

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

ANNEE : 2014

THESE 2014/TOU3/2018

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

ROFES Camille

**INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL  
ET PROBIOTIQUES**

28 Mars 2014

Directeur de thèse : Mr Campistron Gérard

**JURY**

Président : Mr Campistron Gérard

1<sup>er</sup> assesseur : Mr Gairin Jean-Edouard

2<sup>ème</sup> assesseur : Mr Cussac Daniel

3<sup>ème</sup> assesseur : Mr Amouroux Noël

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

ANNEE : 2014

THESE 2014/TOU3/2018

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement par

ROFES Camille

**INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL  
ET PROBIOTIQUES**

28 Mars 2014

Directeur de thèse : Mr Campistron Gérard

**JURY**

Président : Mr Campistron Gérard

1<sup>er</sup> assesseur : Mr Gairin Jean-Edouard

2<sup>ème</sup> assesseur : Mr Cussac Daniel

3<sup>ème</sup> assesseur : Mr Amouroux Noël

Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques

## Remerciements :

### Au jury de ma thèse :

A mon directeur de thèse, Mr Gérard Campistron d'avoir accepté de présider ce jury de thèse et d'avoir suivi mon travail.

Aux membres du jury, Mr Gairin, Mr Cussac et Mr Amouroux, d'avoir accepté de juger mon travail, et de venir siéger dans mon jury.

### A mes parents :

Maman et Jean-Claude, Papa et Rose,

Je vous remercie de m'avoir permis de faire ces études et surtout de m'avoir poussé à m'y engager. Merci de m'avoir supporté en première année et de m'avoir motivé tout au long des autres examens !

### A ma sœur :

Merci Cléclé d'avoir été là au quotidien pendant toutes mes études, de m'avoir donné tes cours et astuces, de m'avoir soutenue et motivée ! Merci également pour nos moments partagés.

### A mes grands-parents :

Mamie Jo, Papy Jacques et Mamie Pap', merci pour votre soutien notamment à travers vos bons petits plats !

### A Jérôme :

Merci de m'avoir encouragée et supportée pendant les périodes d'examens, où j'ai parfois pu être pénible. Merci pour ton aide au niveau informatique pour cette thèse. Et enfin merci d'être à mes côtés.

### A mes amis :

Mayka, Rodrigue, Julie, Ben, Sarah, merci pour nos bons moments de complicité, nos périodes de révisions pour les filles, nos repas et nos parties de jeu, vivement les prochaines.

Marion, Camille, Maëlle, merci pour nos moments partagés ensemble et le soutien que vous m'avez apporté pendant ces deux années lors des examens et plus récemment pour la thèse.

# Table des matières

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>LE MICROBIOTE .....</b>	<b>9</b>
1. DEFINITION .....	9
2. LES DIFFERENTS TYPES DE BACTERIES .....	9
Formes des bactéries : .....	10
Types de survie des bactéries .....	10
Coloration de Gram : .....	11
3. COMPOSANTS DU MICROBIOTE INTESTINAL .....	12
4. MISE EN PLACE DU MICROBIOTE INTESTINAL CHEZ L'ETRE HUMAIN .....	14
<i>A partir du génotype de l'hôte : .....</i>	<i>14</i>
<i>A partir de l'environnement : .....</i>	<i>14</i>
<i>Comparaison du microbiote chez des enfants nourris au lait maternel par rapport à des enfants nourris avec des préparations industrielles : .....</i>	<i>16</i>
<i>Diversification alimentaire : .....</i>	<i>17</i>
<i>Modification du microbiote digestif avec l'âge : .....</i>	<i>18</i>
5. BENEFICES DU MICROBIOTE INTESTINAL .....	19
Rôle de barrière : .....	19
Digestion des aliments : .....	19
Synthèse de facteurs vitaminiques : .....	20
Développement du système immunitaire intestinal : .....	21
6. INCONVENIENTS DU MICROBIOTE INTESTINAL : .....	24
7. DOMAINES D'ACTION DU MICROBIOTE INTESTINAL A TRAVERS DES ETUDES CLINIQUES : .....	25
1. <i>Obésité</i> .....	<i>25</i>
2. <i>Tabac</i> .....	<i>27</i>
3. <i>Stress</i> .....	<i>27</i>
4. <i>Allergie</i> .....	<i>28</i>
5. <i>Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin</i> .....	<i>31</i>
6. <i>Syndrome de l'intestin irritable</i> .....	<i>32</i>
<b>PROBIOTIQUES .....</b>	<b>34</b>
1. DEFINITION .....	34
2. DECOUVERTE .....	35
3. NOMENCLATURE : .....	36
4. IMPORTANCE DE LA CONCENTRATION DES PROBIOTIQUES : .....	36
5. PRODUCTION .....	36
6. RESISTANCE DES PROBIOTIQUES : .....	39
7. DANS QUELS ALIMENTS TROUVER DES PROBIOTIQUES ? .....	40
1. <i>Le yaourt</i> : .....	<i>40</i>
2. <i>Le fromage</i> : .....	<i>41</i>
3. <i>La choucroute</i> : .....	<i>41</i>
4. <i>Les grains de Kéfir</i> : .....	<i>41</i>

5. <i>Autres</i> :.....	41
8. STATUT JURIDIQUE DU PROBIOTIQUE .....	42
<i>En Europe</i> : .....	42
⇒ En France :.....	43
<i>Dans le monde</i> :.....	44
9. INTERET DES PROBIOTIQUES .....	44
<i>Critères d'efficacité</i> : .....	44
<i>Différents effets des probiotiques</i> :.....	45
• Amélioration de la digestibilité des protéines, du lactose et des nutriments.....	45
• Synthèse de certaines vitamines .....	46
• Rôle dans l'inhibition compétitive de l'adhésion des bactéries pathogènes .....	46
• Régulation du transit intestinal .....	47
• Rôle dans l'accompagnement d'un traitement par antibiotiques .....	48
10. RISQUES DES PROBIOTIQUES.....	49
<b>ETAT DES LIEUX DES ETUDES CLINIQUES ETUDIANTS LES PATHOLOGIES POUVANT ETRE AMELIOREES PAR UN TRAITEMENT A BASE DE PROBIOTIQUES .....</b>	<b>49</b>
• <i>Diarrhée infectieuse du nourrisson</i> :.....	57
• <i>Rôle contre l'eczéma atopique</i> .....	58
• <i>Prévention de l'entérococolite ulcéro-nécrosante du nourrisson</i> :.....	58
• Rôle antitoxique :.....	60
• Rôle des probiotiques sur l'activité cérébrale .....	60
• Rôle dans les maladies comportementales ? .....	61
• Rôle dans la cirrhose hépatique :.....	61
<b>QUELS PRODUITS TROUVER EN OFFICINE ?.....</b>	<b>63</b>
<b>CONSEILS GENERAUX SUR LA PRISE DE PROBIOTIQUES :.....</b>	<b>74</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
SOURCES.....	77

## Table des illustrations

Figure 1 : Les différentes formes de bactéries.....	10
Figure 2 : Différents mécanismes de survie des bactéries vis-à-vis de l'oxygène. ....	10
Figure 3 : La coloration de Gram.....	12
Figure 4 : Colonisation du tractus digestif .....	13
Figure 5 : Facteurs affectants l'établissement de la flore intestinale chez le nouveau-né. ....	15
Figure 6 : Comparatif des différentes bactéries rencontrées en fonction de l'alimentation du bébé.....	16
Figure 7 : Chronologie de mise en place des bactéries chez l'humain .....	17
Figure 8 : Organisation du système immunitaire intestinal.....	22
Figure 9 : Effets des antibiotiques sur la microflore .....	25
Figure 10 : Différentes réponses immunes possibles .....	30
Figure 11 : Différentes étapes de production .....	39
Figure 12 : Tableau regroupant les résultats de plusieurs études sur l'action de souches bactériennes sur des symptômes précis.....	50
Figure 13 : Système digestif artificiel .....	66

# Introduction

---

Dans le langage courant, le mot « bactérie » a plutôt une connotation négative. Cela sous-entend que quelque chose est sale ou contaminé. Mais nous vivons dans un monde rempli de bactéries, elles sont partout et colonisent notre corps humain dès la naissance. Nos intestins abritent une flore appelée microbiote intestinal composé d'environ  $10^{14}$  bactéries avec lesquelles nous vivons en harmonie. C'est la flore la plus importante de notre organisme et la plus étudiée aujourd'hui. Pour cette raison, ma thèse est seulement centrée sur le microbiote intestinal. Nous permettons aux bactéries de se développer grâce à nos résidus alimentaires, nos sécrétions, la desquamation de nos tissus ... . En échange, elles exercent des actions physiologiques dans plusieurs domaines tels que la synthèse de facteurs vitaminiques, la digestion, le maintien de l'immunité, l'inflammation ... . Un déséquilibre du microbiote intestinal peut donc fragiliser notre santé et entraîner des pathologies plus ou moins sévères.

Chaque être humain a son propre microbiote. A la manière du groupe sanguin, nous aurions chacun notre propre « entérotype ». Cependant, la composition de notre microbiote reste mystérieuse malgré de nombreuses études qui donnent des pistes sur l'identité des bactéries présentes et leurs fonctions.

Ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont penchés sur le thème du microbiote et le rôle des probiotiques dans la santé. De ce fait, un gros projet de recherche européen appelé METAHIT (« metagenomics of the human intestinal tract ») a été lancé en 2008 par l'Institut national de Recherche Agronomique afin d'analyser l'ensemble des génomes des microorganismes présents dans l'intestin. Ce projet a permis de séquencer cinq cent quarante paires d'Acide Désoxyribonucléique (ADN) microbien à partir de 124 échantillons de selles de personnes en bonne santé, de malades atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou d'obésité. Les résultats ne sont pas encore dévoilés.

Actuellement, le marché des probiotiques prend de plus en plus de place dans les pharmacies. De nombreuses publicités nous en vantent les bienfaits, ce qui m'a poussé à me poser des questions sur ce sujet.

Les probiotiques à visée intestinale sont des microorganismes vivants qui sont utilisés pour rétablir l'équilibre du microbiote afin de renforcer les défenses immunitaires, d'améliorer la digestion, ou encore de soulager des pathologies telles que les désordres intestinaux.

Plusieurs questions se posent alors :

Un bon patrimoine bactérien serait-il pour l'homme la clé d'une bonne santé ?

Où en sont les recherches sur les effets des probiotiques ?

Dans un premier temps, nous allons définir le microbiote intestinal. Nous parlerons des différents types de bactéries et de celles qui composent le microbiote. Nous verrons comment cette flore est mise en place, ses bénéfices et ses inconvénients. Nous terminerons la première partie en faisant un focus sur les études cliniques concernant les domaines d'action du microbiote intestinal.

Dans un deuxième temps, nous définirons les probiotiques en passant par leur découverte, leur nomenclature et leur concentration. Nous nous intéresserons ensuite à leur production et leur résistance dans notre organisme. Nous verrons dans quels aliments trouver des probiotiques. Nous verrons quel est leur statut juridique, leurs effets et leurs risques. Nous ferons un point sur les études cliniques explorant le rôle des probiotiques.

Enfin, nous établirons les conseils à dispenser en officine en délivrant des probiotiques à un patient.

# Le microbiote

---

## 1. Définition

Le microbiote aussi appelé flore commensale est l'ensemble des bactéries qui vivent au contact du revêtement cutané-muqueux d'un hôte sans entraîner de désordre.

Ces bactéries ne peuvent survivre qu'en présence de cellules humaines ou animales, car elles utilisent les produits du métabolisme de celles-ci pour se développer. On appelle ce type de survie : le commensalisme.

La flore commensale se développe au contact de toutes les muqueuses de notre organisme, chez tout individu, mais chaque muqueuse est colonisée par des bactéries de qualité et quantité différentes.

On pourrait répartir les bactéries commensales en quatre flores principales :

- Cutanée,
- Respiratoire haute,
- Génitale,
- Digestive. [1]

Cependant certaines zones de l'organisme restent stériles chez un hôte sain: le sang, les voies respiratoires basses, les sinus, l'oreille moyenne, la plèvre, le péritoine, le foie, la vésicule biliaire, les os les muscles, l'utérus, les voies génitales hautes et le tractus urinaire. [2]

## 2. Les différents types de bactéries

Les bactéries sont des êtres vivants qui appartiennent à un groupe. Ce sont des organismes cellulaires simples appelés « Procaryotes » qui ne contiennent pas de noyaux et qui sont d'habitude trouvés en très grand nombre parce qu'ils peuvent se multiplier rapidement.

S'il existe des germes spécifiquement pathogènes, c'est-à-dire qui peuvent entraîner une maladie, on rencontre également beaucoup de germes normalement non pathogènes mais qui peuvent le devenir dans certains cas ou dans certaines circonstances, par exemple si elles se trouvent dans un milieu normalement stérile (type poumons) ou si elles prolifèrent et se trouvent en trop grand nombre dans le milieu.

Il existe de nombreux types de bactéries que l'on peut classer selon leur forme, leur mécanisme de survie, leur coloration de Gram.

## Formes des bactéries :

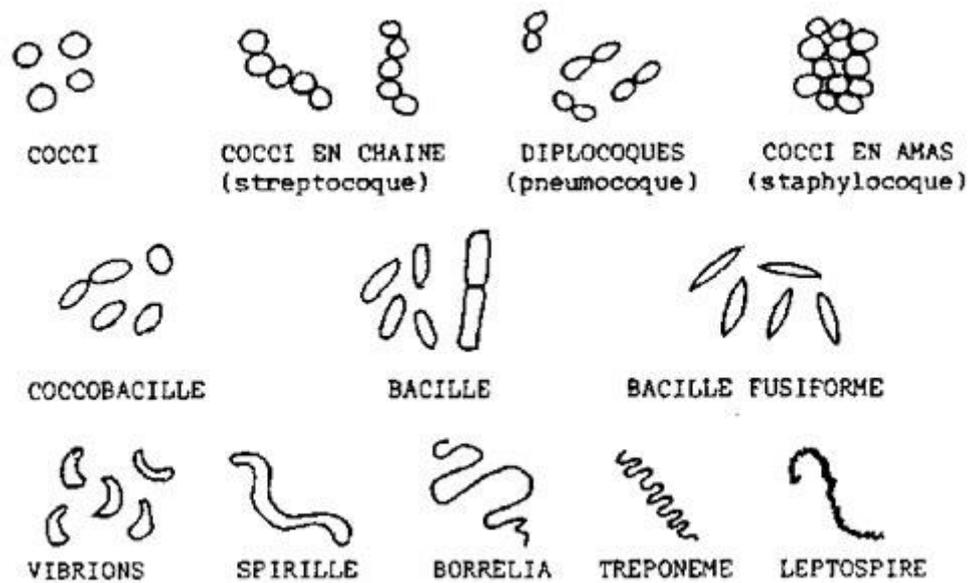


Figure 1 : Les différentes formes de bactéries

## Types de survie des bactéries :

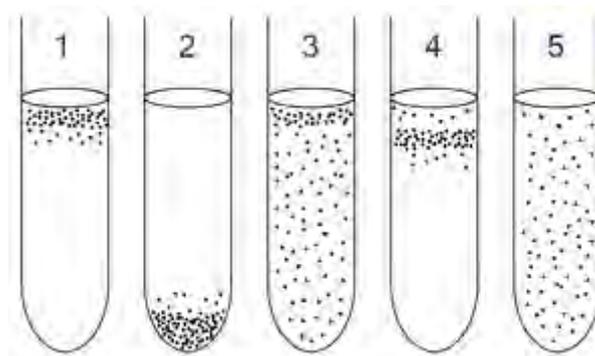


Figure 2 : Différents mécanismes de survie des bactéries vis-à-vis de l'oxygène.

Il existe plusieurs modes de survie des bactéries vis-à-vis de l'oxygène. En fonction de leurs besoins en oxygène pour se développer, on appellera le type de survie différemment.

Les bactéries de type aérobie stricte se développent seulement en présence d'O<sub>2</sub> (éprouvette 1 sur le schéma : les bactéries se rassemblent au niveau supérieur de l'éprouvette pour maximiser l'apport en oxygène).

Les bactéries de type anaérobie stricte se développent seulement sans O<sub>2</sub> (éprouvette 2 sur le schéma : les bactéries se tassent au fond de l'éprouvette pour éviter tout contact avec l'oxygène).

Les bactéries de type aérobie facultative ou anaérobie facultative se développent plutôt en présence d'O<sub>2</sub> mais pourront aussi se développer sans O<sub>2</sub> (éprouvette 3 sur le schéma : elles se rassemblent le plus souvent au bout supérieur de l'éprouvette, là où la respiration aérobie est la plus favorisée; mais comme l'absence d'oxygène ne les affecte pas, on peut observer aussi leur présence tout au long de l'éprouvette).

Les bactéries microaérophiles n'ont besoin que d'une concentration minime en oxygène pour vivre (éprouvette 4 sur le schéma : elles se regroupent dans la partie supérieure de l'éprouvette, mais pas à l'extrémité car elles n'ont besoin que d'une concentration minime en oxygène pour vivre).

