	La constipation.....	72
8.1.1.2	La diarrhée.....	72
8.1.1.3	Les troubles fonctionnels intestinaux	72
8.1.2	Résistance contre la colonisation bactérienne.....	72
8.2	Activité métabolique.....	73
8.3	Immunomodulation	74
8.3.1	Action anti-infectieuse	74
8.3.2	Contrôle des MICI	74
8.3.3	Limitation des symptômes allergiques.....	74

9.	Risques des probiotiques.....	75
9.1	Effets indésirables des probiotiques.....	75
9.1.1	Infection	75
9.1.2	Transfert de gènes	76
9.1.3	Effet immunitaire indésirable	76
9.1.4	Effets métaboliques indésirables.....	76
9.2	Contre-indications des probiotiques	77
III.	Lien entre probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux	78
1.	Dysbiose et troubles fonctionnels intestinaux.....	78
2.	Les études portant sur l'efficacité des souches bactériennes	78
2.1	Genre Lactobacillus (Lactobacilles).....	78
2.1.1	L. plantarum.....	78
2.1.2	L. casei	80
2.1.3	L. reuterii	81
2.1.4	L. salivarius	81
2.1.5	L. rhamnosus.....	81
2.2	Genre Bifidobacterium (bifidobactéries)	82
2.2.1	B. infantis.....	82
2.2.2	B. animalis	82
2.3	Genre escherichia	83
2.4	Mélanges probiotiques	83
2.4.1	L. Plantarum + B breve, L plantarum + L acidophilus	83
2.4.2	L. rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, B.breve Bb99 et Propionibacterium freudenreichii ssp.shermanii JS	84
2.4.3	VSL#3	84
2.4.4	L. acidophilus, L. rhamnosus, B.bifidum, B. lactis, B. longum, et S. thermophilus	84
3.	Les méta-analyses	85
3.1	Méta-analyse réalisée en 2015	85
3.2	Métaanalyse réalisée chez l'enfant en 2014	89
	Partie II: Enquête menée auprès de la patientèle et des équipes officinales	91
I.	Etat des lieux de l'usage et de l'opinion de la patientèle en matière de probiotiques.....	92
1.	Matériel et méthodes.....	92
2.	Résultats	95
II.	Etat des lieux des connaissances des équipes officinales sur les probiotiques	97

1. Matériel et méthodes.....	97
2. Résultats	101
Partie III: Discussion, perspectives et conclusion.....	104
I. Discussion.....	105
1. Probiotiques et TFI à l'officine	105
1.1 Les compléments alimentaires.....	105
1.1.1 Lactibiane référence® (Laboratoire Pilège)	105
1.1.2 Lactibiane tolérance® (Laboratoire Pilège)	108
1.1.3 Ergyphilus confort (Laboratoire Nutergia)	109
1.1.4 Biotic P7 Entero® (Laboratoire Aragan)	110
1.1.5 Probiolog® (Laboratoire Mayoly).....	111
1.2 Les médicaments	112
1.2.1 Lactéol®	112
1.2.2 Bacilor®.....	112
1.3 Un dispositif médical : Kijimea Côlon irritable®	113
2. Obstacles à la vente.....	114
2.1 Un obstacle financier	114
2.2 Une efficacité controversée	114
2.3 La barrière des professionnels de santé	114
II. Perspectives	115
III. Conclusion	115
Bibliographie.....	116
Annexe.....	126
RESUME.....	136

TABLE DES ILLUSTRATIONS

<i>Figure 1 Schéma de la paroi du tube digestif</i>	<i>18</i>
<i>Figure 2: Schéma de l'appareil digestif humain.....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 3 : Etapes de la digestion</i>	<i>23</i>
<i>Figure 4 : Les mouvements de contractions intestinales.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 5 : Les différentes morphologies de bactéries.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 6 : Les différents types respiratoires des bactéries.....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 7 : Schéma de la composition de la flore fécale cultivable</i>	<i>29</i>
<i>Figure 8 : Arbre phylogénétique présentant les groupes bactériens principaux ayant des représentants dans la microflore fécale dominante de l'homme adulte en bonne santé (Rapport Afssa 2005).....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 9 : Métabolisme des glucides</i>	<i>35</i>
<i>Figure 10 : Métabolisme des protéines</i>	<i>36</i>
<i>Figure 11 : Schéma d'une jonction serré de l'épithélium intestinal</i>	<i>37</i>
<i>Figure 12 : Schéma du GALT</i>	<i>39</i>
<i>Figure 13 : Exemple de "rythme minute" au cours duquel une concordance entre douleur abdominale et trouble moteur a pu être démontrée</i>	<i>44</i>
<i>Figure 14 : Enregistrement moteur de l'iléon terminal (I2-I4) montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales. Les contractions sont secondairement propagées dans le cæcum</i>	<i>44</i>
<i>Figure 15 : Questionnaire destiné à la patientèle et évaluant l'efficacité des probiotiques dans les TFI.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 16 : Questionnaire destiné aux équipes officinales</i>	<i>99</i>
<i>Figure 17 : Réponses au questionnaire destiné aux équipes officinales</i>	<i>100</i>

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Description des CMM</i>	24
<i>Tableau 2 : Polyosides utilisés par les genres bactériens du côlon humain</i>	35
<i>Tableau 3 : Espèces bactériennes et métabolisme des protéines</i>	36
<i>Tableau 4 : Caractéristiques de la douleur des TFI</i>	48
<i>Tableau 5 : Bactéries lactiques et non lactiques</i>	57

GLOSSAIRE

ACTH : Adréno Cortico Tropic Hormone (Adrénocorticotrophine)

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADNr : Acide Désoxyribonucléique ribosomique

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

CMM : Complexes Moteurs Migrants

CRF : Corticotropin Releasing Factor (Facteur de Libération de la Corticotrophine)

DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

EFSA : European Food Safety Authority (Autorité Européenne de Sécurité des Aliments)

FAO : Food and Agriculture Organization (Organisation des Nations Unis pour l'Alimentation et l'Agriculture)

GALT : Gut Associated Lymphoid Tissue (Tissus Lymphoïdes Associés aux Intestins)

Ig : Immunoglobuline

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRS : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine

MALT : Mucous Associated Lymphoid Tissue (Tissus Lymphoïdes Associés aux Muqueuses)

MICI : Maladies Inflammatoire Chroniques Intestinales

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction Polymérase en Chaîne)

TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux

Th1 : Réponse immunitaire faisant intervenir les lymphocytes T auxiliaires activés sécrétant l'Interleukine12 et l'interféron gamma.

Th2 : Réponse immunitaire faisant intervenir les lymphocytes T auxiliaires activés sécrétant les interleukines 4 , 5 et 13

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (Thyréostimuline)

UFC : Unité Formant Colonies

Introduction

De par leurs multiples effets bénéfiques sur la santé humaine, les probiotiques ont toujours suscité mon intérêt. Malheureusement, durant les années de faculté, trop peu de temps est accordé à l'enseignement de cette classe thérapeutique, ce qui fait d'elle un domaine méconnu des professionnels de santé et donc de la patientèle.

Ce manque flagrant de connaissances, le déremboursement progressif des thérapeutiques classiques et l'explosion des recherches étudiant les probiotiques sont autant de raisons qui m'ont poussée à choisir pour ma thèse de traiter des probiotiques et plus particulièrement de leur utilisation dans les troubles fonctionnels intestinaux (TFI).

Les TFI sont une pathologie touchant 20% de la population avec une prédominance féminine. Ils constituent une des indications principales des probiotiques, notamment à cause du manque d'efficacité des thérapeutiques classiques. Le pharmacien a donc un rôle primordial de conseil à jouer sur ce terrain.

Tout individu est constitué d'une flore commensale formée d'un ensemble de bactéries abondantes et variées. Au niveau intestinal, la flore se met en place dès la naissance et s'acquière vers l'âge de deux ans. Elle est propre à chaque individu et est relativement stable au cours du temps. Cet état d'équilibre appelé eubiose peut être perturbé par différents facteurs et conduire ainsi à la mise en place d'une dysbiose propice au développement de pathologies, notamment de troubles intestinaux. Nous pouvons donc nous interroger sur l'intérêt des probiotiques pour restaurer l'état d'eubiose et donc soulager les symptômes intestinaux.

Les probiotiques n'ont été définis par l'OMS et la FAO qu'en 2001, ils ne sont autres que des « *micro-organismes vivants (bactéries) qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, présentent un effet bénéfique sur la santé* ».

Dans une première partie, nous étudierons les troubles fonctionnels intestinaux (TFI). Ainsi, après avoir décrit le tube digestif, nous développerons la flore intestinale, à savoir sa composition, sa mise en place, son évolution au cours du temps et les différents rôles qu'elle exerce, puis nous détaillerons la pathologie des TFI.

Dans un second temps, nous définirons les probiotiques et détaillerons leurs caractéristiques et leurs intérêts.

Nous terminerons cette partie en établissant le lien entre probiotiques et TFI.

Dans une seconde partie, nous mènerons une enquête auprès de la patientèle pour établir un état des lieux de leurs connaissances dans le domaine des probiotiques, puis nous ferons de même auprès des professionnels de santé au sein des équipes officinales.

Enfin, dans une troisième et dernière partie, nous discuterons des différentes spécialités de probiotiques disponibles en officine et des résultats des enquêtes menées auprès de la patientèle et des équipes officinales. Nous présenterons également un outil de formation destiné aux professionnels de santé.

Partie I : Données bibliographiques

I. Les troubles fonctionnels intestinaux

1. Le tube digestif

1.1 Histologie digestive

L'appareil digestif est un tube musculéux constitué de quatre tuniques différentes.

De l'intérieur vers l'extérieur, on distingue : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculéuse et la séreuse (ou adventice) (figure 1). Chaque tunique est composée d'un tissu majoritaire jouant un rôle précis dans la digestion [1].

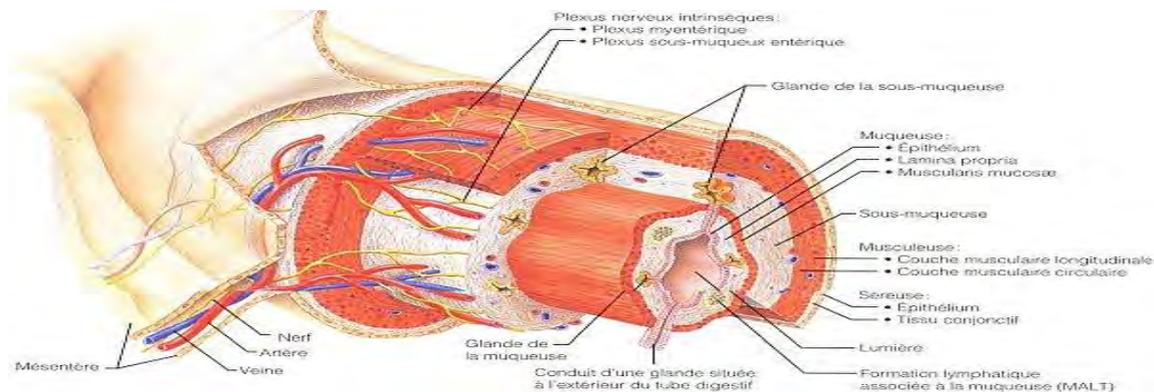


Figure 1 Schéma de la paroi du tube digestif

1.1.1 La muqueuse

La couche la plus interne du tube digestif, la muqueuse, est elle-même constituée de trois sous-couches: un épithélium de revêtement, une *lamina propria* et une *muscularis mucosae* [2].

La muqueuse est impliquée dans trois fonctions essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Comme son nom l'indique, elle participe à la sécrétion de mucus mais aussi d'enzymes digestives et d'hormones. Elle permet également l'absorption dans le sang des produits de la digestion. Enfin, cette tunique joue un rôle primordial dans la protection contre les maladies infectieuses [3].

1.1.1.1 L'épithélium de revêtement

D'un point de vue histologique, l'épithélium de revêtement de la muqueuse est en grande partie un épithélium simple prismatique. Il est riche en cellules sécrétrices de mucus, un composant qui participe à la progression de l'alimentation le long du tube digestif et protège les organes contre la digestion par leurs propres enzymes [1].

Au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle, cet épithélium constitue une véritable glande endocrine puisqu'il est formé de cellules produisant des hormones impliquées dans la fonction digestive [1].

1.1.1.2 La lamina propia

En dessous de l'épithélium se trouve la *lamina propia*, une sous couche constituée de tissu conjonctif lâche aréolaire, très innervé et vascularisé. Cette composition lui permet de nourrir l'épithélium et d'absorber les nutriments digérés. Par ailleurs, elle joue un rôle de défense contre les pathogènes puisqu'elle renferme des follicules lymphoïdes appartenant aux tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). Ces tissus ont pour fonction principale de défendre les systèmes respiratoire et digestif contre les pathogènes [1].

1.1.1.3 La muscularis mucosae

La couche la plus externe de la muqueuse, la *muscularis mucosae*, est formée de cellules musculaires lisses produisant les mouvements locaux de la muqueuse. Au niveau de l'estomac et de l'intestin, cette sous-couche est formée de replis permettant d'augmenter la surface de contact avec le contenu digestif [2].

1.1.2 La sous-muqueuse

Comme la lamina propia, la sous-muqueuse est formée d'un tissu conjonctif aréolaire très innervé et vascularisé, mais celui-ci est plus dense. Elle renferme également des MALT mais aussi le plexus sous-muqueux entérique, constitué de neurones. Ce dernier régit les sécrétions des glandes du tube digestif [1].

1.1.3 La musculature

Autour de la sous-muqueuse se trouve la musculature. Elle est composée de cellules musculaires lisses réparties en deux couches distinctes, une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Cette tunique va produire le péristaltisme ainsi que la segmentation du contenu alimentaire. De plus, la couche circulaire a la capacité de s'épaissir à certains endroits pour former des sphincters qui se comportent comme des valves régissant le passage de l'alimentation d'un organe à l'autre du tube digestif et empêchant le reflux [1].

Au niveau de la musculature, se trouve le plexus myentérique, formé d'un réseau neuronal impliqué dans la motricité digestive.

1.1.4 La séreuse

La tunique la plus externe, la séreuse, est formée par le péritoine viscéral et est composée essentiellement de tissu conjonctif lâche aréolaire recouvert d'une couche de cellules épithéliales squameuses : le mésothélium [2].

1.1.5 Système nerveux entérique

Le tube digestif est régi par deux systèmes nerveux : le système nerveux entérique, dit intrinsèque et le système nerveux autonome, dit extrinsèque. Le premier est constitué du plexus myentérique et du plexus sous-muqueux.

Ce système nerveux entérique est relié au système nerveux central par des neurofibres afférentes ainsi que des branches sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome formant ainsi des synapses avec les plexus. De ce fait, l'activation des neurones parasympathiques du tube digestif stimule les neurones du système entérique conduisant ainsi à des sécrétions et une motilité accrues. A contrario, l'activation du système sympathique inhibe ces fonctions et bloque donc l'activité digestive [1].

1.2 **Anatomie**

L'appareil digestif se divise en deux parties distinctes : le tube digestif proprement dit et les organes digestifs annexes.

1.2.1 Les organes du tube digestif

Le tube digestif, ou canal alimentaire, comprend plusieurs organes : la bouche, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin (Figure 1) [1].

1.2.1.1 Les organes du tube digestif supérieur

La bouche, appelée aussi cavité orale, est la porte d'entrée du tube digestif. Les toits de ses parties antérieure et postérieure sont constitués par le palais osseux et le palais mou. La cavité orale précède le pharynx, organe divisé en trois parties : le nasopharynx (faisant partie des voies respiratoires), l'oropharynx et le laryngopharynx. La paroi du pharynx est formée de deux couches de cellules musculaires dont l'alternance de contractions propulse la nourriture au sein de l'œsophage, ce dernier n'étant autre qu'un canal qui s'étend du pharynx à l'estomac. A ce niveau, la nourriture entre via le cardia et en ressort par l'orifice pylorique [2].

1.2.1.2 Intestin grêle

L'intestin grêle débute au niveau de l'orifice pylorique et parcourt la zone centrale et inférieure de la cavité abdominale. Il mesure 3 mètres de long sur 2.5 centimètres de diamètre et se divise en trois segments distincts : duodénum, jéjunum et iléon [2].

Grâce à ses caractéristiques structurales, une grande partie de la digestion et de l'absorption se fait au sein de cet organe. En effet, l'intestin grêle est riche en plis circulaires, villosités intestinales et microvillosités qui vont accroître la surface intestinale [2].

L'intestin grêle débouche, via la valve iléo-caecale, sur le dernier organe du tube digestif : le gros intestin [2].

1.2.1.3 Gros intestin

Le gros intestin, ou côlon, s'étend sur 1.5 mètre de la valve iléo-caecale à l'anus. Il se divise en plusieurs parties : le caecum, formé par un sac localisé sous la valve, l'appendice qui est un prolongement du caecum renfermant du tissu lymphoïde et le côlon proprement dit, qui constitue la partie majoritaire se divisant elle-même en plusieurs segments. Enfin, le côlon se termine par le rectum et le canal anal débouchant sur l'extérieur par l'anus (figure 2).

D'un point de vue fonctionnel, le côlon participe également à l'absorption mais aussi à la synthèse de vitamines et à la production de fèces [1].

1.2.2 Les organes annexes

D'autres organes participent à la digestion et sont qualifiés d'organes annexes (Figure 2). Parmi eux, on peut citer la langue, les dents, les glandes salivaires, le pancréas, le foie et la vésicule biliaire [1].

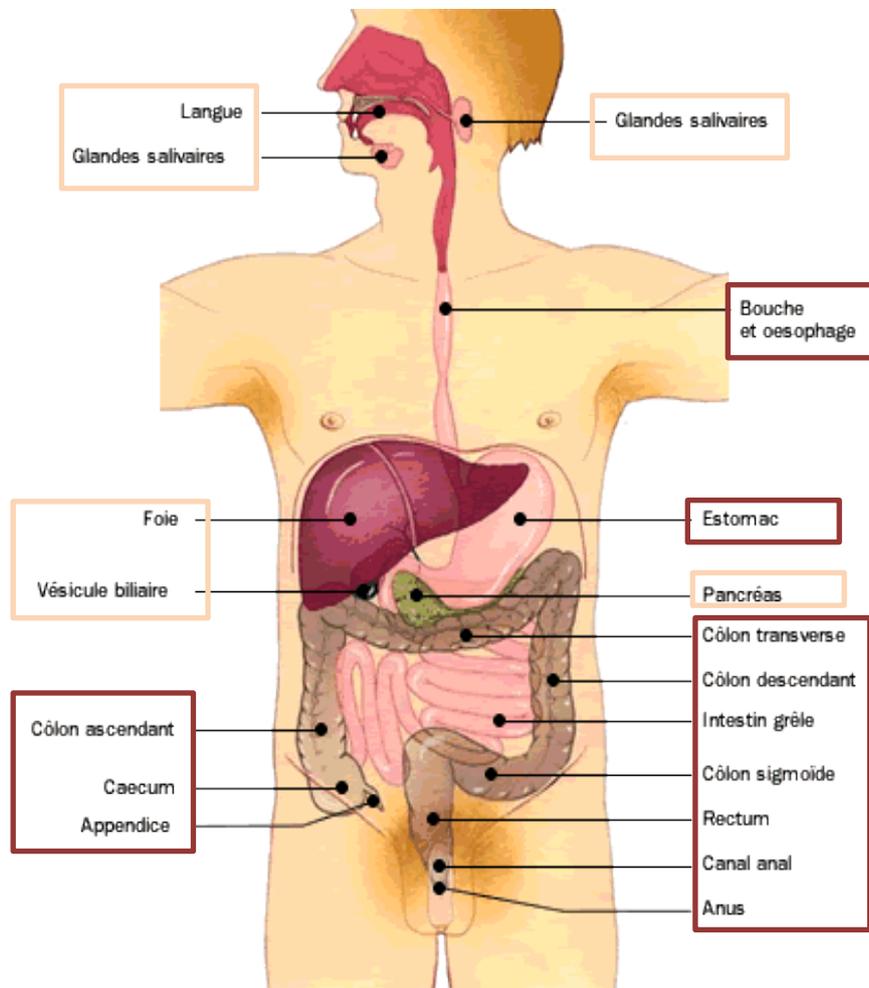


Figure 2: Schéma de l'appareil digestif humain

1.3 Fonctionnalité

Le rôle principal du système digestif est bien évidemment la digestion des aliments, autrement dit la transformation des aliments en nutriments puis l'assimilation de ceux-ci après passage de la muqueuse.

Ce processus se déroule en six étapes concomitantes au cours desquelles les aliments deviennent de moins en moins complexes afin que les nutriments soient rendus utilisables par l'organisme (Figure 3) [2].

1.3.1 Les étapes de la digestion

1- L'ingestion

L'alimentation est introduite dans la bouche par un processus actif et volontaire.

2- La propulsion

C'est le mécanisme par lequel la nourriture est propulsée le long du tube digestif. Elle fait intervenir la déglutition (pharynx) et le péristaltisme (œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin).

Ce dernier est défini par des ondes successives de contraction et relâchement des muscles des parois des organes digestifs [1].

3- La digestion mécanique

Elle constitue la première étape indispensable à la digestion chimique.

Elle comprend la mastication, le pétrissage (estomac) et la segmentation (contractions rythmiques et locales de l'intestin grêle). Cette dernière permet de mélanger les aliments aux sucs digestifs et d'en améliorer leur absorption en mettant en contact le bol alimentaire avec la paroi intestinale [1].

4- La digestion chimique

Il s'agit de la dégradation enzymatique des grosses molécules en molécules assimilables. Cette étape commence dans la bouche et se termine dans l'intestin grêle [2].

5- L'absorption

L'absorption est le passage des éléments assimilables (vitamines, minéraux, eau) de la lumière du tube digestif vers le sang ou la lymphe [2].

6- La défécation

Evacuation via l'anus des substances n'ayant pas pu être absorbées [1], [2].

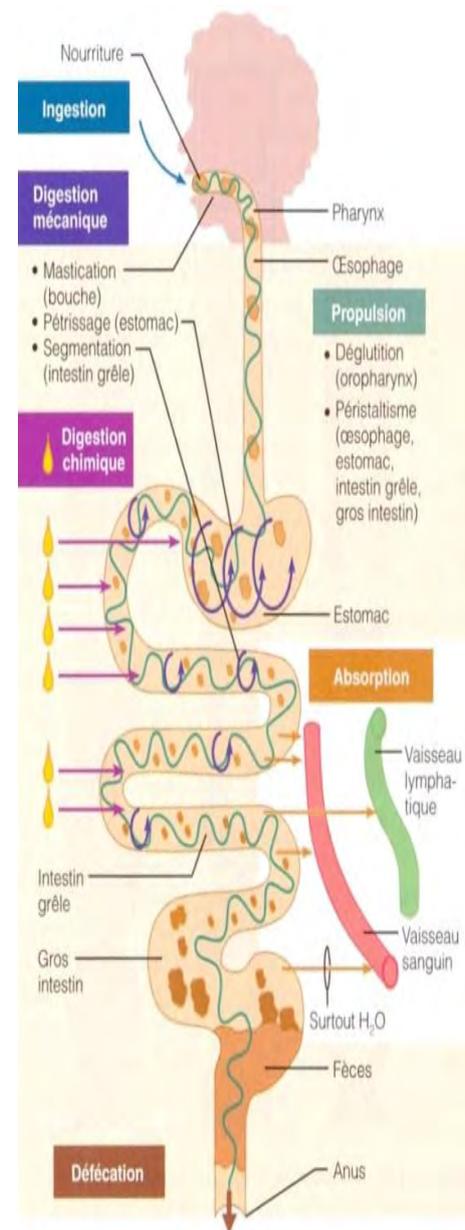


Figure 3 : Etapes de la digestion

1.3.2 La motricité intestinale

1.3.2.1 La motricité intestinale grêlique

L'intestin participe au brassage des aliments avec les sécrétions digestives et assure la propulsion des aliments. Cette fonction fait intervenir l'activité motricité du tube digestif.

La motricité intestinale grêle inter digestive est constituée de plusieurs phases (I, II, III) regroupées sous le nom de Complexes Moteurs Migrants (CMM). Elles correspondent à une activité électrique et motrice cyclique, chaque cycle durant environ 120 minutes (Tableau 1) [4].

Phases	Durée	Description
Phase I	35-65 min	Phase de quiescence, pas d'activité contractile, ondes lentes
Phase II	25-60 min	Activité irrégulière, ondes lentes et quelques potentiels d'action, contractions irrégulières
Phase III	5-10 min	La plus typique, la plus brève Ondes lentes et potentiels d'action, période d'activité régulière

Tableau 1 : Description des CMM

Les CMM ont pour but de débarrasser l'intestin des particules alimentaires non digérées, des sécrétions digestives non réabsorbées ainsi que des bactéries ayant résisté au transit digestif.

En période post prandiale, il y a une interruption des CMM (phase II « like »). On a alors une activité segmentaire et péristaltique permettant la propulsion des aliments (Figure 4) [4].

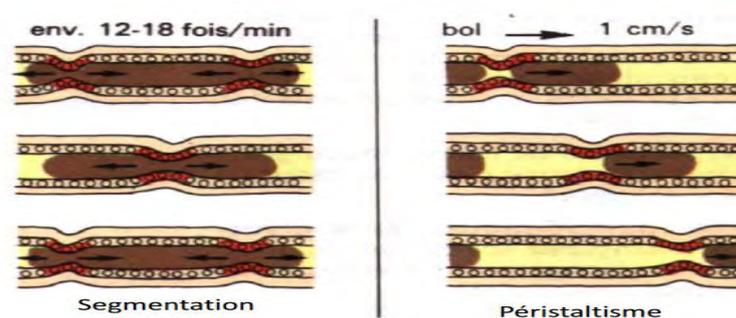


Figure 4 : Les mouvements de contractions intestinales

1.3.2.2 La motricité intestinale colique

Le côlon est impliqué dans une activité de brassage des aliments mais aussi propulsive. Sa motricité diffère selon le moment de la journée et les prises alimentaires:

- A jeun : l'activité motrice est aléatoire, il y a des périodes de silence et des bouffées de contractions segmentaires non propulsives.
- En post prandial : la motricité augmente, il y a à la fois un phénomène de segmentation mais aussi de péristaltisme qui est responsable du réflexe de défécation post prandiale.
- Nyctémère: la motricité est mise au repos au cours de la nuit. Vers 5h du matin, il y a un pic d'activité segmentaire et péristaltique. Durant la matinée et l'après-midi, on assiste à une activité segmentaire modérée [4].

2. La flore intestinale

2.1 Généralités et définition de la flore commensale

Tout individu est colonisé par un grand nombre de bactéries qui forment un écosystème et constituent la flore commensale (ou microbiote). Celle-ci se définit par l'ensemble des microorganismes normalement présents sur la peau et les muqueuses des sujets sains et n'entraînant pas de désordre pour l'hôte [5].

Les bactéries commensales survivent et se développent grâce aux produits du métabolisme des cellules humaines. Ce type de relation où deux espèces différentes vivent ensemble, sans que l'une nuise à l'autre, et où l'une des espèces se procure de la nourriture, une protection ou d'autres avantages, est appelé le commensalisme.

La flore commensale, très abondante et diversifiée, serait constituée de 10^{14} bactéries appartenant à 400 à 1000 espèces différentes et se répartissant tout au long du tube digestif de la cavité orale à l'anus. Elle représente un écosystème varié au sein duquel les microorganismes interagissent entre eux [5].

La flore intestinale se met en place dès la naissance et s'acquière en grande partie pendant les deux premières années de vie. Chaque individu héberge une flore très diverse qui lui est propre et qui constitue un ensemble dans lequel les aliments, les bactéries et l'hôte interagissent mutuellement de façon bénéfique. Cet état d'équilibre homéostatique est appelé eubiose [5].

2.2 Classification des bactéries

Une bactérie est un microorganisme unicellulaire dépourvu de noyau cellulaire, on parle d'organisme procaryote. Plusieurs critères permettent de classer ces microorganismes :

2.2.1 La morphologie microscopique

Les bactéries se répartissent en plusieurs groupes suivant leur forme (Figure 5) :

- Sphériques : ceux sont les coques ou cocci (Exemples : *Staphylococcus*, *streptococcus*)
- Allongées : il s'agit de bacilles (Exemple : *E. Coli*)
- Incurvées : ceux sont les vibrions (Exemple : *Vibrio cholerae*)
- Spiralées : on parle de spirilles (Exemple : *Treponema pallidum*, *Leptospira*) [6]

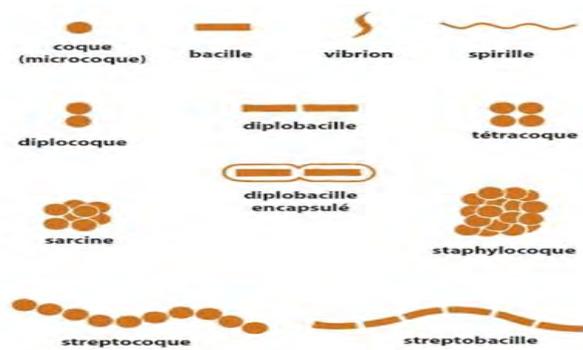


Figure 5 : Les différentes morphologies de bactéries

2.2.2 La coloration de Gram

La coloration de Gram est la technique la plus fréquemment utilisée pour identifier les bactéries. Elle permet de les classer en deux groupes : Gram positif (coloration violette de la paroi) et Gram négatif (coloration rose de la paroi) [6].

2.2.3 Le type respiratoire

Suivant le type de bactérie, le métabolisme diffère et leur croissance nécessite la présence ou l'absence d'oxygène. Ainsi, on définit quatre groupes (figure 6) [7] :

- 1 - Les bactéries **aérobies strictes** ne se développent qu'en présence d'oxygène. Leur source principale d'énergie est la respiration.
- 2- Les bactéries **microaérophiles** se développent mieux ou exclusivement lorsque la pression partielle en oxygène est inférieure à celle de l'air
- 3- Les bactéries **aéro-anaérobies** facultatives se développent avec ou sans oxygène (*Escherichia*, *Salmonella*, les streptocoques, les staphylocoques...). L'énergie provient de l'oxydation des substrats et de la voie fermentaire.
- 4- Les bactéries **anaérobies strictes** ne se développent qu'en absence d'oxygène. La totalité de l'énergie est produite par fermentation.

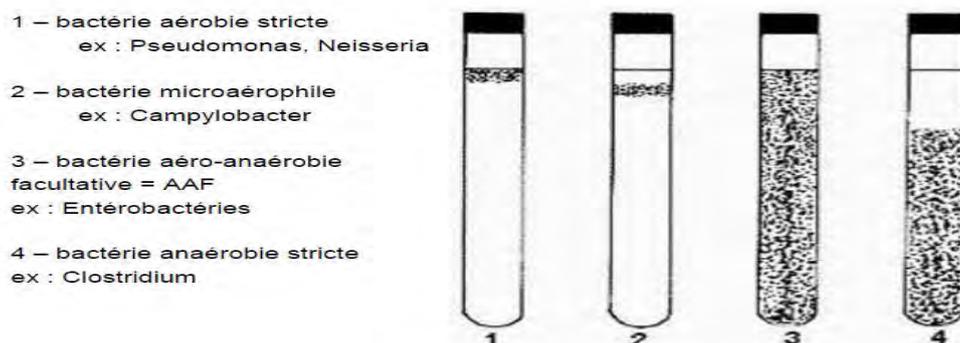


Figure 6 : Les différents types respiratoires des bactéries

2.2.4 La température de croissance

La température optimale de croissance correspond à la température à laquelle un type de bactérie croît le plus rapidement. Suivant celle-ci, on définit plusieurs groupes bactériens [7]:

- 1- Les bactéries **thermophiles** : température optimale de croissance $>45^{\circ}$.
- 2- Les bactéries **mésophiles** : température optimale de croissance comprise entre 15° et 45° (c'est le cas des bactéries pathogènes pour l'homme).
- 3- Les bactéries **psychrophiles** : température de croissance optimale $< 15^{\circ}$.

D'autres critères de classification existent comme par exemple la morphologie macroscopique des colonies bactériennes (taille, forme, couleur), la mobilité (*E. Coli*, *Salmonella*) ou l'immobilité (*L. acidophilus*), la présence de spores (à l'état frais ou après coloration), les besoins nutritionnels spécifiques, la capacité à utiliser certaines sources de carbone ou d'azote, etc. [7].

2.3 **Etablissement et profil de la flore intestinale**

2.3.1 Méthodes d'étude de la flore intestinale

Il y a quelques années, les connaissances concernant la flore intestinale ne reposaient que sur l'étude de la composition de la flore fécale. Mais cette technique s'est avéré être inadaptée puisqu'un certain nombre de bactéries n'était pas cultivable [8].