Les bactéries de type anaérobie aérotolestante se développent dans toutes les conditions d'oxygène car il n'a aucun effet sur elles (éprouvette 5 sur le schéma : elles se disposent de manière homogène dans l'éprouvette).

### Coloration de Gram :

Il existe deux sortes de paroi pour les bactéries.

La coloration de Gram permet de mettre en évidence les propriétés des parois bactériennes, afin de les distinguer et les classer. Les bactéries à Gram positif sont dotées d'une simple paroi avec une grande quantité de peptidoglycane, et les bactéries à Gram négatif sont composées de moins de peptidoglycane mais pourvues d'une membrane externe supplémentaire.

La coloration se fait de la manière suivante :

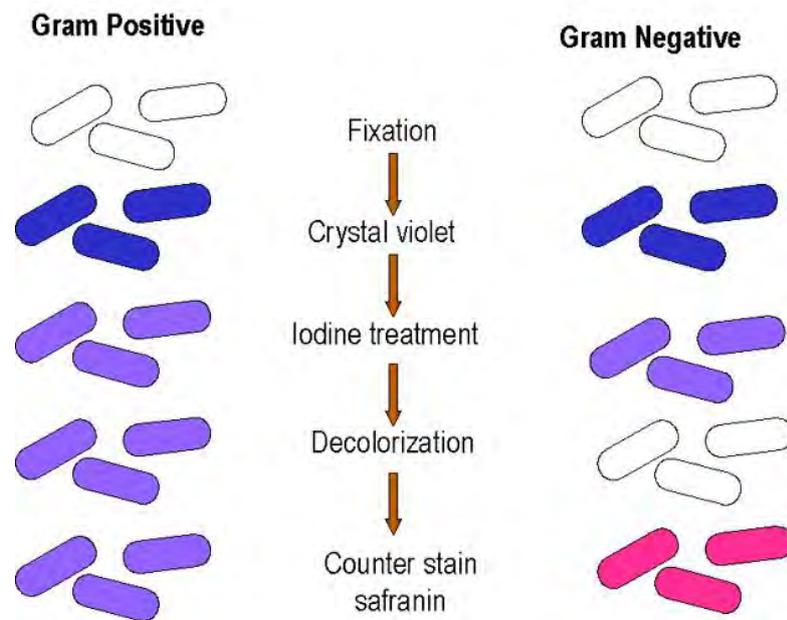
Une colonie est séchée sur une lame et traitée comme suit:

Etape 1. Coloration au cristal violet du cytoplasme des bactéries.

Etape 2. La fixation avec l'iode stabilise la coloration au cristal violet. Toutes les bactéries restent violettes ou bleues.

Etape 3. Extraction avec de l'alcool ou un autre solvant. Décoloration de certaines bactéries (Gram négatif) et pas d'autres (Gram positif). L'alcool va pénétrer dans les bactéries à gram négatif qui ont une paroi fine et pas dans les bactéries à gram positif du fait de leur paroi plus épaisse imperméable à l'alcool.

Etape 4. Contre-coloration avec la safranine. Les bactéries Gram positif sont déjà colorées avec le cristal violet et restent violettes. Les bactéries à Gram négatif sont colorées en rose.

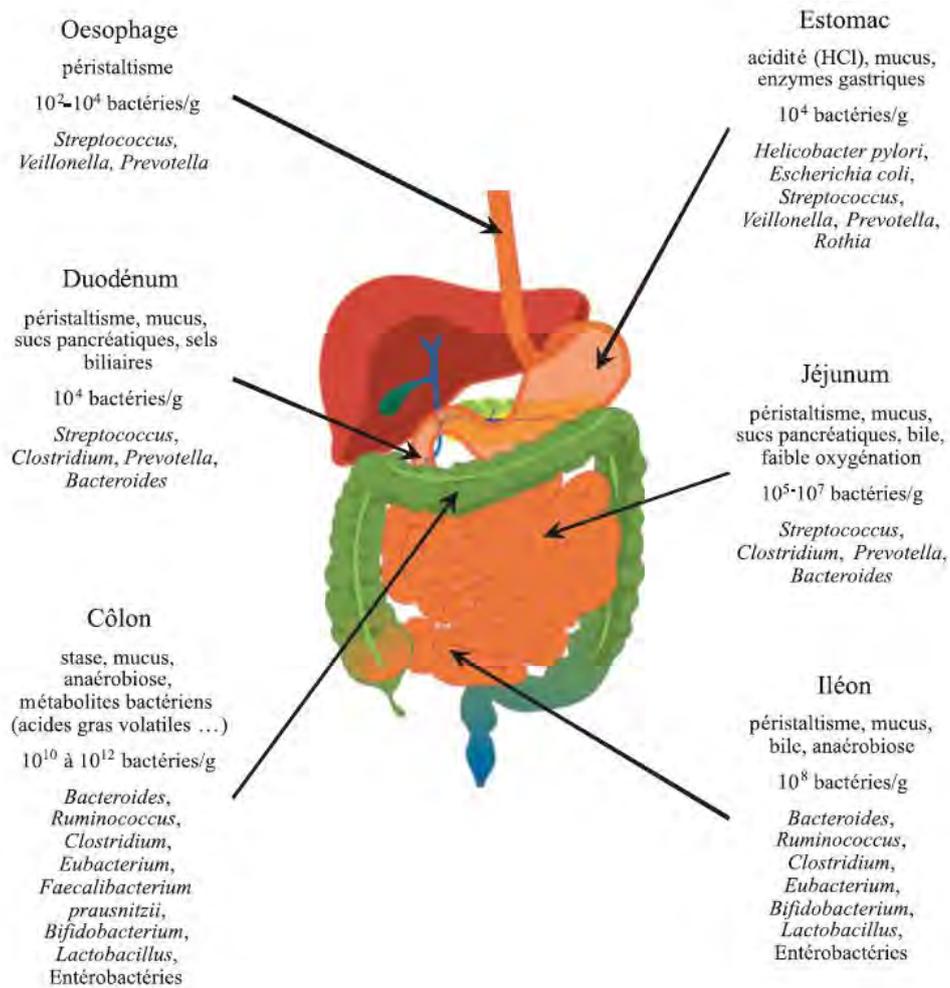


*Figure 3 : La coloration de Gram*

### 3. Composants du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal a été le plus amplement étudié, peut-être parce que ce tractus représente la plus grande surface d'échange de notre corps et qu'il est aussi le plus colonisé, avec à lui seul une population de  $10^{14}$  bactéries issues de plusieurs centaines d'espèces différentes, c'est environ dix fois plus de bactéries que le nombre total de cellules de notre corps. En poids cela représente entre 1,5 et 2kg.

Du fait de l'accès difficile à certaines parties du tractus digestif, et de la très grande complexité de la flore digestive, elle n'est pas totalement découverte. Cependant, les chercheurs ont déterminé les bactéries principales et un ordre de grandeur des quantités présentes dans les différentes régions du tractus digestif. [3] Plus on avance vers le colon, plus le nombre de bactéries présentes grandit.



**Figure 4 : Colonisation du tractus digestif**

- Dans la bouche et l'œsophage on retrouve de nombreux germes et en grande quantité. On considère cette flore comme transitoire issue des aliments ingérés même si dans sa partie distale, l'œsophage dispose d'une flore résidente c'est-à-dire qui est toujours la même.
- Dans l'estomac, on retrouve une flore très pauvre du fait de son acidité ; principalement des streptocoques.
- Dans l'intestin grêle, la flore est également pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, des staphylocoques et des lactobacilles.
- Dans le gros intestin, on retrouve des bactéries type aérobie : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*. Et des bactéries type anaérobies : *Fusobacterium*, clostridia et des streptocoques de type anaérobie.
- Dans le colon, on retrouve une prédominance des bactéries de type anaérobie car en progressant dans le tractus digestif, la quantité d'oxygène présente diminue. On peut retrouver des bactéries de type bactéroïdes, bifidobactéries et clostridium. Il y a aussi

des entérobactéries, des entérocoques et des staphylocoques. La flore colique est la plus abondante, elle représente 99% des bactéries de notre organisme. [1]

#### **4. Mise en place du microbiote intestinal chez l'être humain**

Le microbiote se met en place dès la naissance selon le génotype de l'hôte et son environnement.

##### **A partir du génotype de l'hôte :**

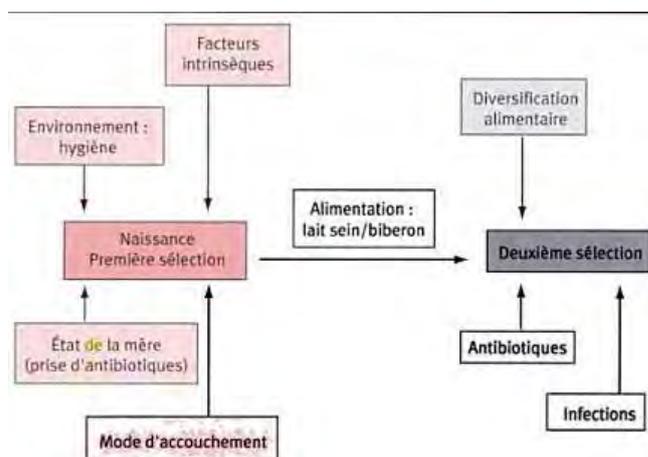
La composition du microbiote serait déterminée dès le départ par notre génétique. L'existence d'un effet des caractères génétiques de l'hôte sur la composition de son microbiote a été très tôt suggérée grâce à l'observation des jumeaux qui avaient une flore cultivable très semblable. Ainsi, l'impact des caractéristiques génétiques semble important, la composition de la flore étant plus similaire entre des jumeaux monozygotes (c'est à dire qui proviennent de la division d'un œuf fécondé unique) vivants dans les mêmes conditions et dans le même environnement, qu'entre des personnes partageant le même style de vie mais non apparentées ou génétiquement moins proches (fratrie, parent et enfant, couple).[3] Le génotype déterminerait la susceptibilité de l'individu face à certaines familles de bactéries et favoriserait leur colonisation ou pas, mais il ne peut pas à lui seul conditionner les modifications de la composition de la flore.

##### **A partir de l'environnement :**

La flore bactérienne commensale se met en place dès la naissance. En effet, le fœtus est un organisme complètement axénique c'est-à-dire exempt de toute bactérie. La contamination microbienne commence dès les premiers moments de la vie extra-utérine car le bébé est exposé chaque jour à de nombreuses espèces bactériennes, que ce soit dans son environnement ou dans son alimentation, mais toutes ne colonisent pas ses muqueuses. Des interactions bactérie-bactérie et bactérie-hôte interviennent dans l'établissement et le maintien de la composition de notre flore microbienne.

La flore sera différente en fonction de l'âge gestationnel, de l'environnement lors de l'accouchement, mais aussi de la méthode d'accouchement (césarienne où on retrouvera des bactéries cutanées de la mère, ou accouchement par voie basse où il y aura contamination par la flore vaginale de la mère). La flore maternelle joue un grand rôle dans l'instauration de la flore intestinale de son bébé. La prise d'antibiotiques aura donc son importance dans l'instauration du microbiote intestinal.[4] En revanche, tous les micro-

organismes rencontrés par le nouveau-né ne s'implantent pas dans la flore; leur colonisation ou leur élimination dépend de différents facteurs endogènes tels que les conditions physico-chimiques du site (sucrs digestifs et autres sécrétions par les muqueuses, métabolites), de l'hôte (facteurs génétiques comme dit précédemment, état des cellules, taux d'hormones) et des caractéristiques des souches (adhésines, résistances aux conditions physico-chimiques, antagonisme). [3]



**Figure 5 : Facteurs affectants l'établissement de la flore intestinale chez le nouveau-né.**

La colonisation se fait dans un ordre établi, indépendamment de l'alimentation dans les premières 48 heures. Les premières bactéries qui s'installent sont des germes de type aérobie facultative, notamment des streptocoques, des entérobactéries et des staphylocoques, puis viennent les bactéries de type aérobie stricte puis au troisième jour il y a installation des bactéries de type anaérobie stricte : Bifidobactéries, Lactobacilles, et dans des proportions moindres : Bactéroïdes, Clostridia. Le groupe des staphylocoques diminue parallèlement. L'installation des bactéries de type anaérobie stricte est clairement influencée par l'alimentation.

Chez les enfants nés par césarienne, la flore de type anaérobie s'installe plus tardivement (1 à 6 mois) par rapport à un enfant né par voie basse. Dans une étude visant à déterminer les taux de colonisation des bifidobactéries et lactobacilles, les chercheurs ont montré que la complexité de la flore d'un nourrisson dix jours après une naissance par voie vaginale peut être atteinte un mois plus tard dans le cas de naissance par césarienne.

Les enfants prématurés connaissent un retard de la colonisation par les bifidobactéries, notamment en lien avec un séjour dans un environnement aseptisé et donc ne sont pas tout de suite en contact avec leurs mères mais plutôt avec le personnel soignant, de plus ils ont souvent une antibiothérapie prophylactique à cause de la perméabilité trop importante de leur intestin.

Les enfants prématurés à flore protectrice retardée peuvent être colonisés précocement par le *Clostridium difficile*, impliqué dans l'entérocolite ulcéro-nécrosante du nourrisson.

## Comparaison du microbiote chez des enfants nourris au lait maternel par rapport à des enfants nourris avec des préparations industrielles :

Le mode d'alimentation du bébé joue aussi un rôle important dans l'établissement de la flore digestive. Le lait maternel contient des oligosaccharides bifidogènes qui vont permettre le développement des bifidobactéries. Un enfant allaité plus de 4 mois présente moins de risque d'infections (diarrhées aiguës 70%, otites 30%, infections respiratoires sévères 12%). Les laits industriels vont favoriser l'implantation d'une plus grande diversité de bactéries mais moins protectrices.

L'analyse comparative de composition de la flore fécale des nouveau-nés allaités au sein ou avec une préparation pour nourrisson révèle des taux variables des bifidobactéries, *Escherichia coli* et Bactéroïdes jusqu'à trois jours après la naissance. Au septième jour, chez les bébés recevant le lait maternel, les bactéries type Bactéroïdes, Lactobacilles et bifidobactéries représentent un grand pourcentage de la flore totale. Chez les bébés nourris avec une préparation pour nourrisson, ce sont plutôt les genres Bactéroïdes, Clostridies et Entérobactéries qui deviennent dominants. Ces derniers sont des marqueurs prédictifs de l'absence de lait maternel dans l'alimentation du nouveau-né. Apparemment le lait maternel semble retarder l'apparition en dominance d'une flore diversifiée et composée des genres Clostridies et apparentés. [5]

Lait maternel	Lait industriel
Bifidobactéries	Bactéroïdes
Lactobacilles	Clostridies
Bactéroïdes	Entérobactéries

*Figure 6 : Comparatif des différentes bactéries rencontrées en fonction de l'alimentation du bébé*

### Cas particulier des laits infantiles fermentés :

Les laits fermentés sont des laits acidifiés c'est-à-dire dont le pH est abaissé par fermentation biologique grâce à l'action de bactéries sur le lactose. Ils sont utilisés afin de reproduire la flore intestinale des nourrissons allaités au sein et de faciliter la digestion du lactose. Ils sont donc conseillés chez les enfants ayant des problèmes digestifs type digestion lente, prise de poids ralentie, appétit faible, ballonnements, coliques, selles liquides, constipation...[6]

Le scientifique Langhendries et ses collègues ont comparé différents paramètres caractérisant la flore fécale du nouveau-né selon la nature du lait consommé. Durant le premier mois de vie, l'établissement de la flore digestive des enfants nourris au sein est comparable à celui des enfants recevant un lait infantile fermenté par *Lactobacillus helveticus*, *Streptococcus thermophilus* et une souche de Bifidobactérium : le pourcentage d'enfants présentant des bifidobactéries est supérieur dans ces deux groupes à celui de nourrissons recevant un lait infantile non fermenté et sans bifidobactéries.

L'ingestion régulière de laits fermentés par *Lactobacillus casei* augmente la population des bactéries lactiques dans le tube digestif (au moins dans le colon) à des concentrations suffisantes pour exercer des effets sur la physiologie de l'hôte.

Il serait donc possible de moduler la flore intestinale des jeunes enfants par l'ingestion de laits fermentés probiotiques. [7]

### Diversification alimentaire :

Dès que l'alimentation commence à se diversifier, la différence entre les enfants nourris au sein et celle des enfants nourris avec des laits infantiles s'estompe. [8]

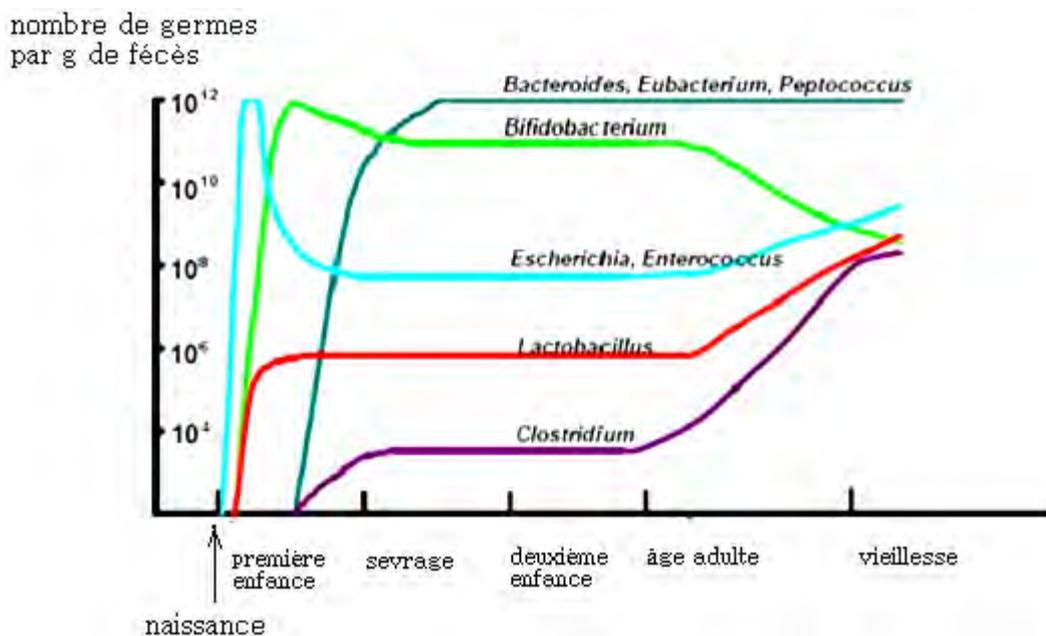


Figure 7 : Chronologie de mise en place des bactéries chez l'humain

Un équilibre va s'installer entre les bactéries et l'hôte. On considère qu'à l'âge de deux ans, la flore intestinale quasi définitive est constituée.

La flore va varier au cours du temps en fonction :

- de l'alimentation,
- de l'environnement,
- de l'âge,
- du stress,
- de l'état de santé (antibiothérapie, laxatifs, contraceptifs, rayons X, chimiothérapie...).

Cependant même si la flore varie, elle reste en équilibre avec l'organisme dans son ensemble et semble stable chez un individu sain.

Elle peut être très variable d'un individu à l'autre. En effet, chaque individu a son propre microbiote, c'est en quelque sorte sa carte d'identité. Un tiers des bactéries du microbiote intestinal sont communes à tous les individus et deux tiers sont propres à chacun.

### **Modification du microbiote digestif avec l'âge :**

La composition du microbiote évolue au cours des années. Avec l'âge on observe :

- une diminution des sécrétions digestives en général et une hypochlorhydrie stomacale en particulier, ce qui réduit les processus de digestion chimiques et enzymatiques, donc l'absorption des nutriments.
- un ralentissement du transit est observé chez les personnes âgées, en relation avec une diminution de la motilité du tractus digestif.
- un changement des habitudes alimentaires dû à un ensemble de facteurs survenant plus ou moins selon les individus : altération de l'odorat et du goût pouvant rendre les aliments insipides ou modifiant simplement leur goût, isolement social, fatigue accrue, régime adapté à certaines pathologies liées à l'âge (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie), difficultés à mâcher et à déglutir, etc. Ceci aboutit à une réduction globale des apports alimentaires conjointement à une modification des abondances relatives des aliments. L'ensemble de ces modifications du tractus digestif exerce un impact sur le microbiote intestinal. Les personnes âgées ont aussi un risque plus élevé d'hospitalisation et d'antibiothérapie par rapport aux jeunes adultes, deux facteurs de modification de la flore bien connus.

Globalement, la plupart des études ont décrit une réduction du nombre et de la diversité des bifidobactéries et une augmentation des bactéries de type anaérobie facultative, tout particulièrement les Entérobactéries. [3]

## 5. Bénéfices du microbiote intestinal

Les bactéries de la flore commensale se nourrissent de nos cellules mortes, des résidus des aliments que nous consommons et de nos muqueuses. En échange elles nous rendent de nombreux services.

### Rôle de barrière :

Tout d'abord, la flore commensale constitue une protection, en formant une barrière contre la colonisation par des bactéries exogènes potentiellement pathogènes. L'épithélium intestinal est constitué d'une monocouche de cellules épithéliales recouvertes d'une couche de mucus qui le sépare du contenu intestinal présent dans la lumière.

Si on se focalise au niveau intestinal, le microbiote est fermement ancré dans la muqueuse du tube digestif qui forme des replis (appelés villosités). Lorsqu'il est équilibré, il empêche les débris microbiens et alimentaires de pénétrer, et joue un rôle d'échange et de filtre pour les nutriments et les macronutriments dont l'organisme a besoin.

De plus, les membres du microbiote produisent un certain nombre de substances antimicrobiennes comme des bactériocines ou du peroxyde d'hydrogène. Le microbiote limite aussi la survie d'autres micro-organismes en modifiant les conditions physico-chimiques du milieu, par exemple en diminuant le potentiel oxydo-réducteur et en éliminant l'oxygène au niveau iléo-caecal.

Le mucus est majoritairement constitué de mucines et de substances antimicrobiennes telles que le lysozyme, les immunoglobulines A (IgA) sécrétées ou les défensines.

La composition du mucus en mucines est régulée par le microbiote à la fois via la stimulation de la différenciation des cellules caliciformes qui les produisent et via la modification de leurs niveaux de synthèse et de sécrétion par ces mêmes cellules. Elles piègent les microorganismes grâce à la viscosité du réseau qu'elles forment et à leurs résidus glycosylés sur lesquels les bactéries se fixent par l'intermédiaire d'adhésines. Une partie des microorganismes fixés au mucus est d'ailleurs régulièrement éliminée avec le mucus flottant sous l'effet du passage du bol alimentaire dans le tube digestif ou sous l'action de l'épithélium cilié dans les voies respiratoires. [3]

### Digestion des aliments :

La flore commensale intestinale contribue ensuite à la digestion des aliments au niveau du tube digestif, en ayant une action complémentaire des sucs intestinaux, en produisant des enzymes digestives comme les lactases capables d'hydrolyser le lactose, en favorisant la

fermentation des fibres non digérées comme la cellulose, la fermentation des nutriments, l'hydrolyse des lipides non absorbés, la dégradation de protéines et acides aminés.

La fermentation est le processus dans lequel un micro-organisme transforme la nourriture en d'autres produits, ordinairement à travers la production d'acide lactique, d'acide acétique, d'éthanol, et d'autres produits terminaux du métabolisme parmi lesquels les acides gras à chaîne courte (AGCC), les gaz (sulfure de diméthyle, H<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>) ou l'ammoniaque. L'ensemble de ces réactions de fermentation permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et au maintien de leurs fonctions cellulaires. Ces activités microbiennes sont, de plus, importantes pour l'hôte puisque les métabolites formés sont, pour la plupart, absorbés et utilisés dans l'organisme et ont ainsi des répercussions sur la nutrition et la santé. [9]

Le microbiote sert également à l'hydrolyse de certains composés toxiques ou mauvais pour notre santé. Il métabolise par exemple les stérols, en particulier ceux contenus dans la bile et les hormones stéroïdiennes produites par l'hôte. Après avoir été déconjugués et métabolisés, les stérols sont pour la plupart excrétés dans les selles, mais une partie est absorbée et reconjuguée par le foie pour être excrétée dans la bile. Certains cancérogènes sont aussi dégradés par la flore digestive. [3]

### Synthèse de facteurs vitaminiques :

Enfin, les bactéries participent à la synthèse de facteurs vitaminiques :

- ✓ vitamine K : qui intervient dans le processus de la coagulation sanguine et dans le métabolisme des os et d'autres tissus,
- ✓ cobalamine (B12) : vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau, du système nerveux et à la formation du sang,
- ✓ acide folique (B9) : vitamine hydrosoluble précurseur métabolique d'une coenzyme, le tétrahydrofolate, impliquée notamment dans la synthèse des bases nucléiques constituant les acides nucléiques (ADN et ARN) du matériel génétique. Cette coenzyme intervient également dans la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine.
- ✓ pyridoxine (B6) : vitamine hydrosoluble qui intervient dans le métabolisme des acides aminés et du glycogène ainsi que dans la synthèse de l'ADN, de l'hémoglobine et de nombreux messagers chimiques du cerveau,
- ✓ biotine (B8) : vitamine hydrosoluble et coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12,
- ✓ riboflavine (B2) : vitamine hydrosoluble qui joue un rôle important dans la transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie. Elle intervient dans le métabolisme de réparation des muscles.

Les facteurs vitaminiques synthétisés constituent un apport complémentaire par rapport à l'alimentation.

Le microbiote fournit également des acides aminés essentiels à l'hôte.

### Développement du système immunitaire intestinal :

Plus que les poumons ou la peau, l'intestin est la principale porte d'entrée des microbes venant de l'extérieur. Sa muqueuse représente la plus grande surface de contact entre le monde extérieur et le système immunitaire de l'homme. Soumise à de multiples agressions d'agents infectieux, cette muqueuse contient tous les éléments capables d'assurer la défense de l'organisme. La muqueuse intestinale contient un nombre de cellules immunes très important : c'est le premier organe lymphoïde de l'organisme. [10]

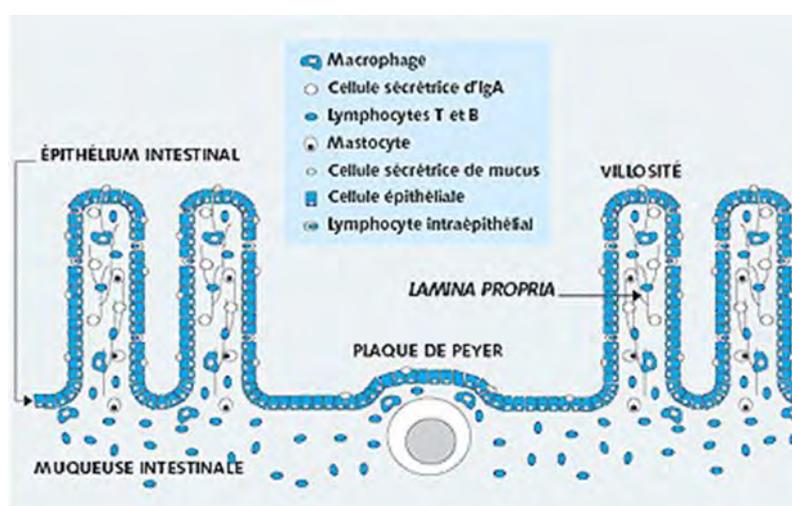
Quand notre organisme subit une agression extérieure, la réponse immunitaire se met en place. Il existe deux types de réponses : un système de défense immédiat, mais non spécifique que l'on appelle l'immunité innée, suivi d'un système de défense spécifique très ciblé après quelques jours que l'on appelle l'immunité adaptative.

La réponse immunitaire innée implique l'activation de plusieurs cellules comme des macrophages, des polynucléaires neutrophiles, des cellules dendritiques, des lymphocytes Natural Killer (NK) ainsi que des cellules épithéliales intestinales et constitue l'une des premières lignes de défense lors d'une infection. [11] Quand des bactéries pathogènes sont présentes, les macrophages vont les phagocyter par l'intermédiaire de la reconnaissance de motifs bactériens appelés « PAMPS » pour « Pathogen Associated Molecular Patterns ». Les récepteurs impliqués dans la reconnaissance de ces motifs bactériens, sont les récepteurs toll-like (TLRs), et leur activation induit une cascade de signaux intracellulaires et à la libération de cytokines ou de chimiokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-8) qui vont nous permettre de mesurer l'immunité innée. [12]

L'immunité acquise est spécifique d'un antigène. Les antigènes sont des macromolécules présentes sur les cellules de notre organisme ou étrangères à celui-ci qui vont permettre à notre système immunitaire de reconnaître les cellules de notre organisme et de déclencher l'immunité acquise contre des agents étrangers. Ce type d'immunité est plus lent à mettre en œuvre que l'immunité innée. Suite à un contact avec un antigène exogène ou un micro-organisme, le système immunitaire répond par l'activation de cellules type lymphocytes T CD4+ ou CD8+ spécifiques d'un antigène et par la production d'anticorps spécifiques protecteurs (IgG, IgA). Cette immunité acquise peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA), ou périphérique pour une réponse globale de l'organisme (IgG). [12]

Le système immunitaire périphérique comporte des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés MALT (« Mucosa-Associated Lymphoid Tissue »); dans le cas de la muqueuse intestinale, ces tissus sont dénommés GALT (« Gut-Associated Lymphoid Tissue »). Le GALT est constitué de plaques de Peyer, de follicules lymphoïdes isolés et de

lymphocytes disséminés inclus dans la lamina propria. Les plaques de Peyer sont constituées d'un dôme sous-épithélial riche en cellules dendritiques, en lymphocytes B, et en lymphocytes T. Ce dôme est surmonté au niveau de l'épithélium par des cellules épithéliales particulières, les cellules M, qui endocytent les antigènes de la lumière intestinale à leur pôle apical et les transfèrent intacts jusqu'aux cellules dendritiques situées au niveau de leur pôle basal. Les cellules dendritiques présentent ensuite les antigènes apprêtés aux lymphocytes B qui migrent alors dans la circulation générale en se différenciant, et gagnent la lamina propria pour devenir des plasmocytes matures sécrétant des IgA. Les cellules immunitaires disséminées dans la lamina propria sont surtout des plasmocytes produisant les IgA sécrétoires, ainsi que des lymphocytes B et T, des cellules NK, des macrophages et des cellules dendritiques. Certaines de ces cellules peuvent s'intercaler dans l'épithélium, en particulier les cellules dendritiques qui sont capables d'internaliser les bactéries dans la lumière en émettant des dendrites traversant l'épithélium. [3]



**Figure 8 : Organisation du système immunitaire intestinal**

Les systèmes immunitaires spécifiques et non spécifiques n'ont pas atteint leur maturité au moment de la naissance. La colonisation du tube digestif par la flore intestinale est un stimulus essentiel impliqué dans la maturation des réponses immunitaires. [13]

Les connaissances les plus récentes en immunologie ont permis de démontrer un lien entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire, notamment par l'intermédiaire du système immunitaire inné dont les « toll-like récepteurs » (TLR), sont les principaux acteurs. Cette colonisation bactérienne est donc essentielle dans la maturation du système immunitaire, notamment en stimulant la capacité de sécréter des immunoglobulines A, contribuant ainsi à la barrière immunitaire intestinale. Plus récemment, il a été établi que le système immunitaire du nouveau-né est immature, caractérisé par une réponse déséquilibrée des lymphocytes T helper 2 (Th2) supérieure à celle des Th1 de même qu'une insuffisance de lymphocytes T régulateurs. La colonisation

progressive du tube digestif est, à cet égard, essentielle pour établir un équilibre entre les Th2 et les autres types de lymphocytes (Th1 et Th3). [14]

Des études réalisées par l'utilisation de modèles animaux de souris sans flore (axéniques) ou reconstitués de bactéries sélectionnées alors appelés « gnotobiotiques », ont permis de démontrer le rôle crucial de la flore commensale dans l'initiation, le développement et la maturation du système immunitaire. [15]

Des études comparatives entre des souris axéniques et leurs homologues élevés classiquement en animalerie ont démontré le rôle essentiel joué par le microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire et donc sur ses fonctions.

Les animaux axéniques présentent en effet de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal :

- ✓ hypoplasie des plaques de Peyer, et réduction de leur nombre : elles contiennent moins de cellules M et de lymphocytes, ont peu de centres germinatifs, mais sont riches en cellules dendritiques immatures.
- ✓ concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitées.
- ✓ Diminution des populations de lymphocytes intraépithéliaux, et diminution de leur activité.

On pourrait même aller plus loin d'après ces tests sur les souris car on remarque qu'il y a aussi un défaut de structure des zones B et T et une réduction du nombre de cellules, notamment des lymphocytes T CD4+, dans la rate et les ganglions lymphatiques, ce qui montre que le microbiote participe au développement des organes et tissus lymphoïdes secondaires dans leur ensemble et pas uniquement du GALT. Ce rôle de la flore s'illustre en outre sur les réponses humorales systémiques chez les animaux axéniques, qui présentent en comparaison d'animaux conventionnels une forte diminution des niveaux sériques d'IgA.

L'ensemble de ces anomalies peut-être « réparé » en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris conventionnelle à ces souris axéniques. [16]

L'interaction avec le microbiote est complexe, car les muqueuses sont en contact permanent avec des milliards de micro-organismes : le système immunitaire doit éviter qu'ils ne pénètrent dans les tissus, tout en limitant son action pour ne pas provoquer d'inflammation excessive délétère. L'organisme hôte doit donc développer une tolérance au microbiote, de même qu'aux antigènes alimentaires.