Actuellement, l'évolution des techniques moléculaires a permis une avancée considérable dans ce domaine. Ainsi, l'étude de la flore intestinale humaine se fait désormais par des techniques telle que la réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Cette dernière permet une étude plus fine de la composition du microbiote intestinal [8].

2.3.1.1 Méthode de culture

Depuis la découverte des premières bactéries, les méthodes d'étude se sont peu à peu développées et ont abouti à la mise en place de cultures *in vitro* et d'isolement en cultures pures des bactéries de la flore intestinale. Grâce aux travaux de Hungate et Freter au cours des années 1970, les conditions de culture en l'absence d'oxygène, autrement dit l'anaérobiose, sont alors bien maîtrisées. Cette avancée a permis à Moore et Holdeman d'isoler et de caractériser un grand nombre de bactéries dominantes de la flore fécale. En effet, ils sont les premiers à avoir réalisé, à partir d'échantillons fécaux, des cultures sur boîtes de Pétri en absence d'oxygène [9].

Les études portant sur de nombreux échantillons fécaux ont dès lors permis l'élaboration d'une composition globale des groupes bactériens présents dans la flore fécale humaine. Il s'agit principalement des groupes : *Bactéroïdes*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Fusobacterium* et *Clostridium*. Quant à la flore sous dominante, elle a en partie pu être étudiée grâce au développement de milieux sélectifs [10][11].

Cependant, même si les méthodes de culture ont permis l'isolement et l'identification des bactéries dont la niche écologique a pu être reproduite. Il reste difficile de caractériser la flore de façon complètement représentative étant donné qu'il est impossible de cultiver des bactéries dont les besoins nutritionnels sont complexes ou qui nécessitent des interactions avec d'autres organismes [8], [12].

2.3.1.2 Méthode moléculaire

A partir des années 1990, le développement de méthodes moléculaires a permis d'abandonner les étapes d'isolement et de culture des bactéries. Toutes ces méthodes sont basées sur l'étude du polymorphisme de la sous unité 16S de l'acide désoxyribonucléique ribosomique (ADNr) des bactéries de la flore fécale et ont conduit à la caractérisation des bactéries non cultivables qui étaient jusque-là inconnues.

Parmi elles, la PCR, pour Polymerase Chain Reaction, qui a été développée afin de permettre un suivi quantitatif des populations bactériennes de l'écosystème [13].

La PCR compétitive repose sur l'amplification spécifique par une ADN polymérase d'une séquence d'ADNr d'une espèce bactérienne à partir de l'ADN total d'un échantillon digestif, en présence, d'un ADN matrice compétiteur. C'est ainsi que les espèces bactériennes fibrolytiques que l'on verra dans le paragraphe consacré aux rôles de la flore, ont pu être quantifiées à partir d'échantillons digestifs [13].

La PCR en temps réel permet l'amplification de l'ADNr grâce à deux amorces spécifiques d'une espèce bactérienne situées de part et d'autre. De cette façon, on pourra établir une relation entre la quantité d'ADN amplifiée et la matrice de départ et ainsi aboutir à une quantification d'une souche donnée [7].

2.3.2 Les différents types de flores intestinales

Le microbiote intestinal est formé de deux types de flores : une flore résidente et une flore de transit.

2.3.2.1 La flore résidente

La flore résidente, aussi appelée flore autochtone, correspond à l'ensemble des bactéries présentes de façon permanente au sein du tube digestif, de la mise en place du microbiote jusqu'à sa disparition [7]. Cette flore, caractéristique de chaque individu, est capable de coloniser des sites spécifiques et de s'y multiplier.

La flore résidente est elle-même divisée en deux sous-types : flore dominante et flore sous-dominante [8].

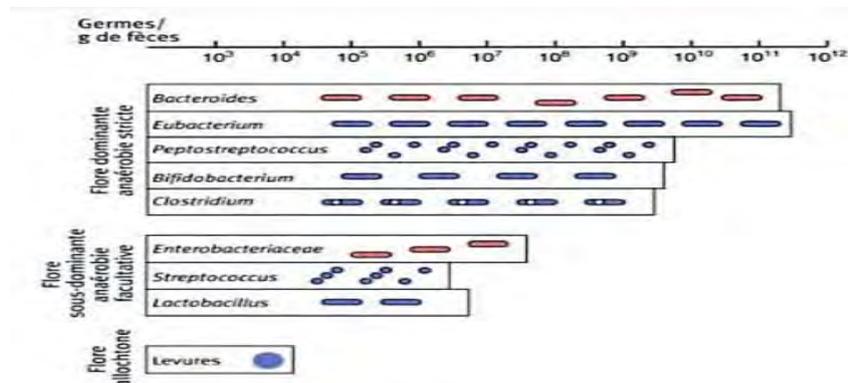


Figure 7 : Schéma de la composition de la flore fécale cultivable

□ Flore dominante

On considère les bactéries dominantes comme celles ayant une proportion supérieure ou égale à 1% des bactéries totales. C'est-à-dire que pour une flore fécale totale composée de 10^{10} à 10^{11} bactéries par gramme, la flore dominante comprendra les bactéries présentes à un taux de 10^8 et plus. Les bactéries qui composent la flore dominante jouent un rôle clé dans les fonctionnalités du microbiote intestinal et sont essentiellement de type anaérobie stricte [14].

Chaque individu possède une diversité d'espèces bactériennes dominantes qui lui est propre. Toutefois, l'analyse en taxa de la composition de la flore fécale a permis de mettre en évidence trois phylas (embranchements) récurrents chez tous les individus [8], [15]:

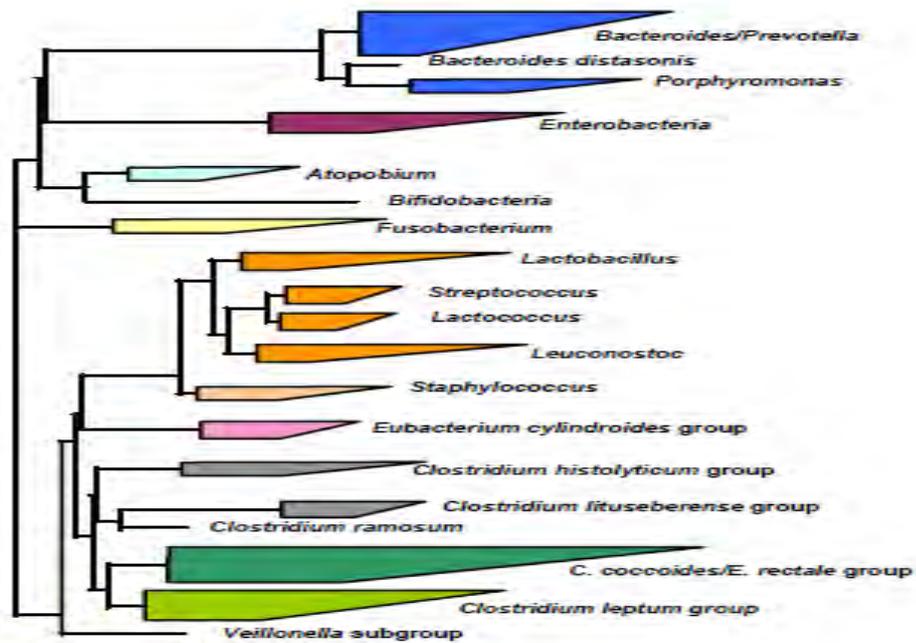


Figure 8 : Arbre phylogénétique présentant les groupes bactériens principaux ayant des représentants dans la microflore fécale dominante de l'homme adulte en bonne santé (Rapport Afssa 2005)

- Le Phylum des Firmicutes

Ce phylum est formé de deux groupes bactériens largement représentés au sein de la flore dominante : le premier est le groupe des « Eubacterium rectale - Clostridium coccoides », il s'agit du groupe majoritaire avec un taux moyen de 14 à 31% des bactéries totales. Il regroupe les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, et *Butyrovibrio*.

Le second groupe est « Clostridium leptum » représenté par les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus* et *R. flavefaciens*. Ce groupe occupe aussi une place importante avec en moyenne un taux de 16 à 22% [15].

- Le phylum des Bacteroidetes

Ce phylum, présent à un taux moyen de 9 à 42%, rassemble les genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Porphyromonas*.

- Le phylum des Actinobactéria

Ce phylum est le moins représenté et regroupe les bifidobactéries (0,7 à 10%) et les bactéries du groupe des Collinsella-Atopobium (0,3 à 3,7 %).

Nous pouvons seulement établir des phyla principaux mais la caractérisation des espèces majoritaires n'est pas envisageable puisqu'elles sont principalement sujet-spécifiques [15].

□ La flore sous-dominante

Elle représente un taux de 10^6 à 10^8 ufc/g de fécès et se compose de bactéries aéro-anaérobies facultatives, notamment de la famille des Entérobacteriaceae et des genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus* [8].

En comparaison avec la flore dominante, la flore sous-dominante est moins stable et donc plus sujette à des modifications des espèces bactériennes [16].

2.3.2.2 La flore de transit

La flore de transit ou de passage, également surnommée flore allochtone, est constituée de bactéries à pouvoir d'implantation transitoire. De ce fait, elles sont incapables de coloniser le milieu de vie, autrement dit le biotope, de façon définitive. En effet, on ne les retrouve dans le tube digestif que pendant un temps très court. Les bactéries concernées sont essentiellement celles en transit avec l'alimentation et l'eau de boisson. Les bactéries allochtones sont rencontrées en faible nombre et n'exercent pas de rôles dans l'écosystème mais peuvent moduler l'activité des espèces autochtones voire même déséquilibrer la santé de l'hôte si elles sont pathogènes [7].

2.3.3 Composition et répartition de la flore intestinale

Le développement des techniques de biologie moléculaire a permis une meilleure compréhension du microbiote intestinal. Il faut cependant nuancer ce propos, car malgré tout, il existe des facteurs limitants à son analyse.

En effet, la culture reste indispensable si l'on veut obtenir la caractérisation la plus exhaustive du microbiote. D'autre part, ces techniques ne donnent que le reflet des groupes dominants de la flore. La connaissance du microbiote a donc bien évolué mais reste tout de même incomplète [14].

Comme nous l'avons vu précédemment, la flore bactérienne de l'Homme est constituée de 400 à 1000 espèces de bactéries différentes. La totalité du microbiote représenterait 10^{14} cellules procaryotes pour un individu, alors que ce dernier n'est composé « que » de 10^{13} cellules eucaryotes [14].

La majorité de la flore bactérienne colonise l'intestin, et plus particulièrement le côlon, qui compte 10^{12} micro-organismes /g de contenu [5]. Cet ensemble bactérien correspond à 2kg de notre poids et à 40% de la masse fécale [14].

Les mêmes groupes taxonomiques sont présents tout au long du tube digestif mais à des taux différents selon la localisation. En effet, la composition varie longitudinalement le long de l'intestin

mais aussi transversalement entre muqueuse et lumière intestinale. Les bactéries vivant au sein de la muqueuse jouent un rôle de protection puisqu'elles limitent, par phénomène de compétitivité, l'accessibilité de la paroi intestinale aux bactéries pathogènes (*E.Coli*, *Salmonella etc.*) [14].

Comme nous l'avons vu, on retrouve essentiellement six phyla bactériens : ***Firmicutes***, ***Bactéroïdes***, ***Actinobactéria***, ***Proteobacteria***, ***Fusobacteria***, et ***TM7***.

Au fur et à mesure que l'on progresse dans l'intestin grêle, le taux d'oxygène et la concentration en sels biliaires diminuent, contrairement au taux de bactéries qui augmente.

On passe ainsi de 10^4 bactéries/g de contenu dans le duodénum à 10^8 dans l'iléon [7].

La flore de la partie proximale de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum) a une composition proche de celle de l'estomac avec une prédominance de bactéries aérobies-anaérobies facultatives. Ce segment intestinal est pauvre en bactéries, sûrement à cause du péristaltisme intestinal très actif à ce niveau, ce qui empêche le maintien des microorganismes.

On retrouve majoritairement le Genre *Streptococcus* (*Streptococcus mitis*), mais également des clostridiales, des lactobacilles et des entérocoques appartenant à la flore de transit [7].

La muqueuse duodénojéjunale est aussi colonisée par des Gammaprotéobactéries (*Haemophilus*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Escherichia*, *Klebsiella*) et quelques *bactéroïdetes* des genres *Prevotella* et *Bacteroides* [14].

Au fur et à mesure que l'on progresse vers l'extrémité distale de l'intestin grêle, le microbiote devient plus abondant et diversifié. La flore de l'iléon est donc distincte de la partie proximale puisqu'elle est bien plus riche quantitativement et qualitativement. D'autre part, elle présente une prédominance de bactéries anaérobies strictes. Ainsi, elle se rapproche de la composition de la flore du côlon.

Le microbiote de l'iléon est dominée par les *bactéroïdetes* du genre *Bacteroides* et les Clostridiales du groupe *Clostridium coccoides-Eubacterium rectale*. On trouve aussi d'autres types de Clostridiales, des bifidobactéries, des lactobacilles, des entérocoques et des entérobactéries [14].

Enfin, le côlon est la zone la plus riche en bactéries, essentiellement anaérobies. La flore du côlon est une flore résidente composée des phyla principaux vus précédemment (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobactéries*) mais aussi d'Entérobactéries (*Escherichia Coli*) qui sont universellement présentes au sein de la flore colique [5].

2.4 Mise en place de la flore intestinale chez le nouveau-né

Dès la naissance, la formation de l'écosystème débute. Le système digestif du nouveau-né, jusqu'à stérile, est alors colonisé par des bactéries par le biais de l'exposition aux micro-organismes [17] [18].

Immédiatement après la naissance, on retrouve dans le tube digestif du nouveau-né : des entérobactéries (*Escherichia Coli*), des entérocoques, et des Streptocoques. Le deuxième jour, quelques lactobacilles s'installent également [19].

De par leur activité anaérobie facultative, elles vont rendre en 48h l'environnement plus favorable à la colonisation par les bactéries anaérobies strictes telles que les Bifidobactéries (*B. infantis*, *B. adolescentis* etc.), les Bacteroidetes (*B. fragilis*) et les Clostridiales (*C. perfringens*) qui s'installent à leur tour et se multiplient deux à trois jours après la naissance. A distance de la naissance viennent s'implanter les *Eubactérium*, *Veillonella*, *Ruminococcus*, et *Faecalibacterium* [19].

Le mode d'accouchement, l'environnement maternel, le mode d'alimentation de la mère et du nouveau-né (allaitement ou lait artificiel), l'âge gestationnel ainsi que l'antibiothérapie sont autant de facteurs exogènes pouvant influencer le développement du microbiote [19].

- **Le mode d'accouchement**

Il module significativement la formation de la microflore digestive du nouveau-né [20]. Une naissance par césarienne induit une contamination mère-enfant moins importante et une exposition accrue aux micro-organismes de l'environnement extérieur comparé à une naissance par voie naturelle [19].

- **Hospitalisation des nouveau-nés après l'accouchement**

Chez les nouveau-nés hospitalisés, on observe une colonisation plus fréquente de certaines espèces (*Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *E. Coli*), une présence plus importante de *Clostridium perfringens* et une installation plus tardive des bifidobactéries [7].

- **Mode de vie et alimentation**

Des études ont mis en évidence des différences de composition de flore entre individus de pays différents [21], le mode de vie joue donc probablement un rôle dans la composition du microbiote.

L'influence de l'alimentation a largement été étudiée chez les nourrissons. Certaines études ont permis de mettre en évidence des variations significatives du microbiote entre les nouveau-nés alimentés au lait maternel et ceux nourris au lait maternisé. En comparaison avec les nourrissons

ayant été nourris au lait artificiel, ceux ayant bénéficié d'un allaitement maternel présentent une flore moins diversifiée ainsi qu'une colonisation dominante par le genre *Bifidobacterium*. Cependant, l'implantation des entérobactéries (*Clostridium* et *Bactéroïdes*) semble moins rapide ou moins importante [22].

Néanmoins, la mise en place de l'alimentation solide conduit à un rapprochement du profil de flore des nouveau-nés, qu'ils aient été nourris au lait maternel ou artificiel [22] [19].

Les bactéries s'installent ainsi durant les premières semaines de vie du nourrisson et c'est vers deux semaines que la composition se stabilise [18].

La flore va ensuite continuer à évoluer au cours du changement de régime de l'enfant et va acquérir, lors de la mise en place de l'alimentation solide, une composition proche de la flore adulte. Au fur et à mesure de l'exposition aux bactéries, la flore digestive du nourrisson devient ainsi de plus en plus abondante et diversifiée, et c'est vers l'âge de deux ans qu'elle est considérée comme équivalente à la flore digestive d'un adulte. Sous l'influence de divers facteurs que l'on verra un peu plus loin, la flore évolue ensuite durant toute la vie puisqu'elle n'est jamais figée au cours du temps [19].

2.5 Rôles de la flore intestinale

La flore constitue une composante active de la physiologie intestinale avec des fonctions métaboliques, de barrière et de stimulation du système immunitaire intestinal.

2.5.1 Les fonctions métaboliques de la flore

Un des rôles de la flore est de transformer les éléments non digestibles de l'alimentation en nutriments absorbables par l'Homme.

- **Métabolisme des glucides**

Les bactéries du microbiote vont permettre la transformation des glucides en monomères glucidiques assimilables (figure 9). Ce métabolisme s'accompagne de la formation d'Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC), mais aussi de gaz (CO_2 et H_2). Le dioxyde de carbone formé sera en partie absorbé par l'intestin et en partie utilisé par le microbiote [8].

Les AGCC résultant de la transformation des glucides vont agir à différents niveaux. Au niveau des cellules épithéliales coliques, le butyrate constitue le moteur énergétique pour la prolifération cellulaire, il permet aussi la régulation et l'expression génique.

Les AGCC sont aussi impliqués dans le métabolisme général. Pour exemple, l'acétate est métabolisé dans les tissus périphériques (cerveau, cœur, muscles), quant au propionate, il régule la gluconéogenèse hépatique [8].

Plusieurs facteurs vont influencer le métabolisme des glucides au niveau du côlon :

- Le substrat : la taille, la forme, la composition chimique, la solubilité à pH 7, etc.
- L'hôte : le temps de transit intestinal.
- Les microorganismes : les espèces présentes, la régulation de la synthèse des enzymes hydrolytiques, la régulation du transport dans la cellule, etc.
- Le site colique : côlon proximal ou distal [8].

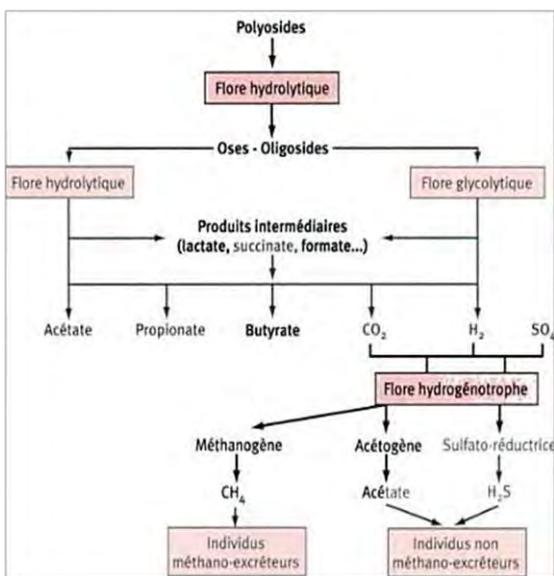


Figure 9 : Métabolisme des glucides

Genre bactérien	Polyosides utilisés
Bactéroïdes	Xylane, arabinogalactane, amidon, pectine, cellulose, guar, laminarane, sulfate de chondroïtine, héparine, mucines
Ruminococcus	Cellulose, xylane, guar, mucines
Enterococcus	Cellulose, xylane
Bifidobacterium	Xylane, arabinogalactane, amidon, pectine, guar, mucines
Eubacterium	Amidon, pectine
Clostridium	Amidon, pectine

Tableau 2 : Polyosides utilisés par les genres bactériens du côlon humain

- Métabolisme des protéines

La flore participe aussi au métabolisme des protéines et donc à la formation de monomères protéiques (figure 10). Cette dernière s'accompagne de la synthèse d'autres métabolites : des AGCC, des acides gras ramifiés et des métabolites toxiques pour l'hôte (dérivés phénoliques et indoliques, polyamines, amines, ammoniac). Ces derniers seront détoxifiés au niveau du foie et éliminés via l'urine.

L'ammoniaque, résultant de la désamination des acides aminés, traverse la muqueuse colique et est transportée vers le foie pour être transformée en urée et éliminée via les urines.

Les amines, produits majeurs du métabolisme, sont quant à elles rapidement absorbées et oxydées pour être ensuite éliminées dans les urines [8].

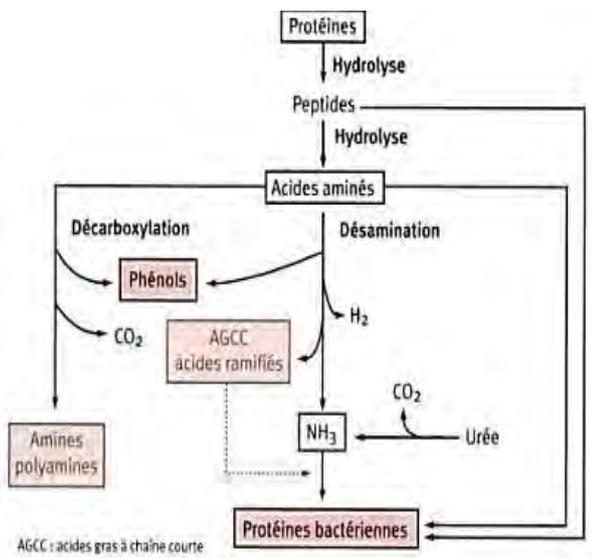


Figure 10 : Métabolisme des protéines

Activités	Espèces bactériennes
Protéases	<i>Bacteroides ovatus</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. thelataomicron</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>Prevotella ruminicola</i> , <i>S. faecalis</i>
Utilisation des acides aminés	<i>Peptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Acidaminococcus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i>
Production de NH3	<i>B. ovatus</i> , <i>B. vulgatus</i> , <i>B. fragilis</i> , <i>B. distasonis</i> , <i>P. ruminicola</i> , <i>Fusobacterium prausnitzii</i> , <i>E. Coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Streptococcus faecium</i> , <i>S. faecalis</i>

Tableau 3 : Espèces bactériennes et métabolisme des protéines

- Métabolisme des stérols

La flore permet également de métaboliser le cholestérol, les acides biliaires ainsi que les hormones stéroïdiennes.

Le cholestérol est alors transformé en coprostanol, composé non absorbé par l'intestin et éliminé dans les fèces.

A côté de cela, une faible proportion des sels biliaires est métabolisée par le microbiote en acides biliaires secondaires, ces composés sont ensuite éliminés via les fèces.

Les hormones stéroïdiennes vont aussi être métabolisées par le microbiote intestinal.

Ce processus fait intervenir les phénomènes de déconjugaisons, déshydroxylations, clivages de la chaîne latérale, saturations de doubles liaisons, oxydations et épimérisations de groupements hydroxyle [23].

- Synthèse de vitamines

Les constituants du microbiote intestinal jouent vraisemblablement un rôle fondamental dans la synthèse de vitamines du groupe B et de la vitamine K, cette dernière étant indispensable à la formation des facteurs de la coagulation par le foie. Les mécanismes de synthèse des vitamines par la flore restent à ce jour non élucidés [1].

2.5.2 Les fonctions de défense du microbiote

2.5.2.1 Actions sur la muqueuse digestive

Les constituants du microbiote exercent différentes actions à ce niveau. La première est une action trophique sur les tissus de l'hôte, notamment grâce aux AGCC issus du métabolisme des glucides et des protéines.

La flore, de par la modulation de l'expression génique des cellules de l'hôte, stimule également la prolifération des entérocytes, l'absorption et le métabolisme des nutriments, la captation des ions (Fe^{++} , Mg^{++} , Ca^{++}) et améliore la fonction de barrière de l'épithélium. Les mécanismes assurant cette fonction de défense sont de plusieurs ordres [24] :

D'une part, les bactéries commensales empêchent l'implantation de bactéries pathogènes par un phénomène de compétition vis-à-vis des sites épithéliaux et des nutriments.

D'autre part, la flore endogène stimule la production par les cellules épithéliales d'un grand nombre de peptides antimicrobiens impliqués dans la défense contre les agents pathogènes.

Le microbiote est également capable d'induire la sécrétion d'Immunoglobulines A (Ig A) sécrétoires et donc de stimuler à ce niveau la réponse immunitaire [24].

Enfin, les bactéries endogènes ont la propriété de renforcer les jonctions serrées entre cellules épithéliales, ce qui accroît l'étanchéité de l'épithélium et diminue sa perméabilité aux agents pathogènes (Figure 11) [24].

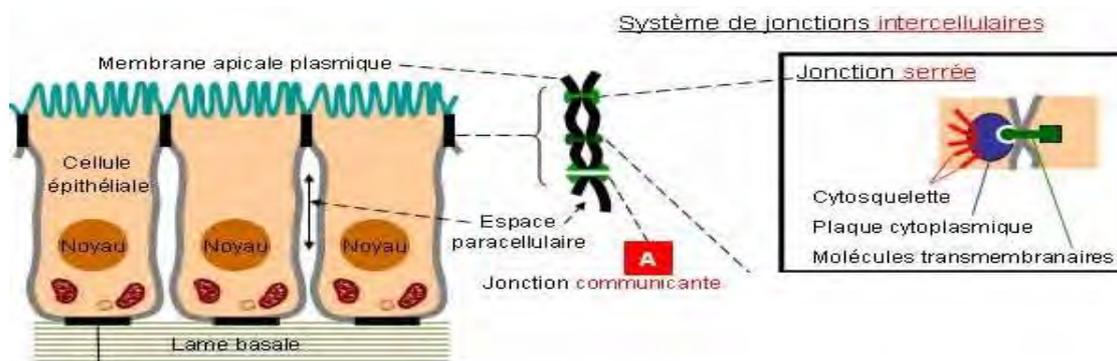


Figure 11 : Schéma d'une jonction serrée de l'épithélium intestinal

L'importance de la flore endogène au niveau de la muqueuse digestive a aussi été mise en évidence chez l'animal. Chez les animaux n'ayant pas de flore (animaux axéniques), une maturation incomplète du système digestif et une moindre différenciation des cellules sécrétrices de mucus a été constaté. La mise en contact avec diverses bactéries a permis de mettre en évidence une activation des gènes codant pour des composants du mucus et participant à la fonction de défense de l'épithélium [25].

La flore favorise aussi le renouvellement de l'épithélium intestinal, en effet, chez l'animal dépourvu de flore, les cellules de l'épithélium intestinal présentent une prolifération réduite et une durée de cycle cellulaire augmentée [26].

Le microbiote a également la capacité de stimuler l'angiogenèse (ou processus de croissance de nouveaux vaisseaux) et donc la vascularisation des villosités intestinales.

Enfin, la flore joue un rôle au niveau de la couche profonde puisqu'elle est impliquée dans la régulation de la motilité digestive, soit par action directe sur les myocytes soit via le système nerveux entérique [27].

2.5.2.2 Un rôle primordial dans la protection et l'immunité

Le microbiote est à l'avant-garde de la défense immunitaire visant à éliminer les microorganismes pathogènes. En effet, il participe à la fonction de barrière par divers mécanismes :

- Phénomène de compétition
- Synthèse de substances antimicrobiennes
- Modification des conditions physico-chimiques du milieu, et donc limitation de la survie d'autres micro-organismes
- Régulation de la composition du mucus en mucines

La flore est capable de stimuler la différenciation des cellules caliciformes (cellules sécrétrices de mucus) et de moduler leurs niveaux de synthèse et de sécrétion. Les mucines participent à la création d'une barrière physique entre l'épithélium et les bactéries, elles vont piéger les microorganismes grâce à leur texture visqueuse.

D'autre part, le mucus possède une activité antimicrobienne grâce à des molécules sécrétées par les cellules de la muqueuse : les cellules de Paneth (au niveau de la muqueuse intestinale). L'exocytose des granules sécrétoires de ces cellules est d'ailleurs stimulée par la flore [12].

- Production d'autres substances bactéricides

Cette activité a été observée au cours de diverses études [25], [28]–[30]. La flore stimulerait la production d'autres substances bactéricides parmi lesquelles l'angiogénine Ang4, la lectine Reg3 γ , la PLA2 sécrétoire.

- Maintien de l'intégrité de la couche de cellules épithéliales recouvrant la muqueuse

La flore régule la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales et exerce une action trophique en leur fournissant les AGCC.

- Stimulation des mécanismes de réparation en cas de lésions des cellules épithéliales
- Participation au développement du GALT

Le système immunitaire périphérique comporte des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, dans le cas de l'intestin, il est appelé GALT. Ce dernier est formé de plaques de Peyer, de follicules lymphoïdes et de lymphocytes disséminés présents dans la *lamina propria*. Des études menées chez les animaux axéniques ont révélé une réduction des composants du GALT (plaques de Peyer plus petites, réduction du nombre de cellules dans la *lamina propria*) et du taux d'immunoglobulines, une rate et des ganglions lymphatiques non structurés. Chez ces animaux, une reconstitution avec la flore bactérienne a permis de restaurer les éléments perturbés [31]–[37]. On en a ainsi déduit l'implication de la flore dans la formation du GALT [12].

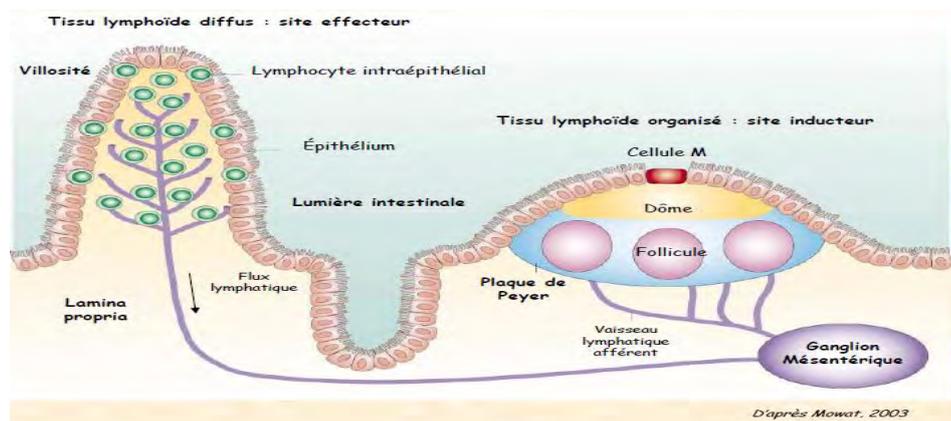


Figure 12 : Schéma du GALT

2.6 Eubiose et dysbiose

2.6.1 Définitions

En règle générale, le microbiote intestinal est relativement stable en termes de composition qualitative et quantitative des bactéries qui le composent. Cet état d'équilibre est qualifié d'eubiose.

Néanmoins, un certain nombre de facteurs peut perturber cette homéostasie et conduire à une situation de déséquilibre propice au développement de pathologies. On parle alors de dysbiose.

En effet, le microbiote peut varier sous l'influence de facteurs génétiques, alimentaires, physico-chimiques ou encore médicamenteux (antibiotiques).

2.6.2 Facteurs impliqués dans l'eubiose et la dysbiose

2.6.2.1 Les sécrétions digestives

L'acidité gastrique constitue une barrière à l'implantation de bactéries pathogènes au niveau du système digestif. De ce fait, en cas d'achlorhydrie ou de réduction de l'acidité de l'estomac (notamment chez les patients traités par anti-sécrétoires), le risque d'infections gastriques et intestinales est accru puisque la colonisation par des bactéries pathogènes (telle que *Helicobacter Pylori...*) devient alors possible [7].

D'autres sécrétions digestives ont également un rôle de défense, parmi elles, les acides biliaires, le mucus et les défensines. Ainsi, seules les bactéries ayant une capacité de métabolisation des acides biliaires pourront coloniser le milieu. Quant au mucus, il renferme différentes substances antimicrobiennes (lysozyme, lactoferrine, lactoperoxydase ...). Sa composition peut être modulée par la flore intestinale qui peut le dégrader ou agir sur sa synthèse [7]. Enfin, les défensines, sécrétées par les cellules de Paneth, ont la propriété de détruire la membrane bactérienne d'un certain nombre de bactéries dont *Escherichia Coli*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes* [12], [38].