En effet, le système immunitaire intestinal doit également empêcher l'induction de réponses immunes envers les composants des aliments et des bactéries commensales présentes dans le tube digestif. Ce phénomène est nommé la tolérance orale. Le fonctionnement optimal du système immunitaire se situe alors entre infections et allergies. Insuffisant, il ne s'oppose pas assez efficacement à la pénétration des micro-organismes et de leurs toxines; excessif, il induit des réactions d'hypersensibilité : soit réactions allergiques (allergies digestives), soit intolérances digestives (maladie cœliaque), soit emballement du système immunitaire (maladie de Crohn, entéocolites auto-immunes etc.).

Les mécanismes permettant au système immunitaire de différencier les pathogènes des bactéries du microbiote et de réagir en conséquence sont encore mal connus. [3]

## 6. Inconvénients du microbiote intestinal :

Le principal inconvénient est la fragilité de l'équilibre du microbiote intestinal. S'il y a un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé dysbiose, cette barrière se rompt et favorise la prolifération soit d'une bactérie étrangère à la communauté soit d'une des bactéries constituante de la flore. Dans ce dernier cas, les bactéries peuvent devenir pathogènes alors qu'elles ne donnent pas habituellement de maladie, ce sont des bactéries opportunistes. [3]

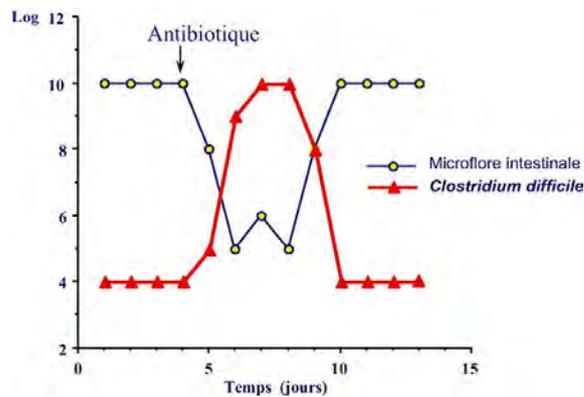
La flore peut se déséquilibrer à cause de facteurs :

- Liés au terrain :
  - trouble du métabolisme type diabète ou dénutrition,
  - maladies chroniques,
  - altérations anatomiques ou fonctionnelles qui peuvent entraîner stases ou une diminution de la motricité.
  
- Exogènes :
  - changement d'alimentation, d'environnement,
  - stress,
  - intervention chirurgicale...
  - Antibiothérapie :

Les traitements antibiotiques et en particulier ceux utilisant des composés à large spectre tuent non seulement les bactéries pathogènes responsables des infections, mais de manière collatérale certaines de ces bactéries commensales. Ceci conduit à un déséquilibre momentané du microbiote intestinal et peut ainsi causer des troubles du transit plus ou moins importants qui se manifestent en général par des diarrhées pendant la durée du traitement.

Plus rarement, et jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement, cela peut faciliter aussi la recolonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes. Certaines de ces bactéries sont susceptibles de favoriser des infections bénignes ou graves, par exemple *Clostridium difficile* ou *Klebsiella oxytoca*.

Le plus souvent, l'équilibre rompu se rétablit peu de temps après l'arrêt de l'antibiothérapie, ce qui suggère que les bactéries de la flore de barrière ne sont que transitoirement éradiquées ou que leur multiplication est seulement inhibée pendant le traitement antibiotique.



**Figure 9 : Effets des antibiotiques sur la microflore**

- Médicaments divers...

Lorsque l'écosystème est perturbé, il peut apparaître des troubles digestifs (ballonnements, douleurs, problèmes de transit), des douleurs articulaires, des infections à répétition, et des allergies.

## 7. Domaines d'action du microbiote intestinal à travers des études cliniques :

### 1. Obésité

Depuis le perfectionnement des techniques de séquençage d'ADN, on peut étudier le contenu génétique des selles afin d'en déterminer sa composition bactérienne, c'est ce que l'on appelle la métagénomique.

Une étude franco-danoise d'un groupe de recherche de l'institut national de recherche agronomique (INRA) associant de nombreux instituts (INRA, INSERM, CNRS, IRD...), parue le 29 août 2013, tend à établir un lien entre la pauvreté du microbiote intestinal et l'obésité.

L'étude a été faite sur un échantillon de population blanche de 123 personnes non obèses et 169 personnes obèses suivies depuis 1999. Il a été trouvé que ces deux groupes diffèrent par le nombre de gènes microbiens intestinaux. Un quart des sujets présentaient une faible diversité des bactéries intestinales (360 000 gènes microbiens différents en moyenne contre 580 000 dans le second groupe), et parmi ceux-là, 80% étaient obèses. Les individus qui ont présenté une richesse bactérienne plus faible, sont caractérisés par une adiposité plus marquée dans l'ensemble, une plus grande résistance à l'insuline, une dyslipidémie, et un phénotype inflammatoire plus marqué.

Il a aussi été observé que les personnes faisant parti du groupe avec une faible diversité bactérienne prenaient plus de poids dans le temps.

Quelques espèces bactériennes suffiraient à distinguer les individus avec une richesse bactérienne faible ou élevée, ils ont identifié six espèces bactériennes capables de différencier les personnes ayant une flore « riche » ou « pauvre » avec une précision de 95%. Ces bactéries pourraient avoir un rôle protecteur face à la prise de poids. En effet les flores « pauvres » auraient tendance à épargner l'énergie et donc à favoriser la prise de poids et les flores « riches » faciliteraient la dépense d'énergie et donc la perte de poids.

La composition du microbiote intestinal pourrait alors permettre d'identifier les sujets prédisposés à l'obésité dans la population générale blanche. Ce qui pourrait par conséquent permettre d'agir contre ce fléau en mettant en place des mesures préventives. L'obésité étant un facteur de risque de maladies cardiovasculaires, diabète de type 2, ostéoporose et certains cancers, ces maladies pourraient alors être limitées. [17]

Deux applications pourraient voir le jour pour combler ces lacunes : des traitements probiotiques spécifiques et une alimentation médicalisée. Ainsi une étude menée en France sur 49 personnes obèses ou en surpoids a montré qu'un régime alimentaire riche en fibres, fruits et légumes poursuivi pendant douze semaines était capable d'améliorer la diversité de la flore intestinale, de diminuer le tissu adipeux et de réduire les complications liées à l'obésité.

Une étude sur les souris montre des résultats semblables.

Des chercheurs de l'université de Washington à Saint-Louis aux Etats Unis ont récolté des flores intestinales d'humains à partir d'échantillons fécaux de quatre paires de jumeaux composées d'un individu mince et d'un individu obèse. Ces prélèvements ont ensuite été implantés chez des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de microbes. Les deux groupes de souris (celles où on a implanté une flore intestinale provenant d'un individu mince et celles où on a implanté une flore intestinale d'un individu obèse) sont placés dans deux espaces différents.

Les souris disposant des microbes des personnes minces ont gardé la ligne, alors que celles qui ont récupéré les microbes des sujets obèses ont commencé à prendre du poids, tout en suivant le même régime alimentaire tout au long de l'expérience.

Les scientifiques ont ensuite placé les deux types de souris dans le même espace. En effet, les rongeurs étant coprophages, ce qui signifie qu'ils peuvent se nourrir de matière fécale, les souris se sont donc échangé les bactéries. La flore « mince » s'est rapidement implantée chez les souris à flore « obèse » qui n'ont alors pas continué à grossir. En revanche, les souris maigres ont conservé leur poids de départ.

Selon Jeffrey Gordon, un des chercheurs, la flore intestinale plus pauvre des personnes obèses laisserait des niches pour l'implantation de nouveaux microbes provenant de la flore plus diversifiée des personnes minces. Le contraire serait impossible.

Les chercheurs ont ensuite remplacé la nourriture des souris par des aliments humains plus ou moins riches, et se sont rendu compte que cela avait une influence fondamentale sur le transfert de la flore intestinale. Ainsi, lorsqu'ils ont donné aux rongeurs des repas très riches, le phénomène ne s'est pas produit, c'est-à-dire que les souris obèses ont continué à grossir en présence des selles des souris non obèses et la flore n'a pas été modifiée. [18]

Il existerait alors une relation très étroite entre ce que nous mangeons et la composition de notre microbiote intestinal. Il est donc important de maintenir des habitudes alimentaires saines pour conserver une flore digestive bienfaitrice.

## 2. Tabac

Une autre étude faite par des chercheurs de l'hôpital universitaire de Zurich cherche à expliquer la prise de poids provoquée par l'arrêt du tabac. Les chercheurs ont analysé le matériel génétique bactérien dans les selles de 20 personnes : cinq non-fumeurs, cinq fumeurs et dix ayant arrêté de fumer une semaine après le début de l'étude.

Après neuf semaines, la répartition des bactéries chez les personnes ayant arrêté de fumer a changé, en effet, elle ressemble à celle que l'on trouve chez les personnes obèses. En moyenne les personnes qui ont arrêté le tabac ont pris 2,2 kg sans modifier leurs habitudes alimentaires.

Ces résultats sont quand même à prendre avec des pincettes étant donné du peu de participants qui n'est pas vraiment significatif puisque non représentatif de la population générale.

## 3. Stress

Les liens entre cerveau et système digestif ont déjà fait l'objet de nombreuses recherches et sont déjà connus du monde scientifique, mais le rôle de la flore intestinale sur le cerveau et inversement est encore abstrait. On sait toutefois que 100 millions de neurones tapissent notre système digestif et sont en connexion avec le système nerveux dans son ensemble.

Une équipe de recherche a mené différents travaux sur la souris, dans le cadre du projet MetaHit (Metagenomics of the Human Intestinal Tract). Ce projet lancé en 2008 est un projet européen d'une durée de quatre ans auquel ont participé quatorze organismes de recherche et dont l'objectif était de caractériser les gènes et les fonctions bactériennes de la flore intestinale. Les chercheurs ont aussi voulu étudier les interactions entre notre cerveau et notre tube digestif.

Les chercheurs ont tout d'abord administré, par voie orale, des antibiotiques à des souris pendant une semaine. Ils ont alors constaté que le traitement, par la perturbation qu'il engendrait au niveau de la flore intestinale, provoquait des troubles anxieux et l'élévation du taux d'une protéine connue : le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor), dans l'hippocampe et l'amygdale. Cette protéine, impliquée dans la croissance et la survie des neurones, joue un rôle, entre autres, dans la régulation de l'humeur. L'arrêt de l'antibiotique a permis de retrouver le comportement et le taux initial des rongeurs.

Pour une deuxième expérience, les scientifiques ont élevé deux souches de souris aux "caractères" très différents : les souris de la première lignée étaient introverties et anxieuses, alors que les autres étaient beaucoup plus téméraires, extraverties et exploratrices. Les chercheurs ont transplanté à des souris axéniques dépourvues de germes intestinaux, le microbiote de l'une ou l'autre lignée. Les animaux ont "hérité" des caractéristiques des souris "donneuses".

Une autre étude réalisée par une équipe canadienne a cherché à montrer que le cerveau pouvait aussi avoir une influence sur la flore intestinale.

Les chercheurs ont procédé à une ablation des bulbes olfactifs (région du cerveau dont la fonction principale est de traiter l'information provenant des odeurs) sur des souris, ce qui a eu pour effet de rendre les animaux anxieux et très sensibles au stress. Ils ont alors constaté une perturbation de la flore intestinale ainsi que l'augmentation du taux de CRH (Corticotropine Releasing Hormone) dans l'hypothalamus, une région du cerveau. La CRH appelé en français corticolibérine agit sur l'hypophyse où elle stimule la synthèse de plusieurs hormones. Elle est aussi impliquée dans les troubles du sommeil, de l'appétit, ainsi que dans la dépression, l'inflammation et possiblement dans le déclenchement de l'accouchement.

L'étape suivante consistait à injecter de la corticolibérine dans le cerveau de souris normales, ce qui a eu pour effet de perturber la flore intestinale.

Pour le responsable de l'étude, Stephen Collins, ces résultats autorisent à penser que les bactéries résidentes intestinales pourraient produire des substances actives sur le cerveau. Il faudra attendre encore un peu pour déterminer quelle bactérie produit quelle molécule neuroactive et avec quelle cible la bactérie interagit.

## 4. Allergie

L'atopie est une prédisposition à développer des allergies et des hypersensibilités, qui sont elles-mêmes des réactions immunitaires inappropriées à des allergènes de l'environnement et de l'alimentation.

La réaction allergique inflammatoire intervient dans un certain nombre de pathologies telles que la rhinite allergique, la dermatite atopique, les allergies alimentaires et l'asthme dont l'incidence est en forte augmentation. Ces réactions allergiques de type I sont dues à des réponses immunes exagérées initiées par le contact avec des allergènes. Elles sont caractérisées par une production accrue d'immunoglobulines E spécifiques de ces allergènes, associée au développement d'une réaction inflammatoire. [15]

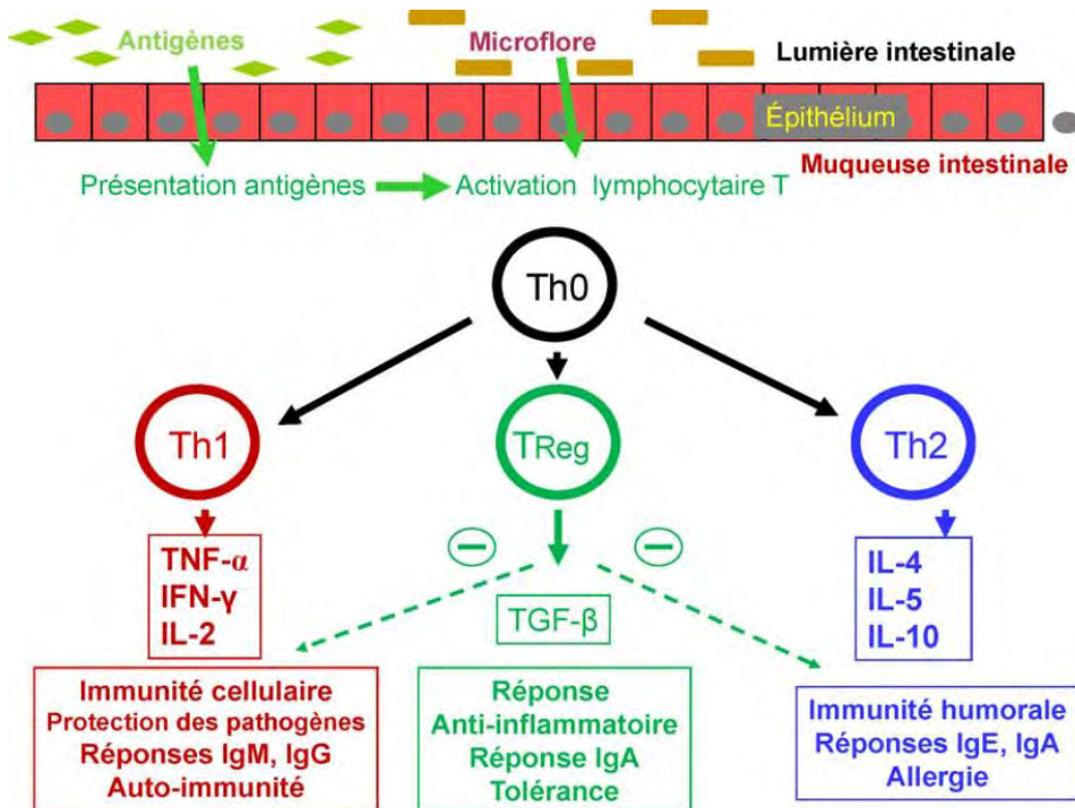
Des susceptibilités génétiques sont impliquées dans ces pathologies mais ne suffisent pas à expliquer l'augmentation de leur incidence dans les pays industrialisés.

L'exposition diminuée ou retardée à certains micro-organismes pourrait être à l'origine de la dérégulation du système immunitaire : c'est la « théorie de l'hygiène ». Cette théorie, aussi appelée théorie « de la contre-régulation » suggère que nos conditions de vie moderne, diminuant l'exposition pendant la petite enfance à certains microbes, conduiraient par le défaut de réponse Th1 ou de réponses T régulatrices, à la déviation de la réponse immune vers un profil Th2, caractéristiques des réponses observées chez les patients allergiques que nous venons d'exposer.

Plusieurs études épidémiologiques semblent montrer que la survenue d'infections chez les jeunes enfants, une fratrie nombreuse et la fréquentation de crèches sont susceptibles de diminuer le risque d'allergie. L'antibiothérapie dans la première enfance et d'une façon plus générale, l'amélioration des conditions globales d'hygiène pourraient favoriser la survenue de l'allergie en modifiant la flore intestinale. Des études menées chez la souris confirment que l'exposition précoce à certaines souches d'*Acinetobacter* et de *Lactobacillus lactis*, présentes dans les étables, favoriserait l'orientation de l'équilibre immunologique vers Th1.

On dit que c'est à l'âge de deux ans que la microflore intestinale est en équilibre et proche de celle de l'adulte. C'est aussi à l'âge de deux ans que le système immunitaire périphérique et intestinal de l'enfant sont estimés matures. Ainsi, d'un point de vue physiologique, la relation flore-immunité est particulièrement importante à considérer durant cette première période de vie. La composition de la flore s'établissant pendant cette période de la vie semble donc être déterminante pour le développement ou non de désordres de type allergique. [15]

Les enfants devenus atopiques à 1 an avaient à 3 semaines et à 3 mois de vie une flore intestinale comportant une proportion de clostridies plus élevée et de bifidobactéries plus basse que les enfants non atopiques aux mêmes âges. [19]



*Figure 10 : Différentes réponses immunes possibles*

De nombreuses études ont montré que les enfants allergiques avaient généralement une flore moins abondante en bifidobactéries et en entérocoques et plus riche en Clostridies et en Bactéroïdes que les enfants non allergiques. De façon concomitante, des diminutions de la population de Lactobacilles ont souvent été observées. Il semble que l'allaitement pendant les premiers mois de la vie réduise le risque d'atopie et d'allergie en stimulant essentiellement l'implantation des bifidobactéries. Ces effets sont controversés en raison des discordances entre les diverses études, dont certaines ont même montré que le risque atopique augmentait avec la durée d'allaitement. Cependant, ces derniers résultats pourraient refléter un biais dans ces études, les mères ayant tendance à prolonger l'allaitement lorsque le nourrisson présente des manifestations allergiques.

### Cas particulier de l'asthme allergique :

Des études épidémiologiques ont montré que le microbiote intestinal des enfants asthmatiques diffère de celui des enfants sains et qu'il existe un risque accru de survenue d'un asthme en cas d'administration d'antibiotiques aux premiers âges de la vie.

Une étude canadienne conduite à l'université de Colombie Britannique à Vancouver, montre que l'administration chez la souris de certains antibiotiques en période néonatale peut augmenter la susceptibilité à développer un asthme allergique.

Les chercheurs ont comparé l'impact de deux antibiotiques, la streptomycine et la vancomycine, sur le microbiote intestinal de souriceaux nouveau-nés et ont évalué leur capacité à favoriser l'apparition d'un asthme allergique après exposition à un allergène.

Le traitement par streptomycine a eu un effet limité sur le microbiote intestinal et sur la maladie asthmatique, alors que la vancomycine a entraîné une importante réduction de la diversité microbienne intestinale et a augmenté la sévérité de l'asthme.

En revanche, aucun des deux antibiotiques n'a eu d'impact chez la souris adulte, ce qui montre à nouveau l'existence d'une période critique, au début de la vie, durant laquelle une modification du microbiote intestinal peut perturber le développement du système immunitaire et entraîner une sensibilisation allergique.

## 5. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent deux grandes pathologies : la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Ces pathologies sont caractérisées par une dysrégulation du système immunitaire des patients. Elles sont liées à des lésions inflammatoires de l'intestin à caractère chronique, évoluant par poussées, entrecoupées de phases de rémission. Ces lésions sont responsables de douleurs abdominales et de diarrhées parfois sanglantes. Des signes généraux tels qu'une fatigue, une fièvre et une altération de l'état général accompagnent fréquemment les poussées. Les traitements médicamenteux efficaces sont les anti-inflammatoires dérivés de l'acide 5-aminosalicylique, les corticostéroïdes, les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs tels que les anticorps anti- TNF $\alpha$ . Le recours à une résection chirurgicale est parfois nécessaire. Elle consiste à retirer les segments lésés pour la maladie de Crohn et la totalité du côlon et du rectum pour la rectocolite hémorragique. Malheureusement, la maladie de Crohn récidivera très fréquemment après résection chirurgicale et le réservoir confectionné par le chirurgien après colectomie totale pourra être le siège d'une inflammation appelée pochite. [20]

Les lésions inflammatoires affectent principalement l'iléon distal et le côlon dans le cas de la maladie de Crohn et le côlon distal et le rectum dans la rectocolite hémorragique. Les causes de ces maladies restent inconnues même si quelques pistes sont à l'étude. En effet, les sujets malades semblent génétiquement prédisposés et les gènes impliqués sont NOD2, IL-23R, ATG16L1 et IRGM. Une composante environnementale est aussi impliquée dans le développement de MICI, notamment la composition de la microflore intestinale.

Le rôle du microbiote dans le déclenchement de ces pathologies n'est pas avéré, mais diverses observations appuient cette hypothèse. Des différences significatives existent entre la microflore intestinale de sujets sains et celle de sujets atteints de MICI. Plusieurs travaux ont montré qu'il existait une diminution de la proportion de *Clostridium leptum* ainsi qu'une augmentation de la population d'*Escherichia coli* chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Dans la rectocolite hémorragique, on observe plutôt une diminution de *Clostridium*

coccoïdes. Les modifications de la composition du microbiote ne sont pas limitées aux zones ulcérées, mais sont également retrouvées à distance des lésions inégalement réparties dans la muqueuse. [20]

Une étude a montré que la plupart des modèles animaux de colites inflammatoires sont protégés de la maladie lorsqu'ils sont maintenus en conditions axéniques. D'autre part, il a été montré que le transfert de la flore de souris mutantes, développant spontanément une colite ulcéreuse, à des souris sauvages axéniques induisait le développement de la pathologie chez ces dernières. [3]

## 6. Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable aussi appelé côlon irritable, troubles fonctionnels intestinaux, ou encore colopathie fonctionnelle, est une affection fréquente qui touche le côlon et qui se définit par la coexistence de douleurs abdominales chroniques diffuses ou localisées, de troubles du transit (constipation, diarrhée, alternance des deux), de ballonnements et de flatulences qui se majorent lors des poussées douloureuses.

Une étude finlandaise faite en 2007 a montré que la flore bactérienne fécale de 24 patients atteintes d'un syndrome de l'intestin irritable répondant aux critères de Rome II (qui sont les critères diagnostiques de la maladie) et n'ayant pas pris d'antibiotiques différait significativement de celle retrouvée dans les selles de 23 témoins sains. Le travail était basé sur l'analyse des génomes bactériens. Ce travail a mis en évidence de notables différences de flore entre les deux groupes de sujets. Une nette diminution des Lactobacilles et des Bifidobactéries a été constatée chez tous les malades. Cette composition de la flore favoriserait le développement d'autres colonies bactériennes, plus grandes productrices de gaz et d'acides gras, et plus aptes à déconjuguer les acides biliaires ce qui altère les transferts d'eau et d'électrolytes, la sensibilité et la motricité du côlon, favorisant notamment la diarrhée. [21]

Chez ces malades, il existe une inflammation intestinale avec activation du système immunitaire intestinal caractérisée par une augmentation des mastocytes, des lymphocytes intraépithéliaux et des cytokines dans les éléments mononucléés du sang et même dans le sérum.

Par ailleurs, les symptômes pourraient être liés en partie aux métabolites de la fermentation. Le rôle des gaz libérés au cours de réaction de fermentation n'est pas parfaitement clair dans la physiopathologie des symptômes à type de ballonnements. Néanmoins, il existe probablement un sous-groupe de patients dont les symptômes seraient en partie expliqués par une anomalie de la flore aboutissant à une production anormale de gaz.

Plusieurs études épidémiologiques, menées chez des patients ayant eu une gastroentérite aiguë, ont montré qu'il existait une augmentation du risque de survenue des troubles fonctionnels intestinaux, selon les critères validés de Rome II, dans les 6 à 12 mois suivant

l'épisode aigu, permettant ainsi d'identifier un sous-groupe de patients sous le terme générique de troubles fonctionnels intestinaux post infectieux. Sur le plan sémiologique, les patients atteints de troubles fonctionnels intestinaux post infectieux se plaignent essentiellement d'une diarrhée. Une méta-analyse récente a montré que le risque relatif de développer des troubles fonctionnels intestinaux après un épisode infectieux aigu était de 7,8 (IC 95 % : 4,7–11,1). Les facteurs de risque identifiés étant le sexe féminin, la durée de l'épisode aigu (> 5 jours), un stress lors de l'épisode aigu et, pour certains auteurs, le tabac. [21]

La symbiose entre la flore microbienne et l'hôte peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle sur l'écosystème microbien de l'intestin en utilisant des probiotiques ou des prébiotiques.

# Probiotiques

---

Il existe aujourd'hui une large gamme de produits probiotiques allant des produits alimentaires (laits fermentés, yaourts, fromages, bière, choucroute...) aux formes galéniques classiques (comprimés, gélules, poudres...). Ces produits contiennent une seule souche ou au contraire un mélange de plusieurs souches probiotiques appartenant ou non au même genre microbien. Bien que d'autres genres soient également représentés, comme par exemple *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Bacillus*, *Propionibacterium* ou encore *Clostridium*, les souches probiotiques les plus fréquemment utilisées sont des bifidobactéries et des Lactobacilles.

## 1. Définition

Le mot « probiotique » vient du grec et signifie « en faveur de la vie ».

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, les probiotiques sont des microorganismes (bactéries ou levures) vivants, qui, consommés en quantité suffisante, ont des effets bénéfiques sur leur hôte. Ils doivent également présenter une totale innocuité.

*Stricto sensu*, le terme probiotique devrait être réservé aux microbes vivants dont le rôle sanitaire positif a été démontré dans des études contrôlées. Il faut également pour obtenir le label probiotique que les microbes soient en concentration suffisante et qu'ils survivent à l'acidité de l'estomac pour pouvoir agir dans l'intestin.

Les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits comme les aliments ou les compléments alimentaires. [22]

Les bactéries sont des micronutriments, c'est-à-dire des éléments qui ne jouent aucun rôle énergétique mais dont le rôle est fondamental pour le fonctionnement de l'ensemble des métabolismes.

Tous les probiotiques n'ont pas les mêmes modes d'action et n'ont pas le même potentiel pour faire un bon probiotique. Leur efficacité est souche et dose dépendante.

Il existe 4 grands groupes de probiotiques :

### A) Les ferments lactiques

Ils sont capables de produire de l'acide lactique par la fermentation de certains sucres comme le lactose. Ils sont regroupés en 2 catégories, en fonction de leur morphologie :

- ✓ les Lactobacilles (*Lactobacillus bulgaris*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus caséi*)
- ✓ les coques (Entérocoques et Streptocoques).

## B) Les bifidobactéries

D'origine humaine ou animale, elles appartiennent à la flore intestinale normale et possèdent une bonne résistance aux sucs gastriques. La population de bifidobactéries diminue avec l'âge et leurs espèces varient selon l'âge.

## C) Les différentes levures de type *Saccharomyces cerevisiae*.

Elles sont principalement utilisées par l'industrie agroalimentaire mais peuvent aussi être utilisées en tant que complément alimentaire.

## D) Les autres bactéries sporulées, dont *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus*. [10]

## 2. Découverte

Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) a découvert en 1908 que la longévité des paysans bulgares était liée à leur consommation de lait fermenté par des Lactobacilles. Après ses recherches, le scientifique a affirmé que les bactéries synthétisant de l'acide lactique offraient des bénéfices pour la santé conduisant à une plus grande longévité.

Elie Metchnikoff a obtenu un prix Nobel pour ses recherches.

Alfred Nissle (médecin allemand) eut pour la première fois l'idée d'administrer des bactéries ne produisant pas d'acide lactique une dizaine d'années plus tard. Nissle étudiait la flore fécale de soldats de la première guerre mondiale n'ayant contracté aucune infection intestinale ou diarrhée, qui affectaient pourtant gravement les troupes. Il comparait alors l'antagonisme des bactéries ainsi isolées, c'est-à-dire leur capacité à inhiber la croissance de pathogènes. Cette méthode lui a permis d'isoler une souche particulièrement efficace d'*Escherichia coli* qu'il utilisa avec succès dans le traitement d'infections intestinales aiguës telles que les salmonelloses et les shigelloses et qu'il commercialisa en 1917.

Les recherches ont ensuite continué ; une bifidobactérie a d'abord été isolée par un chercheur à l'Institut Pasteur (Henry Tissier) à partir d'un enfant nourri au sein, et il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Ce chercheur affirma que la bifidobactérie réduisait la quantité de bactérie protéolytique (*Clostridium difficile*), qui cause des diarrhées et il recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de ce symptôme.

Le terme "probiotiques" fut introduit en 1965 par Lilly et Stillwell; par contraste avec les antibiotiques, et les probiotiques furent définis comme facteurs microbiologiquement dérivés stimulant la croissance des autres organismes.[9]

### 3. Nomenclature :

Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue pour les souches probiotiques, elles doivent être classées par genre, espèce, avec une désignation alphanumérique ; par exemple : *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Il n'existe pas de réglementation pour les noms commerciaux et les marques, et les compagnies peuvent appeler leurs « produits » probiotiques comme elles le désirent par exemple : LGG pour *Lactobacillus rhamnosus* GG. [9]

### 4. Importance de la concentration des probiotiques :

Les doses nécessaires varient selon la souche et le produit. Beaucoup de produits vendus sans ordonnance sont à des dosages compris entre un et dix billions cfu/dose (cfu signifie unité formant colonie. Il s'agit de l'unité permettant de dénombrer les bactéries vivantes. Une UFC correspond à une colonie apparaissant sur une gélose) mais certains se sont révélés efficaces à des doses plus basses, alors que d'autres en demandent de plus fortes. [16]

### 5. Production

Un bon probiotique ne doit présenter aucun risque pour la santé du consommateur, rester vivant de la production jusqu'à l'arrivée dans son site d'action et avoir prouvé son efficacité.

La cuisson est à bannir, car les bactéries vont mourir à des températures supérieures à 60 à 70°C. A l'inverse, elles se conservent très bien au réfrigérateur et peuvent même être congelés pour une conservation plus longue.

#### Les différentes étapes :

Il y a plusieurs étapes dans la production des probiotiques :

#### Sélection des souches :

La sélection des souches doit se faire en fonction de nombreux critères comme sa résistance aux acides gastriques, aux sels biliaires, de son adhésion aux cellules intestinales, de sa multiplication dans le tractus intestinal etc...

Une fois que la souche est choisie, il faut l'isoler et la conserver à une température très basse de l'ordre de -80°C afin de garantir sa stabilité génétique c'est-à-dire d'empêcher toute possibilité de mutation sur de longues périodes.

Pour chaque souche, un milieu de culture a été développé pour soutenir la croissance de la bactérie. Ce milieu de culture doit contenir toutes les sources d'énergie : les sucres, les protéines, et les minéraux nécessaires à la croissance de la bactérie. Les ingrédients nutritifs ajoutés au milieu de culture sont préalablement stérilisés.

### Fermentation :

La fermentation se fait dans un appareil appelé préfermenteur. Il estensemencé par les bactéries et leur milieu de culture. Durant la culture les paramètres de température, acidité, aération, et agitation peuvent être modifiés pour obtenir une concentration optimale dans la cuve. On mesure le trouble du milieu de culture pour évaluer le nombre de bactéries. En effet, plus le milieu de culture se trouble, plus il y a de bactéries.

Une fois que la culture est satisfaisante, onensemence des appareils plus grands : les gros fermenteurs. En général la fermentation dure moins de 24 heures.

### Centrifugation :

Dès que la concentration visée est atteinte, les milieux de culture fermentés sont ensuite concentrés par centrifugation afin de réduire le volume. La centrifugeuse va séparer les bactéries de leur milieu de culture et enlève 75% d'eau.

Les bactéries concentrées sont récupérées dans une cuve où sont ajoutés des agents cryoprotecteurs naturels spécifiques afin de préparer les micro-organismes à la phase la plus stressante et critique du processus, la lyophilisation.

Un agent cryoprotecteur est un composé prévenant l'altération des cellules lors des congélations et des décongélations successives. La cryoprotection va donc aider les bactéries à survivre et rester stable après la lyophilisation.

### Lyophilisation :

La lyophilisation est une méthode de séchage par sublimation (passage d'un composé solide à la forme gazeuse sans intermédiaire liquide). Cette phase peut durer de un à trois jours.

Le mélange sorti de la centrifugation est sous forme de pâte. Ce concentré de bactéries est d'abord congelé entre -60 ° C et -70 ° C. Une fois que le produit est congelé, un vide partiel est créé dans le but d'abaisser la pression et ensuite suffisamment de chaleur est appliquée pour que l'eau se transforme en vapeur. Cela donne une croûte solide prête à broyer.

### Broyage :

La croûte obtenue après la lyophilisation est ensuite broyée en une fine poudre qui a une concentration bactérienne élevée. Le résultat est la culture pure et chaque souche produit une concentration différente. Elle peut être expédiée telle quelle dans une autre usine ou mélangée avec des excipients et encapsulée.

### Mélange :

Plusieurs cultures pures peuvent être mélangées ensemble selon une formule bien précise. C'est à cette étape que les excipients sont ajoutés pour obtenir une concentration standardisée selon le rendement voulu. Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

D'autres principes actifs peuvent aussi être ajoutés comme des prébiotiques, des enzymes digestives, des vitamines, des minéraux, des extraits de plantes ...