2.6.2.2 Les facteurs physico-chimiques

□ Le pH

Les activités de fermentation de la flore endogène peuvent conduire à des variations de pH au sein du tube digestif et donc influencer la stabilité des bactéries. Pour exemple, une production excessive de lactates due à une ingestion accrue en oligosides entraîne une diminution importante du pH colique. Dans cette situation, les écosystèmes digestifs se retrouvent très nettement perturbés et le risque d'installation de bactéries pathogènes est alors accru [39].

Une importante différence de pH existe d'ailleurs entre côlon proximal (5,4-5,9) et côlon distal (6,6-6,9), ce qui est favorable à l'implantation de certaines espèces bactériennes et défavorable à la survie d'autres bactéries [7].

□ Le potentiel rédox

Le potentiel rédox est primordial dans le développement et la stabilité de la flore intestinale. En effet, la majorité des bactéries de la flore intestinale endogène sont anaérobies strictes. La présence d'oxygène au sein du tube digestif peut de ce fait conduire à la disparition des bactéries commensales mais aussi à la colonisation par des bactéries pathogènes qui trouvent alors un milieu oxydé favorable à leur développement [7].

2.6.2.3 Les facteurs alimentaires

De par son apport en nutriments et en énergie, l'alimentation joue un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre des populations bactériennes intestinales. L'importante variété de substrats présents dans l'alimentation est à l'origine du maintien de la grande diversité de bactéries de la flore intestinale. L'alimentation peut aussi agir sur le pH, ainsi, les perturbations du régime alimentaire d'un individu peuvent perturber l'équilibre de l'écosystème digestif et conduire à des modifications de la composition de la flore bactérienne[5].

D'autre part, comme nous l'avons vu précédemment, la composition de la flore varie essentiellement lors de la modification de l'alimentation chez les nourrissons, ce qui montre une fois de plus le rôle essentiel de l'alimentation dans la composition du microbiote intestinal. Cette affirmation est aussi renforcée par un certain nombre d'études comparatives. Ces dernières ont mis en évidence des différences dans la composition de la flore des végétariens et des personnes suivant un régime sans gluten par rapport au reste de la population [40] [41]. Il en est de même concernant la flore des personnes obèses en comparaison avec le microbiote des personnes à Indice de Masse Corporelle (IMC) normal [42] [43].

2.6.2.4 Les facteurs médicamenteux et pathologiques

Le rôle des antibiotiques est par définition de détruire les bactéries, ce qui impacte forcément sur la composition du microbiote. Les bactéries sensibles constituant la flore sont donc détruites, ce qui conduit à une dysbiose. Ce déséquilibre de la flore va dépendre du spectre de l'antibiotique utilisé et de la durée du traitement. La conséquence primordiale d'un tel déséquilibre induit par ces traitements est la diarrhée induite par les antibiotiques. C'est en général une diarrhée osmotique (par diminution de la digestion intestinale par les bactéries) ou une diarrhée infectieuse (par diminution

de la fonction de barrière de la flore). Les micro-organismes de la flore les plus impliqués dans ce phénomène sont nombreux (Entérobactéries, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Candida albicans* etc.) mais le plus dangereux reste *Clostridium difficile* avec le risque de développer une colite pseudo membraneuse.

Enfin, certaines pathologies peuvent perturber l'équilibre et la composition du microbiote. L'obésité, les cancers colorectaux, les maladies atopiques, les troubles fonctionnels intestinaux, les Maladies Inflammatoire Chroniques Intestinales (MICI) peuvent entraîner une dysbiose qui peut être à la fois une cause et une conséquence de la pathologie intestinale [5].

2.6.2.5 L'âge

Aux âges extrêmes de la vie, on observe des différences dans la composition de la flore intestinale. En effet, le nourrisson acquiert peu à peu son microbiote et ce n'est qu'à l'âge de deux ans que l'équilibre microbien est atteint. D'autre part, chez la personne âgée, on observe des perturbations physiologiques (baisse des sécrétions digestives, ralentissement transit, etc.) mais aussi un changement brutal de l'alimentation du fait du vieillissement de l'appareil digestif et olfactif et de troubles de la déglutition. Pour toutes ces raisons, la composition du microbiote intestinal est alors perturbée, on retrouve principalement une diminution des bifidobactéries, une augmentation des bactéries anaérobies facultatives (entérobactéries) ainsi qu'une variation du nombre de Clostridiales et de Bacteroidetes [5].

3. Une pathologie digestive : les troubles fonctionnels intestinaux

Les Troubles Fonctionnels Intestinaux (TFI) sont une maladie ancienne que l'on connaît sous le nom de « côlon irritable », « colopathie fonctionnelle », « côlon instable », ou encore « colite » (dénomination impropre puisqu'il ne s'agit pas d'une pathologie inflammatoire, ce qui peut porter à confusion). Les TFI engendrent des coûts considérables à l'assurance maladie et constituent donc un réel problème de santé public qui mérite qu'on s'y intéresse de plus près.

3.1 Epidémiologie

Dans le domaine gastroentérologique, les TFI sont fréquents, ils touchent en moyenne 20% de la population générale et constituent 10 à 15% des consultations chez un médecin généraliste. Par ailleurs, ils représentent plus d'une consultation sur trois chez un médecin spécialiste.

La prédominance féminine est bien marquée avec un sex-ratio de 2:1 [44].

Le diagnostic de TFI est établi autour de 30-40 ans mais la survenue des symptômes est bien plus précoce. On retrouve en effet cette notion de colopathie fonctionnelle dès l'enfance, avec un enfant se plaignant régulièrement de maux de ventre [44].

3.2 Physiopathologie

Les troubles de la motricité et les troubles de la sensibilité viscérale ont longtemps été mentionnés pour expliquer cette maladie mais aujourd'hui, avec l'évolution de la recherche, on a constaté que d'autres mécanismes et facteurs seraient également mis en jeu. Parmi eux, un état inflammatoire intestinal, des facteurs microbiens (modifications de la flore bactérienne intestinale) et alimentaires, mais également des facteurs psychologiques. Les TFI sont donc d'origine multifactorielle [45].

3.2.1 Troubles de la motricité digestive

Les troubles de la motricité ont été le premier argument expliquant les symptômes des TFI.

Le stress est le facteur déclenchant, il active considérablement la motricité digestive basale. En effet, que ce soit chez l'individu sain ou le sujet atteint de TFI, la motricité est trois à quatre fois plus importante sous l'action du stress [46], [47]. Il ne s'agit donc pas d'un mécanisme propre aux individus atteints de TFI, mais chez ces derniers, ce phénomène est exagéré et son seuil d'apparition est plus bas que pour un individu non atteint de TFI [48].

D'un point de vue expérimental, des études menées chez l'animal ont permis de mettre en évidence la relation entre stress et motricité intestinale [49]–[51].

Le neuromédiateur impliqué est le Corticotropin Releasing Factor (CRF). Une fois sécrété par l'hypothalamus, le CRF stimule la production d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) par l'hypophyse et de glucocorticoïdes par les glandes surrénales. Ainsi, en se fixant sur ses récepteurs, le CRF va induire une suractivation de la motricité intestinale [52], [53].

3.2.1.1 Troubles moteurs grêliques

Les anomalies motrices ont été essentiellement décrites au niveau de l'intestin grêle[54]. Elles concernent à la fois la motricité inter-digestive et post-prandiale et sont surtout présentes chez les patients atteints de TFI à prédominance diarrhéique [45].

Ces troubles moteurs grêliques sont soumis à l'instar des autres troubles intestinaux à des facteurs déclenchants tels que l'alimentation et le stress.

Chez un individu sain, la motricité interdigestive est représentée par la succession cyclique de complexes moteurs migrants dont la partie la mieux identifiée est la phase III (train d'ondes

régulières qui se propage le long du grêle en propulsant le contenu luminal sur une grande distance) [45].

Chez les patients présentant des TFI avec diarrhée, on observe une fréquence augmentée de CMM de phase III. Comme nous l'avons vu (partie 1.3.2.1), il s'agit de courtes salves de contractions rythmiques toutes les minutes disparaissant la nuit (figure 13). En cas de TFI, on retrouve aussi des contractions iléales de grande amplitude (figure 14) [44].

Ces deux types de contractions sont contemporains de crampes abdominales ou d'inconfort abdominal dans plus de la moitié des cas [45]

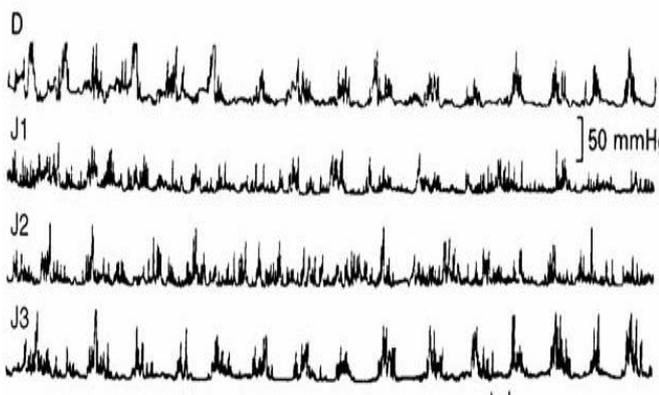


Figure 13 : Exemple de "rythme minute" au cours duquel une concordance entre douleur abdominale et trouble moteur a pu être démontrée

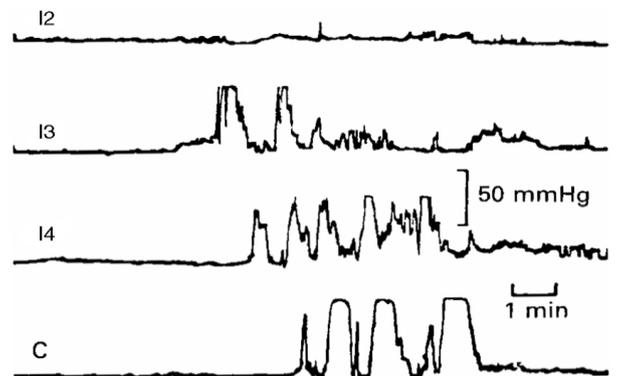


Figure 14 : Enregistrement moteur de l'iléon terminal (I2-I4) montrant des contractions iléales de grande amplitude associées à la survenue de crampes abdominales. Les contractions sont secondairement propagées dans le cæcum

3.2.1.2 Troubles moteurs coliques

Les troubles moteurs coliques sont moins marqués que les troubles moteurs grêliques. Aucune perturbation de la motricité basale n'a pu être clairement observée. Les anomalies sont surtout visibles en post-prandial. En comparaison avec un groupe témoin, les malades avec TFI ont une réponse motrice rectosigmoïdienne à l'alimentation plus nette et/ou plus prolongée. Ce phénomène est lui aussi plus marqué chez les patients avec TFI à prédominance diarrhéique. Paradoxalement, d'autres patients peuvent présenter une réponse motrice moins marquée [45] [55].

Ces perturbations motrices coliques sont à l'origine d'un dysfonctionnement du transit des gaz, ce qui explique la sensation d'inconfort et de distension abdominale fréquemment ressentie par ces patients [45].

3.2.2 Troubles de la sensibilité : Hypersensibilité viscérale

L'hypersensibilité viscérale joue un rôle essentiel dans l'origine de la douleur puisqu'elle serait présente chez près de 60% des patients, essentiellement les patients avec diarrhée.

Plus de 90% des patients à TFI avec diarrhée sont hypersensibles alors que seuls 52% des patients présentant des TFI avec constipation le sont [44]. Cette théorie d'hypersensibilité viscérale a été avancée en 1973 par la démonstration que la distension rectale avec un ballonnet déclenchait une douleur chez 55 % des patients souffrant de TFI contre uniquement 6 % des sujets contrôles [45].

L'origine de cette hypersensibilité reste mal connue mais plusieurs mécanismes sont envisagés[45] :

□ Mécanisme périphérique

Le mécanisme périphérique consiste en l'abaissement du seuil de sensibilité des neurones afférents primaires de la paroi digestive par le biais de médiateurs libérés par les mastocytes mais aussi par la mise en jeu de récepteurs nociceptifs pariétaux normalement silencieux [45].

□ Hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle

L'hypersensibilité résulte également de l'amplification des messages sensitifs digestifs. De ce fait, les influx sensitifs d'intensité normale sont perçus de façon consciente contrairement à des conditions normales où ces informations nerveuses sont intégrées à un niveau sous-cortical.

□ Trouble de l'intégration des influx sensitifs digestifs

Lors d'un stimulus digestif, les patients avec TFI activent de façon plus importante que les individus sains la région cingulaire antérieure du cerveau. Cette dernière est impliquée dans l'intégration de nos émotions et sera ainsi beaucoup plus activée chez un patient avec TFI lors d'une stimulation colique ou d'une anticipation de la survenue de cette sensation douloureuse. Ce phénomène est davantage marqué chez les femmes, ce qui peut expliquer le sex ratio femmes/hommes [45].

3.2.3 Infection

Il a été mis en évidence que parmi les patients ayant présenté une gastroentérite aiguë, près de 30% auraient développé à distance des TFI. On sait aujourd'hui que deux TFI sur dix seraient post-infectieux [56].

Le tableau symptomatique est dominé dans ce cas-là par une diarrhée avec un besoin exonérateur urgent et des ballonnements.

Les facteurs de risque de développer des TFI post-infectieux sont les suivants : un âge jeune, le sexe féminin, un antécédent de diarrhée infectieuse prolongée, un antécédent de traitement par antibiotiques, ainsi que la présence d'un terrain psychologique anxieux [45].

Les mécanismes mis en jeu dans ce phénomène sont variés et complexes. L'activation de récepteurs nociceptifs normalement silencieux, la sensibilisation et l'augmentation du nombre de mastocytes, de lymphocytes T et des cellules entérochromaffines et enfin la libération de médiateurs pro-inflammatoires sont avancés. Tous ces éléments vont concourir au maintien d'un état inflammatoire favorable au développement de TFI [56].

3.2.4 Troubles de l'immunité intestinale

La relation entre TFI et trouble de l'immunité intestinale n'a été découverte que très récemment grâce à l'étude de biopsies tissulaires [45].

1- Les mastocytes

Les biopsies ont révélé un nombre accru de mastocytes au niveau de la muqueuse intestinale. Leur nombre et leur degré de dégranulation étant proportionnel à la sévérité des symptômes [45].

2- Les cellules entérochromaffines

Les biopsies coliques ont révélé un nombre supérieur de cellules entérochromaffines chez les TFI post-infectieux. De plus, ces cellules sont riches en sérotonine, médiateur primordial dans la motricité et la sensibilité viscérale [45].

3- Les cellules immunocompétentes

Des anomalies de distribution des cellules immunocompétentes au niveau de la muqueuse colique sont également observées. Par exemple, les patients TFI à prédominance de diarrhée présentent un nombre plus élevé de neutrophiles et de lymphocytes CD3 alors que les TFI à prédominance de constipation ont plus de mastocytes que les autres patients [45].

3.2.5 Troubles psychologiques

Même si son implication reste controversée, le terrain psychologique semble avoir une influence non négligeable sur le fonctionnement intestinal. Ainsi, le contexte psychologique interfère avec l'intégration des informations sensibles digestives et maintient constamment un état d'hypervigilance. C'est ce que l'on appelle le phénomène d'anticipation. Les malades avec un terrain psychologique anxieux ressentiront une sensation douloureuse pour des stimuli de moindre

intensité en comparaison avec les personnes sans terrain psychologique. Ces troubles perturbent ainsi le bon fonctionnement du système nerveux autonome et seront à l'origine de symptômes plus sévères voire même d'une inefficacité du traitement [44].

3.2.6 La flore intestinale

Le rôle de la flore est largement étudié depuis quelques années mais reste malgré tout mal défini.

Comme nous le savons déjà, la flore intestinale exerce une activité de dégradation de substrats exogènes et endogènes. La flore de fermentation métabolise les glucides et la flore de putréfaction métabolise les protéines. Chez un individu sain, l'équilibre entre ces deux activités correspond à la symbiose. Ce processus de dégradation que nous avons décrit précédemment (partie 2.5.1) conduit entre autres à la formation de gaz et d'acides gras à chaîne courte. De par ces produits de dégradation, l'écosystème bactérien influence directement les cellules épithéliales et immunitaires intestinales [57].

Dans le cas de patients atteints de TFI, l'étude de la flore a révélé des altérations de la microflore conduisant à une dysbiose, avec notamment une augmentation des bactéries facultatives et une nette réduction du nombre de lactobacilles, de bifidobactéries et des *Collinsella* [58], [59].

En 2002, King et son équipe ont mis en évidence une exacerbation des processus de fermentation colique et une augmentation de la production de gaz (méthane et hydrogène) chez les patients atteints de TFI. Il ressort également de cette étude que chez ces patients, un régime d'exclusion des aliments fermentescibles a permis une réduction des symptômes et de la production de gaz [56][60].

Les produits de dégradation issus de la fermentation colique ont également montré qu'ils pouvaient, dans certains cas, être responsables d'une hypersensibilité [61].

La fermentation présente donc un rôle primordial dans la physiologie de cette pathologie.

D'autre part, le microbiote influence la motricité et la sensibilité digestives. En effet, chez l'animal dépourvu de flore, on observe une gastroparésie associée à un transit ralenti au niveau de l'intestin grêle et à une dilatation caecale. Cet état est réversible puisque après reconstitution de la flore, on constate une réapparition de la motricité intestinale. Ce phénomène peut en partie s'expliquer par l'augmentation de la flore de fermentation. En effet, celle-ci conduit à la formation d'AGCC qui sont eux-mêmes impliqués dans la motricité intestinale. L'action des AGCC est concentration-dépendante, s'ils sont présents en faible dose, ils sont stimulateurs de la motricité alors qu'à forte dose, ils deviennent inhibiteurs de la motricité intestinale [45].

Ainsi, la modification quantitative de la flore chez les patients atteints de TFI, peut être à l'origine d'anomalies motrices et sensibles digestives qui sont en partie responsables de la pathologie.

3.3 Symptomatologie

3.3.1 La douleur

Les douleurs ressenties lors des TFI sont le principal symptôme poussant le patient à s'orienter vers une consultation médicale, ses caractéristiques sont présentées dans le Tableau 4 : *Caractéristiques de la douleur des TFI*[44].

Durée	Chronique évoluant depuis au moins 3 mois
Type	- Douleur à type de spasmes
Localisation	- Fosses iliaques (essentiellement gauche) et hypogastre. - La douleur peut être « en cadre », c'est-à-dire qu'elle suit le cadre colique.
Circonstances d'apparition et durée	- Souvent matinale ou post-prandiale mais absente la nuit - Intermittente , par crises de quelques heures ou quelques jours
Facteurs aggravants et apaisants	- Soulagée par l'émission de gaz et/ou de selles et calmée par les périodes de repos (vacances) - Augmentée par le stress ou l'anxiété

Tableau 4 : Caractéristiques de la douleur des TFI

3.3.2 Les ballonnements abdominaux

Les ballonnements, pouvant aller d'une simple gêne à une tension permanente insupportable, constituent le second motif de consultation.

Les ballonnements sont en général post-prandiaux et s'aggravent au cours de la journée. Ils résultent de la formation excessive de gaz au cours du métabolisme des glucides par la flore de fermentation et dont le majoritaire est l'hydrogène [8].

Les ballonnements sont gênants pour le patient car ils posent un problème d'inconfort mais aussi d'esthétisme (difficulté à porter des vêtements ajustés, ventre ballonné...etc) [44].

3.3.3 Les troubles du transit : constipation et/ou diarrhée

Les troubles du transit constituent un symptôme constant dans les TFI. Il s'agit soit d'une constipation (moins de 3 selles / semaine), soit d'une diarrhée, soit d'une alternance des deux (plus typique de la maladie).

Souvent les diarrhées sont motrices, c'est-à-dire dire qu'elles sont déclenchées par le repas et contiennent des résidus alimentaires. Ces manifestations sont en général majorées par certains facteurs tels que le stress et l'anxiété [44].

3.3.4 Autres manifestations possibles

D'autres signes peuvent compléter le tableau clinique :

- Des manifestations digestives hautes : nausées, vomissements, épigastralgies, pyrosis, satiété précoce, etc.
- Des manifestations extra-digestives : céphalées, bouffées de chaleur, myalgies, asthénie, pollakiurie, etc [44].

3.4 Démarche diagnostique

3.4.1 Interrogatoire

L'interrogatoire est une étape clinique primordiale. Le diagnostic de TFI sera évoqué en présence de trois éléments : (i) la présence de troubles digestifs chroniques, (ii) l'absence d'altération de l'état général (amaigrissement, fatigue...etc.) et (iii) la normalité de l'examen clinique. Le diagnostic de TFI est donc un diagnostic d'élimination.

Les autres facteurs potentiellement impliqués dans les TFI seront également recherchés lors de cet interrogatoire (terrain psychologique, stress ...etc.) [44].

3.4.2 Autres explorations

Le diagnostic de TFI est un diagnostic d'élimination. Les examens complémentaires ne sont réalisés qu'en dernier recours, pour écarter les causes graves pouvant expliquer les symptômes.

Examens biologiques

En cas de TFI, le bilan biologique est normal. Chez les patients présentant une diarrhée chronique, on réalisera en plus un examen parasitologique, un dosage de la TSH et une recherche de maladie cœliaque [44].

Coloscopie

L'objectif de cet examen est de mettre en évidence une lésion colique ou iléale terminale. Dans le cadre des TFI, la coloscopie n'a pas de valeur diagnostique, elle permet uniquement d'éliminer d'autres causes potentielles. Elle n'est pas indiquée en première intention chez un sujet jeune, sans antécédent familial de pathologies intestinales et présentant un bilan biologique normal [44].

En revanche, une coloscopie sera réalisée dans les cas suivants :

- ✓ Antécédent familial de cancer colorectal
- ✓ Age > 50 ans
- ✓ Symptômes récents ou récemment modifiés
- ✓ Résistance au traitement symptomatique
- ✓ Signes d'alarme : hémorragie digestive, examen clinique anormal, amaigrissement

Autres examens

Une endoscopie digestive haute peut être envisagée en cas de symptômes dyspeptiques (digestion lente, nausées, satiété précoce, brûlures épigastriques...).

Une échographie abdominale est également justifiée en présence de symptômes évoquant une atteinte biliaire, pancréatique ou rénale [44].

3.5 Traitements disponibles

3.5.1 Régime alimentaire

Il n'existe pas de preuve justifiant l'intérêt d'exclure certains aliments, cependant on peut toujours proposer au patient de respecter certaines règles hygiéno-diététiques tout en faisant attention à ne pas exagérer les restrictions :

- Eviter la consommation d'aliments déclenchant les crises et exacerbant les symptômes.
- Bien mâcher les aliments et manger calmement.
- En cas de diarrhée, les excitants de la motricité colique sont à éviter (thé, café, alcool, tabac) et la consommation de fibres doit être réduite.
- En cas de constipation, la consommation de fibres est à privilégier sans toutefois en abuser car elles peuvent aggraver les ballonnements.
- Eviter les aliments qui favorisent la production de gaz (chou, sodas...).
- Garder tout de même une alimentation équilibrée afin d'éviter un régime d'exclusion trop stricte qui pourrait conduire à des carences nutritionnelles.
- Faire de l'exercice physique régulier.

Si toutes ces mesures s'avèrent inefficaces, la mise en place des moyens thérapeutiques est alors envisagée. [62]

3.5.2 Moyens thérapeutiques

Il n'existe pas de recommandations françaises de prise en charge thérapeutique des TFI. L'objectif principal dans la prise en charge des troubles fonctionnels intestinaux est la régularisation du transit intestinal et la diminution des douleurs. La stratégie thérapeutique diffère donc en fonction du symptôme prédominant (constipation, diarrhée ou douleur).

3.5.2.1 Médicaments agissant sur la douleur et les ballonnements

Il n'existe pas de traitement spécifique, les mêmes classes de médicaments sont utilisées depuis des années sans qu'elles aient montré un réel bénéfice dans l'indication des TFI.

a) Antispasmodiques

Il y a de nombreuses années, la majorité des antispasmodiques a obtenu une autorisation de mise sur le marché pour cette indication. En raison du lien qui a été établi entre les troubles moteurs intestinaux et la survenue de douleurs abdominales, les antispasmodiques constituent le traitement de première intention [45]. Leur efficacité a été étudiée lors de nombreuses métaanalyses qui ont démontré que cette classe thérapeutique avait un effet supérieure au placebo, et pouvait soulager de façon transitoire les douleurs abdominales des TFI mais sans agir sur les troubles du transit [63]–[65]. Toutefois, une étude plus récente n'a pas confirmé ces résultats [66] et leur efficacité sur le long terme n'a pas été démontrée [67].

Les principales molécules antispasmodiques utilisées et ayant montré une meilleure efficacité sont : le citrate d'alvérine (associé à la siméticone dans le Méteospasmyl®), le bromure de pinavérium (Dicetel®), la trimébutine (Débridat®) et le phloroglucinol (Spasfon®, utilisé lors des accès douloureux) [67]. Le phloroglucinol est aussi retrouvé dans le Météoxane®, (associé à siméticone), mais l'étude menée par le laboratoire n'a pas montré d'efficacité supérieure de cette spécialité par rapport au placebo [62].

L'efficacité de ces antispasmodiques mériterait donc d'être à nouveau étudiée dans le cadre d'études rigoureuses afin d'établir un avis objectif sur l'utilisation de cette classe dans les TFI.

b) Pansements gastro-intestinaux

Leur efficacité n'a pas été prouvée mais ils font tout de même partie des médicaments utilisés dans les TFI. On retrouve trois familles de médicaments au sein cette classe :

- Les spécialités à base de charbon : Carbolevure® (association de charbon et de levures), Carbosylane® (charbon associé à la siméticone).
- Les silicates et argiles: Bédélix®, Smecta® (Diosmectite).
- Les silicones (diméticone) : Pepsane®, Polysilane®.

Le Bédélix est le seul à avoir prouvé son efficacité sur la douleur abdominale dans une étude contre placebo menée chez 500 malades [45], [68].

c) Les médicaments agissant sur la sensibilité viscérale

Hormis leur action bénéfique sur les troubles de l'humeur, les antidépresseurs tricycliques possèdent une propriété analgésique viscérale [45]. Les métaanalyses menées sur cette classe ont montré qu'administrés à faible dose, les antidépresseurs tricycliques peuvent s'avérer efficaces dans le traitement des TFI, quel que soit le trouble de transit associé [69], [70]. En effet, ils ont amélioré les symptômes chez 30% des sujets malades avec une amélioration de la douleur abdominale de deux à quatre fois plus importante que celle observée avec le placebo. Toutefois, la posologie optimale doit être atteinte par paliers progressifs afin de limiter les effets indésirables de cette classe [71]. L'efficacité thérapeutique est progressive, elle s'observe à partir de la seconde semaine de traitement, voire parfois après quelques mois [70]. Un des obstacles à l'utilisation de cette classe thérapeutique est le manque d'adhésion des patients à ce type d'approche.

Concernant les antidépresseurs de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), ils pourraient représenter une option thérapeutique intéressante compte tenu du rôle de la sérotonine dans la régulation de la motricité et de la sensibilité viscérale. Toutefois, les résultats des études réalisés avec les IRS sont moins convaincants qu'avec les tricycliques puisqu'une moindre efficacité sur les symptômes douloureux a été observé [72]–[77].

3.5.2.2 Médicaments régularisant le transit

La correction des troubles du transit contribue à améliorer les symptômes digestifs d'où leur utilité dans les TFI.

a) Les laxatifs

L'objectif est de favoriser le transit intestinal chez les patients atteints de TFI avec constipation. Pour cela, les laxatifs osmotiques sont à privilégier par rapport aux laxatifs de lest car ces derniers sont susceptibles d'aggraver la sensation de ballonnement. On va donc se méfier des laxatifs à base de sucres et les mucilagineux à base de gomme (Spagulax®, Transilane®) et on va préférer les

laxatifs à base de PEG (Forlax®, Movicol®, Transipeg®) ou de sucres (Duphalac®, Importal®)[45].

b) Les anti-diarrhéiques

Les médicaments favorisés sont ceux à base d'opiacés tels que le loperamide (Imodium®, Arestal®). Leur mode d'action passe par l'inhibition de la motricité intestinale et l'augmentation de la capacité de stockage des liquides par le tube digestif [45]. Mais chez les patients ayant des TFI avec diarrhée, il faut être vigilant car le loperamide réduit la fréquence des selles et améliore leur consistance mais peut augmenter la douleur abdominale [66].

3.5.3 Médicaments et flore intestinale : Probiotiques

Actuellement, beaucoup de chercheurs se penchent sur la question de l'efficacité des probiotiques dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux. Cette classe de médicaments semble avoir un avenir prometteur, nous allons l'étudier de plus près dans la partie qui suit.

II. Probiotiques

Au fur et à mesure des années, l'évolution des méthodes moléculaires et des connaissances de la flore ont conduit à la mise en évidence d'un lien entre le déséquilibre du microbiote endogène et le développement de certaines pathologies. Ces découvertes ont poussé les chercheurs à s'intéresser de plus en plus aux multiples rôles bénéfiques des probiotiques sur la santé.

1. Généralités

1.1 Historique et définition

Même si beaucoup d'entre nous ont déjà entendu parler des probiotiques, très peu savent réellement ce qu'ils représentent.

Les probiotiques tirent leur nom du grec « *pro* » qui se traduit par « pour » et « *biotikos* » qui veut dire « la vie », le terme probiotique se définit donc en réalité par « pour la vie ».

Il y a près d'un siècle, Elie Metchnikoff, scientifique, prix Nobel de 1908 et professeur à l'Institut Pasteur à Paris, était le premier à être convaincu de l'intérêt pour la santé des bactéries lactiques. Il a ainsi élaboré un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie : « Bacille bulgare ». Le but étant de substituer les microorganismes - tels que *Clostridium* - produisant des substances toxiques, par des bactéries bénéfiques, permettant ainsi d'augmenter la longévité et de lutter contre « l'auto-intoxication intestinale » et le vieillissement qui en découle [78], [79].

En 1917, c'est au tour du scientifique Alfred Nissle de faire une avancée importante dans ce domaine en isolant pour la première fois une souche non pathogène d'*Escherichia Coli*. Il s'agit là d'une des exceptions de probiotiques n'appartenant pas aux bactéries lactiques [78].

Henry Tissier isola par la suite une bifidobactérie : *Bacillus bifidus communis*. En étudiant les selles d'enfants atteints de diarrhée, il constata un nombre réduit de bifidobactéries par rapport aux enfants témoins. Il préconisa donc l'utilisation de *Bacillus bifidus communis* chez les enfants atteints de diarrhée afin de remplacer le micro-organisme protéolytique à l'origine de la diarrhée[80].

La définition du terme probiotique a évolué au cours du temps mais ce n'est qu'en 1965 que Lilly et Stillwell introduisent pour la première fois ce terme « probiotiques », terme qui vient s'opposer aux « antibiotiques » et défini à l'époque comme « facteurs promoteurs de croissance produits par des micro-organismes » [81].

Cette définition fut élargie par Parker en 1974, qui caractérisa alors les probiotiques de la façon suivante : « organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore ».

Plus tard, en 1989, Roy Fuller, insista sur le rôle bénéfique des probiotiques et sur la nécessité de leur survie. Il proposa également une définition plus proche du sens actuel, à savoir : « Supplément alimentaire microbien vivant qui affecte de façon bénéfique l'hôte en améliorant l'équilibre de la flore intestinale » [78], [79].

Ce n'est qu'en 2001 que la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) donnent une définition officielle des probiotiques. Il s'agit en fait de « micro-organismes vivants (bactéries) qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, présentent un effet bénéfique sur la santé ». On les retrouve dans les compléments alimentaires mais aussi dans les médicaments [82].

Pour répondre à cette définition, ces micro-organismes doivent être non pathogènes, capables de survivre au cours du transit digestif et aptes à proliférer au sein du tube digestif [83].

1.2 Distinction entre prébiotiques et probiotiques

Il ne faut pas confondre deux notions différentes : Probiotiques et Prébiotiques.

Les Prébiotiques sont des fibres alimentaires résistantes à la digestion qui vont stimuler, au niveau du côlon, la prolifération ou l'activité de groupes sélectifs bactériens à action bénéfique sur la santé. Ils sont plus exactement définis comme des « ingrédients alimentaires non digestibles qui exercent un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant de façon sélective la croissance et/ou l'activité d'une ou de plusieurs espèces bactériennes déjà établies dans le côlon, et améliorent ainsi la santé de l'hôte »[84].

Tout comme les probiotiques, les prébiotiques ont pour but d'améliorer la santé de l'hôte mais en modulant la flore intestinale de façon différente [82].

Tous les prébiotiques sont des glucides, naturels ou synthétiques, dont les plus communs sont : l'oligofructose (présent naturellement dans le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail, les poireaux), l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactulose (d'origine synthétique, utilisé dans le traitement de la constipation), ou encore les oligosaccharides du lait maternel [83].