### Conditionnement :

A partir de la poudre obtenue après le mélange, la galénique et le conditionnement peuvent être de nombreuses sortes. On peut trouver des probiotiques sous blisters encapsulés, en comprimés, ou en gélules, en poudre dans des sachets, en pots en verre ou plastique, ...

Bien souvent, les étapes de production sont séparées dans deux industries différentes ; une usine fait les étapes depuis la sélection des souches jusqu'au broyage, la deuxième usine réalise le produit commercial prêt à être vendu et fait les étapes depuis le mélange jusqu'au conditionnement.

### **Contrôles qualité :**

Pour satisfaire à l'exigence de sécurité des produits, les industriels doivent effectuer des contrôles stricts et répétés au cours de la production. Il s'agit de s'assurer de l'innocuité des souches de micro-organismes utilisées.

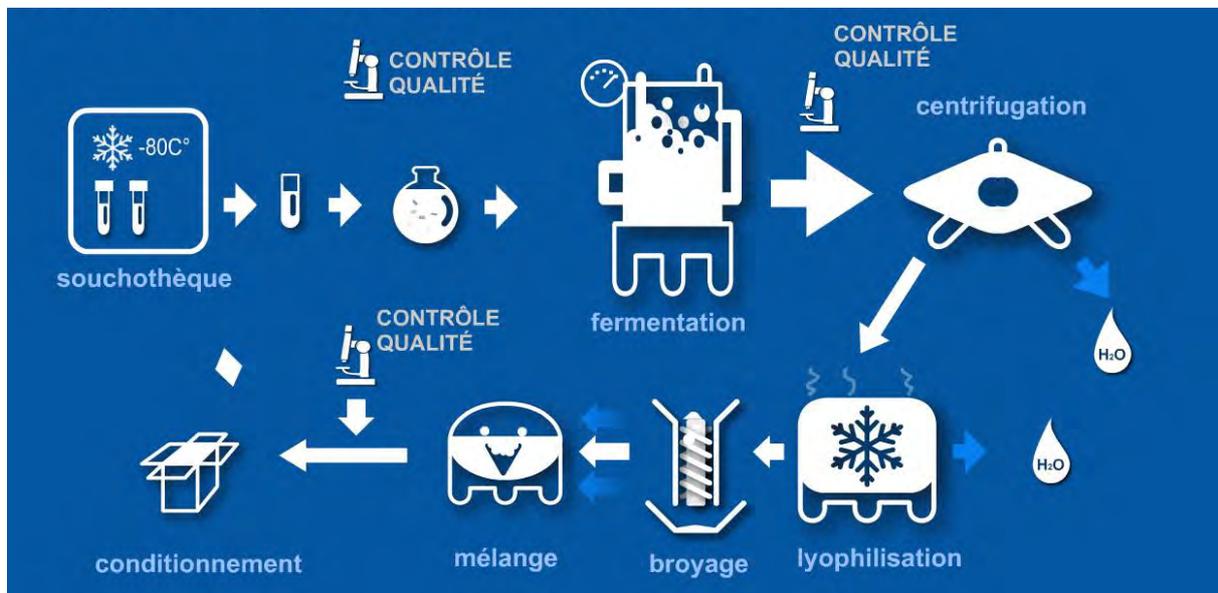


Figure 11 : Différentes étapes de production

## 6. Résistance des probiotiques :

La viabilité des probiotiques est un critère important : ils doivent pouvoir atteindre leur site d'action vivants pour exercer leur effet de façon optimale. Non pas que des bactéries tuées ou même quelques composants de leur paroi ne suffisent pas à induire certains effets bénéfiques, mais l'action d'un probiotique passe aussi par sa production de métabolites et d'autres substances *in situ* et par l'expression de certains gènes en réponse à son environnement. Pour cela, la viabilité des souches doit d'abord être assurée tout au long du processus de fabrication, de conditionnement et de stockage des préparations probiotiques, et la présence de probiotiques viables en quantité requise pour obtenir l'effet escompté doit être garantie dans les produits jusqu'à leur date de péremption. [3]

Lors de la vie du probiotique, il y a plusieurs étapes où celui-ci doit être assez résistant pour continuer à agir. Il doit résister pendant les différentes phases de la production, puis résister pendant la conservation et enfin résister dans l'organisme humain en passant d'abord certaines barrières comme l'estomac, les sels biliaires... puis en résistant assez de temps pour avoir une action.

La sécrétion d'acide gastrique constitue un facteur de défense majeur contre la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes ou non. La survie des probiotiques face à cette acidité varie fortement entre les différents micro-organismes, en effet certains vont survivre totalement, d'autres partiellement, d'autres seront incapables de traverser l'estomac.

La sécrétion d'acides biliaires constitue aussi une barrière à l'installation des probiotiques. De faibles variations de concentrations en sels biliaires peuvent influencer la survie des lactobacilles ou des bifidobactéries.

Le mucus contient de nombreuses substances antimicrobiennes comme des immunoglobulines A sécrétées, la lactoferrine qui a des effets bactéricides et bactériostatiques en se fixant au fer, le privant ainsi aux bactéries, la lactoperoxydase qui permet la production de composés antimicrobiens et le lysozyme qui détruit la paroi bactérienne en catalysant l'hydrolyse des peptidoglycanes.

Des peptides antimicrobiens, appelés défensines sont sécrétés dans l'intestin et présents dans le mucus.

Dans l'intestin grêle, les contractions postprandiales ont une activité propulsive importante ce qui va gêner l'implantation des bactéries.

Dans le colon, la motricité est réduite, le transit est lent ce qui constitue un milieu favorable à l'implantation des bactéries anaérobies.

La flore endogène est abondante et occupe les sites d'adhérence au niveau du tube digestif. Les bactéries présentent donc un effet barrière qui peut bloquer l'implantation de probiotiques. [23]

Comme dit précédemment, une fois dans l'organisme, la capacité de survie varie beaucoup entre les genres et les souches. Certains probiotiques sont détruits dès leur passage dans l'estomac alors que d'autres traversent l'intestin grêle et parfois même le côlon à haute concentration.

## 7. Dans quels aliments trouver des probiotiques ?

De nombreux aliments couramment consommés contiennent également des bactéries vivantes considérées comme bénéfiques pour la santé et pourraient être considérés comme probiotiques, mais si on s'en tient à la définition *stricto sensu* ce ne sont pas des probiotiques étant donné qu'ils n'ont pas forcément fait preuve de leur efficacité dans des études scientifiques contrôlées.

### 1. Le yaourt :

Le yaourt est de loin l'aliment lactofermenté que nous consommons le plus. Il est fabriqué grâce à la fermentation du lait par deux bactéries précises : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Un yaourt contient au minimum 10 millions de ces deux bactéries lactiques vivantes par gramme. Elles sont considérées comme probiotiques car elles libèrent une enzyme bactérienne : la lactase, qui va permettre de digérer correctement le lait, même chez les personnes dépourvues de lactase physiologique.

Les desserts lactés (crèmes desserts, flans, mousses, île flottante et autres crèmes brûlées) ne renferment aucune bactérie probiotique.

Autre aliment phare des rayons des supermarchés : les laits fermentés. La différence entre les laits fermentés et les yaourts est simplement que les laits fermentés sont issus de la fermentation de bactéries autres que *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* et de ce fait, ne peuvent pas porter l'appellation de yaourt. Le lait fermenté utilise des Bifides ou des Lactobacilles.

## 2. Le fromage :

Les fromages fermentés, à pâte dure ou molle, contiennent des bactéries du genre *Lactobacillus* et des moisissures, en particulier au niveau de leur croûte (camembert, munster...) ou en leur sein pour les pâtes persillées (comme le roquefort).

## 3. La choucroute :

La choucroute, surtout crue, apporte des bactéries car c'est un aliment lactofermenté. Les ferments lactiques se développent et transforment une partie des sucres du chou en acide lactique. Ce qui rend au passage le chou plus digeste.

## 4. Les grains de Kéfir :

Le kéfir est également une grande source de bactéries lactiques et de levures. C'est une boisson naturellement gazeuse, obtenue par fermentation de grains de kéfir dans le lait ou dans de l'eau sucrée et fruitée. Les grains sont faits de bactéries et levures actives ancrées dans une matrice de polysaccharides et de protéines de lait. Ils peuvent avoir différentes combinaisons de bactéries et de levures.

## 5. Autres :

Les préparations à base de soja, les cornichons au vinaigre, les olives, des charcuteries, des poissons, des crustacés, les fruits, les légumes verts, le pain au levain, la levure de bière, la bière de garde... combinent naturellement différentes souches indispensables à leur obtention.

## 8. Statut juridique du probiotique

### En Europe :

Le statut des probiotiques diffère d'un pays à l'autre. En Europe, la réglementation n'est pas harmonisée pour les probiotiques, ce qui rend le dossier très complexe.

En Allemagne, les probiotiques utilisés et vendus dans des produits laitiers ou autre aliment et ceux vendus isolément dans des sachets ou des gélules sont distingués. Pour eux, les probiotiques vendus isolément font partis du monopole pharmaceutique, relèvent de la réglementation des médicaments et doivent alors faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché.

La France, l'Italie, l'Angleterre, la Belgique font entrer les probiotiques dans la catégorie des compléments alimentaires, si aucune allégation thérapeutique n'est faite sur l'emballage. Selon la définition donnée par le décret du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, ce sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité.

Ils se différencient des médicaments de plusieurs façons, en particulier pour ce qui est des allégations. Les médicaments peuvent prétendre être efficaces dans le traitement ou l'atténuation des maladies, tandis que les aliments, les additifs alimentaires et les compléments alimentaires ne peuvent faire que des allégations générales relatives à la santé.

On définit une "allégation santé" comme suit: « une déclaration qui caractérise le rapport de toute substance avec une maladie ou un état de santé, et qui devrait être fondée sur une connaissance bien établie et généralement acceptée de la preuve dans la littérature scientifique et/ou des recommandations formulées par des services de santé publique nationaux et internationaux. »

On peut distinguer différents types d'allégations :

- Allégations nutritionnelles, relatives à la teneur d'un aliment en un ou plusieurs nutriments.
- Allégations fonctionnelles font référence à des effets bénéfiques des aliments et de composants de l'aliment sur des fonctions biologiques, physiologiques, psychologiques ou cognitives sans nommer ou suggérer la notion de maladie ou de troubles.
- Allégation de santé est « toute allégation, c'est-à-dire tout message ou représentation, qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé ».

Pour simplifier c'est une 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 peut avoir des bienfaits pour la santé. On peut trouver des allégations selon lesquelles un aliment ou une substance peut contribuer à renforcer les défenses naturelles de l'organisme, améliorer les facultés d'apprentissage, réduire le risque de maladies, améliorer ou modifier les fonctions normales de l'organisme, etc... [13]

- Allégation relative à la réduction d'un risque de maladie : toute allégation de santé qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'une denrée alimentaire, d'une catégorie d'aliments ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine. [24]

L'inscription du terme « probiotique » sur les emballages alimentaires n'est plus possible depuis le 14 décembre 2012. (Article 13, paragraphe 1 du Règlement (UE) n°432/2012 concernant les allégations nutritionnelles et de santé).

Le nom lui-même de "probiotiques" ne peut plus être utilisé auprès du grand public puisque la définition des probiotiques par l'Organisation Mondiale de la Santé suggère déjà un effet positif sur la santé.

#### ⇒ En France :

Tout complément alimentaire mis sur le marché après le 26 mars 2006 doit être déclaré à la DGCCRF (direction générale de la concurrence, de la consommation, et de la répression des fraudes) d'après le décret N° 2006-352 du 20 mars 2006. La déclaration doit comporter la dénomination de vente, la posologie avec la dose journalière recommandée, et des avertissements qui sont « ne pas dépasser la Dose Journalière Recommandée », « tenir hors de portée des enfants », « les compléments alimentaires ne se substituent pas à une alimentation variée et équilibrée ».

En ce qui concerne les demandes d'allégations de santé, un dossier d'allégations doit être déposé par le professionnel à la DGCCRF qui va examiner le dossier puis le dossier va être envoyé à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA ou EFSA en anglais pour European Food Safety Authority) qui rend un avis, et l'allégation de santé sera acceptée ou pas et intégrée dans une liste positive ou négative.[25]

Si l'allégation de santé est déjà inscrite au registre, on l'appelle alors allégation générique et l'industriel a le droit d'utiliser automatiquement l'allégation.

## Dans le monde :

Au Canada, les probiotiques ont le statut spécial de « produits de santé naturelle », à mi-chemin entre médicaments et denrées alimentaires, ils doivent faire l'objet d'une licence de mise sur le marché où la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits doivent être démontrés.

Au Japon, les probiotiques ont le statut de FOSHU (Food for Special Health Uses) reconnaissant aussi leurs effets bénéfiques pour la santé.

## 9. Intérêt des probiotiques

### Critères d'efficacité :

Consommés en quantité suffisante par ingestion, les probiotiques joueraient un rôle majeur dans l'équilibre et la stabilité du microbiote intestinal et confèreraient un bénéfice santé à l'hôte. Pour cela, ils doivent remplir certaines conditions définies :

- ✓ L'origine des souches probiotiques doit être connue ainsi que leur identification précise.
- ✓ Les probiotiques doivent être d'une parfaite innocuité pour l'Homme à dose thérapeutique.
- ✓ La survie des probiotiques durant le processus de fabrication du produit doit être garantie. Le choix des souches ayant une bonne stabilité est important.
- ✓ Les probiotiques doivent rester stables pendant toute la durée de conservation du produit.
- ✓ Le probiotique doit arriver intact sur son site d'action. Par exemple, si leur lieu d'action est l'intestin grêle ou le colon, les probiotiques doivent présenter une résistance suffisante aux acides gastriques, aux sels biliaires et pancréatiques de façon à arriver vivants. Parfois, un enrobage résistant au suc gastrique sera nécessaire.
- ✓ Un bon probiotique doit pouvoir adhérer aux cellules de la muqueuse intestinale pour permettre un échange d'informations et par exemple stimuler l'immunité.

Les probiotiques peuvent être considérés comme tels si ils ont fait preuve de leur effet bénéfique pour la santé dans des études scientifiques. En effet, ces dernières années, le rythme de la recherche sur les probiotiques s'est accéléré, mais pour que ces études soient valables certaines conditions doivent être respectées.

Les effets décrits dans l'étude peuvent seulement être attribués aux souches testées, et ne peuvent être étendus ni à l'espèce ni à un ensemble du groupe des bactéries qui auraient des effets similaires n'ayant pas été testés.

De même, les études qui prouvent l'efficacité de souches spécifiques à des doses précises ne sont pas suffisantes pour prouver des effets sur la santé à des doses moindres. Il n'est donc pas possible d'établir un dosage général pour tous les probiotiques. [16]

### Différents effets des probiotiques :

Le rôle des probiotiques est donc généralement de compenser ou de prévenir les effets délétères des dysbioses ou simplement de se mêler transitoirement au microbiote pour renforcer ses fonctions naturelles. Le mécanisme d'action précis des probiotiques reste cependant méconnu, malgré la démonstration de leur efficacité dans une très large gamme d'affections.

- Amélioration de la digestibilité des protéines, du lactose et des nutriments

Certaines souches probiotiques comme les Lactobacilles, excrètent la lactase, une enzyme capable de digérer le lactose souvent déficiente dans le tractus digestif de l'hôte, notamment chez les personnes que l'on appelle « intolérants au lactose ». L'intolérance au lactose se traduit par des ballonnements, des flatulences, des spasmes intestinaux, des douleurs abdominales et des diarrhées osmotiques suite à l'ingestion de produits laitiers. Cette pathologie est due à une déficience partielle ou totale de la production de lactase intestinale. [3]

Il a été montré que chez l'adulte déficient en lactase, le yaourt contenant *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* augmente la digestion du lactose dans l'intestin grêle, par comparaison à un lait standard ou à un produit laitier fermenté et thermisé, le traitement thermique affectant la viabilité des micro-organismes et neutralisant l'activité de la lactase bactérienne. Les probiotiques du yaourt réduisent la maldigestion d'une charge en lactose chez des sujets hypolactasiques de 6 % à 33 % selon les études. De nombreux autres probiotiques, tel *Lactobacillus acidophilus*, ont aussi un effet favorable, bien qu'en général quantitativement moins prononcé. L'effet favorable des probiotiques sur la digestion du lactose s'explique principalement par l'ajout intra-luminal de la lactase d'origine bactérienne.[23]

Des probiotiques permettraient, d'améliorer l'assimilation des acides aminés essentiels pour l'hôte en inhibant l'action destructrice des désaminases et des décarboxylases bactériennes excrétées par la microflore résidante du tube digestif. De plus, certains probiotiques peuvent synthétiser des acides aminés essentiels eux-mêmes comme par exemple les bifidobactéries

qui sont capables de synthétiser de nombreux acides aminés : alanine, valine, thréonine, acide aspartique.