Les symbiotiques sont quant à eux des combinaisons de prébiotiques et de probiotiques. Ils sont définis comme des « mélanges de probiotiques et de prébiotiques qui ont des effets bénéfiques chez l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens vivants

dans le tractus gastrointestinal de l'hôte ». Ils exercent donc à la fois une action pré et probiotique[82].

2. Classification

La classification joue un rôle très important dans le domaine des probiotiques car les effets seront très variables d'une souche à l'autre. Il n'y a pas de réglementation régissant la dénomination des probiotiques, cependant la Consultation de la FAO/OMS a recommandé de respecter le Code International de nomenclature et de déposer toutes les souches probiotiques dans une collection de cultures reconnue à l'échelle internationale [82].

- Les probiotiques sont ainsi classés suivant :

- le genre

- l'espèce

- +/- la sous-espèce (subsp)

Ex : *Lactobacillus casei subsp rhamnosus*

- L'identité de la souche est primordiale

En effet, les propriétés sont spécifiques d'une seule souche et non pas communes à une espèce ou à un genre. Elle est désignée par son genre, son espèce et des caractères alphanumériques (Ex : *Lactobacillus acidophilus LA 401*) [83].

- On retrouve deux grands groupes de bactéries

- Les bactéries lactiques : Elles sont plus courantes et regroupent les genres suivants : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc* (Tableau 5 : *Bactéries lactiques et non lactiques*[85]).

- Les bactéries non lactiques : Elles sont quant à elles très peu.

Bactéries lactiques			Bactéries non lactiques (bacilles)
<u>Genre <i>Lactobacillus</i></u>	<u>Genre <i>Bifidobacterium</i></u>	<u>Genre <i>Enterococcus</i></u>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>Escherichia coli</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>E. faecalis</i>	
<i>L. casei/L. paracasei</i>	<i>B. lactis</i>	<i>E. faecium</i>	
<i>L. lactis</i>	<i>B. bifidum</i>		
<i>L. plantarum</i>	<i>B. adolescentis</i>	<u>Genre <i>Streptococcus</i></u>	
<i>L. reuteri</i>	<i>B. animalis</i>		
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. breve</i>	<i>S. thermophilus</i>	
<i>L. salivarius</i>	<i>B. longum</i>	<i>S. lactis</i>	
<i>L. fermentum</i>			
<i>L. brevis</i>		<u>Genre <i>Lactococcus</i></u>	
<i>L. crispatus</i>			
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaris</i>		<i>Lactococcus lactis</i>	
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. helveticus</i>			
<i>L. johnsonii</i>			

Tableau 5 : Bactéries lactiques et non lactiques

3. Processus de production

Quel que soit le probiotique, le processus de production est toujours le même et se divise en neuf étapes que nous allons détailler ci-après.

3.1 Conservation des souches

Tout commence par des bactéries issues de la banque de cellules. Celle-ci comprend l'ensemble des bactéries qui ont été isolées, étudiées et sélectionnées, puis conservées à une température de -80°C.

Cette conservation permet une bonne stabilité génétique des bactéries sur le long terme.

Lors du prélèvement d'une souche, différents contrôles de qualité sont réalisés dans le but de détecter d'éventuelles contaminations et vérifier la caractérisation de la souche (innocuité, fonctionnalité et résistance au tractus digestif) [86].

3.2 Préparation de l'inoculum

L'étape suivante consiste en la préparation, dans les conditions stériles, du milieu de culture adapté et riche en nutriments afin de permettre la croissance de la souche à produire [86].

3.3 Inoculum industriel

L'inoculum est peu à peu introduit au milieu de culture adapté, les bactéries commencent alors à proliférer [86].

3.4 Pré-fermentation et fermentation

Une fois la qualité et la pureté de l'inoculum vérifiées, ce dernier est transféré dans des conditions stériles à un pré-fermenteur dont les conditions de croissance sont surveillées en continu (pH, température, pression...).

Les pré-colonies obtenues sont ensuite transférées à un fermenteur industriel. La culture dure souvent moins de 24 heures au cours desquelles il est important de régler précisément les paramètres du milieu [86].

3.5 Centrifugation ou ultrafiltration

A la fin de la fermentation, la biomasse est récupérée et isolée du milieu de culture par centrifugation. 75% de l'eau sont éliminés à ce stade. La concentration en bactéries est alors augmentée de 50 à 100 fois plus.

Une formule cryoprotectrice est ensuite mélangée à la colonie bactérienne afin de la protéger pour l'étape qui suit [86].

3.6 Lyophilisation

La lyophilisation est une étape de déshydratation durant laquelle les bactéries sont soumises à une température extrêmement basse, ce qui va permettre d'éliminer l'eau restante par phénomène de sublimation. Cette étape peut durer de un à trois jours et aboutit à la formation d'un « gâteau » solide [86].

3.7 Broyage

La dernière étape physique est le broyage du « gâteau » permettant d'aboutir à une poudre fine et homogène appelée « culture pure ». La culture est alors très concentrée puisqu'un grain de poudre contient jusqu'à 10^9 bactéries [86].

3.8 Mélange et formulation

Pour obtenir la concentration finale souhaitée dans le produit fini, la culture pure est diluée par mélange avec d'autres composants comme par exemple des agents de charge ou des diluants. Elle pourra aussi être associée à d'autres cultures bactériennes pures ou encore à des enzymes digestives, des vitamines, des minéraux, des extraits de plante...

Cette étape se fera évidemment dans des conditions strictes de température et d'humidité [86].

3.9 Conditionnement

Le conditionnement une étape clé pour la survie des cultures et doit être optimal quel que soit la forme galénique du produit fini [87].

4. Critères à satisfaire pour un probiotique

4.1 Le probiotique idéal

Pour être considéré comme idéal, un probiotique doit satisfaire aux exigences suivantes:

- ✓ Etre non pathogène
- ✓ Avoir une action bénéfique sur l'hôte
- ✓ Etre apte à résister au transit digestif (acidité gastrique, sels biliaires...) et à adhérer à la muqueuse intestinale
- ✓ Avoir la capacité de se multiplier
- ✓ Etre capable de créer un environnement défavorable à la colonisation des micro-organismes pathogènes
- ✓ Rester vivant jusqu'à la date limite d'utilisation

4.2 Les critères à remplir selon l'AFSSA pour appartenir aux probiotiques

Pour faire partie de la classe des probiotiques et pour pouvoir être commercialisé, un produit doit répondre aux exigences des autorités compétentes, et plus particulièrement aux recommandations de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).

4.2.1 Viabilité jusqu'à la date d'utilisation optimum indiquée (DLUO)

La stabilité et la viabilité des produits contenant des probiotiques doivent être assurées tout au long du processus de fabrication mais aussi au cours de la conservation.

Les méthodes mises en œuvre lors de la fabrication (atomisation, centrifugation...) peuvent en effet perturber la viabilité des souches probiotiques. Ce paramètre nécessite donc le respect des bonnes pratiques de fabrication et la mise en œuvre de procédés adaptés, à savoir [83]:

- Une bonne méthode de dessiccation
- Un enrobage permettant la protection
- Des conditions de stockages optimales
- Des bons procédés de réhydratation

Divers contrôles sont également effectués à différentes étapes de la production pour s'assurer du respect de ce critère essentiel [83].

D'autre part, afin de garantir la stabilité et l'action bénéfique des souches probiotiques, ces dernières doivent être conservées dans des conditions appropriées et faire l'objet de contrôles réguliers d'identité et des propriétés [82]. Aussi, afin d'assurer une stabilité qualitative et quantitative durant toute la période de conservation, des études sont menées pour déterminer précisément la date limite d'utilisation sans diminution de dosage et d'efficacité [14].

4.2.2 Dose suffisante

La dose de probiotiques doit être comprise entre 10^9 et 10^{11} UFC/jour. Ce critère est primordial car il faut une quantité suffisante en probiotiques pour, d'une part survivre lors du transit digestif et, d'autre part proliférer au sein de l'intestin et exercer l'action bénéfique [83].

4.2.3 Innocuité pour l'hôte et l'environnement

L'innocuité du probiotique, autrement dit l'absence de toxicité et de pathogénicité, est un paramètre incontournable qui est étudié suivant quatre critères : la définition du groupe taxonomique, les connaissances disponibles, les inquiétudes en matière de sécurité et l'utilisation finale prévue.

A ce propos, un certain nombre de souches probiotiques, notamment des bactéries lactiques, est considéré comme sans risque chez le sujet sain et à dosage normal. Ces bactéries disposent du statut GRAS (Generally Regarded As Safe) car leur utilisation depuis plusieurs années dans le domaine agroalimentaire sans qu'il n'y ait eu d'effet nocif pour l'Homme, leur confère une preuve de sécurité [88].

Toutefois, les effets sur le long terme et en doses élevées ne sont pas connus. Il faut donc se limiter aux souches et aux indications dont l'efficacité a été démontrée [83].

Comme toutes les bactéries, certaines souches probiotiques, notamment parmi les lactobacilles et les bifidobactéries, peuvent être porteuses de gènes transmissibles de résistance aux antibiotiques. Pour pouvoir utiliser une souche probiotique, il est donc nécessaire d'étudier au préalable son profil de résistance aux antibiotiques. Afin d'éviter une transmission de ces gènes aux bactéries intestinales, la FAO et l'OMS recommandent d'éviter les souches bactériennes porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques et suggèrent que de nouvelles recherches soient faites pour étudier la résistance aux antibiotiques des lactobacilles et des bifidobactéries ainsi que le potentiel de transmission d'éléments génétiques aux bactéries intestinales et alimentaires [82].

4.2.4 Avoir un rôle bénéfique sur l'hôte

Les effets bénéfiques doivent être prouvés par des études valables, non biaisées et propres à une seule souche. Les probiotiques doivent en effet respecter la règle de « médecine basée sur les preuves » (Evidence Based Medicine) qui exige que toute affirmation scientifique soit basée sur un niveau de preuves suffisant [83], [89].

5. Survie des probiotiques dans le tube digestif

Pour pouvoir agir sur leur site d'action, au niveau de l'intestin grêle ou du côlon, les probiotiques doivent être capables de faire face aux facteurs de résistance du tube digestif. Cette aptitude varie considérablement d'une souche à l'autre d'où l'importance de l'identification de la souche utilisée.

5.1 Les facteurs de résistance aux probiotiques

5.1.1 L'acidité gastrique

Le premier facteur de défense majeur est la sécrétion acide de l'estomac. Selon le type de bactérie, la capacité à résister sera différente : certaines bactéries survivent partiellement voire totalement au passage gastrique alors que d'autres n'ont pas la capacité à résister. Ainsi, pour avoir une action au niveau intestinale, il faut impérativement utiliser des souches bactériennes résistantes au passage dans l'estomac. Cette résistance à l'acidité gastrique serait améliorée par l'ingestion concomitante de nourriture [90].

5.1.2 Les acides biliaires

Les bactéries ayant résisté au passage dans l'estomac poursuivent leur transit vers le duodénum. Les acides biliaires sont libérés à ce niveau et exercent alors leur action antiseptique. Ils influencent essentiellement la survie des lactobacilles et des bifidobactéries. Plusieurs bactéries probiotiques

d'origine intestinale ont développé des mécanismes de résistance aux sels biliaires. Il s'agit d'origine intestinale ont développé des mécanismes de résistance aux sels biliaires. Il s'agit essentiellement d'une activité enzymatique via la Bile Salt Hydroxylase qui va permettre de déconjuguer les acides biliaires et donc d'augmenter les chances de survie des probiotiques. D'autres bactéries, notamment des genres Clostridium et Eubacterium, ont la capacité de déshydroxyler les acides biliaires mais cette transformation entraîne des effets néfastes sur la santé de l'hôte. Les souches utilisés dans les probiotiques ne doivent donc pas posséder cette propriété, comme par exemple les Lactobacilles et des bifidobactéries [91].

5.1.3 Le mucus

Le mucus contient de nombreuses substances antimicrobiennes (IgA, lysozyme, lactoperoxydase, lactoferrine) pouvant détruire les bactéries d'où la nécessité d'avoir des souches résistantes au mucus [92].

5.1.4 La motricité grêlique

Le péristaltisme intestinal se traduit par un effet propulsif très important qui limite la colonisation bactérienne. De ce fait, pour augmenter leur durée de survie et leur efficacité, les probiotiques doivent contenir des souches bactériennes ayant une grande capacité d'adhésion à la paroi intestinale. Cette aptitude est donc un critère de sélection important des probiotiques mais aussi une condition préalable à la colonisation de l'intestin [91], [92].

5.1.5 La flore endogène du côlon

Comme nous l'avons vu (partie 2.5.2), elle constitue de par son action sur la muqueuse et le système immunitaire, une barrière puissante contre l'implantation des micro-organismes exogènes, ce qui limite notamment la colonisation par les probiotiques [93].

Les probiotiques ne peuvent pas s'implanter mais colonisent le tube digestif de façon transitoire (entre 2 et 20 jours selon les souches) et font donc partie de la flore allochtone. Il faut de ce fait privilégier les souches à durée de persistance élevée [91].

5.2 Méthodes d'étude de la survie des probiotiques pendant le transit digestif

La méthode de base et la plus facile consiste en la mesure de la survie des probiotiques au niveau des selles. Mais si l'on souhaite étudier les effets des probiotiques au niveau intestinal, il est nécessaire de recourir à la technique dite de « perfusion intestinale ». La mesure de la survie dans l'intestin grêle et le côlon nécessite en effet une méthode d'intubation au cours de laquelle un marqueur inerte sera perfusé pour évaluer le débit intestinal. On prélèvera ensuite le contenu de l'iléon afin de mesurer les concentrations de bactéries présentes à ce niveau. Le transit et le taux de survie des bactéries sont évalués grâce au marqueur bactérien inerte ingéré avec le probiotique. Les résultats des études sont exprimés en concentration UFC par millilitre dans l'intestin grêle ou par gramme dans les selles ou encore en pourcentage de survie par rapport à la quantité ingérée [8], [14], [93].

5.3 La survie en fonction des groupes bactériens

□ Les bifidobactéries

Une étude de perfusion intestinale menée par Pochart et son équipe portait sur la survie d'une souche : *Bifidobacterium animalis* DN 173010. Celle-ci survivrait bien à l'acidité gastrique mais ce n'est pas le cas des autres souches du groupe. Une augmentation du débit iléale bactérien jusqu'à $10^{8.8}$ ufc/h a été observée et suite à la consommation de 10^{10} *B. animalis* DN173010, les concentrations iléales sont passées de $10^{2.2}$ à $10^{6.4}$ UFC/mL. On en a déduit un taux de survie de 23,5% [94].

Une autre étude réalisée sur la souche de *Bifidobacterium* contenue dans le produit fermenté Ofilus a révélé également une concentration iléale de $10^{6.4}$ UFC/mL mais avec un taux de survie de 37,5%. Ces études n'ont pas révélé une colonisation durable de l'iléon [14].

Diverses études se sont penchées sur le devenir des bactéries jusqu'aux selles. C'est le cas par exemple d'une étude portant également sur la souche de *Bifidobacterium* du produit Ofilus. L'étude a porté sur 8 volontaires consommant quotidiennement $10^{11.5}$ UFC pendant 8 jours. On a observé chez ces sujets une concentration fécale accrue en bifidobactéries, avec une concentration comprise entre $10^{8.3}$ et $10^{9.2}$ UFC/g et un taux de récupération de 29.7% de la quantité ingérée. Après l'arrêt de l'ingestion de ce produit, la concentration en bifidobactéries a peu à peu diminué pour disparaître au bout de 8 jours [14], [95].

Une autre étude a montré qu'une bifidobactérie exogène, de souche non précisée, après 8 jours de consommation par 6 volontaires, devient très vite la souche prédominante (67,2%) parmi les bifidobactéries. La concentration fécale maximale mesurée était de $10^{9.8}$ UFC/g [14], [96].

Ainsi, certaines bifidobactéries ont une bonne capacité de survie au passage dans le tube digestif et dans les fécès et d'autres part, leurs concentrations fécales sont significativement augmentées par l'ingestion continue de probiotiques [14].

□ Lactobacilles

- *Lactobacillus rhamnosus GG* :

Une étude a porté sur 76 volontaires consommant quotidiennement 10^{11} UFC, soit sous forme d'extraits congelés (15 volontaires), de lait fermenté (15 volontaires) ou de lactosérum (46 volontaires). On a retrouvé les concentrations fécales respectives suivantes : $10^{6.4}$, $10^{6.0}$, et $10^{7.7}$ UFC/g. Chez le tiers des volontaires, la bactérie était toujours présente 7 jours après l'arrêt de la consommation [97].

D'autres études ont suivi la persistance de la bactérie dans les selles et la muqueuse colique après arrêt de l'ingestion de la bactérie. *L. rhamnosus GG* était présente dans la muqueuse 21 jours après, ce qui s'expliquerait par une prolifération de la bactérie à ce niveau [14], [98].

La relation dose/réponse a été mise en évidence par Saxelin en 1995. En effet, la concentration en *L. rhamnosus* était indétectable pour une consommation quotidienne de 10^8 UFC mais détectable à la dose de $10^{10.1}$ UFC [14], [99].

Quant au devenir de la souche *L. rhamnosus DR20*, il a été étudié sur 10 sujets. Une consommation journalière de $10^{9.2}$ UFC a conduit à une augmentation significative de la concentration fécale en lactobacilles (avec souvent une prédominance de la souche DR20) et entérocoques, la concentration moyenne étant de $10^{5.5}$ UFC/g [93], [100].

- *Lactobacillus casei*

Les concentrations fécales de *L. casei* Shirota ont été mesurées dans le cadre de 2 études. Dans la première, les volontaires consommaient quotidiennement $10^{11.5}$ UFC contre $10^{10.1}$ dans la seconde. La concentration fécale mesurée fut la même dans les deux études : 10^7 UFC/g [101], [102].

- *Lactobacillus salivarius*

D'après les travaux de Collins menés en 2002, la souche *L. salivarius* UCC118 est détectable dans l'iléon 2 à 7h après l'ingestion à une concentration maximale de $10^{6.3}$ UFC/ml.

Le taux de survie iléale chez 6 volontaires ayant ingéré une prise unique de $10^{10,2}$ UFC dans du lait fermenté était de 11,8%. Quant à la survie fécale, elle a été mesurée chez deux groupes de 20 sujets ayant ingéré 10^{10} UFC/jour dans du lait frais ou fermenté pendant 21 jours. Les concentrations fécales variaient entre 10^3 à 10^7 UFC/g, les plus élevées étant chez ceux ayant consommé le lait frais. Chez 4 volontaires, la persistance fécale est allée jusqu'à 21 jours et pour un sujet, la bactérie était détectable après 6 mois. L'ingestion de ce probiotique était associée à une hausse des lactobacilles et entérocoques dans les selles [14], [103].

- *Lactobacillus plantarum*

La survie dans l'iléon de *L. plantarum* NCIMB 8826 a été étudiée après ingestion de $10^{10,2}$ UFC. Le probiotique était détecté dans l'iléon 1 à 24h après, à une concentration maximale de 10^8 UFC/mL et le taux de survie à ce niveau était de 7%.

Dans les selles, la concentration était de 10^8 UFC/g et le taux de survie autour de 25%. Ces résultats sont donc en faveur d'une prolifération de la bactérie au sein du côlon.

La souche *L. plantarum* 299v a également été étudiée. Consommée quotidiennement par 26 sujets à une dose de $10^{10,3}$ UFC dans une boisson fermentée, elle a conduit à la détection dans les selles de 10^7 UFC/g. La survie du probiotique était associée à une hausse des bifidobactéries et des lactobacilles [104], [105].

-*Lactobacillus acidophilus*

Après ingestion de 10^{10} *L. acidophilus* dans le produit fermenté Ofilus, une étude a mis en évidence 1.5% des bactéries au niveau de l'iléon à une concentration de 10^6 UFC/mL. Une autre étude a montré une hausse des lactobacilles totaux dans les selles concomitante à l'ingestion de cette bactérie [14].

-*Lactobacillus fermentum*

L. fermentum KLD résiste mal au transit intestinal. Au niveau de l'iléon, la concentration maximale observée est de $10^{4,5}$ UFC/mL avec un taux de récupération à ce niveau de seulement 0,5% [14], [104].

Autres bactéries

- Bactéries du yaourt : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*

D'après les études, leur taux de survie dans la partie haute digestive est très faible. De par ces résultats, il n'y a pas eu d'études portant sur leur devenir dans le côlon et les selles mis à part celle de Brigidi qui a retrouvé une souche de *S. thermophilus* dans les selles à un taux de $10^{5,6}$ ou $10^{6,7}$ UFC/g selon la forme ingérée (yaourt ou mélange probiotique VSL#3) [14].

- *Lactococcus lactis*

Lors de l'ingestion unique de $10^{10,2}$ de *L. lactis* MG 1363 dans du lait fermenté, la détection de la bactérie au niveau iléal se fait 1 à 3h après, avec une concentration maximale de $10^{5,2}$ UFC/mL et un taux de récupération de 1% des bactéries ingérées. Le taux de *L. lactis* en transit diminuait très rapidement, ce qui pourrait s'expliquer par l'incapacité de cette souche à résister à l'environnement iléal [104].

- Propionibacteries

7 sujets ont ingéré *Propionibacterium freudenreichii* sous 3 formes différentes : des gélules classiques à faible dose, $10^{9,6}$ UFC/jour, des gélules classiques à la dose $10^{10,6}$, et enfin des gélules acido-résistantes à faible dose, $10^{9,6}$ UFC/j. Dans le premier cas, les concentrations fécales étaient de 10^5 UFC/g pour 8 échantillons sur 14, dans les deux autres cas, elles étaient comprises entre 10^5 et 10^7 UFC/g dans tous les échantillons. Ainsi, cette étude a révélé l'importance de la dose et de la gastro-protection [14].

6. Mécanismes d'action des PB

L'activité des probiotiques varie d'une souche à une autre et fait intervenir des mécanismes complexes, variés et pas complètement élucidés.

Les probiotiques participent à la défense de l'organisme au niveau intestinal via des mécanismes immunologiques ou non qui vont créer un environnement défavorable à l'implantation des pathogènes [78].

6.1 Renforcement de la fonction de barrière intestinale

Dans un modèle de colite expérimentale, le traitement par *L. reuteri* a conduit à une diminution de l'augmentation de la perméabilité intestinale [106]. La même observation a été faite dans un modèle de colite spontanée traitée par le cocktail VSL#3 [107]. Garcia-Lafuente et Isolauri ont également démontré une baisse de l'augmentation de la perméabilité intestinale due aux germes bactériens et viraux après l'utilisation respective de *L. brevis* ou de *L. rhamnosus GG* [108][109].

6.2 La communication entre bactéries et entre bactéries et cellules épithéliales

La communication entre bactéries et cellules présentatrices d'antigène a été mise en évidence par Karimi en 2003[110].

Certains probiotiques peuvent augmenter l'expression des mucines sur des cellules intestinales, conduisant ainsi à une modification de la glycosylation apicale des cellules. C'est le cas de *L. plantarum* dont l'adhésion *in vitro* aux cellules épithéliales conduit à une sécrétion accrue de mucines MUC2 et MUC3 ce qui serait à l'origine d'un blocage de l'adhésion d'*E. coli* [111].

D'autres probiotiques vont quant à eux modifier la glycosylation apicale des cellules épithéliales, d'où une mauvaise adhérence à ce niveau des micro-organismes pathogènes. Une étude a montré que *L. casei* DN-144 001 était capable de modifier la glycosylation à la surface des cellules épithéliales ce qui aboutit à une inhibition de l'infection de ces cellules par le rotavirus [112].

Un autre mécanisme d'action mis en évidence par Marteau est la modulation de l'activité de certaines enzymes. Pour exemple, *L. farciminis* qui produit du monoxyde d'azote et *L. plantarum* qui, après modification génétique, produit des superoxyde dismutases, vont modifier la concentration en enzymes et en radicaux libres, composants jouant un rôle important dans le phénomène inflammatoire colique induit lors de l'expérimentation [113] [114].

6.3 Activité immunomodulatrice

Les mécanismes immunitaires mis en jeu sont essentiellement liés à la réponse non spécifique, et plus exactement via la stimulation de l'activité phagocytaire et la production d'IgA sécrétoires. Les études ont montré une augmentation de la production de cytokines par l'activation accrue de la réponse de type Th1. L'effet induit est dose-dépendant et souche-dépendant [115], [116].

De nombreux mécanismes immunologiques complexes et variés ont été découverts au cours des études mais nous allons voir que quelques exemples.

Plusieurs études *in vitro* ont prouvé que différentes souches de *S. thermophilus* stimulent la sécrétion de médiateurs de la réponse immunitaire non spécifique (essentiellement $TNF\alpha$ et IL-6), par une action souche-dépendante et dose dépendante [115] [116].

Des études *in vivo*, randomisées et en double aveugle ont été menées chez l'homme. Dans l'une d'elles, un groupe d'individus consommait pendant 6 semaines du lait contenant des *B. lactis* HN019 et un autre groupe ingérait du lait normal. Cette étude a démontré que les lactobacilles tels que *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. johnsonii* LA1, et certaines bifidobactéries comme *B. bifidum* et *B. lactis*, ont la propriété d'augmenter le taux de $TNF\alpha$ d'accroître la phagocytose et donc l'élimination des pathogènes par rapport aux individus ayant ingéré le placebo. Les mêmes résultats

ont été constatés dans une autre étude menée cette fois-ci chez l'animal et au cours de laquelle on a évalué la réponse immunitaire après ingestion de lait fermenté contenant *L. acidophilus* et *L. casei* [117], [118].

Enfin, une étude chez l'homme sain mis en contact avec *Salmonella thyphimurium* et ingérant pendant 3 semaines du lait fermenté à base de *L. johnsonii* LA1 et de bifidobactéries a révélé une sécrétion accrue d'IgA [119].

7. Statut juridique et allégations santé

7.1 Statut juridique du probiotique

La législation des probiotiques diffère d'un pays à l'autre, y compris au sein de l'Europe. Ainsi, nous allons nous concentrer sur le statut juridique français des probiotiques. En France, les probiotiques font partie de la classe des compléments alimentaires à l'exception de quelques spécialités appartenant aux médicaments.

7.1.1 Définition des compléments alimentaires

On entend par complément alimentaire « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses [...] destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité » (Art. 2 du décret du 20 mars 2006) [120].

7.1.2 Mise sur le marché des compléments alimentaires

Comme tout complément alimentaire, la mise sur le marché d'un probiotique nécessite la déclaration à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) avec envoi d'un modèle d'étiquetage (Art. 15 du décret du 20 mars 2006) [120].

7.2 Allégations de santé

Une allégation se définit par un message ou représentation non obligatoire en vertu de la législation, affirmant, suggérant ou impliquant qu'un composant alimentaire possède des caractéristiques particulières. Elles ne peuvent être inexactes, ambiguës ou trompeuses [121]. Il existe différents types d'allégations, à savoir :

□ Allégation nutritionnelle quantitative

Toute représentation et tout message publicitaire qui énonce, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles particulières de par l'énergie qu'elle apporte ou non, à un taux réduit ou accru, et/ou de par les nutriments qu'elle contient ou non, en proportion réduite ou accrue.

Ex : « Faible teneur en graisses », « riche en fibres », « sans sucre ajouté », « pauvre en sel » [121].

□ Allégation nutritionnelle fonctionnelle

Rôle sur une fonction physiologique tels que la croissance, le développement et les fonctions normales de l'organisme [121].

Ex. : « Les fibres favorisent le confort intestinal ».

□ Allégation pour la santé

On entend par allégation de santé « toute mention utilisée sur les étiquettes, lors de campagnes de marketing ou de publicité, selon laquelle la consommation d'un aliment donné ou d'un de ses ingrédients – tels que, par exemple, vitamines et minéraux, fibres et bactéries « probiotiques » – peut avoir des bienfaits pour la santé. » (Définition EFSA).

Il existe différents types d'allégations pour la santé comme par exemple, les allégations portant sur la réduction du risque de maladies. Celles-ci affirment, suggèrent ou impliquent que la consommation d'une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine.

D'autres allégations affirment, suggèrent ou impliquent l'existence d'une relation entre une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et la santé. Ainsi, on retrouve des allégations liées à la croissance et au développement des fonctions de l'organisme (*Ex : « ...Contribue à réduire la fatigue » « renforcement des défenses naturelles de l'organisme »*), ou aux fonctions psychologiques et comportementales (*Ex: « amélioration des capacités d'apprentissage »*), ou encore des allégations relatives à l'amaigrissement, au contrôle du poids, à la réduction de la sensation de faim, à l'accentuation de la sensation de satiété ou à la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire (*Ex: «... consommé dans le cadre d'un régime hypocalorique contribue à la perte de poids »*)[121].

Concernant les compléments alimentaires et donc les probiotiques, la Commission, après avis de l'EFSA a établi une liste des allégations nutritionnelles et des allégations relatives à la santé autorisées. En effet, un complément alimentaire n'est pas un médicament, il ne peut donc pas

revendiquer une propriété curative à l'égard d'une maladie. Le fabricant peut donc utiliser une allégation du registre ou faire la demande d'une allégation spécifique. Dans ce cas, il doit établir un dossier de demande apportant des preuves scientifiques. Ce dossier sera ensuite étudié par l'EFSA et la Commission européenne. L'allégation sera dès lors recevable si le profil nutritionnel est adéquat par rapport aux normes en vigueur et si le contenu de l'allégation est démontré scientifiquement. Cette allégation constituera la propriété de ce fabricant et sera utilisable exclusivement par lui pendant 5 ans [122].

7.3 Règles d'étiquetage

L'étiquetage doit comporter les mentions suivantes :

- Dénomination de vente: « *Complément alimentaire à base de...* » avec énumération des espèces probiotiques présentes dans le produit.
- Dose journalière et quantités présentes dans le produit, par dose journalière recommandée. La concentration de probiotiques viables jusqu'à la date de péremption doit être mentionnée.
- Mises en garde: « *Ne pas dépasser la dose journalière recommandée, tenir hors de portée des enfants, ne se substitue pas à un régime alimentaire varié* ».
- Seules les allégations appartenant à la liste de l'EFSA sont autorisées. L'étiquetage des allégations nutritionnelles et de santé doit respecter le Règlement du Parlement Européen et du Conseil du 20/12/2006. Les allégations thérapeutiques (propriétés préventives, thérapeutiques, curatives...) sont strictement interdites [83].

En cas d'allégation de santé, l'étiquetage doit obligatoirement comporter les mentions supplémentaires suivantes : la population cible à qui l'allégation est destinée, l'importance d'un mode de vie sain et d'une alimentation variée et équilibrée, la quantité et le mode de consommation assurant le bénéfice de l'allégation, les contre-indications et un avertissement sur les risques pour la santé en cas de consommation excessive [123].

7.4 Les recommandations de la consultation d'experts FAO/OMS

Pour garantir la sécurité sanitaire et l'innocuité des probiotiques, la FAO et l'OMS ont établi dix recommandations.

1. Identification des souches probiotiques potentielles par des méthodes comprenant des techniques moléculaires internationalement acceptées et nommées selon le Code international de nomenclature et dépôt des souches dans une collection de cultures fiable reconnue internationalement.

2. Pour être appelé probiotique, le microorganisme doit être capable d'exercer des effets bénéfiques précis sur la santé de l'hôte, et ceci dans le véhicule effectif du produit qui sera mis à la disposition de l'homme.
3. Perfectionner les tests *in vitro* et *in vivo* afin de mieux prévoir l'aptitude des microorganismes à fonctionner chez l'homme.
4. Il faudrait disposer de données plus significatives sur le plan statistique concernant l'efficacité chez l'homme.
5. De bonnes pratiques de fabrication doivent être appliquées avec une assurance de qualité, les conditions de durée de conservation doivent être établies, et l'étiquetage doit être clair afin d'inclure une dose minimale et des allégations santé vérifiables.
6. Un cadre réglementaire doit être mis en place afin de mieux traiter les questions liées aux probiotiques, y compris l'efficacité, la sécurité, l'étiquetage, les fraudes et les allégations.
7. Les produits probiotiques qui s'avèrent exercer des effets bénéfiques établis sur la santé de l'hôte devraient pouvoir décrire ces effets bénéfiques spécifiques.
8. Des systèmes de surveillance, tels que le retraçage et la surveillance après mise sur le marché, devraient être mis en place afin d'enregistrer et d'analyser tout fait négatif associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient aussi être utilisés pour surveiller les effets bénéfiques à long terme des souches probiotiques.
9. Des efforts devraient être entrepris pour rendre les probiotiques plus largement disponibles, en particulier pour les travailleurs de l'humanitaire et les populations à haut risque de morbidité et de mortalité.
10. Il est nécessaire de poursuivre les travaux concernant les critères et les méthodologies pour les probiotiques [82].