Les bifidobactéries agissent aussi en modifiant la morphologie et la physiologie du système gastro-intestinal de l'hôte car ils influencent la maturation et le renouvellement des entérocytes (cellules du système digestif). A la surface des entérocytes, grâce aux enzymes accrochés aux bordures en brosse, se fait la digestion membranaire. En général au terme de cette digestion membranaire, les particules seront suffisamment petites (monomères) pour être absorbées. Ainsi, à la suite de l'absorption de bifidobactéries, il y a des entérocytes qui se développent ce qui entraîne une meilleure absorption des particules comme les nutriments.

- [Synthèse de certaines vitamines](#)

Les Lactobacilles sont, dans certains cas, capables de synthétiser des vitamines B : La thiamine (B1), la riboflavine (B2), la niacine (B3), l'acide pantothénique (B5), la pyridoxine (B6), l'acide folique (B9) et la cyanocobalamine (B12)... nécessaires pour beaucoup de fonctions de notre organisme.

- [Rôle dans l'inhibition compétitive de l'adhésion des bactéries pathogènes](#)

Les probiotiques vont empêcher les bactéries pathogènes de s'installer et de se reproduire dans le tube digestif de plusieurs manières :

- La consommation compétitive de certains nutriments empêchant les bactéries pathogènes de les consommer. Les bactéries pathogènes privées de ces nutriments ne peuvent pas survivre,
- La production d'acides organiques (acide lactique ou acide acétique) à partir de glucides ingérés lors de la prise alimentaire limite, en abaissant le pH, le développement de certaines souches bactériennes,
- La production par les Lactobactéries du peroxyde d'hydrogène qui est inhibiteur de nombreuses souches bactériennes pathogènes.

Cette production de peroxyde d'hydrogène et d'acide lactique peut bloquer le développement de certaines espèces pathogènes comme le virus de la fièvre aphteuse, certains virus de la poliomyélite, certains champignons comme le *Candida albicans*, ou encore certaines bactéries comme *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, *Pseudomonas sp.*, *Salmonella*.

- La production de substances antimicrobiennes, de type bactériocine.

- Les probiotiques pourraient inhiber la prolifération des bactéries pathogènes par compétition pour la colonisation. En effet, si les probiotiques prolifèrent en adhérant à l'épithélium digestif, ils laissent moins place aux bactéries pathogènes.

- **Régulation du transit intestinal**

Le temps de transit est sous la dépendance de l'activité motrice intestinale ; l'organe qui régule le transit est le côlon, la durée de transit dans les autres segments du tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle) étant brève.

Les probiotiques peuvent être utiles aussi bien en cas de diarrhée que de constipation, cela va dépendre de la souche.

### **CONSTIPATION :**

La constipation chronique est un phénomène relativement fréquent dans les pays industrialisés, en particulier chez les personnes âgées. Elle peut s'accompagner de différents symptômes gênants (ballonnements, flatulences, douleurs à la selle, etc.) et nuit ainsi globalement à la qualité de vie.

Les Lactobacilles et les bifidobactéries peuvent avoir des effets positifs sur la constipation en produisant des acides diminuant le pH intra-luminal et stimulant la motilité intestinale, entraînant ainsi une amélioration de la consistance des selles et de la fréquence de défécation. [3]

Cela permettrait de réduire l'utilisation de laxatifs qui ont l'inconvénient majeur d'éliminer, en plus du bol fécal, différentes substances essentielles à l'organisme comme les acides aminés ou les minéraux. Les bactéries lactiques modifient l'équilibre de la flore microbienne intestinale provoquant de ce fait une excitation de la muqueuse et des muscles, ce qui entraîne un ramollissement des selles.

### **DIARRHÉE :**

Plusieurs travaux ont démontré un effet thérapeutique significatif et intéressant de plusieurs probiotiques, notamment *Lactobacillus rhamnosus GG*, pour raccourcir la durée de la diarrhée en cas d'infection à rotavirus.

Une modification des habitudes alimentaires lors d'un voyage, surtout si celui-ci a lieu dans des conditions sanitaires précaires, est une cause de déséquilibre de flore intestinale.

L'administration du probiotique *Lactobacillus Rahnosus GG* efficace en prévention de la diarrhée du voyageur durant la période à risque a permis de réduire l'apparition des diarrhées de 39,5 % chez les sujets traités.

Un essai randomisé contrôlé a montré que l'administration chez des nourrissons hospitalisés de *Bifidobacterium* et *Streptococcus thermophilus* diminuait significativement le risque de diarrhée et de portage de rotavirus.

- *Rôle dans l'accompagnement d'un traitement par antibiotiques*

Comme déjà dit, une flore intestinale équilibrée diminue le risque de développer une infection. Pour se protéger, il est donc utile d'avoir, en tout temps, le meilleur microbiote intestinal possible. Il faudrait donc prendre des probiotiques chaque fois que l'équilibre de la flore est mis en danger. La prise d'antibiotiques est l'une de ces situations. Le rôle des antibiotiques est, par définition, d'empêcher la croissance ou de détruire des bactéries. Ces molécules ont donc intrinsèquement un impact sur le microbiote. Les antibiotiques ont deux grands types d'effets sur le microbiote. D'une part, ils exercent une pression qui aboutit à la sélection et favorise l'émergence de bactéries hautement résistantes à ces molécules. D'autre part, ils éliminent les composants du microbiote qui leur sont sensibles et créent ainsi une dysbiose en modifiant les abondances relatives des populations microbiennes et en réduisant leur diversité. La modification engendrée dépend du spectre de l'antibiotique, pouvant affecter seulement quelques espèces s'il s'agit d'antibiotiques à spectre étroit ou au contraire altérant profondément de grands groupes bactériens pour ceux à large spectre.

L'utilisation d'antibiotiques, en déséquilibrant le microbiote intestinal, peut provoquer des diarrhées de deux types : osmotique ou infectieuse.

La diarrhée osmotique est liée à une diminution de la digestion du contenu intestinal par les bactéries de la flore et un accroissement consécutif de la pression osmotique dans la lumière intestinale dû à l'accumulation de polyosides non digérés. Lorsque la pression osmotique du contenu luminal est supérieure à celle du sérum, l'eau n'est plus absorbée et il se produit au contraire un appel d'eau et d'électrolytes dans l'intestin.

La diarrhée infectieuse est, quant à elle, due à la rupture de l'effet de barrière du microbiote. L'antibiothérapie, en éliminant une partie du microbiote, rend ainsi disponibles des nutriments et des niches écologiques. D'autres bactéries ont alors toute liberté de coloniser les espaces laissés vacants par la flore. La diarrhée est conséquente à une telle colonisation par des pathogènes. Les agents impliqués sont rarement de vrais pathogènes mais plutôt des pathogènes opportunistes C'est cette hypercolonisation inappropriée par des micro-organismes commensaux qui aboutit à la diarrhée infectieuse.[3]

*Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamonosus GG* préviennent la diarrhée sous antibiotiques avec une réduction du risque supérieure à 50 % par rapport au placebo alors que seul *Saccharomyces boulardii* réduit le risque de rechute chez des sujets porteurs d'une infection à *Clostridium difficile*.

Plus récemment, une méta-analyse incluant six études pédiatriques randomisées contre placebo, incluant au total 766 enfants a montré une réduction du risque de diarrhée de 28,5 à 11,9 %. Ces données sont intéressantes à rapprocher de ce qui est observé chez l'adulte, chez lequel la diarrhée est essentiellement due à *Clostridium difficile*. Une méta-analyse de six essais cliniques a permis de conclure que seul *Saccharomyces boulardii* était efficace pour prévenir la colite à *Clostridium difficile* induite par les antibiotiques avec un risque relatif de 0,59 (IC 95 % =0,41-0,85). [14]

## 10. Risques des probiotiques

Les probiotiques sont en vente libre, et ne présentent pas d'effets indésirables connus. Le risque que peuvent présenter les probiotiques comme toute automédication, est l'absence de diagnostic précis et l'aggravation des symptômes si le problème de santé au départ ne relevait pas des compétences des probiotiques. Par exemple, prendre des probiotiques lors d'une diarrhée ne représente aucun danger à condition de consulter si le symptôme persiste.

Il est toutefois déconseillé d'utiliser des probiotiques chez un patient immunodéprimé.

# Etat des lieux des études cliniques étudiant les pathologies pouvant être améliorées par un traitement à base de probiotiques

---

- [Rôle bénéfique dans le syndrome de l'intestin irritable](#)

Nous avons vu précédemment que dans le syndrome de l'intestin irritable, les scientifiques ont observé une élévation des cytokines et de nombreux ballonnements. Ces anomalies peuvent être des cibles pour des probiotiques. En effet, les probiotiques sont dotés, au moins expérimentalement de propriétés anti-inflammatoires avec une capacité à restaurer une balance adéquate entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, notamment entre IL-10 et IL-12. Des travaux expérimentaux ont permis également de mettre en évidence que certaines souches avaient la propriété de supprimer l'hypercontractilité musculaire intestinale secondaire à une infection intestinale. Comme ils apparaissaient une option thérapeutique à la fois originale et séduisante, différents probiotiques ont été testés dans le syndrome de l'intestin irritable depuis le début des années 2000.

Les effets actuellement démontrés de différentes souches probiotiques dans le SII sont résumés dans le tableau ci-dessous. On peut remarquer que le ballonnement abdominal a été souvent amélioré dans les essais cliniques. [21]

Auteurs	N	Probiotiques	Effet symptomatique
Nobaek 2000	60	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale et des flatulences
O'Sullivan 2000	25	<i>Lactobacillus GG</i>	Aucun effet symptomatique
Niedzielin 2001	20	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale
Sen 2002	12	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Aucun effet symptomatique
Kim 2003	25	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement dans le sous-groupe SII diarrhéique
Kim 2005	48	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement
Kajander 2005	103	4 souches probiotiques	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Niv 2005	54	<i>Lactobacillus reuterii</i>	Aucun effet symptomatique
O'Mahony 2006	77	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus salivarius</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes avec <i>Bifidobacterium infantis</i> Aucun effet symptomatique avec <i>Lactobacillus salivarius</i>
Whorwell 2006	362	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes avec <i>Bifidobacterium infantis</i>
Guyonnet 2007	274	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Amélioration de l'inconfort abdominal, du ballonnement et de la qualité de vie Amélioration de la constipation dans le sous-groupe SII avec constipation

**Figure 12 : Tableau regroupant les résultats de plusieurs études sur l'action de souches bactériennes sur des symptômes précis**

Différentes études ont suggéré l'existence d'une modification de la flore en cas de syndrome de l'intestin irritable, comme vu dans la partie précédente, le résultat le plus constant étant une diminution des bifidobactéries et des Lactobacilles. On voit en effet, d'après le tableau ci-dessus, que ces deux familles améliorent plusieurs effets symptomatiques.

- **Rôle dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**

En contradiction avec leur pouvoir immunostimulant, certains probiotiques peuvent aussi exercer des effets anti-inflammatoires dans les MICI.

En effet, les probiotiques peuvent apporter des améliorations dans la prévention des rechutes et le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Les effets bénéfiques des probiotiques sur ces pathologies sont vraisemblablement liés à une amélioration de la fonction de barrière et à une modulation des réponses inflammatoires.

⇒ **Rôle des probiotiques dans la rectocolite hémorragique :**

Au cours de la rectocolite hémorragique, la plupart des essais ont utilisé une souche d'*Escherichia coli* de sérotype bien défini, non pathogène appelé *Escherichia coli Nissle 1917* car elle a été découverte par Alfred Nissle en 1917.

Trois études en double aveugle ont comparé l'efficacité de ce produit à celle de la mésalazine dans la prévention de la rechute de la RCH. La mésalazine est l'acide 5-aminosalicylique commercialisé sous le nom de Pentasa. Cette molécule est indiquée dans la RCH en poussée évolutive ou en traitement d'entretien ainsi que dans la maladie de Crohn en poussée évolutive ou en prévention des poussées aiguës pour les formes fréquemment récidivantes.

Le premier essai portait sur cent vingt malades qui ont reçu pendant 12 semaines soit de la mésalazine, soit *Escherichia coli Nissle 1917*. À douze semaines, les deux traitements semblaient d'efficacité voisine, puisque 11,3 % de rechute étaient survenues dans le groupe mésalazine contre 16 % dans le groupe *Escherichia coli*. Cette différence n'est pas significative.

La deuxième étude est réalisée avec la même souche sur 120 malades qui ont reçu pendant un an soit de la mésalazine 1,2 g/j, soit le probiotique. À un an, il était observé 73 % de rechute dans le groupe mésalazine contre 67 % dans le groupe probiotique. La différence n'est pas significative ici non plus. Le pourcentage de rechute était très important dans les deux groupes.

Une troisième étude a suivi trois cent vingt-sept malades pendant un an. Le pourcentage de rechute était similaire dans le groupe ayant pris 1,5 g de mésalazine et dans le groupe ayant reçu 200mg par jour d'*Escherichia coli Nissle 1917*.

Un essai randomisé contrôlé portant sur 21 patients et ayant testé un lait fermenté par trois souches de bifidobactéries (*Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium acidophilus*) a aussi été effectué. Il a montré 90 % de maintien en rémission à un an contre 27 % dans le groupe contrôle. [20]

En conclusion pour ces différentes études, on peut dire que la souche *Escherichia coli Nissle 1917* n'a pas vraiment un rôle significatif dans la prévention de rechute de la RCH. La mésalazine pourrait alors être remplacée par cette souche de probiotique qui n'a pas d'effets indésirables alors que le traitement médicamenteux en comporte plusieurs. Cependant, la courte durée du suivi pour certaines études, et le faible nombre de patients pour d'autres rend les résultats peu fiables même si des pistes sont lancées pour de futures études.

#### ⇒ Rôle des probiotiques dans la maladie de Crohn :

Concernant la maladie de Crohn, plusieurs essais randomisés contrôlés ont tenté de montrer une efficacité de divers probiotiques soit dans le maintien en rémission, soit en prévention de la récurrence postopératoire.

Un essai randomisé contrôlé a comparé *Escherichia coli Nissle 1917* à un placebo chez les malades atteints de maladie de Crohn colique (c'est-à-dire avec une inflammation au niveau

du Colon). Cette étude pilote n'incluait que vingt-huit malades qui ont reçu pendant un an le probiotique ou un placebo. À un an, 70 % des malades du groupe placebo ont rechuté contre seulement 30 % dans le groupe probiotique.

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont étudié l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement de la maladie de Crohn. Un essai réalisé chez vingt malades qui, après le traitement d'une poussée de la maladie de Crohn associé à *Saccharomyces boulardii* pendant 2 semaines pour tous, recevaient pendant sept semaines *Sacchaomyces boulardii* ou un placebo. Le critère de jugement était le nombre de selles émises par jour. Ce nombre ne différait pas entre les deux groupes au début du traitement mais, au terme de l'étude, il était diminué dans le groupe *Saccharomyces boulardii*. Le schéma inhabituel de l'étude, le faible nombre de malades inclus, et le caractère modeste de l'effet observé confèrent à cette publication un niveau de preuve bas.

D'autres chercheurs ont réalisé une étude de prévention de la rechute de la maladie de Crohn. Trente-deux malades ont été traités pendant 6 mois après une poussée, soit par mésalazine (3 g/j), soit par mésalazine (2 g/j) associée à *Saccharomyces boulardii* (1 g/j). Les auteurs ont observé douze rechutes dans le groupe mésalazine seule, contre deux dans le groupe mésalazine et probiotique.

Des essais ouverts sur de très faibles effectifs avaient fait espérer une action bénéfique de *Lactobacillus rhamnosus GG* au cours de la maladie de Crohn, néanmoins, ceci a été contredit par deux essais randomisés contre placebo. Les scientifiques ont administré cette souche ou un placebo à 45 malades opérés pour la maladie de Crohn et constaté qu'à un an, la fréquence des rechutes n'était pas diminuée par le probiotique.

Récemment, une autre étude a été conduite chez 75 enfants ayant une maladie de Crohn en rémission. Ils poursuivaient tous leur traitement habituel et étaient randomisés pour recevoir *Lactobacillus rhamnosus GG* : 1010 cfu (unité formant colonie) deux fois par jour ou un placebo. Le critère de jugement était la durée du maintien en rémission. Cette durée n'était pas différente entre les 2 groupes : 11,6 mois dans le groupe du probiotique versus 12,8 dans le groupe placebo. [20]

Les lactobacilles probiotiques ne semblent pas avoir d'effet prophylactique sur les rechutes de la maladie de Crohn, au moins en ce qui concerne les souches *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Lactobacillus johnsonii*. Il n'en est pas de même pour un mélange appelé VSL#3 qui est composé de 4 souches de Lactobacilles (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), 3 souches de bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), et d'un *Streptococcus salivarius thermophilus*. Une étude en simple aveugle a comparé l'efficacité du mélange et de la mésalazine dans la prévention postopératoire des récives endoscopiques sévères de la maladie de Crohn : le taux de récive dans le groupe ayant reçu le probiotique était significativement plus faible que celui observé pour les patients sous mésalazine. L'ingestion de la levure *Saccharomyces boulardii* semble aussi favoriser le maintien de la rémission : la comparaison de 2 traitements de maintien par administration quotidienne de 3 g de mésalazine pour l'un et de 2 g de mésalazine + 1 g de *Saccharomyces boulardii* pour l'autre a mis en évidence que ce probiotique réduisait significativement le risque de récive, avec

seulement 6,25 % de rechute à 6 mois contre 37,5 % pour la mésalazine seule. La mésalazine, qui est classiquement utilisée dans le maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique, pourrait être remplacée par le probiotique *Escherichia coli*. Aucune différence statistique du taux de récurrence ou du temps de rémission n'a en effet été observée entre les groupes recevant l'un ou l'autre de ces produits au cours de deux études de 12 semaines sur des patients en rémission ou avec une rectocolite hémorragique active. Une troisième étude, réalisée pendant un an sur des patients en rémission, a mis en évidence l'équivalence significative des traitements par 200 mg d'*Escherichia coli* ou 1,5 g de mésalazine dans la prévention des récurrences de rectocolite hémorragique. [3]

#### ⇒ Rôle des probiotiques dans la pochite :

Après une coloproctectomie totale pour RCH, un réservoir est confectionné par le chirurgien pour permettre une anastomose fonctionnelle entre l'iléon terminal et l'anus. Ce réservoir peut être le siège d'une inflammation. Cet état inflammatoire du réservoir est appelé pochite.