8. Bénéfices des probiotiques

Les probiotiques vont agir à trois niveaux, ils vont permettre non seulement de moduler la flore endogène et de renforcer ses fonctions mais également d'éviter les conséquences nuisibles liées à une dysbiose, c'est-à-dire un déséquilibre de la flore.

8.1 Modulation de la composition de la flore intestinale

8.1.1 Soulagement des symptômes intestinaux

Selon la souche utilisée, les probiotiques peuvent s'avérer efficaces dans le traitement de la constipation comme de la diarrhée mais également pour soulager les signes du côlon irritable.

8.1.1.1 La constipation

La constipation est un symptôme fréquent au sein de la population, en particulier chez les personnes âgées. Elle s'accompagne souvent de flatulences et de douleurs abdominales. Quand elle devient chronique, elle peut altérer de façon considérable la qualité de vie des personnes qui en souffrent.

Les probiotiques seraient efficaces dans ce domaine et cette propriété résulterait de leur capacité de production d'acides. Ces derniers vont abaisser le pH et stimuler la motricité intestinale, ce qui aboutit à une amélioration de la consistance des selles et de la fréquence de défécation. Les souches ayant prouvé leur efficacité dans cette indication chez l'adulte sont *L. casei* Shirota mais aussi le mélange de *L. rhamnosus* et *Propionibacterium freudenreichii* qui s'est avéré efficace dans la constipation de la personne âgée [124] [125]. L'administration de souches de lactobacilles et de bifidobactéries a aussi montré une amélioration des symptômes de la constipation chronique chez l'enfant [126] [127].

8.1.1.2 La diarrhée

La diarrhée est également une indication des probiotiques, que ce soit en préventif ou en curatif. C'est plus particulièrement vrai pour la diarrhée induite par les antibiotiques. Cette action s'explique par la digestion des carbohydrates osmotiquement actifs. Le principal probiotique efficace dans ce cas-là est *L. rhamnosus* GG, souche ayant été sujette à de nombreuses études [128].

8.1.1.3 Les troubles fonctionnels intestinaux

Certains symptômes des troubles fonctionnels intestinaux seraient réduits après ingestion de probiotiques [129] [5]. De nombreuses études se sont penchées sur cette indication, nous nous y intéresserons en détails dans la partie III.

8.1.2 Résistance contre la colonisation bactérienne

Les probiotiques, de par leur mécanisme d'action décrit précédemment (compétition vis-à-vis des nutriments, modification de l'environnement, synthèse de composés toxiques), vont éliminer les pathogènes et donc lutter contre de nombreux symptômes liés à la présence de micro-organismes, comme par exemple la diarrhée du voyageur.

Les probiotiques sont capables d'agir sur la prévention et le traitement de la diarrhée induite par le rotavirus : *L. rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* BB-12 ont en effet prouvé leur efficacité dans diverses études [130]–[132].

8.2 Activité métabolique

Comme nous l'avons vu antérieurement, les probiotiques participent à un grand nombre de fonctions métaboliques.

Ainsi, cette activité va aboutir entre autres à la formation d'acides gras à courte chaîne et de vitamines d'où une baisse des facteurs de risque du cancer du côlon. Pour exemple, les lactobacilles peuvent synthétiser de nombreuses vitamines du groupe B telles que B1, B2, B3, B5, B12 [93].

L'absorption des acides aminés essentiels est également améliorée par certains probiotiques capables de dégrader les désaminases et les décarboxylases des bactéries endogènes. D'autres probiotiques ont la propriété de synthétiser des acides aminés essentiels. C'est le cas d'un certain nombre de bifidobactéries, capables de synthétiser l'acide aspartique, l'alanine, la thréonine et la valine.

D'autre part, ils permettent la réduction du cholestérol dans le sang de par leur implication dans le métabolisme des acides biliaires [93].

Enfin, en participant à l'hydrolyse lactique, les probiotiques permettent d'augmenter la tolérance au lactose. Certains sont en effet capables de sécréter la lactase, il s'agit de l'enzyme présente chez l'homme et permettant de digérer le lactose. Cette enzyme est inductible, c'est-à-dire qu'elle nécessite une consommation régulière de lait pour être présente. Ainsi, chez les personnes ne consommant pas souvent de lait, la digestion de celui-ci sera difficile et associée à des douleurs abdominales, des flatulences, et à une diarrhée [133].

Des chercheurs ont étudié ce phénomène ; il en est ressorti que chez les individus déficients en lactase, la consommation de yaourt contenant *L. bulgaricus* et *S. thermophilus* conduit à une digestion accrue du lactose au sein de l'intestin, en comparaison avec les personnes consommant du lait standard ou du lait fermenté et thermisé (neutralisant l'activité de l'enzyme) et ceci avec un taux de réduction de la mauvaise digestion atteignant 33%. Ce résultat s'expliquerait par le fait que la paroi des cellules des probiotiques en question conférerait une protection de la lactase vis-à-vis de l'acidité gastrique [93].

8.3 Immunomodulation

8.3.1 Action anti-infectieuse

Nous avons vu précédemment que les probiotiques stimulent essentiellement l'immunité non spécifique. La majorité des études menées *in vivo* chez l'Homme ont montré que la consommation de différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries permettait de renforcer l'immunité.

Une étude a été menée chez trois cent soixante personnes âgées dont la moitié a été supplémentée en *L. bulgaris*, *L.casei* DN 114001 et en *S. thermophilus*, et l'autre moitié n'étant pas supplémentée. Cette étude a révélé le même nombre d'infections hivernales dans les deux groupes mais la durée de l'épisode infectieux s'est vu réduite dans le groupe supplémenté (7 jours vs 8,7 jours) [134].

Des études randomisées ont également prouvé l'efficacité de certaines souches, notamment *Lactobacillus* GR-1 et B-54 dans la prévention des récurrences d'infections urinaires. En effet, les infections urinaires sont le plus souvent dues à *E. Coli*. La présence majoritaire de lactobacillus au sein de la flore vaginale réduirait le risque infectieux en formant une barrière contre les pathogènes[135].

8.3.2 Contrôle des MICI

Des études se sont également penchées sur l'intérêt des probiotiques dans les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). Certaines souches de lactobacilles, de bifidobactéries mais aussi le mélange VSL#3 ont montré une activité anti-inflammatoire chez des modèles animaux d'inflammation intestinale mais aussi chez l'Homme souffrant de MICI. Cette action serait probablement due à la production de cytokines anti-inflammatoires (IL-10) [136].

8.3.3 Limitation des symptômes allergiques

L'allergie peut se manifester principalement de trois façons : Eczéma atopique, asthme, ou encore rhinoconjonctivite allergique.

Quelle que soit la forme de l'allergie, le mécanisme mis en jeu est une hypersensibilité à un antigène (allergène) qui se traduit par une production accrue d'anticorps spécifiques : les IgE.

La composition du microbiote intestinal est essentielle dans l'induction de la tolérance vis-à-vis d'antigènes. Les études de la composition de la flore chez l'enfant ont en effet mis en évidence des

différences entre enfants atopiques et non atopiques. Chez les premiers, on a observé un nombre diminué de bifidobactéries et une quantité accrue en *Clostridium* en comparaison aux seconds. C'est à partir de cette observation que l'idée de bénéfice des probiotiques dans les pathologies allergiques a vu le jour. Ainsi, les probiotiques permettent de restaurer la flore et participent de ce fait à la tolérance envers des allergènes. Certains probiotiques ont entre autres la capacité d'induire une réponse immunitaire du type Th1 inhibant la réponse Th2 [93].

Les études ont essentiellement porté sur la souche *L. rhamnosus GG* avec des résultats différents d'une étude à l'autre. Un certain nombre d'essais a mis en évidence une efficacité importante de cette souche dans le domaine de l'atopie. C'est le cas par exemple d'un essai randomisé réalisé en 2001 en double aveugle sur 132 bébés à risque d'atopie important. La souche *L. rhamnosus GG* a été administrée à la maman 2 à 4 semaines avant l'accouchement puis chez le bébé jusqu'à 24 semaines en post-partum. Le taux de dermatite atopique à l'âge de deux ans était deux fois moins élevé dans le groupe ayant consommé le probiotique (23%) par rapport au groupe placebo (46%), soit une différence très significative démontrant l'efficacité de cette souche dans la prévention de l'atopie chez les enfants à haut risque [137].

Cependant, d'autres études ont révélé une absence d'efficacité de la souche en question dans la prévention de l'atopie. C'est le cas de l'étude menée par Kopp sur 94 enfants avec cette fois-ci une administration du probiotique 4 à 6 semaines avant l'accouchement et jusqu'à 6 mois après la naissance [138].

Ainsi, les études portant sur la prévention et le traitement de l'atopie n'ont pas toutes montré des résultats similaires. Les effets des probiotiques sur l'allergie sont souche-dépendants et la majorité des études a révélé l'efficacité d'une souche en particulier : *L. rhamnosus GG* [19], [139].

9. Risques des probiotiques

9.1 Effets indésirables des probiotiques

9.1.1 Infection

Les probiotiques doivent par définition être non pathogènes ; cependant, même si le risque d'infection est rare, il ne doit pas être négligé. En effet, des cas d'infections locales ou systémiques (septicémies, endocardites) ont été rapportés, celles-ci ont été observées avec des lactobacilles, des bifidobactéries et des bactéries lactiques autres mais le lien de causalité est difficile à établir.

Les cas d'infections dues à des lactobacilles et à des bifidobactéries ont été rapportés essentiellement chez des patients qui présentaient un contexte d'immunodépression. En revanche, chez le sujet sain, ce risque d'infection est très rare. Il est difficile de dire si une infection est imputable au probiotique utilisé ou au microbiote endogène. Seuls deux cas d'infections seraient dus à une souche probiotique. Dans ce cas-là, l'infection résulterait d'une translocation de la souche bactérienne, c'est-à-dire du passage du tractus intestinal vers les autres compartiments (sang, rate, foie, ganglions mésentériques). La souche incriminée serait *L. rhamnosus*. L'état du patient joue un rôle essentiel dans le risque infectieux, ce dernier sera d'autant plus important chez un patient âgé, immunodéprimé, présentant une pathologie chronique particulière ou porteur d'une valve cardiaque [140].

9.1.2 Transfert de gènes

Les gènes microbiens peuvent être transférés entre micro-organismes. Ce transfert peut être particulièrement problématique dans le cas de gènes de résistance aux antibiotiques. C'est le cas pour les entérocoques tels que *E. faecium* et *E. faecalis* chez qui on observe des souches résistantes à la vancomycine. Ainsi, en cas d'infection, la résistance des probiotiques au traitement peut avoir des conséquences néfastes pour le patient [30].

9.1.3 Effet immunitaire indésirable

Le passage de composants de la paroi bactérienne (peptidoglycane) a été mis en évidence chez des souris présentant des lésions coliques ou avec une colonisation bactérienne chronique de l'intestin, ce peptidoglycane serait alors capable d'engendrer de la fièvre, des arthrites et des pathologies auto-immunes. Mais actuellement, un seul cas a été observé chez l'Homme, il s'agit d'une hépatite auto-immune qui aurait été influencée par l'ingestion excessive de yaourts. On a cependant affaire à un cas anecdotique et qui n'a pas été étudié en détails. Il est donc nécessaire que les études futures se penchent sur l'influence des probiotiques dans les pathologies auto-immunes [42].

9.1.4 Effets métaboliques indésirables

Par le biais de leur action sur le métabolisme, les probiotiques peuvent être à l'origine de perturbations métaboliques indésirables.

Une étude menée sur des patients porteurs d'une iléostomie a montré que la consommation de *L. acidophilus* et d'un *bifidobacterium* engendrerait la transformation par déconjugaisons excessives

et déshydroxylations des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires, ces derniers étant à l'origine de diarrhées et de lésions intestinales.

D'autre part, les probiotiques et plus particulièrement les Lactobacilles, semblent jouer un rôle sur le poids. Certains probiotiques seraient responsables d'obésité : une méta-analyse réalisée à partir de 82 études menées chez l'homme (17 études) et chez l'animal (65 études) a en effet conclu que *L.acidophilus* engendrait une prise de poids à la fois chez l'homme et l'animal.

A l'inverse, d'autres souches se sont avérées être responsables d'une perte de poids chez l'homme obèse, c'est le cas par exemple de *L. gasseri* [142].

9.2 Contre-indications des probiotiques

Peu d'études se sont intéressées à l'innocuité des probiotiques et à leurs contre-indications. D'après les données dont on dispose actuellement, et d'après le risque infectieux rare mais existant, les probiotiques sont à éviter chez trois catégories de patients : l'immunodéprimé (immunodépression secondaire à un traitement ou une pathologie), le patient avec cathéter central et enfin le patient souffrant d'une valvulopathie [143].

III. Lien entre probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux

1. Dysbiose et troubles fonctionnels intestinaux

Comme nous l'avons vu (partie 3.2.6), les troubles fonctionnels intestinaux peuvent en partie être expliqués par un déséquilibre de la flore intestinale. En effet, la composition de la flore est souvent perturbée chez les patients avec TFI, ce qui conduit au niveau intestinal à des processus de fermentation exacerbés, et donc à des troubles moteurs et sensitifs [56], [60], [61].

D'autre part, la mise en évidence d'une gastroparésie chez les animaux dépourvus de flore et la réversibilité de cet état après reconstitution de la flore, a incité les chercheurs à s'intéresser à l'étude de l'efficacité des probiotiques dans les TFI [45].

2. Les études portant sur l'efficacité des souches bactériennes

Plusieurs études se sont penchées sur l'efficacité de différentes souches de probiotiques sur les symptômes des TFI. Nous allons nous intéresser à un certain nombre d'entre elles et les classer par genre bactérien et par ordre chronologique.

2.1 Genre *Lactobacillus* (Lactobacilles)

2.1.1 *L. plantarum*

En 2000, Nobaek et son équipe ont mené une étude randomisée en double aveugle sur 4 semaines[144]. 60 sujets avec TFI ont été inclus et divisés en deux groupes : un premier groupe recevant 400ml/j d'une boisson contenant 5×10^7 UFC/ml de *L. plantarum* et un second groupe recevant la même boisson mais sans probiotiques. Les sujets ont dû répondre à un questionnaire portant sur leur fonction gastrointestinale deux semaines avant, pendant et 12 mois après l'étude.

Les résultats ont montré que l'administration de *L. plantarum* a réduit de façon rapide et significative les flatulences et les douleurs abdominales en comparaison avec le groupe placebo[144].

Une autre étude randomisée menée également durant 4 semaines a porté sur la même souche [145]. Cette fois-ci, 40 patients ont été inclus dont la moitié recevait quotidiennement *L. plantarum* 299V

sous forme de suspension liquide et l'autre moitié un placebo. L'efficacité du traitement probiotique a été étudiée via des examens cliniques et une auto-évaluation des symptômes.

Cette étude a mis en évidence un effet bénéfique de la souche LP 299v avec une résolution de la douleur abdominale chez l'ensemble des patients traités par LP299V contre 20 % dans le groupe placebo mais également une normalisation de la fréquence des selles chez les sujets constipés (6/10 contre 2/11 pour le groupe placebo)

Si l'on prend en compte tous les symptômes des TFI, une amélioration a été observée chez 95% des patients traités par LP299V (contre 15% pour le groupe placebo) [145].

Un essai randomisé et en double aveugle dirigé par Sen a inclus 25 sujets dont 12 qui ingéraient quotidiennement 125ml de solution contenant $5 \cdot 10^7$ ufc/ml de LP299V [146]. L'évaluation des symptômes a été faite grâce à un score des symptômes ainsi qu'à l'étude de la fermentation découlant de l'analyse de la composition de l'air expiré.

Les résultats ont révélé l'absence d'amélioration significative des symptômes chez les patients du groupe test en comparaison au groupe placebo [146]. .

Ducrotte et son équipe ont également mené un essai randomisé contrôlé, en double aveugle et portant sur cette souche de Lactobacille [147]. 214 patients atteints de TFI ont été inclus pour recevoir quotidiennement pendant 4 semaines soit une capsule de *L. plantarum* 299v, soit le placebo. La fréquence et l'intensité des douleurs abdominales, des ballonnements et la sensation d'évacuation rectale incomplète ont été évalués chaque semaine grâce à une échelle visuelle analogique.

Les résultats ont mis en évidence une amélioration significative des symptômes chez les patients traités par le probiotique en comparaison au groupe placebo, notamment pour les douleurs abdominales et les ballonnements. D'autre part, à la semaine 4, 78,1% des patients traités par LP299v ont qualifié l'effet de *L. plantarum* 299v sur les symptômes d'excellent ou bon contre seulement 8,1% pour le placebo.

Cette étude a ainsi conclu qu'un traitement de 4 semaines avec *L. plantarum* 299v permettait de fournir un soulagement efficace des symptômes chez les sujets atteints de TFI [147].

Plus récemment, une étude randomisée a été conduite durant 8 semaines [148]. Les sujets recevaient quotidiennement soit le placebo soit deux capsules de *L. plantarum* 299v à la dose de 5×10^9 UFC/capsule.

La sévérité de la douleur abdominale a été évaluée grâce à une échelle visuelle analogique et la qualité de vie grâce à un questionnaire.

Le soulagement de la douleur abdominale et l'amélioration de la qualité de vie n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (respectivement $p = 0,800$ et $p=0,687$). Toutefois, les deux groupes ont présenté une amélioration significative des scores de douleur abdominale au cours de la période d'étude ($p < 0,0001$), indiquant un fort effet placebo.

Cette étude a conclu qu'un traitement de 8 semaines avec *L. plantarum* 299v ne permettait pas de fournir un soulagement symptomatique significatif, en particulier des douleurs abdominales et des ballonnements, chez les patients avec TFI.

2.1.2 L. casei

La souche LGG a été étudiée au cours d'un essai randomisé mené en double aveugle [149].

25 patients présentant des TFI (dont 19 sont allés jusqu'au bout de l'essai) ont été inclus dans l'étude et divisés en 2 groupes dont l'un ingérait quotidiennement 10^{10} UFC de *Lactobacillus* GG. Un recueil quotidien des symptômes ainsi que des questionnaires périodiques ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de ce traitement probiotique.

Les résultats ont montré l'absence de différences significatives entre les deux groupes concernant l'amélioration des symptômes des TFI. L'étude a ainsi conclu que l'administration de la souche *L. casei* GG ne permettait pas à elle seule une amélioration significative des signes cliniques des TFI[149].

Plus récemment, Kianifar et son équipe ont conduit une étude visant à analyser l'efficacité des probiotiques, et plus exactement de *L. GG*, dans les TFI de l'enfant [150]. Cette étude randomisée et en double aveugle portait sur 52 sujets dont 26 recevaient le placebo et 26 le probiotique à une dose de 10^{10} UFC sur une durée de 4 semaines. Cet essai a démontré une diminution significative de la douleur chez les enfants ayant reçu *L.GG*.

En 2016, une autre souche, à savoir *LC shirota*, a été l'objet d'une étude randomisée, menée durant 8 semaines en double aveugle sur 80 patients divisés en 2 groupes recevant deux fois par jour soit le placebo (41 sujets), soit le probiotique *L casei* Shirota (39 sujets) [151].

Le paramètre d'évaluation principal était une diminution d'au moins 30% du score des symptômes à la huitième semaine.

A l'issue de l'étude, le taux d'amélioration du score n'a pas atteint 30% chez les patients traités par le probiotique LCS. De plus, l'absence de différence significative entre les deux groupes a été mise en évidence [151].

2.1.3 L. reuterii

Un essai randomisé et en double aveugle a été mené pour évaluer l'efficacité de *L. reuterii* dans les TFI [152]. Pendant 6 mois, 39 sujets avec TFI ont dû ingérer deux fois par jour soit le placebo soit 1×10^8 ufc de *L. reuterii*.

Les critères caractéristiques des TFI ont été améliorés sans qu'il n'y ait de différences significatives entre les groupes test et placebo.

Cette étude a ainsi conclu à l'absence d'efficacité de *L. reuterii* seule dans le traitement des TFI [152].

2.1.4 L. salivarius

Une étude randomisée a été réalisée pendant 8 semaines sur 77 sujets ayant ingérés 10^{10} UFC de probiotique (*B. infantis* ou *L. salivarius*) ou le placebo [153].

L'étude a démontré que *L. salivarius* ne permettait aucune amélioration des symptômes en comparaison avec le placebo [153].

2.1.5 L. rhamnosus

Bauserman et Michail ont conduit une étude randomisée, en double aveugle, chez 50 enfants atteints de TFI [154]. Les sujets recevaient quotidiennement pendant 6 semaines soit le placebo soit la souche LGG.

Les résultats de l'étude ont révélé l'absence de supériorité de cette souche par rapport au placebo dans le traitement de la douleur abdominale chez les enfants atteints de TFI. Seule une amélioration de la sensation de distension abdominale a été observée.

2.2 Genre *Bifidobacterium* (bifidobactéries)

2.2.1 B. infantis

L'essai réalisé par O'Mahony pendant 8 semaines sur 77 sujets avait pour but de juger l'efficacité de *B. infantis* et *L. salivarius* dans le traitement des TFI [153]. Les sujets ingéraient soit 10^{10} UFC de bactéries/jour soit un placebo.

L'étude a entre autres démontré que *B. infantis* permettait une réduction significative de l'ensemble des symptômes liés aux TFI (ballonnements, douleurs abdominales, difficulté pour aller à la selle).

En effet, chez les patients ayant ingéré *B. infantis*, à l'exception de la fréquence et de la consistance des selles, une diminution significative des scores des autres symptômes a été observée. De plus, l'étude du rapport IL-10/IL-12 avant le traitement par probiotique révélait un taux anormal en faveur d'un état proinflammatoire Th1. A la fin de l'étude, ce taux a été normalisé chez les patients ayant ingéré *B. infantis*, ce qui suggère un effet immunomodulateur bénéfique de cette souche chez les patients atteints de TFI [153].

Whorwell et son équipe ont quant à eux mené une étude multicentrique portant sur un grand nombre de sujets [80]. 362 sujets inclus dans l'étude ont ingéré quotidiennement soit le placebo, soit la souche *B. infantis* 35624 à une dose de 10^6 , 10^8 ou 10^{10} UFC. Cette étude a été conçue à grande échelle pour confirmer l'efficacité de ce probiotique en insistant sur l'importance de la dose et de l'encapsulation. Ainsi, contrairement à l'étude précédente, un deuxième objectif a été de déterminer la dose optimale de probiotique à utiliser pour l'administration de cette souche dans une formulation encapsulée.

Cette étude a d'une part confirmé les résultats de la précédente, à savoir une amélioration de tous les symptômes des TFI grâce à l'ingestion de *B. infantis*. D'autre part, il a été démontré que la dose ingérée a toute son importance. En effet, seule la dose de 10^8 ufc a montré une efficacité supérieure au placebo et aux autres doses utilisées vis-à-vis de tous les critères caractéristiques des TFI analysés. Les résultats obtenus avec les doses 10^6 et 10^{10} n'étaient quant à eux pas significativement différents du placebo [80].

2.2.2 B. animalis

La souche *B. animalis* DN-173 010 a fait l'objet d'une étude multicentrique menée par Guyonnet [155]. 274 sujets atteints de TFI avec prédominance de constipation ont été randomisés pour ingérer quotidiennement pendant six semaines deux pots de lait fermenté contenant soit le placebo (n=132)

soit $1.25 \cdot 10^{10}$ UFC/pot de *B. animalis* et $1.2 \cdot 10^9$ ufc/pot de *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* (n=135).

L'évaluation de l'efficacité des probiotiques a été mesurée grâce à une autoévaluation réalisée la veille, 3 semaines et 8 semaines après le début du traitement via un questionnaire FDDQL (Functional Digestive Disorders Quality of Life) portant sur les différents symptômes des TFI et la qualité de vie.

Les résultats de l'étude ont révélé une diminution du ballonnement et de l'inconfort abdominal mais aussi une diminution de la constipation chez les sujets du groupe test présentant des TFI à prédominance de constipation. Cet essai a ainsi démontré l'efficacité de cette souche de *B. animalis* dans le soulagement de l'inconfort, des ballonnements mais aussi dans la régularisation du transit [155].

2.3 Genre escherichia

Récemment, l'équipe de Faghihi a conduit une étude contrôlée, randomisée et en double aveugle sur la souche *E. Coli* [156]. 139 patients avec TFI ont été inclus dans l'étude mais parmi eux, seuls 105 sont allés au bout de l'étude. Pendant 6 semaines, les sujets recevaient soit le probiotique soit le placebo et devaient répondre toutes les deux semaines à un questionnaire évaluant les symptômes des TFI. L'évaluation du questionnaire a montré l'absence de différence significative dans les résultats des deux groupes. Les chercheurs de l'étude ont donc conclu que la thérapie avec *E Coli* Nissle 1917 ne permettait pas d'amélioration significative des symptômes. Néanmoins, en étudiant les résultats par sous-groupe (diarrhée prédominante, constipation prédominante, diarrhée et constipation), une légère amélioration significative a été observée dans le sous-groupe avec TFI à diarrhée prédominante [156].

2.4 Mélanges probiotiques

2.4.1 L. Plantarum + B breve, L plantarum + L acidophilus

Une étude randomisée a été conduite durant 4 semaines sur 70 personnes avec TFI recevant une préparation constituée soit de placebo, soit de *L plantarum* LP 01 et *B breve* BR 03 ou de *L.plantarum* LP01 et *L. acidophilus* LA 02, toutes les souches étant à une dose de $5 \cdot 10^9$ UFC/g [157].

Deux questionnaires ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité des probiotiques. Le premier portant sur le score de la douleur et le second portant sur la sévérité des symptômes caractéristiques des TFI.

Les résultats de l'étude ont montré à J14 et à J28 une diminution significative des douleurs abdominales et des autres symptômes caractéristiques des TFI chez les deux groupes de patients ayant ingéré les mélanges probiotiques en comparaison au groupe contrôle.

2.4.2 L. rhamnosus GG, L. rhamnosus LC705, B.breve

Bb99 et Propionibacterium freudenreichii ssp.shermanii

JS

86 patients ont participé pendant 6 mois à une étude randomisée menée en double aveugle [158]. Les patients recevaient quotidiennement sous forme de capsule soit le placebo soit le mélange probiotique constitué de *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *Bifidobacterium breve* Bb99 et *Propionibacterium freudenreichii* ssp. shermanii JS à un total de $8-9 \cdot 10^9$ UFC/capsule.

Tous les mois, des questionnaires portant sur la qualité de vie et les symptômes des TFI étaient remplis par les patients.

Une nette amélioration de l'ensemble des symptômes a été observée chez les sujets du groupe test. Cette étude a donc conclu à l'efficacité de ce mélange probiotique dans le soulagement des TFI.

2.4.3 VSL#3

Après une 1^{ère} étude dirigée en 2003 [159], Kim et son équipe ont mené en 2005 une seconde étude consacrée à l'évaluation de l'efficacité de VSL#3 dans le traitement des TFI. Cette étude randomisée et en double aveugle portait sur 48 patients [160]. Le groupe test ingérait quotidiennement $4,5 \cdot 10^{14}$ UFC du cocktail VSL#3, un mélange composé de 8 souches bactériennes: *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. casei*, *B. breve*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *L. bulgaricus* et *S. thermophilus*.

Les deux études ont révélé que VSL#3 a très peu d'effet sur les symptômes des TFI. En effet, seule une diminution du ballonnement a été observée chez les sujets ingérant le cocktail VSL#3.

2.4.4 L. acidophilus, L. rhamnosus, B.bifidum, B. lactis, B. longum, et S. thermophilus

Plus récemment, une étude contrôlée et randomisée a été conduite en double aveugle durant 4 semaines [161]. 81 sujets atteints de TFI et divisés en deux groupes sont allés au bout de l'étude. Dans le 1^{er} groupe, 39 sujets recevaient quotidiennement deux capsules contenant chacune

$5 \cdot 10^9$ UFC d'un mélange probiotique constitué de 6 souches : *L. acidophilus* (KCTC 11906BP), *L. rhamnosus* (KCTC 12202BP), *B. bifidum* (KCTC 12199BP), *B. lactis* (KCTC 11904BP), *B. longum* (KCTC 12200BP), et *S. thermophilus* (KCTC 11870BP). Dans le second groupe, 42 sujets ingéraient le placebo dans les mêmes conditions. Toutes les deux semaines, les patients devaient répondre à un questionnaire évaluant les symptômes des TFI répartis en 4 domaines caractéristiques des TFI : la douleur, la diarrhée, la constipation et les ballonnements. Des échantillons fécaux étaient également recueillis pour étudier l'évolution de la composition de la flore au cours de l'étude.

Les résultats ont montré que l'administration de ce mélange probiotique a fortement augmenté la concentration de chaque souche probiotique au niveau intestinal. D'autre part, la proportion des patients avec un soulagement adéquat des symptômes était supérieure dans le groupe probiotique mais cette différence n'était pas significative et ceci quel que soit le sous-groupe de patients (TFI à prédominance de diarrhée ou de constipation ou mixte). Dans les deux groupes, il n'a pas été observé d'effet temps sur la fréquence et la consistance des selles. Un effet temps significatif a été mis en évidence en ce qui concerne le score total des symptômes mais la diminution du score au cours du temps n'était pas significative. L'étude des sous scores en fonction du domaine symptomatique montre une diminution significative au cours du temps uniquement pour le symptôme diarrhée. Cette étude n'a pas pu mettre en évidence une réelle significativité dans le soulagement de l'ensemble des symptômes à cause du fort effet placebo des sujets du groupe placebo (61,9%).

3. Les méta-analyses

Plusieurs méta-analyses ont également été réalisées afin de juger l'efficacité des traitements probiotiques sur les symptômes des TFI.

3.1 Méta-analyse réalisée en 2015

Basée sur 15 études randomisées et menées en double aveugle, 1793 patients ont été inclus dans une méta-analyse réalisée en 2015 [162].

Tous les essais contrôlés randomisés qui ont considéré l'amélioration des symptômes des TFI comme résultat d'intérêt ont été inclus. L'ensemble des caractéristiques pertinentes des essais inclus, comme le type de TFI, la souche probiotique, la dose de probiotiques, la durée du suivi, les caractéristiques et les résultats des patients, a été recueilli. Ont été exclus de la méta-analyse les

études sans groupe témoin, les essais utilisant les probiotiques combinés avec des médicaments à base de plantes ou prébiotiques ainsi que les études avec des critères d'inclusion inappropriés.

- **La Douleur abdominale**

Quatre semaines d'administration de probiotiques ont permis d'améliorer la douleur abdominale au cours de trois essais cliniques en comparaison au placebo [147], [163], [164].

Dans une étude croisée multicentrique menée chez des enfants, l'intensité et la fréquence des douleurs ont été améliorées après 6 semaines d'ingestion de probiotiques [131].

Une autre étude menée pendant 8 semaines a rapporté une amélioration de la douleur abdominale. Toutefois, ce symptôme a également été amélioré dans le groupe placebo après 6 et 8 semaines [165].

Un autre essai a montré que le score de la douleur abdominale était significativement diminué dans le groupe probiotique [166].

Une évaluation du soulagement de la douleur dans un essai réalisé chez les enfants a révélé une amélioration grâce aux probiotiques chez 36 enfants sur 67 à 12 semaines et chez 49 enfants sur 67 à 20 semaines. Le groupe placebo a quant à lui montré une amélioration chez 23 patients sur 69 et chez 38 sur 69 patients après 12 et 20 semaines respectivement [167].

Une étude a également démontré l'effet positif des probiotiques dans le soulagement de la douleur abdominale après 1 semaine par rapport au placebo. Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre groupe probiotique et groupe placebo après 8 semaines de traitement [168].

- **Les ballonnements**

Les flatulences et les ballonnements ont été améliorés chez les patients adultes recevant des probiotiques après 4 semaines de traitement [147], [163], [169].

Les probiotiques ont permis de réduire la sensation de distension abdominale et les ballonnements chez les femmes adultes avec TFI à prédominance de constipation [170].

Une autre enquête a démontré que la distension abdominale et les ballonnements étaient diminués de façon plus importante dans le groupe probiotique que le groupe placebo [171].

Un essai clinique a également mis en évidence une réduction des ballonnements chez 42 enfants (dont 16 appartenaient au groupe placebo) sur 59 sujets [131].

Une autre étude a rapporté une réduction significative de la gravité des ballonnements après deux semaines de traitement avec des probiotiques par rapport au placebo, mais aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes à la fin de l'étude [168].

- **Le score global**

Le score des symptômes globaux des TFI a été amélioré après 8 semaines d'ingestion de probiotiques chez les patients avec TFI à prédominance de diarrhée [172].

Cependant, dans une autre étude, le score quotidien des symptômes n'était pas différent entre les patients ingérant le placebo et ceux recevant le probiotique [173].

Un essai portant sur les probiotiques a mis en évidence leur efficacité pour réduire le score global après 4 semaines [174].

En comparaison au placebo, une réduction de 50% du score global après traitement par probiotiques a également été mise en évidence dans une étude menée par Enck [175].

Enfin, dans un autre essai clinique, le score de gravité des TFI a diminué de 40% chez les patients recevant des probiotiques alors que la réduction a été rapporté que chez 28% des patients sous placebo [176].

- **Le soulagement des symptômes des TFI**

Un traitement avec des probiotiques pendant 4, 6 et 8 semaines a entraîné des effets bénéfiques significatifs sur les symptômes des TFI par rapport au placebo [131], [169], [175], [177].

- **La qualité de vie**

L'administration de probiotiques a permis de diminuer les complications associées à la maladie chez les patients atteints de TFI après 4 semaines de traitement [163], [169], [178].

Dans un essai croisé, une meilleure qualité de vie a été observée chez les enfants après 6 semaines d'ingestion de probiotiques [131].

En 2008, Williams et son équipe ont rapporté une amélioration de la qualité de vie par rapport au placebo grâce aux probiotiques [171].

Une autre étude réalisée par Ki Cha a rapporté que les changements de la qualité de vie dans la période de suivi étaient statistiquement similaires chez les deux groupes de patients. La qualité de vie a été améliorée, en passant de $3,0 \pm 1,3$ à $2,1 \pm 0,8$ dans le groupe de traitement actif et de $2,4 \pm 1,0$ à $1,8 \pm 0,6$ dans le groupe témoin [179]. Le traitement de 12 semaines a entraîné une amélioration similaire de la qualité de vie dans les groupes placebo et probiotiques chez les patients avec TFI à prédominance de diarrhée [180].

Auteur et année de l'étude	Nombre de participants	Durée de l'étude	Probiotique utilisé (Dose)
Drouault-Holowacz, 2008	100 sujets	4 semaines	4 souches de bactéries lactiques ($1 \cdot 10^{10}$ UFC/j)
Sinn, 2008	40 sujets	4 semaines	<i>Lactobacillus acidophilus</i> -SDC 2012
Zeng, 2008	30 sujets	4 semaines	<i>S. thermophilus</i> ($1 \cdot 10^8$ UFC/ml), <i>L. bulgaricus</i> ($1 \cdot 10^7$ UFC/ml), <i>L. acidophilus</i> ($1 \cdot 10^7$ UFC/ml) et <i>B. Longum</i> ($1 \cdot 10^7$ UFC/ml) (200 ml x 2/jour)
Enck, 2008	297 sujets	8 semaines	<i>E. coli</i> (DSM 17252) et <i>Enterococcus faecalis</i> (DSM 16440) 0.75 ml x 3/j pendant 1 semaine, 1.5 ml x 3/j pendant 2 semaines, 2.25 ml x 3/j pendant 5 semaines (1.5 ml = 3 à $9 \cdot 10^7$ UFC)
Enck, 2009	298 sujets	8 semaines	<i>E. coli</i> DSM17252
Williams, 2009	52 sujets	8 semaines	<i>L. acidophilus</i> CUL60 (NCIMB 30157) et CUL21 (NCIMB 30156), <i>B. lactis</i> CUL34 (NCIMB 30172), <i>B. bifidum</i> CUL20 (NCIMB 30153) ($2.5 \cdot 10^{10}$ UFC/j)
Agrawal, 2009	32 sujets	4 semaines	<i>B. lactis</i> DN-173 010 ($1.25 \cdot 10^{10}$ UFC x 2/j)
Hun, 2009	44 sujets	8 semaines	<i>B. coagulans</i> GBI-30, 6086
Guandalini, 2010	59 sujets	6 semaines	VSL#3
Ligaarden, 2010	16 sujets	2x3semaines	<i>L. plantarum</i> MF 1298 ($1 \cdot 10^{10}$ UFC/j)
Francavilla, 2010	141 sujets	8 semaines	<i>Lactobacillus</i> GG

Simrén, 2010	74 sujets	8 semaines	<i>L. paracasei</i> F19, <i>L. acidophilus</i> La5, <i>B. lactis</i> Bb12 200 ml x 2/jour (5×10^7 UFC/ml)
Hong, 2011	74 sujets	8 semaines	Mélange de bifidobactéries et de lactobacilles
Michail, 2011	24 sujets	8 semaines	VSL#3 (9×10^{11} UFC/jour)
Guglielmetti, 2011	119 sujets	4 semaines	<i>B. bifidum</i> MIMBb75 (1×10^9 UFC/j)
Dapoigny, 2012	50 sujets	4 semaines	<i>L. rhamnosus</i> LCR35 (6×10^8 ufc/j)
Ducrotté, 2012	204 sujets	4 semaines	<i>L. plantarum</i> 299v (DSM 9843) (1×10^9 UFC/j)
Kuis, 2012	99 sujets	12 semaines	<i>E. Coli</i> Nissle 1917 2,5- 25×10^9 UFC/j pendant 4j puis 2,5- 25×10^9 UFC x 2/j
Roberts, 2013	76 sujets	12 semaines	<i>B. lactis</i> CNCM I-2494, ($2 \times 1.25 \times 10^{10}$ UFC/j) <i>S. thermophilus</i> et <i>L. bulgaricus</i> ($1,2 \times 10^9$ UFC x 2/j)

3.2 Métaanalyse réalisée chez l'enfant en 2014

Une métaanalyse [181] a été réalisée en 2014 dans le but d'étudier l'effet de différentes souches probiotiques dans le traitement des symptômes des TFI chez l'enfant et l'adolescent. L'analyse de 9 études a permis de mettre en évidence que l'utilisation de LGG, *L. reuteri* DSM 17 938 et VSL#3 améliorent significativement les symptômes chez les sujets présentant des TFI. LGG et la souche *L. reuteri* ont ainsi montré une diminution de la douleur abdominale. Quant à LGG, elle semble également être efficace dans la réduction des ballonnements.

Auteur de l'étude	Nombre de participants	Durée de l'étude	Probiotique utilisé
Bausserman et Michail (USA) [154]	50	6 semaines	LGG 10^{10} UFC 2x/j
Gawronska et al (Hollande) [182]	104	4 semaines	LGG 3×10^9 UFC 2x/j

Francavilla et al (Italie)[167]	136	8 semaines	LGG 3*10 ⁹ UFC 2 fois/j
Romano et al (Italie) [183]	56	4 semaines	<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17 938 10 ⁸ UFC 2x/j
Guandalini et al (Italie, Inde) [131]	59	6 semaines	VSL#3
Banaskiewicz et Szajewska [184]	84	12 semaines	LGG + Lactulose 10 ⁹ UFC 2x/j
Bu et al (Taiwan) [127]	45	4 semaines	<i>Lactobacillus casei</i> DN 114 001 8*10 ⁸ UFC 2x/j
Tabbers et al (Hollande, Pologne) [185]	148	3 semaines	<i>Bifidobacterium breve</i> DN 173 010 4.2*10 ⁹ UFC 2x/j
Guerra et al. (Brésil) [186]	59	5 semaines	<i>Bifidobacterium longum</i> 10 ⁹ UFC 1x/j

Partie II: Enquête menée
auprès de la patientèle et
des équipes officinales

I. Etat des lieux de l'usage et de l'opinion de la patientèle en matière de probiotiques

1. Matériel et méthodes

Un premier questionnaire a été réalisé afin d'appréhender les connaissances de la patientèle dans le domaine des probiotiques mais aussi pour évaluer l'usage et le ressenti des patients en termes d'efficacité de cette classe (*figure 15*). Ce questionnaire a ensuite été diffusé aux patients de la pharmacie où je travaille actuellement, la pharmacie Nespoulous, à Toulouse.

Les patients choisis pour répondre à ce questionnaire étaient très diversifiés afin de représenter le plus possible la population générale : hommes et femmes de tous âges, toutes catégories socio-professionnelles, toutes origines, avec ou sans pathologies.

Ce questionnaire destiné aux patients a suscité un grand intérêt chez beaucoup d'entre eux puisqu'il leur a permis de découvrir une classe thérapeutique jusque-là inconnue.

Questionnaire (patients) élaboré dans le cadre d'une thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

1. Renseignements généraux

Date de naissance ___/___/_____

Sexe F M

Pathologies chroniques ?

.....

Traitements habituels ?

.....

2. Les troubles fonctionnels intestinaux

Souffrez-vous de troubles intestinaux chroniques ? Oui Non
(Constipation, diarrhées, ballonnements, douleurs abdominales)

Si oui, qu'utilisez-vous pour soulager ces symptômes ?

- Médicaments type Spasfon, Météospasmyl...
- Aromathérapie
- Phytothérapie,
- Homéopathie
- Probiotiques
- Rien
- Autres: Précisez

3. Les probiotiques

Connaissez-vous les probiotiques ? Oui Non

Si oui, par quel biais les avez-vous connus?

- Par le biais de mon médecin généraliste
- Mon pharmacien me les a conseillés
- J'ai vu ça à la publicité, sur internet
- Un proche m'en a parlé
- Autres : Précisez

Tournez la page S.V.P. ->

Pour vous, dans quels cas les probiotiques ont-ils un intérêt?

Le traitement des troubles intestinaux (Ballonnements, troubles du transit, douleurs abdominales)

Le renforcement de l'immunité

Autres :

Avez-vous déjà utilisé des probiotiques ? Oui Non

Si oui, à quelle fréquence ?

1 cure/mois 1 cure/an 3 cures/an Plus de 3 cures/an

Autres: Précisez

Pour soulager quels symptômes ?

Troubles intestinaux (Ballonnements, troubles du transit, douleurs abdominales)

Autres : Précisez

Dans le cas du traitement des troubles intestinaux:

Quel probiotique avez-vous utilisé ?

A quelle posologie ?

1/jour pendant 10 jours 1/jour pendant 15 jours 1/ jour pendant mois

Autre : Précisez

Sous quelle forme ?

Comprimés

Sachets

Autres: Précisez

Les avez-vous utilisés

Seuls

En association: Précisez

Avez-vous constaté une amélioration des symptômes ?

Oui, une nette amélioration

Oui, une amélioration modérée

Non, pas d'amélioration

Non, au contraire, une dégradation des symptômes

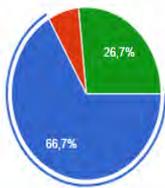
Merci pour votre participation

En interrogeant quelques patients, je me suis vite rendu compte que malgré l'essor des probiotiques ces dernières années, cette classe reste encore méconnue pour la majorité de la patientèle. Et parmi les personnes connaissant l'existence des probiotiques, très peu les ont déjà utilisés et une faible minorité a conscience que cette classe peut être indiquée dans les troubles intestinaux. De ce fait, les résultats de cet outil d'investigation sont difficilement exploitables et sont synthétisés ci-après.

2. Résultats

1- Age et sexe

Age



20-30	10	66,7 %
30-40	1	6,7 %
40-50	0	0 %
+ de 50	4	26,7 %

Sur les 15 interrogés, 14 étaient des femmes dont une majorité âgée entre 20 et 30 ans.

2- Pathologies et traitements chroniques

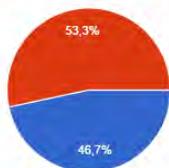
La majorité des répondants ne souffrait pas de troubles chroniques (10/15).

Parmi eux, deux étaient traités pour une hypertension artérielle (Exforge®, Preterax®).

Les autres souffraient de polyarthrite rhumatoïde traité par Plaquenil® et Dafalgan codéiné® (1/15), de diabète (Métformine®, 1/15) ou encore de carence martiale et de reflux gastrooesophagien traités par Tardyféron® et Inexium® (1/15)

3- Atteint(e) de troubles Fonctionnels Intestinaux ou non

Souffrez vous de troubles intestinaux chroniques

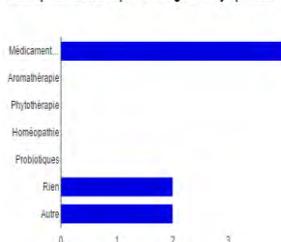


oui	7	46,7 %
non	8	53,3 %

Parmi les patients interrogés, 7 d'entre eux ont déclaré souffrir de TFI, soit presque la moitié des participants à l'enquête.

4- Classes médicamenteuses utilisées pour soulager les TFI

Si oui qu'utilisez-vous pour soulager ces symptômes



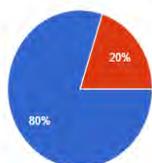
Médicaments type Spasfon, Météospasmyl	4	57,1 %
Aromathérapie	0	0 %
Phytothérapie	0	0 %
Homéopathie	0	0 %
Probiotiques	0	0 %
Rien	2	28,6 %
Autre	2	28,6 %

Ainsi, parmi les personnes souffrant de TFI, la majorité traite les symptômes par l'usage de médicaments tels que Spasfon, Météospasmyl.

Quant aux autres, elles ne traitent pas ou font un régime alimentaire. On peut noter ici qu'aucun des 15 interrogés ne se traite par les probiotiques.

5- Connaissance des probiotiques et mode de découverte

Connaissez-vous les probiotiques?



oui	12	80 %
non	3	20 %

La majorité des interrogés ont affirmé connaître les probiotiques mais en discutant avec eux, je me suis rapidement aperçu que leurs connaissances dans ce domaine étaient très floues voire erronées.

Quant au mode de découverte des probiotiques, on peut remarquer que sur les 12 personnes « connaissant » les probiotiques, aucun ne les a découverts grâce à son pharmacien.

Si oui, par quel biais les avez-vous connus?



Mon médecin généraliste	0	0 %
Mon pharmacien	0	0 %
Publicité, Internet	3	27.3 %
Mon entourage	6	54.5 %
Autre	2	18.2 %

6- Intérêts des probiotiques selon les patients

Dans quels cas les probiotiques ont-ils un intérêt?



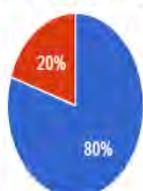
Traitement des TFI	4	54.5 %
Renforcement de l'immunité	4	54.5 %
Autre	1	9.1 %

Plusieurs réponses étaient possibles pour cette question.

Sur les 15 interrogés, 4 personnes ont avoué n'avoir aucune idée des domaines d'intérêts des probiotiques. Pour 2 autres, les probiotiques ont un intérêt dans les TFI et l'immunité. Le domaine d'intérêt des probiotiques est seulement le renforcement de l'immunité chez 4 d'entre eux et le traitement des TFI chez 4 autres. Et enfin une personne a évoqué l'obésité et le diabète comme domaine d'intérêt.

7- Usage, fréquence d'utilisation des probiotiques et bénéfices

Avez-vous déjà utilisé des probiotiques?



Non	12	80 %
Oui	3	20 %

Seuls 3 personnes interrogées ont déjà utilisé les probiotiques dont 2 à une fréquence de une cure par an et la troisième en cure unique. Une seule parmi les 3 en a fait usage pour traiter les symptômes liés aux TFI.

Ces 3 personnes ont dit avoir observé une amélioration modérée à l'issue du traitement par probiotiques.

Etant donné le manque de connaissances de la patientèle sur le sujet, je n'ai retenu que les réponses de ces 15 personnes et j'ai préféré me concentrer sur le questionnaire destiné aux équipes officinales.

II. Etat des lieux des connaissances des équipes officinales sur les probiotiques

1. Matériel et méthodes

Un second questionnaire, destiné cette fois-ci aux équipes officinales a été mis en place afin d'évaluer d'une part les connaissances des professionnels de santé en termes de probiotiques car ces derniers constituent une catégorie médicamenteuse trop peu étudiée au cours du cursus pharmaceutique. D'autre part, il permet de mettre à disposition des équipes officinales des outils de formation aux probiotiques. Ce questionnaire a ensuite été diffusé au niveau national pour avoir un maximum de réponses à analyser.

**Questionnaire (équipe officinale) élaboré dans le cadre d'une thèse
pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

Cochez les affirmations justes, plusieurs réponses sont possibles

Vous êtes :

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Etudiant en pharmacie, Précisez l'année :
- Préparateur
- Apprenti préparateur

- Un homme
- Une femme

1. La flore intestinale...:

- Est l'ensemble des bactéries naturellement présentes dans l'intestin
- Est identique d'un individu à un autre
- Reste inchangée au cours du temps
- Son déséquilibre peut être à l'origine de pathologies

2. Un probiotique est:

- Un microorganisme vivant
- Une bactérie
- Un microorganisme pathogène
- Un microorganisme non pathogène

3. L'action des probiotiques :

- Les probiotiques ont une action bénéfique sur la santé
- Les probiotiques ont des effets indésirables
- Les probiotiques n'ont pas d'effets indésirables

4. L'usage des probiotiques :

- Se fait chez un sujet malade
- Se fait chez un sujet sain
- Ne doit se faire qu'en cure unique
- Se fait en cure régulière

Tournez la page S.V.P. - >

5. Les probiotiques sont contre-indiqués chez :

- Le nourrisson
- La personne âgée
- La femme enceinte
- La femme allaitante
- L'immunodéprimé
- Le patient présentant une valvulopathie

6. Parmi cette liste, lesquels sont des probiotiques:

- Lactobacillus acidophilus*
- Shigella dysenteriae*
- Lactobacillus casei*
- Clostridium difficile*
- Bifidobacterium infantis*

7. Conseillez-vous les probiotiques à vos patients ?

- Oui, régulièrement
- Oui, de temps en temps
- Oui mais rarement
- Jamais

Si oui, dans quelles indications les conseillez-vous ?

- Les troubles intestinaux (Douleurs abdominales, ballonnements, diarrhées, constipation)
- Les coliques du nourrisson
- Après une antibiothérapie
- Les troubles hivernaux
- Les allergies

Autres : Précisez

Si non, précisez pourquoi :

- Je doute de l'efficacité des probiotiques
- Les probiotiques sont trop chers pour les patients
- Je ne maîtrise pas suffisamment bien ce domaine thérapeutique
- Autre : Précisez

.....

Merci pour votre participation

Figure 16 : Questionnaire destiné aux équipes officielles

La correction du questionnaire se trouve dans le document ci-après où les réponses correctes ont été surlignées en bleu.

1. La flore intestinale....:

- Est l'ensemble des bactéries naturellement présentes dans l'intestin
- Est identique d'un individu à un autre
- Reste inchangée au cours du temps
- Son déséquilibre peut être à l'origine de pathologies

2. Un probiotique:

- Est un microorganisme vivant
- Est une bactérie
- Est un microorganisme pathogène
- Est un microorganisme non pathogène
- Doit survivre au cours du transit digestif
- Est capable de se reproduire

3. L'action des probiotiques :

- Les probiotiques ont une action bénéfique sur la santé
- Les probiotiques ont des effets indésirables
- Les probiotiques n'ont pas d'effets indésirables

4. L'usage des probiotiques :

- Se fait chez un sujet malade
- Se fait chez un sujet sain
- Ne doit se faire qu'en cure unique
- Se fait en cure régulière
- Se fait sur une courte durée uniquement
- Se fait sur une longue durée uniquement
- Peut se faire sur une courte et longue durée

5. Les probiotiques sont contre-indiqués chez :

- Le nourrisson
- La personne âgée
- La femme enceinte
- La femme allaitante
- L'immunodéprimé
- Le patient présentant une valvulopathie
- Le patient porteur d'un cathéter central

6. Parmi cette liste, lesquels sont des probiotiques:

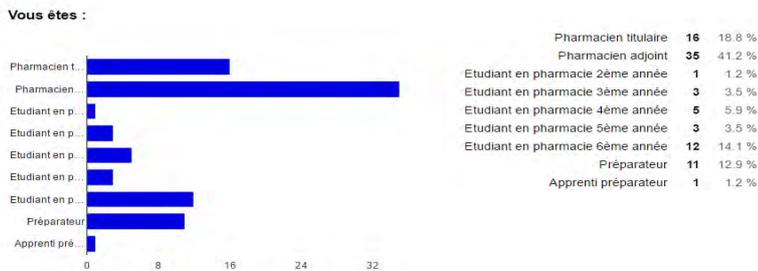
- Lactobacillus acidophilus*
- Shigella dysenteriae*
- Lactobacillus casei*
- Clostridium difficile*
- Bifidobacterium infantis*

Figure 17 : Réponses au questionnaire destiné aux équipes officinales

2. Résultats

Le questionnaire a été proposé aux équipes officinales de différentes pharmacies de France. Au total, 85 professionnels de santé ont participé à cette enquête ciblée sur les probiotiques.

1- Fonction au sein de l'équipe officinale



La majorité des interrogés sont des pharmaciens adjoints, suivis des pharmaciens titulaires et des étudiants en 6^{ème} année pharmacie.

2- Connaissances sur la notion de flore intestinale

1. La flore intestinale....:



La quasi-totalité des interrogés (94.1%) savent que la flore intestinale représente l'ensemble des bactéries naturellement présentes dans l'intestin et ont conscience que le déséquilibre de cet écosystème peut engendrer des pathologies.

Toutefois, 6 d'entre eux pensent à tort que la flore intestinale est identique d'un individu à l'autre et 4 interrogés ignorent que la flore évolue au cours du temps.

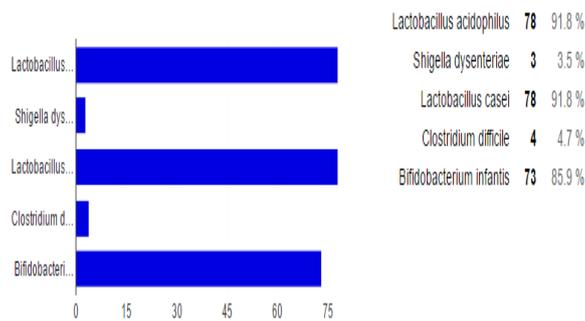
3- Définition des probiotiques et différentes souches

2. Un probiotique:



Les probiotiques sont des microorganismes vivants pour plus de 80% des officinaux et sont non pathogènes pour près de 80%. Mais seuls 46% des interrogés savaient qu'il s'agit de bactéries et 45% étaient conscients que les probiotiques sont capables de se reproduire. Moins de 70% des interrogés connaissent la nécessité pour un probiotique de survivre au transit digestif.

6. Parmi cette liste, lesquels sont des probiotiques:



La très grande majorité des interrogés a su identifier *L. acidophilus* (91,8%), *L. casei* (91,8%) et enfin *B. infantis* (85,9%) comme étant des probiotiques. Ceci s'explique sûrement par le fait que de nombreuses études se soient penchées sur l'intérêt des lactobacilles et des bifidobactéries.

Très peu ont cité à tort *S. dysenteriae* (3,5%) et *C. difficile* (4%), ainsi, les officinaux semblent savoir identifier les microorganismes qui ne sont pas des probiotiques.

4- Action des probiotiques

3. L'action des probiotiques :



La quasi-totalité des interrogés sont conscients de l'effet bénéfique des probiotiques sur la santé mais seulement 26% savent qu'ils peuvent avoir des effets indésirables.

5- L'usage des probiotiques

4. L'usage des probiotiques :



5. Les probiotiques sont contre-indiqués chez :

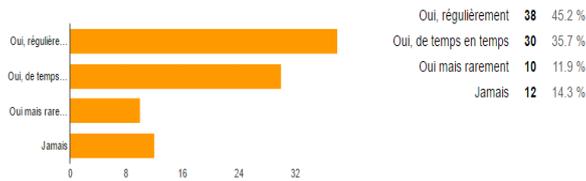


La majorité des professionnels officinaux ont répondu correctement aux items concernant l'usage des probiotiques, à savoir qu'ils s'utilisent chez le sujet malade ou sain et qu'ils peuvent être administrés en cures régulières, sur le court ou long terme.

Concernant les contre-indications des probiotiques, elles sont globalement connues mais plus de 35% des interrogés ignoraient que les probiotiques ne doivent pas être administrés aux patients immunodéprimés ou porteurs d'un cathéter central. Près de 60% ne savaient pas non plus que les probiotiques sont contre-indiqués en cas de valvulopathie. Enfin, une part non négligeable des interrogés pensaient que les probiotiques étaient contre-indiqués chez le nourrisson (13,7%) et la femme enceinte (19,2%).

6. Probiotiques et conseil en officine

7. Conseillez-vous les probiotiques à vos patients ?



Si oui, dans quelles indications les conseillez-vous ?



Une grande proportion des interrogés semble conseiller les probiotiques à la patientèle, et seuls 20% ne conseillent que rarement voire jamais les probiotiques.

Le premier domaine concerné par ce conseil est les TFI (89,7%), viennent ensuite la post-antibiothérapie (84,6%), le renforcement de l'immunité (62,8%), les coliques du nourrisson (55,1%) et enfin les allergies (23,1%).

Si non, précisez pourquoi :



A la question portant sur les obstacles au conseil des probiotiques, la première raison évoquée est le manque de connaissances dans ce domaine thérapeutique (57.1%), vient ensuite la cherté des probiotiques (47.6%). Enfin, près de 35% des interrogés doutent de l'efficacité des probiotiques.

Partie III: Discussion,
perspectives et conclusion

I. Discussion

1. Probiotiques et TFI à l'officine

Ces dernières années, on assiste à une forte augmentation de la demande en probiotiques de la part des patients. En effet, ces derniers recherchent des produits plus « naturels » que les thérapeutiques classiques, ce qui explique que les laboratoires s'intéressent de plus en plus à cette classe et proposent de nouveaux produits à base de souches probiotiques. C'est cet engouement qui m'a conduit à faire des recherches dans ce domaine.

Dans le cadre de cette thèse, le travail de recherche m'a beaucoup apporté en termes de connaissances dans le domaine des probiotiques. Ainsi, j'ai pu constater le lien évident entre flore intestinale et pathologies intestinales car comme nous l'avons vu, une dysbiose peut conduire bien souvent à des pathologies, notamment aux TFI. Ces recherches m'ont donc davantage convaincue du fait que les probiotiques représentent une vraie classe thérapeutique d'avenir.

Les probiotiques présents sur le marché peuvent être divisés en deux groupes : les compléments alimentaires et les médicaments.

1.1 Les compléments alimentaires

Les probiotiques présents sur le marché officinal sont divers et variés, la majorité d'entre eux ne sont pas dotés d'une AMM, ils disposent alors du statut de complément alimentaire et non de celui de médicament. Parmi eux, nombreux sont ceux utilisés dans le soulagement des troubles intestinaux, nous allons donc détailler ces derniers.

1.1.1 Lactibiane référence® (Laboratoire Pilège)

o Composition

Lactibiane Référence® est composé de quatre souches probiotiques inscrites à la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) :

- *Bifidobacterium longum* LA 101
- *Lactobacillus helveticus* LA 102 (*Lb. Acidophilus*)
- *Lactococcus lactis* LA 103
- *Streptococcus thermophilus* LA 104



- Formes disponibles

Ce complément alimentaire existe sous deux formes différentes renfermant 10 ou 20 milliards de probiotiques.

- Sachets

* Boîte de 10 sachets ou 30 sachets de 2,5 g à 1×10^{10} ferments lactiques par sachet.

* Boîte de 30 sachets de 5,0 g à 2×10^{10} ferments lactiques par sachet.

- Gélules

* Boîte de 10 ou 30 gélules de 596 mg à 1×10^{10} ferments lactiques par gélule.

- Efficacité de Lactibiane Référence® dans les TFI

- Etude menée par Pilège

Le laboratoire Pilège a mené une étude multicentrique en double aveugle, de septembre 2004 à janvier 2006 [187]. Cet essai avait pour but d'évaluer l'efficacité du Lactibiane Référence® sur les symptômes des TFI. 100 sujets souffrant de TFI ont été divisés en deux groupes : le 1^{er} devait ingérer quotidiennement pendant 4 semaines un sachet de Lactibiane Référence® 2,5g, quant au second, un sachet de placebo par jour. Chaque semaine, les sujets devaient répondre à des questionnaires évaluant leur score de douleur et d'inconfort et l'amélioration de leur qualité de vie.

Les résultats de cette étude ont montré d'une part une amélioration significative de la qualité de vie (ballonnements, constipation...) et d'autre part une réduction significative ($p=0.0476$) de l'intensité des douleurs abdominales.

Cette étude a donc conclu que l'ingestion quotidienne d'un sachet de 2,5g de Lactibiane Référence® pendant 4 semaines par les sujets atteints de TFI améliore significativement leur état tant au niveau des douleurs abdominales ressenties que de l'inconfort engendré par les TFI au quotidien. Ces résultats sont bien évidemment à prendre avec précaution puisqu'ils découlent d'une étude réalisée par le laboratoire fabriquant ce complément alimentaire.

D'autres études menées depuis les années 2000 et vues dans la partie 2 ont évalué l'efficacité de différentes souches dans les TFI, parmi elles, certaines souches présentes dans le Lactibiane Référence® :

- *B. longum* :

Il est difficile de juger de l'efficacité de cette souche seule puisqu'elle a été étudiée en association avec d'autres probiotiques. C'est le cas des études menées avec le cocktail VSL#3 où seule une diminution des ballonnements a été observée alors qu'il s'est avéré efficace dans des métaanalyses [131], [160].

Dans deux autres études, *B. longum* a été ingérée en association avec d'autres souches, mais l'étude menée par Yoon n'a pas pu mettre en évidence une réelle significativité dans le soulagement de l'ensemble des symptômes [161], quant à l'autre, elle a mis en évidence une diminution du score global [174].

- *L. acidophilus*

Cette souche, étudiée seule, a montré une réduction des douleurs abdominales après 4 semaines de traitement [164].

De nombreuses associations à base de *L. acidophilus* ont été étudiées, c'est le cas des études de VSL#3 ou de l'étude de Yoon que nous venons d'aborder [160], [161], [174].

Une étude évaluant entre autres l'efficacité de *L. acidophilus* en association à *L. plantarum* a révélé une diminution significative des douleurs abdominales et des autres symptômes caractéristiques des TFI [157].

Différents essais portant sur des associations de probiotiques incluant *L. acidophilus* et que nous avons vu dans l'étude des métaanalyses ont mis en évidence une diminution des ballonnements, de la sensation de distension abdominale, du score global des symptômes et une amélioration de la qualité de vie [171], [174], mais l'étude de Simren n'a pas révélé de différence significative par rapport au placebo [168].

- *S. thermophilus*

Cette souche a elle aussi été étudiée en association avec d'autres souches, notamment dans le cocktail VSL#3, ce qui complique l'analyse de son efficacité [160], [161]. Les études de Zeng et Roberts ont révélé une diminution du score global des symptômes et une augmentation significative du soulagement des symptômes grâce à l'ingestion d'associations de probiotiques contenant entre autres *S. thermophilus* [174], [177].

○ Conseils d'utilisation et de conservation

La posologie est de 1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau ou 1 gélule à avaler avec un grand verre d'eau, à prendre avant un repas. La durée de complémentation conseillée est d'un mois. Lactibiane Référence® doit être conservé dans un endroit frais et sec.

1.1.2 Lactibiane tolérance® (Laboratoire Pileje)

○ Composition

Lactibiane Tolérance® est composé de cinq souches probiotiques inscrites à la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM) :

- *Bifidobacterium lactis* LA 303
- *Lactobacillus acidophilus* LA 201
- *Lactobacillus plantarum* LA 301
- *Lactobacillus salivarius* LA 302
- *Bifidobacterium lactis* LA 304



○ Formes disponibles

Ce complément alimentaire existe également sous deux formes différentes :

- Sachets

*30 sachets de 1 g à $4 \cdot 10^9$ ferments lactiques par sachet.

*30 sachets de 2,5 g à $1 \cdot 10^{10}$ ferments lactiques par sachet.

*30 sachets de 5 g à $2 \cdot 10^{10}$ ferments lactiques par sachet.

- Gélules

* Boîte de 30 gélules de 560 mg à $1 \cdot 10^{10}$ ferments lactiques par gélule

○ Efficacité des souches de Lactibiane Tolérance dans les TFI

- *B. lactis*

B. lactis a été étudiée seule dans l'étude d'Agrawal qui a mis en évidence une réduction de la sensation de distension et des ballonnements chez les femmes adultes avec des TFI à prédominance de constipation [170].

Elle a également été étudiée en association à d'autres souches. Certaines études n'ont pas pu mettre en évidence un soulagement significatif de l'ensemble des symptômes [161], [168], alors que d'autres ont démontré une diminution des ballonnements et de la sensation de distension

abdominale ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie [171], mais aussi une augmentation significative du soulagement des symptômes [177].

- *L. acidophilus*

Son efficacité a été traitée dans la partie consacrée au Lactibiane Référence® (partie 1.1.1).