C'est dans cette situation inflammatoire particulière que les résultats de probiotiques restent les plus convaincants. Les chercheurs Gionchetti et ses collègues ont réalisé un essai double aveugle chez 40 malades atteints de pochite récidivante avec le mélange VSL#3.

Après un traitement d'attaque par ciprofloxacine et rifaximine, ces malades ont reçu pendant 9 mois soit le mélange de probiotiques, soit un placebo. Le mélange s'est avéré très efficace, puisqu'il a été observé 100 % de rechute dans le groupe placebo, contre 15 % dans le groupe probiotique.

Une étude de confirmation utilisant le même produit versus placebo a été réalisée chez 36 malades répartis dans divers centres européens et les résultats du premier essai ont été confirmés.

Les auteurs ont alors proposé une étude de prévention du premier épisode de pochite en proposant à 40 malades, un traitement de 12 mois par placebo ou VSL#3. Une pochite aiguë est survenue chez 40 % des sujets du groupe placebo, contre 10 % du groupe probiotique. Un autre probiotique a été utilisé avec moins de succès au cours de la pochite, le *Lactobacillus rhamnosus GG*. Ce probiotique n'a pas montré d'efficacité dans le contrôle des pochites actives au cours d'un essai de faible puissance, mais a révélé un effet potentiel en prophylaxie de la pochite dans un essai non contrôlé dont les résultats étaient comparés à ceux d'une cohorte historique n'ayant pas consommé ce mélange de probiotiques. [20]

- Amélioration du système immunitaire

L'une des propriétés des micro-organismes probiotiques est la modulation du système immunitaire de l'hôte. Selon que l'on s'adresse à l'individu sain ou présentant une pathologie liée à un dysfonctionnement immunitaire (allergies, maladies inflammatoires

chroniques de l'intestin ou MICI), leurs effets peuvent être très différents : en effet, en situation normale, la plupart des micro-organismes probiotiques stimulent les défenses immunitaires innées (phagocytose, cytokines pro-inflammatoires) et agissent favorablement sur la durée des épisodes infectieux ou sur la réponse vaccinale. [11]

### Plusieurs études ont été faites in vitro pour montrer la stimulation de l'immunité innée par les probiotiques :

Les cellules mononucléées périphériques humaines ont été les plus utilisées, bien qu'elles ne reflètent que partiellement les mécanismes d'activation locale au niveau intestinal. Par exemple, après stimulation par *Lactobacillus bulgaricus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus helveticus*, ces cellules sécrètent des cytokines pro-inflammatoires. La sécrétion non spécifique de cytokines semble plus importante en présence de bactéries vivantes qu'en présence de bactéries tuées. L'intensité de la réponse cytokinique peut aussi être dépendante de la souche et de la dose utilisée.

Ces études in vitro, qui permettent un contact direct entre bactérie et cellule immunitaire, sont peu conformes à la configuration in vivo, où les probiotiques ingérés ne sont pas en contact direct avec le système immunitaire, mais en sont séparés par la couche épithéliale intestinale. De plus, l'étude de la sécrétion de cytokines par les cellules immunitaires circulantes induit un biais, puisque l'on court-circuite l'effet de l'environnement intestinal sur ces cellules, en particulier son tonus supprimeur.

### Des études cliniques in vivo pour montrer la stimulation de l'immunité innée par les probiotiques ont été réalisées :

Chez 360 personnes âgées supplémentées pendant trois semaines par un lait fermenté (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* et *Lactobacillus casei* DN-114001), le même taux d'infections hivernales était observé par rapport au groupe témoin, mais la durée des épisodes infectieux était plus courte (7 jours contre 8,7 jours sans utilisation de probiotiques).

Bien que la plupart de ces études suggèrent un renforcement de l'immunité innée par certains probiotiques, très peu d'études prospectives ont analysé l'impact d'une supplémentation probiotique sur la survenue d'épisodes infectieux. La notion d'effet positif de différents probiotiques sur la durée de l'infection plus que sur la résistance à sa survenue, semble être actuellement confirmée. [11]

### Des études cliniques in vivo pour montrer la stimulation de l'immunité acquise par les probiotiques ont aussi été réalisées :

Lorsque des antigènes infectieux, bactériens ou viraux, voire même alimentaires, pénètrent par voie orale, une réponse IgA sécrétoire est induite, visant à bloquer l'entrée des agents pathogènes ou des antigènes dans la muqueuse.

Certains chercheurs ont rapporté que l'addition de *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus* à une formule lactée infantile protégeait les enfants de la survenue d'une diarrhée à rotavirus alors qu'une récente étude clinique en double insu a montré l'absence d'effet de *Lactobacillus rhamnosus GG* sur l'infection nosocomiale à rotavirus dans un contexte hospitalier.

Une autre étude faite chez des volontaires sains adultes montre que l'ingestion de lait fermenté par *Lactobacillus johnsonii LA1* et de bifidobactéries pendant 28 jours, jointe à un stimulus infectieux (*Salmonella typhi* atténuée) a conduit à une augmentation de la concentration des IgA sériques spécifiques de *Salmonella*, celle-ci étant quatre fois plus élevée que celle observée chez des sujets ne recevant pas de lait fermenté. Cependant, un traitement de 28 jours par *Lactobacillus johnsonii LA1* n'induisait qu'une faible augmentation des IgA totales sériques et aucune modification des autres immunoglobulines.

Ces études soulignent qu'un effet bénéfique observé avec une souche particulière ne peut en aucun cas être généralisé à d'autres souches. Dans l'ensemble, les résultats indiquent un renforcement de l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale, vis-à-vis de pathogènes viraux ou bactériens, par certains probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus johnsonii* et/ou certains bifides), mais le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte. De plus, la corrélation existant entre les taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention des infections reste à définir. [12]

### La vaccination est aussi un type de réponse immunitaire acquise :

Les probiotiques auraient un effet adjuvant et pourraient également être utilisés comme véhicules d'antigènes vaccinaux.

#### **Effet adjuvant :**

Certaines études chez la souris ont montré que l'administration, par voie orale, de souches bien définies de probiotiques augmentait significativement la réponse vaccinale, suggérant un effet adjuvant. Chez le jeune chien, l'administration de *Enterococcus faecium* (5 x 10<sup>8</sup> ufc/j) a permis d'obtenir une réponse plus forte (IgG, IgA fécales et systémiques) vis-à-vis du vaccin : *Canine distemper virus*.

Chez le nourrisson vacciné par voie orale contre le rotavirus, l'administration concomitante de *Lactobacillus rhamnosus GG* a conduit à une meilleure efficacité du vaccin. Une meilleure

réponse lors d'une vaccination anti-poliovirus chez des enfants recevant une formule lactée fermentée par *Bifidobacterium breve* C50 et *Streptococcus thermophilus* 065 indique une stimulation de la réponse anticorps par l'ingestion de ces bactéries lactiques.

Chez l'adulte, les taux d'anticorps neutralisants anti-poliovirus obtenus lors d'un rappel vaccinal, ont été plus élevés en présence d'une supplémentation de 5 semaines par *Lactobacillus rhamnosus* GG ou par *Lactobacillus acidophilus* CRL431.

L'ensemble des résultats expérimentaux chez l'animal et des essais cliniques chez l'homme indique donc une potentialisation de la réponse vaccinale par certaines souches probiotiques.

### **Véhicules d'antigènes vaccinaux :**

Les micro-organismes probiotiques représentent un modèle intéressant pour véhiculer une information antigénique lors de vaccinations muqueuses et elles peuvent parfois stimuler la réponse aux antigènes délivrés par voie systémique. Une immunogénicité plus importante des antigènes est obtenue lorsque cet antigène est présenté au système immunitaire en association avec des bactéries, ce qui suggère que la production d'antigènes recombinants par une bactérie probiotique pourrait être intéressante pour stimuler l'immunité. Des vecteurs d'expression utilisés pour les bactéries lactiques ont été mis au point pour permettre l'expression différentielle d'antigènes tels que le fragment C de la toxine tétanique, des protéines de rotavirus, ou les sous-unités de l'uréase A et B d'*Helicobacter pylori*. Seuls des essais utilisant *Lactobacillus casei* ou *Lactobacillus plantarum* recombinants, chez la souris, se sont avérés prometteurs : dans la vaccination antitétanique, une augmentation des IgG circulantes et des IgA dans le liquide broncho-alvéolaire ou les ganglions drainants a été observée. Aucun essai clinique chez l'homme n'a été effectué à ce jour. [11]

- **Rôle dans certains types de cancers**

La flore endogène et le système immunitaire jouent tous deux un rôle dans la modulation de la cancérogenèse colique. Ces paramètres pouvant être influencés par des probiotiques, un certain nombre de travaux en utilisant ont été réalisés chez l'animal puis chez l'homme pour tenter de prévenir la cancérogenèse.

Plusieurs auteurs ont montré que certains probiotiques pouvaient diminuer l'activité d'enzymes, de mutagènes ou des acides biliaires secondaires dans les selles, qui pourraient chacun être impliqués dans la cancérogenèse colique.

Des chercheurs ont observé un moindre risque d'adénome colique de grande taille chez les sujets consommant du yaourt plus de trois fois par semaine.

Deux essais randomisés contrôlés ont montré que l'administration orale de *Lactobacillus casei* diminuait de manière significative le risque de récurrence de tumeur superficielle de la vessie chez l'homme.

Il est intéressant de noter que le traitement de référence des tumeurs de vessie à haut risque de récurrence et de progression est des injections intravésicales de bacille de Calmette-Guérin (BCG) (aussi utilisé dans le vaccin contre la tuberculose) qui agissent en stimulant le système immunitaire, traitement conceptuellement proche de celui des probiotiques.

Une production excessive d'acides biliaires secondaires, exclusivement synthétisés par le microbiote, peut quant à elle se traduire par des cholélithiases biliaires et pourrait être liée à un risque accru de cancer du côlon. Des liens entre dysbiose et risque cancéreux ont également été observés au niveau d'autres organes (poumon, foie, vessie, etc.) et pourraient être dus, entre autres, à une production accrue ou une dégradation réduite de carcinogènes par le microbiote. [3]

- [Diarrhée infectieuse du nourrisson :](#)

Les diarrhées infectieuses (gastro-entérites) du nourrisson et de l'enfant constituent la cause la plus fréquente d'infections du jeune enfant dans le monde. Le rotavirus est incontestablement l'agent le plus souvent en cause, quelle que soit la zone géographique. Un certain nombre d'études randomisées et de méta-analyses permettent actuellement de considérer qu'il existe un effet des probiotiques sur la réduction du risque de survenue d'une diarrhée infectieuse et sur la diminution de sa sévérité évaluée en terme de durée de l'épisode. Dans la prévention des diarrhées infectieuses, plusieurs types d'études ont été conduites, les unes chez des enfants hospitalisés, les autres chez des enfants vivants à la maison, mais fréquentant la crèche. Le second type d'études est incontestablement le plus important en termes de santé publique. Il a été montré qu'un lait fermenté avec les ferments du yaourt et *Lactobactillus casei* modifie la flore d'enfants bien portants.

Sur la base de cette observation, Pedone et al ont réalisé une étude multicentrique randomisée en double aveugle incluant 928 enfants. Avec la consommation d'un lait fermenté par *Streptococcus thermophilus*, *Lactobactillus acidophilus* et *Lactobactillus casei* TN-114 001, l'incidence de la diarrhée est significativement réduite : 5,9 % contre 22 % dans le groupe contrôle recevant simplement du yaourt.

Une autre étude a comparé deux souches de probiotiques, *Lactobactillus reuteri* et *Bifidobacterium bb-12*, à un placebo chez des enfants âgés de 4 à 10 mois en bonne santé et fréquentant la crèche. 68 enfants ont reçu un traitement à base de *Lactobactillus reuteri*, 73 ont reçu un traitement à base de *Bifidobacterium bb-12* et 60 enfants ont reçu un placebo. Les épisodes de diarrhée étaient moins fréquents chez les enfants recevant des probiotiques. Il est intéressant de noter que *Lactobactillus reuteri* était plus efficace, en permettant notamment une diminution significative du nombre de jours de fièvre, de visite

médicale, d'absentéisme à la crèche et de prescription d'antibiotiques par rapport au groupe placebo et au groupe *Bifidobacterium bb-12*.

Plus récemment, Saavedra et ses collègues chercheurs ont mené une étude en double aveugle contre placebo chez des enfants hospitalisés qui recevaient de façon randomisée une formule infantile standard ou la même formule supplémentée avec *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus*. Sur une période de 17 mois, 31 % des patients recevant la formule standard ont développé une diarrhée, contre seulement 7% de ceux qui recevaient une formule supplémentée en probiotiques. La prévalence de l'excrétion de rotavirus dans les selles était significativement plus faible chez ceux qui recevaient une formule supplémentée en probiotiques. [26]

- [Rôle contre l'eczéma atopique](#)

L'idée de l'utilisation de probiotiques dans le traitement de désordres allergiques est fondée sur le fait que cette pathologie est associée à une dérégulation des réponses lymphocytaires Th1/Th2 et T régulatrices vis-à-vis d'antigènes exogènes comme vu précédemment.

L'étude publiée en 2001 par Kalliomaki a montré l'effet préventif de l'administration de probiotiques sur l'apparition de l'eczéma atopique chez le nouveau-né et le nourrisson. Cette étude a consisté à administrer à la maman un supplément contenant 1010 cfu de *Lactobacillus GG* pendant 2 à 4 semaines avant l'accouchement. La supplémentation a été poursuivie chez la mère allaitant ou chez le nouveau né, pendant 6 mois à la même dose. L'incidence des manifestations allergiques a été réduite de moitié. Cette administration de *Lactobacillus GG* à des mères augmentait la teneur du lait en TGF- $\beta$ 2 (une cytokine intervenant dans les mécanismes de tolérance orale et de production d'IgA). [19]

Weston et al ont étudié l'effet de *Lactobactillus fermentum VRI-033 PCC* par rapport à un placebo chez 56 enfants âgés de six à dix-huit mois présentant un eczéma atopique de forme modérée à sévère. À la 16<sup>ème</sup> semaine d'administration des probiotiques, 92 % des enfants du groupe traité ont réduit la sévérité et l'étendue de l'eczéma, apprécié selon le score de SCORAD (score de gravité de l'eczéma atopique). Cette étude montre donc un bénéfice de l'administration d'un probiotique sur la sévérité et l'extension de l'eczéma.

En l'état actuel des connaissances, l'administration de probiotiques ne peut faire l'objet de recommandations pour prévenir l'allergie car on dispose de très peu d'études notamment chez l'adulte allergique et elles sont assez contradictoires.

- [Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante du nourrisson :](#)

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une pathologie extrêmement grave du nouveau-né de très petit poids de naissance, qui touche principalement les prématurés.

Cette pathologie se manifeste par des lésions de type nécrosantes au niveau d'une partie de l'intestin. La partie la plus fréquemment touchée est l'iléon.

Les principales manifestations sont un ballonnement abdominal, des selles sanglantes, des vomissements.

Les principales complications sont la septicémie avec une perforation de l'intestin et une péritonite qui peuvent être mortelles.

Le traitement initial comprend un arrêt de l'alimentation par la bouche et son remplacement par des perfusions (nutrition parentérale), une aspiration des liquides digestifs par une sonde introduite par la bouche dans l'estomac et des antibiotiques. En cas de perforation, le traitement chirurgical s'impose.

L'étiologie de l'affection est multifactorielle. Les facteurs incriminés sont classiquement l'ischémie intestinale, l'alimentation entérale, les altérations de la flore intestinale et l'immaturité. Dans ce contexte, il a été proposé de modifier la colonisation bactérienne pour prévenir la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante.

En clinique, une première étude a été réalisée chez 585 enfants prématurés. Cet essai multicentrique