- *L. plantarum*

L. plantarum a largement été étudiée seule ou en association. Dans certaines études, *L. plantarum* seule s'est révélée être efficace dans les TFI, notamment sur les ballonnements et les douleurs abdominales [144], [145], [147]. Au contraire, certaines études portant sur cette souche de lactobacilles n'ont pas montré de réelle significativité dans le soulagement des symptômes des TFI [146], [148], [173].

En association à d'autres probiotiques, *L. plantarum* a permis une diminution des douleurs abdominales [158]. L'association VSL#3 contenant entre autres *L. plantarum*, a montré très peu d'effet dans les études de Kim [159], [160], alors qu'elle a permis une diminution de l'intensité et de la fréquence des douleurs et des autres symptômes des TFI ainsi qu'une meilleure qualité de vie dans une étude menée chez l'enfant [131], ainsi que dans le cadre d'une étude menée chez l'adulte [172].

- *L. salivarius*

L. salivarius a été étudiée seule lors d'un essai qui a démontré que cette souche ne permettait aucune amélioration des symptômes en comparaison avec le placebo [153].

○ Conseils d'utilisation et de conservation

Les conseils sont identiques à ceux du Lactibiane Référence®, à savoir :

La posologie est de 1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau ou 1 gélule à avaler avec un grand verre d'eau. La prise doit se faire avant un repas et la durée de complémentation est d'un mois.

Ce complément alimentaire doit également être conservé dans un endroit frais et sec.

1.1.3 Ergyphilus confort (Laboratoire Nutergia)

○ Composition

Ce complément est constitué de 5 souches de ferments lactiques dosées à 6×10^9 par gélule :

- *Lactobacillus plantarum* 2×10^9 ferments lactiques par gélule
- *Lactobacillus rhamnosus* GG* $1,3 \times 10^9$ ferments lactiques par gélule

- *Lactobacillus acidophilus* $1,3 \times 10^9$ ferments lactiques par gélule
- *Bifidobacterium longum* $0,7 \times 10^9$ ferments lactiques par gélule
- *Bifidobacterium bifidum* $0,7 \times 10^9$ ferments lactiques par gélule



○ Formes disponibles

Ce complément existe uniquement sous forme de gélules conditionnées en pot de 60.

○ Etudes portant sur les différentes souches

- *B. bifidum* et *L. rhamnosus*

Comme nous l'avons vu, l'étude de Yoon évaluant une association de probiotiques contenant entre autres *B. bifidum* et *L. rhamnosus* n'a pas pu mettre en évidence une réelle significativité dans le soulagement de l'ensemble des symptômes [161]. Au contraire, une étude a démontré que le traitement par une association de probiotiques à base de *B. bifidum* a permis une réduction des ballonnements et de la distension abdominale et une meilleure qualité de vie [171].

- *L. plantarum*

L'efficacité de *L. plantarum* a été abordée dans la partie consacrée au Lactibiane Tolérance® (partie 1.1.2).

- *L. acidophilus* et *B. longum*

L'efficacité de ces deux souches été étudiée dans la partie 1.1.1.

○ Conseils d'utilisation et de conservation

La posologie est de 2 à 4 gélules par jour de préférence le matin en dehors des repas.

La conservation doit se faire à l'abri de l'humidité et de préférence à + 4°C.

1.1.4 Biotic P7 Entero® (Laboratoire Aragan)

○ Composition

Biotic P7 Entero® est une association de 7 souches différentes dosées à 7 milliards par gélule :

- *Lactobacillus plantarum* R1012
- *Lactobacillus helveticus* R0052
- *Bifidobacterium longum* R0175
- *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis Lacti* B94
- *Lactobacillus rhamnosus* R0011



- *Bifidobacterium breve* R0070
- *Streptococcus thermophilus* R1018

○ Etudes portant sur les souches

- *L. plantarum* et *B. animalis* ssp. *Lactis*

Ces souches ont été étudiées dans la partie portant sur Lactibiane Tolérance® (Partie 1.1.2).

- *L. helveticus*, *B. longum* et *S. thermophilus*

L'évaluation de l'efficacité de ces souches a été faite dans la partie 1.1.1.

- *L. rhamnosus* R0011

Nous venons d'aborder cette souche présente également dans le complément alimentaire Ergyphilus confort® (Partie 1.1.3).

- *B. breve*

Cette souche a notamment fait l'objet d'études évaluant l'efficacité du cocktail VSL#3. Kim n'a mis en évidence que très peu d'effet (réduction des ballonnements) [159], [160], contrairement à Guandalini qui a démontré une amélioration des symptômes chez l'enfant [131], mais aussi Michail qui a observé une meilleure qualité chez les adultes traités par cette association [172].

○ Conseils d'utilisation et de conservation

Biotic P7® peut s'utiliser à partir de 12 ans. La posologie est de 1 gélule par jour à prendre de préférence pendant un repas pendant 30 jours et à avaler avec un verre d'eau ou à ouvrir et à diluer dans un verre d'eau. De goût neutre, ce sachet peut être saupoudré sur un yaourt ou un plat. Il est également recommandé de conserver ce produit au frais.

1.1.5 Probiolog® (Laboratoire Mayoly)

○ Composition

Ce complément alimentaire est présenté sous forme de gélules composées de 10⁹ probiotiques par gélule :

- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium lactis*



○ Efficacité des souches

L'efficacité de *L. acidophilus* a été étudiée dans la partie 1.1.1 et celle de *B. lactis* dans la partie 1.1.2

○ Conseils d'utilisation et de conservation

La posologie est de 2 gélules par jour chez l'adulte et d'une gélule par jour chez l'enfant, à avaler avec un verre d'eau au moment des repas. Il est possible d'ouvrir la gélule pour incorporer son contenu dans l'alimentation. La conservation de ce complément alimentaire peut se faire à température ambiante.

1.2 Les médicaments

1.2.1 Lactéol®

○ Composition

Ce médicament indiqué dans le traitement d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans est composé de $1 \cdot 10^9$ *Lactobacillus* LB. Il peut être utilisé dans le cas de TFI à prédominance de diarrhée pour lutter contre ce symptôme.



○ Formes disponibles

- Lactéol® 340 mg : gélule (blanc) : boîte de 10 ou de 30.
- Lactéol® 340 mg : poudre pour suspension buvable (arômes : banane, orange) : boîte de 10 sachets-dose.

○ Conseils d'utilisation

1 à 2 gélules ou 1 à 2 sachets par jour, en fonction de l'intensité des troubles. La posologie peut être portée à 3 gélules ou 3 sachets le premier jour.

Le Lactéol® doit être conservé à une température ne dépassant pas 25°C et à l'abri de l'humidité.

1.2.2 Bacilor®

○ Composition

Ce médicament indiqué dans le traitement d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans est composé de $1,5 \cdot 10^9$ *L. rhamnosus*. Tout comme le Lactéol®, il peut également être utilisé dans le cas de TFI à prédominance de diarrhée.



○ Formes disponibles

Bacilor® est disponible sous deux formes différentes :

- Bacilor® : gélule, boîte de 20.
- Bacilor® : poudre pour suspension buvable, boîte de 10 sachets-dose.

- Conseils d'utilisation

La posologie usuelle pour l'adulte est de 2 à 8 gélules par jour et pour l'enfant de plus de 2 ans : 1 à 4 sachets par jour. Le contenu des sachets doit être dilué dans un peu d'eau sucrée ou de lait et pris en dehors des repas.

Bacilor® est à conserver à température ambiante et à l'abri de l'humidité.

1.3 Un dispositif médical : Kijimea Côlon irritable®



Kijimea Côlon Irritable® est un dispositif médical certifié de classe IIb conçu spécialement pour traiter le syndrome du côlon irritable présentant les symptômes caractéristiques que sont la constipation, la diarrhée, les maux de ventre, les ballonnements et les distensions abdominales. Il s'agit donc d'un produit de santé réglementé portant, au titre de cette réglementation, le marquage CE 0481.

- Composition

Ce dispositif médical est composé d'une souche unique : *B. bifidum* MIMBb75 (1×10^9 UFC/2 gélules).

- Etudes portant sur la souche

Lors d'une étude menée sur 119 personnes, l'équipe dirigée par le Dr. S. Guglielmetti, constata que la souche bifido-bactérienne *B. bifidum* MIMBb75 était capable de réduire considérablement les symptômes du côlon irritable. Une thérapie à base de *B. bifidum* MIMBb75 a, selon les chercheurs, prouvé son efficacité [169].

- Formes disponibles

Kijimea® se présente sous forme de gélules présentées en boîtes de 14, 28 et 84 gélules.

- Conseils d'utilisation

La posologie est de 2 gélules/jour en prise unique au cours d'un repas, sans les croquer, avec un grand verre d'eau, pendant une durée minimale de quatre semaines, au mieux douze semaines.

2. Obstacles à la vente

2.1 Un obstacle financier

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

Cependant, dix professionnels de santé interrogés lors de mon enquête considèrent ce coût financier comme trop onéreux pour la patientèle. C'est un point que j'ai pu relever au quotidien dans le cadre de mon travail officinal. Le prix de vente semble en effet constituer un réel frein à la vente, en particulier pour les patients défavorisés.

2.2 Une efficacité controversée

Comme nous l'avons vu, les chercheurs s'intéressent de plus en plus à la question des probiotiques. Toutefois, 7 officinaux interrogés remettent en question l'efficacité de cette classe. Je peux en quelque sorte comprendre leur manque de conviction concernant la réelle efficacité des probiotiques car je me suis moi-même heurtée à certains obstacles dans l'interprétation des nombreuses études.

Certaines études sont biaisées ou pas réalisées dans des conditions optimales. Pour exemple, beaucoup d'entre elles portent sur un nombre de sujets trop faible. D'autre part, les études sont difficilement comparables entre elles puisque les paramètres utilisés ne sont pas les mêmes (souche, dose, forme galénique, profil des sujets, symptômes étudiés, durée de l'étude...).

Aussi, dans le cadre des probiotiques, la détermination d'une dose, d'une posologie et d'une forme galénique efficaces pour obtenir l'effet bénéfique n'est pas possible puisqu'elles sont souche-dépendantes.

Pour que les professionnels de santé soient convaincus de l'intérêt des probiotiques, il faudrait à l'avenir davantage d'études non biaisées, réalisées dans des conditions optimales et sur un nombre suffisant de sujets. Ainsi, l'élaboration d'essais multicentriques, randomisées, en double aveugle et prouvant l'efficacité des différentes souches seules ou en association entre elle, permettrait d'encourager les professionnels et donc les patients à se diriger vers cette classe thérapeutique.

2.3 La barrière des professionnels de santé

En comparaison avec les autres classes thérapeutiques, les probiotiques sont relativement récents et leur enseignement au cours du cursus pharmaceutique est jusqu'à ce jour (quasi) inexistant. Les officinaux ne sont donc pas assez informés pour pouvoir conseiller les différentes souches adaptées aux nombreuses indications. Si l'on ajoute ce facteur au manque de conviction des professionnels

de santé concernant les probiotiques, on se rend compte que les équipes officinales constituent elles-mêmes une vraie barrière à l'achat de probiotiques. Des formations professionnelles dans ce domaine sont donc nécessaires pour permettre aux équipes officinales de conseiller davantage et de façon plus adaptée les probiotiques.

II. Perspectives

L'amélioration des méthodes d'étude de la flore nous promettent à l'avenir une meilleure compréhension du microbiote et de son rôle thérapeutique.

Au vue des récentes recherches, les probiotiques semblent constituer une véritable classe thérapeutique avec un avenir prometteur, mais plus d'études multicentriques, non biaisées et menées sur plus long terme sont nécessaires pour confirmer leurs intérêts thérapeutiques dans le traitement de diverses pathologies, notamment des troubles fonctionnels intestinaux.

D'autre part, il est nécessaire d'envisager des formations consacrées aux probiotiques et destinées aux équipes officinales car comme nous l'avons vu, elles constituent elles-mêmes, de par leur manque de connaissances dans ce domaine, un frein à la vente de ces produits.

C'est dans cette démarche que j'ai ainsi élaboré un outil simple destiné à former les officinaux pour les aider à faire connaître et à mieux conseiller les probiotiques, notamment dans le domaine des TFI. J'ai ainsi mis en place un power point pouvant servir de support de formation à toute officine dans lequel j'ai rappelé de façon synthétique les principales notions liées à la flore et aux probiotiques ainsi que leur utilisation dans les TFI (Annexe).

III. Conclusion

Nous pouvons affirmer que les probiotiques restent une thérapeutique méconnue des professionnels de santé et donc, par la même occasion, de la patientèle.

La mise en place de formations destinées aux officinaux, qui fassent appel à des outils simples tels que le power point élaboré dans le cadre de cette thèse et qui soient validées par les différentes instances (ARS, Ordre des Pharmaciens...) ne peut être que bénéfique.

En effet, tout comme l'évolution des recherches sur les probiotiques, le développement des connaissances des professionnels de santé dans le domaine des probiotiques est tout aussi primordial pour pouvoir observer à l'avenir une augmentation de leur utilisation par les patients, en particulier dans le domaine des TFI.

Bibliographie

- [1] E. N. Marieb, K. Hoehn, L. Moussakova, and R. Lachaine, *Anatomie et physiologie humaines : Adaptation de la 9e édition américaine, Le manuel + la plateforme numérique MonLab*. Montréal (Québec): Pearson Education, 2014.
- [2] E. N. Marieb, *Biologie humaine 8e édition : Principes d'anatomie et de physiologie + MonLab*, 8e édition. Saint Laurent; Paris: ERPI - LE RENOUVEAU PEDAGOGIQUE, 2008.
- [3] L. S. / T. : F. Ectors, *Physiologie humaine*, 3rd ed. Louvain-la-Neuve: De Boeck, 2015.
- [4] B. BONAZ, "Chapitre 2: Motricité du tube digestif - Université Joseph Fourier de Grenoble." 2012.
- [5] S. Coudeyras and C. Forestier, "[Microbiota and probiotics: effects on human health]," *Can. J. Microbiol.*, vol. 56, no. 8, pp. 611–650, Aug. 2010.
- [6] P. SINGLETON, *Bactériologie : pour la médecine, la biologie et les biotechnologies : cours*. .
- [7] F. Gérard and C.-D. Frédérique, *Les écosystèmes digestifs*. Lavoisier, 2007.
- [8] J.-C. Rambaud, *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives*. John Libbey Eurotext, 2004.
- [9] ROBERFROID Marcel, C. Véronique, and D. Nathalie, *Aliments fonctionnels (2e ed)*. Lavoisier, 2008.
- [10] L. V. Holdeman, I. J. Good, and W. E. Moore, "Human fecal flora: variation in bacterial composition within individuals and a possible effect of emotional stress," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 31, no. 3, pp. 359–375, Mar. 1976.
- [11] W. E. C. Moore and L. V. Holdeman, "Human Fecal Flora: The Normal Flora of 20 Japanese-Hawaiians," *Appl. Microbiol.*, vol. 27, no. 5, pp. 961–979, May 1974.
- [12] T. Ayabe, D. P. Satchell, C. L. Wilson, W. C. Parks, M. E. Selsted, and A. J. Ouellette, "Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria," *Nat. Immunol.*, vol. 1, no. 2, pp. 113–118, Aug. 2000.
- [13] S. Koike, S. Yoshitani, Y. Kobayashi, and K. Tanaka, "Phylogenetic analysis of fiber-associated rumen bacterial community and PCR detection of uncultured bacteria," *FEMS Microbiol. Lett.*, vol. 229, no. 1, pp. 23–30, Dec. 2003.
- [14] AFSSA, "Rapport AFSSA: Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte," Février 2005.
- [15] G. Corthier, "Flore intestinale et santé: quels enjeux?," *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 21, no. 2, pp. 76–80, Jun. 2007.
- [16] "La flore intestinale : de l'équilibre au déséquilibre. HAGIAGE M.," *Librairie Lavoisier*. [Online]. Available: http://www.lavoisier.fr/livre/autre/la-flore-intestinale-de-l-equilibre-au-desequilibre/hagiage/descriptif_2085339. [Accessed: 13-Jan-2016].
- [17] R. I. Mackie, A. Sghir, and H. R. Gaskins, "Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 69, no. 5, p. 1035S–1045S, May 1999.
- [18] C. F. Favier, W. M. de Vos, and A. D. L. Akkermans, "Development of bacterial and bifidobacterial communities in feces of newborn babies," *Anaerobe*, vol. 9, no. 5, pp. 219–229, Oct. 2003.
- [19] F. Campeotto, A.-J. Waligora-Dupriet, F. Doucet-Populaire, N. Kalach, C. Dupont, and M.-J. Butel, "Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né," */data/revues/03998320/00310005/533/*, Mar. 2008.
- [20] M. M. Grönlund, O. P. Lehtonen, E. Eerola, and P. Kero, "Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 28, no. 1, pp. 19–25, Jan. 1999.
- [21] E. Sepp, K. Julge, M. Vasar, P. Naaber, B. Björkstén, and M. Mikelsaar, "Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants," *Acta Paediatr. Oslo Nor*. 1992, vol. 86, no. 9, pp. 956–961, Sep. 1997.
- [22] K. Orrhage and C. Nord, "Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants," *Acta Pædiatrica*, vol. 88, pp. 47–57, Sep. 1999.

- [23] "LES FONCTIONS MAJEURES DU MICROBIOTE INTESTINAL," *EM-Consulte*. [Online]. Available: <http://www.em-consulte.com/article/79238/les-fonctions-majeures-du-microbiote-intestinal>. [Accessed: 05-Nov-2015].
- [24] CDU-HGE, *LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE*. 2014.
- [25] L. V. Hooper and J. I. Gordon, "Commensal host-bacterial relationships in the gut," *Science*, vol. 292, no. 5519, pp. 1115–1118, May 2001.
- [26] M. Alam, T. Midtvedt, and A. Uribe, "Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 29, no. 5, pp. 445–451, May 1994.
- [27] E. Husebye, P. M. Hellström, F. Sundler, J. Chen, and T. Midtvedt, "Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats," *Am. J. Physiol. - Gastrointest. Liver Physiol.*, vol. 280, no. 3, pp. G368–G380, Mar. 2001.
- [28] J. F. Rawls, B. S. Samuel, and J. I. Gordon, "Gnotobiotic zebrafish reveal evolutionarily conserved responses to the gut microbiota," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 13, pp. 4596–4601, Mar. 2004.
- [29] H. L. Cash, C. V. Whitham, C. L. Behrendt, and L. V. Hooper, "Symbiotic bacteria direct expression of an intestinal bactericidal lectin," *Science*, vol. 313, no. 5790, pp. 1126–1130, Aug. 2006.
- [30] J. Karlsson, K. Pütsep, H. Chu, R. J. Kays, C. L. Bevins, and M. Andersson, "Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along the mouse intestinal tract," *BMC Immunol.*, vol. 9, p. 37, 2008.
- [31] T. Yamanaka, L. Helgeland, I. N. Farstad, H. Fukushima, T. Midtvedt, and P. Brandtzaeg, "Microbial colonization drives lymphocyte accumulation and differentiation in the follicle-associated epithelium of Peyer's patches," *J. Immunol. Baltim. Md 1950*, vol. 170, no. 2, pp. 816–822, Jan. 2003.
- [32] A. J. Macpherson and N. L. Harris, "Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 4, no. 6, pp. 478–485, Jun. 2004.
- [33] L. Lefrancois and T. Goodman, "In vivo modulation of cytolytic activity and Thy-1 expression in TCR-gamma delta+ intraepithelial lymphocytes," *Science*, vol. 243, no. 4899, pp. 1716–1718, Mar. 1989.
- [34] L. Helgeland, J. T. Vaage, B. Rolstad, T. S. Halstensen, T. Midtvedt, and P. Brandtzaeg, "Regional phenotypic specialization of intraepithelial lymphocytes in the rat intestine does not depend on microbial colonization," *Scand. J. Immunol.*, vol. 46, no. 4, pp. 349–357, Oct. 1997.
- [35] S. K. Mazmanian, C. H. Liu, A. O. Tzianabos, and D. L. Kasper, "An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system," *Cell*, vol. 122, no. 1, pp. 107–118, Jul. 2005.
- [36] T. Hrnčir, R. Stepankova, H. Kozakova, T. Hudcovic, and H. Tlaskalova-Hogenova, "Gut microbiota and lipopolysaccharide content of the diet influence development of regulatory T cells: studies in germ-free mice," *BMC Immunol.*, vol. 9, p. 65, 2008.
- [37] D. Bouskra *et al.*, "Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis," *Nature*, vol. 456, no. 7221, pp. 507–510, Nov. 2008.
- [38] T. Ganz, "Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 3, no. 9, pp. 710–720, Sep. 2003.
- [39] P. Marteau *et al.*, "Review article: gut flora and inflammatory bowel disease," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 20 Suppl 4, pp. 18–23, Oct. 2004.
- [40] H. Hayashi, M. Sakamoto, and Y. Benno, "Fecal microbial diversity in a strict vegetarian as determined by molecular analysis and cultivation," *Microbiol. Immunol.*, vol. 46, no. 12, pp. 819–831, 2002.
- [41] G. De Palma, I. Nadal, M. C. Collado, and Y. Sanz, "Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects," *Br. J. Nutr.*, vol. 102, no. 8, pp. 1154–1160, Oct. 2009.
- [42] R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, and J. I. Gordon, "Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity," *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1022–1023, Dec. 2006.
- [43] A. Santacruz *et al.*, "Interplay Between Weight Loss and Gut Microbiota Composition in Overweight Adolescents," *Obesity*, vol. 17, no. 10, pp. 1906–1915, Oct. 2009.

- [44] "Colopathie fonctionnelle-Support de cours, Université Médicale Virtuelle Francophone-." 2009-2008.
- [45] P. Ducrotte, "Pathophysiology and treatment of functional bowel disorders." .
- [46] F. Narducci, W. J. Snape, W. M. Battle, R. L. London, and S. Cohen, "Increased colonic motility during exposure to a stressful situation," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 30, no. 1, pp. 40–44, Jan. 1985.
- [47] V. Plourde, "Stress-induced changes in the gastrointestinal motor system," *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.*, vol. 13 Suppl A, p. 26A–31A, Mar. 1999.
- [48] A. Ropert and G. Bouguen, "Troubles de la motricité intestinale et hypersensibilité viscérale dans le syndrome de l'intestin irritable," *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 33, pp. S35–S39, Feb. 2009.
- [49] J. Zheng, A. Dobner, R. Babygirija, K. Ludwig, and T. Takahashi, "Effects of repeated restraint stress on gastric motility in rats," *Am. J. Physiol. - Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 296, no. 5, pp. R1358–R1365, May 2009.
- [50] M. Larauche, G. Gourcerol, M. Million, D. W. Adelson, and Y. Taché, "Repeated psychological stress-induced alterations of visceral sensitivity and colonic motor functions in mice: influence of surgery and postoperative single housing on visceromotor responses," *Stress Amst. Neth.*, vol. 13, no. 4, pp. 343–354, Jul. 2010.
- [51] C. Maillot, M. Million, J. Y. Wei, A. Gauthier, and Y. Taché, "Peripheral corticotropin-releasing factor and stress-stimulated colonic motor activity involve type 1 receptor in rats," *Gastroenterology*, vol. 119, no. 6, pp. 1569–1579, Dec. 2000.
- [52] Y. Sagami *et al.*, "Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome," *Gut*, vol. 53, no. 7, pp. 958–964, Jul. 2004.
- [53] Y. Taché and B. Bonaz, "Corticotropin-releasing factor receptors and stress-related alterations of gut motor function," *J. Clin. Invest.*, vol. 117, no. 1, pp. 33–40, Jan. 2007.
- [54] J. E. Kellow, R. C. Gill, and D. L. Wingate, "Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome," *Gastroenterology*, vol. 98, no. 5 Pt 1, pp. 1208–1218, May 1990.
- [55] D. P. McKee and E. M. Quigley, "Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 1. Definition of IBS and colonic motility," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 38, no. 10, pp. 1761–1772, Oct. 1993.
- [56] T. Piche, "Troubles fonctionnels intestinaux post-infectieux," *HÃ©pato-Gastro Oncol. Dig.*, vol. 10, no. 2, pp. 91–5, Apr. 2003.
- [57] P. Ducrotté, "Flore et syndrome de l'intestin irritable," *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 34, no. 4, pp. 56–60, Sep. 2010.
- [58] A. Kassinen *et al.*, "The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects," *Gastroenterology*, vol. 133, no. 1, pp. 24–33, Jul. 2007.
- [59] J. a. J. Madden and J. O. Hunter, "A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics," *Br. J. Nutr.*, vol. 88 Suppl 1, pp. S67-72, Sep. 2002.
- [60] T. S. King, M. Elia, and J. O. Hunter, "Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 352, no. 9135, pp. 1187–1189, Oct. 1998.
- [61] R. Jean-Claude, B. Jean-Paul, and C. Gérard, *Flore microbienne intestinale: Physiologie et pathologie digestives*. John Libbey Eurotext, 2004.
- [62] "Météoxane Commission de la Transparence HAS." avril-2011.
- [63] J. Jailwala, T. F. Imperiale, and K. Kroenke, "Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials," *Ann. Intern. Med.*, vol. 133, no. 2, pp. 136–147, Jul. 2000.
- [64] T. Poynard, C. Regimbeau, and Y. Benhamou, "Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 15, no. 3, pp. 355–361, Mar. 2001.
- [65] T. Poynard, S. Naveau, B. Mory, and J. C. Chaput, "Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 8, no. 5, pp. 499–510, Oct. 1994.

- [66] D. Lesbros-Pantoflickova, P. Michetti, M. Fried, C. Beglinger, and A. L. Blum, "Meta-analysis: The treatment of irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 20, no. 11–12, pp. 1253–1269, Dec. 2004.
- [67] A. Watier, J. Rigaud, and J.-J. Labat, "Syndrome de l'intestin irritable, syndrome du releveur, proctalgie fugace et douleurs pelvipérinéales chroniques," *Prog. En Urol.*, vol. 20, no. 12, pp. 995–1002, Nov. 2010.
- [68] P. Ducrotte, M. Dapoigny, B. Bonaz, and L. Siproudhis, "Symptomatic efficacy of beidellitic montmorillonite in irritable bowel syndrome: a randomized, controlled trial," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 21, no. 4, pp. 435–444, Feb. 2005.
- [69] A. C. Ford, N. J. Talley, P. S. Schoenfeld, E. M. M. Quigley, and P. Moayyedi, "Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis," *Gut*, vol. 58, no. 3, pp. 367–378, Mar. 2009.
- [70] J. M. Lackner, C. Mesmer, S. Morley, C. Dowzer, and S. Hamilton, "Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis," *J. Consult. Clin. Psychol.*, vol. 72, no. 6, pp. 1100–1113, Dec. 2004.
- [71] J. L. Jackson, P. G. O'Malley, G. Tomkins, E. Balden, J. Santoro, and K. Kroenke, "Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis," *Am. J. Med.*, vol. 108, no. 1, pp. 65–72, Jan. 2000.
- [72] F. Creed *et al.*, "The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome," *Gastroenterology*, vol. 124, no. 2, pp. 303–317, Feb. 2003.
- [73] S. D. Kuiken, G. N. J. Tytgat, and G. E. E. Boeckxstaens, "The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo-controlled study," *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 1, no. 3, pp. 219–228, May 2003.
- [74] U. Ladabaum *et al.*, "Citalopram provides little or no benefit in nondepressed patients with irritable bowel syndrome," *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.*, vol. 8, no. 1, p. 42–48.e1, Jan. 2010.
- [75] G. Tabas, M. Beaves, J. Wang, P. Friday, H. Mardini, and G. Arnold, "Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double-blind, placebo-controlled trial," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 99, no. 5, pp. 914–920, May 2004.
- [76] J. Tack, D. Broekaert, B. Fischler, L. Van Oudenhove, A. M. Gevers, and J. Janssens, "A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome," *Gut*, vol. 55, no. 8, pp. 1095–1103, Aug. 2006.
- [77] H. Vahedi, S. Merat, A. Rashidioon, A. Ghoddoosi, and R. Malekzadeh, "The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 22, no. 5, pp. 381–385, Sep. 2005.
- [78] WGO, "Probiotiques et Prébiotiques (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines)," Oct. 2011.
- [79] A. Ait Belgnaoui, "Influence d'un traitement probiotique (*Lactobacillus farciminis*) sur les altérations de la sensibilité viscérale liées au stress : rôle de la barrière épithéliale colique," 11-Dec-2006. [Online]. Available: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000470/>. [Accessed: 18-Jan-2016].
- [80] P. J. Whorwell *et al.*, "Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, no. 7, pp. 1581–1590, Jul. 2006.
- [81] D. M. Lilly and R. H. Stillwell, "Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms," *Science*, vol. 147, no. 3659, pp. 747–748, Feb. 1965.
- [82] "Rapport: Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes." 01-Oct-2001.
- [83] B. THIMOLEON, "Contrôle des probiotiques (SCL Rennes, colloque 11 octobre 2011)," presented at the Compléments alimentaires, 2011.
- [84] G. R. Gibson and M. B. Roberfroid, "Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics," *J. Nutr.*, vol. 125, no. 6, pp. 1401–1412, Jun. 1995.

- [85] J. C. Piard and M. Desmazeaud, "Inhibiting factors produced by lactic acid bacteria. 2. Bacteriocins and other antibacterial substances," *Le Lait*, vol. 72, no. 2, pp. 113–142, 1992.
- [86] Allemand Human Health, "Les procédés de fabrication." .
- [87] G. Lemetais, "Sélection et intégration d'une souche probiotique fonctionnelle dans une matrice sèche," 2012.
- [88] M. NORMAND and N. ROLLAND, "Propriétés probiotiques des bactéries propioniques laitières." juillet-2006.
- [89] C. D. ; F. P. ; P. D. ; J. G. ; P. Bonnet, "Evidence-Based Medicine (EBM)." [Online]. Available: <http://www.ebm.lib.ulg.ac.be/prostate/ebm.htm#résumé>. [Accessed: 19-Jan-2016].
- [90] "Les probiotiques en alimentation animale et humaine LARPENT Jean-Paul, CHATEAU N., CASTELLANOS M.I., LARPENT J.-L.," *Librairie Lavoisier*. [Online]. Available: <http://www.lavoisier.fr/livre/agro-alimentaire/les-probiotiques-en-alimentation-animale-et-humaine/larpent/descriptif-9782852069671>. [Accessed: 19-Jan-2016].
- [91] "Innocuité, Qualité et Efficacité des Probiotiques." Université Laval (Canada), Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels, 2006.
- [92] M. GAGNON, "Rôle des probiotiques lors d'infections entériques d'origine bactérienne et virale : analyses in vitro et études in vivo chez des modèles murins." Canada, 2007.
- [93] "PROPRIÉTÉS FONCTIONNELLES DES PROBIOTIQUES," *EM-Consulte*. [Online]. Available: <http://www.em-consulte.com/article/79240/article/proprietes-fonctionnelles-des-probiotiques>. [Accessed: 14-Oct-2015].
- [94] V. Rochet *et al.*, "Survival of *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 in the Faecal Microbiota after Administration in Lyophilised Form or in Fermented Product; A Randomised Study in Healthy Adults," *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.*, vol. 14, no. 1–3, pp. 128–136, 2008.
- [95] Y. Bouhnik, "Survie et effets chez l'homme des bactéries ingérées dans les laits fermentés," *Le Lait*, vol. 73, no. 2, pp. 241–247, 1993.
- [96] M. J. Kullen, M. M. Amann, M. J. O'Shaughnessy, D. J. O'Sullivan, F. F. Busta, and L. J. Brady, "Differentiation of ingested and endogenous bifidobacteria by DNA fingerprinting demonstrates the survival of an unmodified strain in the gastrointestinal tract of humans," *J. Nutr.*, vol. 127, no. 1, pp. 89–94, Jan. 1997.
- [97] B. R. Goldin, S. L. Gorbach, M. Saxelin, S. Barakat, L. Gualtieri, and S. Salminen, "Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 37, no. 1, pp. 121–128, Jan. 1992.
- [98] M. Alander *et al.*, "Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 65, no. 1, pp. 351–354, Jan. 1999.
- [99] M. Saxelin, T. Pessi, and S. Salminen, "Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers," *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 25, no. 2, pp. 199–203, Apr. 1995.
- [100] G. W. Tannock, K. Munro, H. J. M. Harmsen, G. W. Welling, J. Smart, and P. K. Gopal, "Analysis of the Fecal Microflora of Human Subjects Consuming a Probiotic Product Containing *Lactobacillus rhamnosus* DR20," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 66, no. 6, pp. 2578–2588, Jun. 2000.
- [101] S. Spanhaak, R. Havenaar, and G. Schaafsma, "The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 52, no. 12, pp. 899–907, Dec. 1998.
- [102] N. Yuki *et al.*, "Survival of a probiotic, *Lactobacillus casei* strain Shirota, in the gastrointestinal tract: selective isolation from faeces and identification using monoclonal antibodies," *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 48, no. 1, pp. 51–57, Apr. 1999.
- [103] G. E. Gardiner *et al.*, "Comparative Survival Rates of Human-Derived Probiotic *Lactobacillus paracasei* and *L. salivarius* Strains during Heat Treatment and Spray Drying," *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 66, no. 6, pp. 2605–2612, Jun. 2000.

- [104] T. Vesa, P. Pochart, and P. Marteau, "Pharmacokinetics of *Lactobacillus plantarum* NCIMB 8826, *Lactobacillus fermentum* KLD, and *Lactococcus lactis* MG 1363 in the human gastrointestinal tract," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 14, no. 6, pp. 823–828, Jun. 2000.
- [105] M. L. Johansson *et al.*, "Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats," *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 42, no. 1–2, pp. 29–38, Jun. 1998.
- [106] R. Fabia *et al.*, "The effect of exogenous administration of *Lactobacillus reuteri* R2LC and oat fiber on acetic acid-induced colitis in the rat," *Scand. J. Gastroenterol.*, vol. 28, no. 2, pp. 155–162, Feb. 1993.
- [107] K. Madsen *et al.*, "Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function," *Gastroenterology*, vol. 121, no. 3, pp. 580–591, Sep. 2001.
- [108] A. Garcia-Lafuente, M. Antolin, F. Guarner, E. Crespo, and J. Malagelada, "Modulation of colonic barrier function by the composition of the commensal flora in the rat," *Gut*, vol. 48, no. 4, pp. 503–507, Apr. 2001.
- [109] E. Isolauri, H. Majamaa, T. Arvola, I. Rantala, E. Virtanen, and H. Arvilommi, "Lactobacillus casei strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats," *Gastroenterology*, vol. 105, no. 6, pp. 1643–1650, Dec. 1993.
- [110] O. Karimi and A. S. Pena, "Probiotics: Isolated bacteria strain or mixtures of different strains? Two different approaches in the use of probiotics as therapeutics," *Drugs Today Barc. Spain 1998*, vol. 39, no. 8, pp. 565–597, Aug. 2003.
- [111] D. R. Mack, S. Michail, S. Wei, L. McDougall, and M. A. Hollingsworth, "Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression," *Am. J. Physiol.*, vol. 276, no. 4 Pt 1, pp. G941–950, Apr. 1999.
- [112] M. Freitas, E. Tavan, K. Thoreux, C. Cayuela, C. Sapin, and G. Trugnan, "Lactobacillus casei DN-114 001 and *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 inhibit Rotavirus infection by modulating apical glycosylation pattern of cultured human intestinal HT29-MTX cells," *Ann. Nutr. Metab.*, 2003.
- [113] F. Lamine, "Lactobacillus farciminis une bactérie produisant du monoxyde d'azote dans le tube digestif : mise en évidence de potentialités thérapeutiques," 01-Oct-2004. [Online]. Available: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00001955/>. [Accessed: 28-Oct-2015].
- [114] W. Han *et al.*, "Improvement of an experimental colitis in rats by lactic acid bacteria producing superoxide dismutase," *Inflamm. Bowel Dis.*, vol. 12, no. 11, pp. 1044–1052, Nov. 2006.
- [115] M. L. Marin, M. V. Tejada-Simon, J. H. Lee, J. Murtha, Z. Ustunol, and 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, no. 7, pp. 859–864, Jul. 1998.
- [116] M. Miettinen, J. Vuopio-Varkila, and K. Varkila, "Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria.," *Infect. Immun.*, vol. 64, no. 12, pp. 5403–5405, Dec. 1996.
- [117] K. Arunachalam, H. S. Gill, and R. K. Chandra, "Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019)," *Eur. J. Clin. Nutr.*, vol. 54, no. 3, pp. 263–267, Mar. 2000.
- [118] G. Perdigón, M. E. de Macias, S. Alvarez, G. Oliver, and A. P. de Ruiz Holgado, "Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*," *Immunology*, vol. 63, no. 1, pp. 17–23, Jan. 1988.
- [119] H. Link-Amster, F. Rochat, K. Y. Saudan, O. Mignot, and J. M. Aeschlimann, "Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake," *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, vol. 10, no. 1, pp. 55–63, Nov. 1994.
- [120] Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006.
- [121] "EFSA: Allégations nutritionnelles et de santé." [Online]. Available: <http://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/nutrition>.
- [122] "Anses: Les Allégations."
- [123] "Allégations nutritionnelles et de santé." .

- [124] C. Koebnick, I. Wagner, P. Leitzmann, U. Stern, and H. J. F. Zunft, "Probiotic beverage containing *Lactobacillus casei* Shirota improves gastrointestinal symptoms in patients with chronic constipation," *Can. J. Gastroenterol. J. Can. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 11, pp. 655–659, Nov. 2003.
- [125] A. C. Ouwehand, H. Lagström, T. Suomalainen, and S. Salminen, "Effect of probiotics on constipation, fecal azoreductase activity and fecal mucin content in the elderly," *Ann. Nutr. Metab.*, vol. 46, no. 3–4, pp. 159–162, 2002.
- [126] N.-L.-H. Bekkali, M. E. Bongers, M. M. Van den Berg, O. Liem, and M. A. Benninga, "The role of a probiotics mixture in the treatment of childhood constipation: a pilot study," *Nutr. J.*, vol. 6, p. 17, 2007.
- [127] L.-N. Bu, M.-H. Chang, Y.-H. Ni, H.-L. Chen, and C.-C. Cheng, "Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation," *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.*, vol. 49, no. 4, pp. 485–490, Aug. 2007.
- [128] S. I. Doron, P. L. Hibberd, and S. L. Gorbach, "Probiotics for Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 42, no. Supplement 2, pp. S58–S63, Jul. 2008.
- [129] H. J. Kim *et al.*, "A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating," *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.*, vol. 17, no. 5, pp. 687–696, Oct. 2005.
- [130] H. Szajewska, M. Kotowska, J. Z. Mrukowicz, M. Armańska, and W. Mikołajczyk, "Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of nosocomial diarrhea in infants," *J. Pediatr.*, vol. 138, no. 3, pp. 361–365, Mar. 2001.
- [131] S. Guandalini *et al.*, "Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial," *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 30, no. 1, pp. 54–60, Jan. 2000.
- [132] J. M. Saavedra, N. A. Bauman, I. Oung, J. A. Perman, and R. H. Yolken, "Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus," *Lancet Lond. Engl.*, vol. 344, no. 8929, pp. 1046–1049, Oct. 1994.
- [133] J. Romain, C. Thomas, M. Michel, S. Pierre, and B. Gérard, *Les produits laitiers (2e ed.)*. Lavoisier, 2008.
- [134] M. Heyman and É. Heuvelin, "Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe," *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 20, no. 2, pp. 85–94, Jun. 2006.
- [135] G. Reid and J. Burton, "Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria," *Microbes Infect.*, vol. 4, no. 3, pp. 319–324, Mar. 2002.
- [136] T. Vasiljevic and N. P. Shah, "Probiotics—From Metchnikoff to bioactives," *Int. Dairy J.*, vol. 18, no. 7, pp. 714–728, Jul. 2008.
- [137] M. Kalliomäki, S. Salminen, H. Arvilommi, P. Kero, P. Koskinen, and E. Isolauri, "Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial," *The Lancet*, vol. 357, no. 9262, pp. 1076–1079, Apr. 2001.
- [138] M. V. Kopp, I. Hennemuth, A. Heinzmann, and R. Urbanek, "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation," *Pediatrics*, vol. 121, no. 4, pp. e850–856, Apr. 2008.
- [139] M.-J. Butel, "Les probiotiques et leur place en médecine humaine," *J. Anti-Infect.*, vol. 16, no. 2, pp. 33–43, Jun. 2014.
- [140] M.-T. Liong, "Safety of probiotics: translocation and infection," *Nutr. Rev.*, vol. 66, no. 4, pp. 192–202, Apr. 2008.
- [141] S. Faure, C. Pubert, J. Rabiller, J. Taillez, and A.-L. Yvain, "Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme," *Actual. Pharm.*, vol. 52, no. 528, pp. 22–26, Sep. 2013.
- [142] M. Million, E. Angelakis, M. Paul, F. Armougom, L. Leibovici, and D. Raoult, "Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals," *Microb. Pathog.*, vol. 53, no. 2, pp. 100–108, Aug. 2012.
- [143] P. POMIES, "Flore intestinale, Probiotiques et prébiotiques: Rôles et interactions avec l'organisme - Cours 5ème année Pharmacie-," 12-Oct-2011.

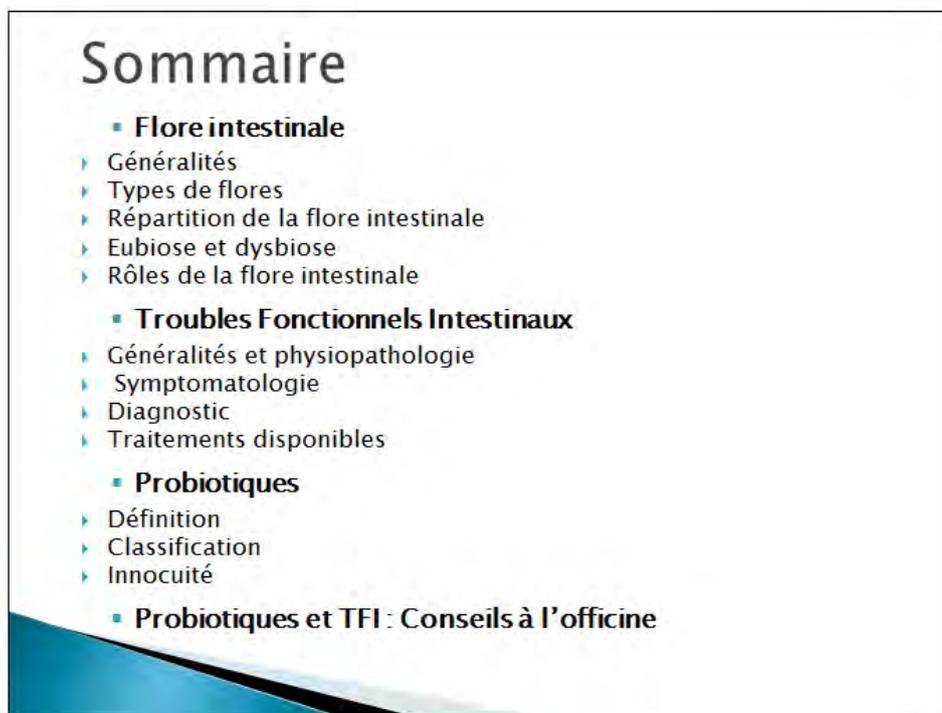
- [144] S. Nobaek, M. L. Johansson, G. Molin, S. Ahrné, and B. Jeppsson, "Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 95, no. 5, pp. 1231–1238, May 2000.
- [145] K. Niedzielin, H. Kordecki, and B. Birkenfeld, "A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of Lactobacillus plantarum 299V in patients with irritable bowel syndrome," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 10, pp. 1143–1147, Oct. 2001.
- [146] S. Sen, M. M. Mullan, T. J. Parker, J. T. Woolner, S. A. Tarry, and J. O. Hunter, "Effect of Lactobacillus plantarum 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 47, no. 11, pp. 2615–2620, Nov. 2002.
- [147] P. Ducrotté, P. Sawant, and V. Jayanthi, "Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome," *World J. Gastroenterol.*, vol. 18, no. 30, pp. 4012–4018, Aug. 2012.
- [148] C. Stevenson, R. Blaauw, E. Fredericks, J. Visser, and S. Roux, "Randomized clinical trial: effect of Lactobacillus plantarum 299 v on symptoms of irritable bowel syndrome," *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.*, vol. 30, no. 10, pp. 1151–1157, Oct. 2014.
- [149] M. A. O'Sullivan and C. A. O'Morain, "Bacterial supplementation in the irritable bowel syndrome. A randomised double-blind placebo-controlled crossover study," *Dig. Liver Dis. Off. J. Ital. Soc. Gastroenterol. Ital. Assoc. Study Liver*, vol. 32, no. 4, pp. 294–301, May 2000.
- [150] H. Kianifar *et al.*, "Probiotic for irritable bowel syndrome in pediatric patients: a randomized controlled clinical trial," *Electron. Physician*, vol. 7, no. 5, pp. 1255–1260, Sep. 2015.
- [151] A. Y. Thijssen, C. H. M. Clemens, V. Vankerckhoven, H. Goossens, D. M. A. E. Jonkers, and A. A. M. Masclee, "Efficacy of Lactobacillus casei Shirota for patients with irritable bowel syndrome:," *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 28, no. 1, pp. 8–14, Jan. 2016.
- [152] E. Niv, T. Naftali, R. Hallak, and N. Vaisman, "The efficacy of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome--a double blind, placebo-controlled, randomized study," *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.*, vol. 24, no. 6, pp. 925–931, Dec. 2005.
- [153] L. O'Mahony *et al.*, "Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles," *Gastroenterology*, vol. 128, no. 3, pp. 541–551, Mar. 2005.
- [154] M. Bauserman, M. Bausserman, and S. Michail, "The use of Lactobacillus GG in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial," *J. Pediatr.*, vol. 147, no. 2, pp. 197–201, Aug. 2005.
- [155] D. Guyonnet *et al.*, "Effect of a fermented milk containing Bifidobacterium animalis DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 26, no. 3, pp. 475–486, Aug. 2007.
- [156] A. H. Faghihi, S. Agah, M. Masoudi, S. M. S. Ghafoori, and A. Eshraghi, "Efficacy of Probiotic Escherichia coli Nissle 1917 in Patients with Irritable Bowel Syndrome: a Double Blind Placebo-controlled Randomized Trial," *Acta Medica Indones.*, vol. 47, no. 3, pp. 201–208, Jul. 2015.
- [157] A. Saggioro, "Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 38, no. 6 Suppl, pp. S104-106, Jul. 2004.
- [158] K. Kajander, K. Hatakka, T. Poussa, M. Färkkilä, and R. Korpela, "A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 22, no. 5, pp. 387–394, Sep. 2005.
- [159] H. J. Kim *et al.*, "A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 17, no. 7, pp. 895–904, Apr. 2003.
- [160] H. J. Kim *et al.*, "A randomized controlled trial of a probiotic combination VSL# 3 and placebo in irritable bowel syndrome with bloating," *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.*, vol. 17, no. 5, pp. 687–696, Oct. 2005.
- [161] H. Yoon, Y. S. Park, D. H. Lee, J.-G. Seo, C. M. Shin, and N. Kim, "Effect of administering a multi-species probiotic mixture on the changes in fecal microbiota and symptoms of irritable bowel

- syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 57, no. 2, pp. 129–134, Sep. 2015.
- [162] T. Didari, S. Mozaffari, S. Nikfar, and M. Abdollahi, "Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 21, no. 10, pp. 3072–3084, Mar. 2015.
- [163] S. Drouault-Holowacz, S. Bieuevet, A. Burckel, M. Cazaubiel, X. Dray, and P. Marteau, "A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome," *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 32, no. 2, pp. 147–152, Feb. 2008.
- [164] D. H. Sinn *et al.*, "Therapeutic effect of Lactobacillus acidophilus-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 53, no. 10, pp. 2714–2718, Oct. 2008.
- [165] L. Hun, "Bacillus coagulans significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS," *Postgrad. Med.*, vol. 121, no. 2, pp. 119–124, Mar. 2009.
- [166] Y.-S. Hong *et al.*, "Metabonomic understanding of probiotic effects in humans with irritable bowel syndrome," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 5, pp. 415–425, Jun. 2011.
- [167] R. Francavilla *et al.*, "A Randomized Controlled Trial of Lactobacillus GG in Children With Functional Abdominal Pain," *Pediatrics*, p. peds.2010-0467, Nov. 2010.
- [168] M. Simrén *et al.*, "Clinical trial: the effects of a fermented milk containing three probiotic bacteria in patients with irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, controlled study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 31, no. 2, pp. 218–227, Jan. 2010.
- [169] S. Guglielmetti, D. Mora, M. Gschwender, and K. Popp, "Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 33, no. 10, pp. 1123–1132, May 2011.
- [170] A. Agrawal *et al.*, "Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing Bifidobacterium lactis DN-173 010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 29, no. 1, pp. 104–114, Jan. 2009.
- [171] E. A. Williams *et al.*, "Clinical trial: a multistrain probiotic preparation significantly reduces symptoms of irritable bowel syndrome in a double-blind placebo-controlled study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 29, no. 1, pp. 97–103, Jan. 2009.
- [172] S. Michail and H. Kenche, "Gut microbiota is not modified by Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of VSL#3 in Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome," *Probiotics Antimicrob. Proteins*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, Mar. 2011.
- [173] S. C. Ligaarden, L. Axelsson, K. Naterstad, S. Lydersen, and P. G. Farup, "A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial," *BMC Gastroenterol.*, vol. 10, p. 16, 2010.
- [174] J. Zeng, Y.-Q. Li, X.-L. Zuo, Y.-B. Zhen, J. Yang, and C.-H. Liu, "Clinical trial: effect of active lactic acid bacteria on mucosal barrier function in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 28, no. 8, pp. 994–1002, Oct. 2008.
- [175] P. Enck, K. Zimmermann, G. Menke, and S. Klosterhalfen, "Randomized controlled treatment trial of irritable bowel syndrome with a probiotic E.-coli preparation (DSM17252) compared to placebo," *Z. Für Gastroenterol.*, vol. 47, no. 2, pp. 209–214, Feb. 2009.
- [176] M. Dapoigny, T. Piche, P. Ducrotte, B. Linaud, J.-M. Cardot, and A. Bernalier-Donadille, "Efficacy and safety profile of LCR35 complete freeze-dried culture in irritable bowel syndrome: A randomized, double-blind study," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 18, no. 17, pp. 2067–2075, May 2012.
- [177] L. M. Roberts, D. McCahon, R. Holder, S. Wilson, and F. D. R. Hobbs, "A randomised controlled trial of a probiotic 'functional food' in the management of irritable bowel syndrome," *BMC Gastroenterol.*, vol. 13, p. 45, 2013.
- [178] C. H. Choi, S. Y. Jo, H. J. Park, S. K. Chang, J.-S. Byeon, and S.-J. Myung, "A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial of saccharomyces boulardii in irritable bowel syndrome: effect on quality of life," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 8, pp. 679–683, Sep. 2011.

- [179] B. Ki Cha *et al.*, "The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial," *J. Clin. Gastroenterol.*, vol. 46, no. 3, pp. 220–227, Mar. 2012.
- [180] W. Kruis, S. Chrubasik, S. Boehm, C. Stange, and J. Schulze, "A double-blind placebo-controlled trial to study therapeutic effects of probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 in subgroups of patients with irritable bowel syndrome," *Int. J. Colorectal Dis.*, vol. 27, no. 4, pp. 467–474, Apr. 2012.
- [181] J. J. Korterink, L. Ockeloen, M. A. Benninga, M. M. Tabbers, M. Hilbink, and J. M. Deckers-Kocken, "Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis," *Acta Paediatr.*, vol. 103, no. 4, pp. 365–372, Apr. 2014.
- [182] A. Gawrońska, P. Dziechciarz, A. Horvath, and H. Szajewska, "A randomized double-blind placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG for abdominal pain disorders in children," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 25, no. 2, pp. 177–184, Jan. 2007.
- [183] C. Romano *et al.*, "*Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP)," *J. Paediatr. Child Health*, vol. 50, no. 10, pp. E68-71, Oct. 2014.
- [184] A. Banaszkiwicz and H. Szajewska, "Ineffectiveness of *Lactobacillus* GG as an adjunct to lactulose for the treatment of constipation in children: a double-blind, placebo-controlled randomized trial," *J. Pediatr.*, vol. 146, no. 3, pp. 364–369, Mar. 2005.
- [185] M. Tabbers, I. de Milliano, M. Roseboom, and M. Benninga, "Is *Bifidobacterium breve* effective in the treatment of childhood constipation? Results from a pilot study," *Nutr. J.*, vol. 10, p. 19, Feb. 2011.
- [186] P. V. Guerra *et al.*, "Pediatric functional constipation treatment with *Bifidobacterium*-containing yogurt: A crossover, double-blind, controlled trial," *World J. Gastroenterol. WJG*, vol. 17, no. 34, pp. 3916–3921, Sep. 2011.
- [187] "1ère étude clinique française prouvant l'efficacité d'un mélange de souches probiotiques sur les symptômes associés au syndrome de l'intestin irritable." [Online]. Available: <http://docplayer.fr/4620607-D-o-s-s-i-e-r-d-e-p-r-e-s-s-e-n-o-v-e-m-b-r-e-2-0-0-7.html>. [Accessed: 04-Sep-2016].

Annexe

- Outil power point servant de base à la formation des équipes officinales dans le domaine du traitement des TFI par les probiotiques.



La flore intestinale : Généralités

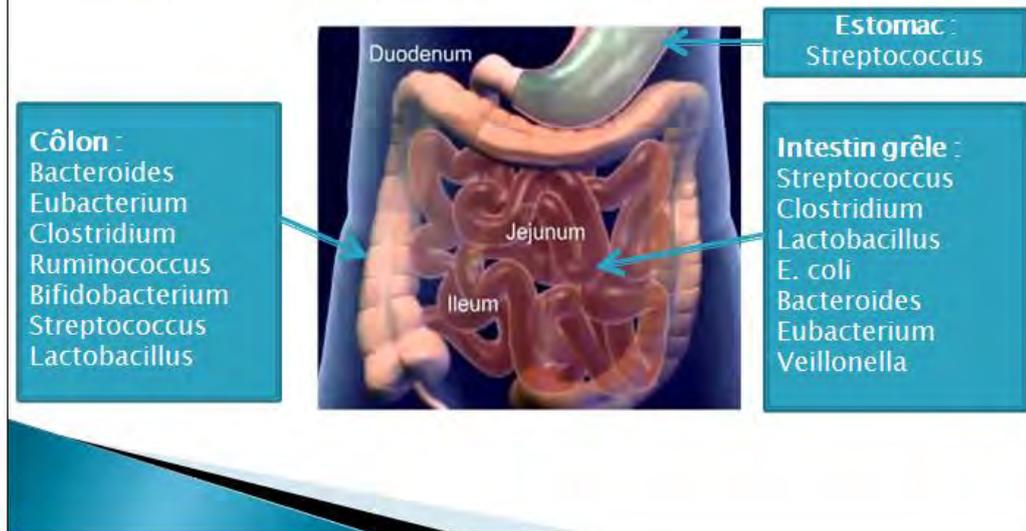
- ▶ 10^{14} bactéries formant un écosystème digestif :
+400 espèces différentes
- ▶ Microorganismes normalement présents sur la peau et les muqueuses des sujets sains et n'entraînant pas de désordre pour l'hôte
- ▶ Mise en place dès la naissance et acquisition d'une flore « adulte » vers 2 ans

La flore intestinale : les différents types

- ▶ Types de flores
 - Flore résidente (autochtone)
 - ✓ Ensemble des bactéries présentes de façon permanente au sein du tube digestif
 - ✓ Divisée en deux sous-types :
 - Flore dominante ($\geq 1\%$ des bactéries totales, +++ bifidobactéries)
 - Flore sous-dominante (streptocoques, colibacilles, entérocoques, lactobacilles)
 - Flore de transit ou de passage (allochtone)
 - ✓ Bactéries à pouvoir d'implantation transitoire

La flore intestinale : Répartition

▶ Répartition de la flore intestinale



La flore intestinale : Eubiose/Dysbiose

- ▶ Microbiote intestinal relativement stable en termes de composition qualitative et quantitative
= *Eubiose*
- ▶ Peut varier sous l'influence de facteurs génétiques, alimentaires, physico chimiques médicamenteux (antibiotiques)
- Etat de déséquilibre propice au développement de pathologies
= *Dysbiose*

La flore intestinale : Ses rôles

▶ Rôles de la flore

• Fonctions métaboliques

- ✓ Métabolisme des protéines, glucides et stérols
- ✓ Synthèse de vitamines (K et B)

• Fonctions de défense

- ✓ Actions sur la muqueuse digestive
 - Action trophique
 - Prolifération des entérocytes, absorption des nutriments, captation des ions (Fe^{++} , Mg^{++} , Ca^{++})
 - Fonction de **barrière** de l'épithélium (compétition, Jonctions serrées...)
- ✓ Rôle important dans l'immunité (GALT)

Troubles fonctionnels intestinaux

▶ Généralités

- $\approx 20\%$ de la population générale, sex ratio $\sigma : \varphi = 2:1$
- Diagnostic établi autour de 30-40 ans

▶ Physiopathologie

- Troubles de la motricité digestive
- Hypersensibilité viscérale
- Troubles de l'immunité intestinale
- Troubles psychologiques
- **Flore intestinale : dysbiose**

Probiotiques

▸ Définition

- Du grec « *pro* » = « pour » et « *biotikos* » = « la vie », le terme probiotique se définit donc par « **pour la vie** »
- « *Micro-organismes vivants (bactéries) qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, présentent un effet bénéfique sur la santé* » (Définition OMS/FAO)
- **Non pathogènes, capables de survivre** au cours du transit digestif et **aptés à proliférer** au sein du tube digestif
- Probiotiques ≠ Prébiotiques (**Fibres** alimentaires **non digestibles** stimulant au niveau du côlon des groupes sélectifs bactériens à action bénéfique)

Troubles fonctionnels intestinaux

▸ Traitements disponibles

▪ Moyens thérapeutiques

- Médicaments agissant sur la douleur et les ballonnements
Antispasmodiques : Méteospasmyl®, Dicetel®, Débridat®, Spasfon®,
Météoxane®
- Pansements gastro-intestinaux : Carbolevure®, Carbosylane®, Bédélix®
Smecta®, Pepsane®, Polysilane®
- Médicaments agissant sur la sensibilité viscérale (antidépresseurs tricycliques)
- Médicaments régularisant le transit : Laxatifs et anti-diarrhéiques
- Médicaments et flore intestinale : **Probiotiques**

Probiotiques

► Classification

- 2 groupes bactériens

Bactéries lactiques +++			Bactéries non lactiques (bacilles)
<u>Genre <i>Lactobacillus</i></u>	<u>Genre <i>Bifidobacterium</i></u>	<u>Genre <i>Enterococcus</i></u>	
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>B. cereus</i>
<i>L. casei/L. paracasei</i>	<i>B. lactis</i>	<i>E. faecium</i>	<i>B. subtilis</i>
<i>L. lactis</i>	<i>B. bifidum</i>		<i>Escherichia coli</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. adolescentis</i>	<u>Genre <i>Streptococcus</i></u>	
<i>L. reuteri</i>	<i>B. animalis</i>	<i>S. thermophilus</i>	
<i>L. rhamnosus</i>	<i>B. breve</i>	<i>S. lactis</i>	
<i>L. salivarius</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. fermentum</i>		<u>Genre <i>Lactococcus</i></u>	
<i>L. brevis</i>		<i>Lactococcus lactis</i>	
<i>L. crispatus</i>			
<i>L. delbrueckii subsp. bulgaris</i>			
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. helveticus</i>			
<i>L. johnsonii</i>			

Probiotiques

► Classification

- Les probiotiques sont ainsi classés suivant :
 - ✓ le genre
 - ✓ l'espèce
 - ✓ +/- la sous-espèce (subsp)
- } **Ex : *Lactobacillus casei rhamnosus***
- L'identité de la souche est primordiale
 - ✓ Désignée par genre, espèce, caractères alphanumériques (*Lactobacillus acidophilus LA 401*)
 - ✓ Propriétés spécifiques d'une seule souche et non pas communes à l'espèce ou au genre
- Effet souche-dépendant

Probiotiques et TFI : Conseils à l'officine

▶ Interrogatoire

- ✓ Présence de troubles digestifs ?

Douleur

Ballonnements

Troubles du transit

Etat évoluant depuis au moins 3 mois

- ✓ Absence d'altération de l'état général ?

- ✓ Examen clinique normal ?

→ Si oui : troubles fonctionnels intestinaux :
Conseil officinal

Probiotiques: Innocuité

▶ Effets indésirables

- ✓ Infection: ++ rare

▶ Contre-indications absolues

- ✓ **Immunodéprimé** (immunodépression secondaire à un traitement ou une pathologie)
- ✓ Patient avec **cathéter central**
- ✓ Patient souffrant d'une **valvulopathie**

Les compléments alimentaires à base de probiotiques à conseiller (2)

Ergyphilus confort

L. plantarum, *L. rhamnosus* GG, *L. acidophilus*, *B. longum*, *B. bifidum*



- 2 à 4 gélules/jour
- De préférence le matin en dehors des repas

Biotic P7 Entero

L. plantarum R1012, *L. helveticus* R0052, *B. longum* R0175, *B. animalis* ssp. *Lactis* Lafi B94, *L. rhamnosus* R0011, *B. breve* R0070, *S. thermophilus* R1018



- A partir de 12 ans
- 1 gélule/jour
- De préférence pendant un repas pendant 30 jours
- A avaler avec un verre d'eau ou à ouvrir et diluer dans un verre d'eau

Les compléments alimentaires à base de probiotiques à conseiller (1)

Lactibiane Référence

B. longum LA 101, *L. helveticus* LA 102, *L. lactis* LA 103, *S. thermophilus* LA 104



- 1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau ou 1 gélule à avaler avec un grand verre d'eau, à prendre avant un repas, pendant 1 mois

Lactibiane Tolérance

B. lactis LA 303, *L. acidophilus* LA 201, *L. plantarum* LA 301, *L. salivarius* LA 302, *Bifidobacterium lactis* LA 304



- 1 sachet par jour à diluer dans un verre d'eau ou 1 gélule à avaler avec un grand verre d'eau, à prendre avant un repas, pendant 1 mois.

Les médicaments à base de probiotiques (à conseiller en cas de diarrhée prédominante)

Lactéol®
Lactobacillus LB



- ▶ 1 à 2 gélules ou sachets par jour, en fonction de l'intensité des troubles
- ▶ Max 3 gélules ou sachets le 1^{er} jour

Bacilor®
Lactobacillus rhamnosus



- ▶ Adulte : 2 à 8 gélules/jour
- ▶ Enfant >2 ans : 1 à 4 sachets/jour
- ▶ Le contenu des sachets doit être dilué dans un peu d'eau sucrée ou de lait et pris en dehors des repas

Les compléments alimentaires à base de probiotiques à conseiller (3)

Probiolog
Lactobacillus acidophilus
Bifidobacterium lactis



- ▶ 2 gélules/jour chez l'adulte et 1 gélule/jour chez l'enfant
- ▶ A avaler avec un verre d'eau au moment des repas
- ▶ Possibilité d'ouvrir la gélule pour incorporer son contenu dans l'alimentation

Un dispositif médical :

Kijiméa Cölon irritable®
Lactobacillus acidophilus
Bifidobacterium bifidum MIMBb75



- 2 gélules/jour en prise unique au cours d'un repas, sans les croquer, avec un grand verre d'eau
- Durée minimale de 4 semaines, au mieux 12 semaines

Merci de votre attention

AUTEUR : Selma CHALABI

TITRE : Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux : Conseils à l'officine

DIRECTEUR DE THESE : Zinndine MERZOUGUI

DATE DE SOUTENANCE : Lundi 06 mars 2017

RESUME

Les troubles fonctionnels intestinaux sont une pathologie touchant 20% de la population et peuvent en partie être dus à une dysbiose de la flore intestinale. Les probiotiques ont un intérêt indéniable dans la restauration de l'état d'eubiose et peuvent donc s'avérer efficaces pour soulager les symptômes intestinaux. Les thérapeutiques classiques étant peu voire pas efficaces pour traiter cette pathologie, le rôle de conseil du pharmacien est primordial sur ce terrain. Le but de cette thèse a été d'effectuer un état des lieux de la connaissance de la patientèle et des équipes officinales dans ce domaine. Ce travail a également permis de proposer un outil de formation simple destiné aux professionnels de santé du monde officinal.

SUMMARY Probiotics and functional bowel disorders : Advices in pharmacies

Functional bowel disorders are a pathology that affects 20 % of the population and they could be in part caused by a dybiosis of the gut flora. Probiotics have beneficial effects on the restauration of the eubiosis and can, thus, be efficient in the treatment of bowel symptoms. Conventional medicines are inefficient in the treatment of this pathology, therefore the advisory role of the pharmacist is essential in this area. The purpose of this thesis is to assess the knowledge of the patients and the pharmacists in this field. This work also aims to provide an easy training tool intended for pharmacy professionals.

MOTS CLES : Troubles fonctionnels intestinaux, flore intestinale, syndrome côlon irritable, probiotiques, dysbiose, constipation, diarrhée, ballonnements, bactéries

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Pharmacie

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Toulouse III
35 chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex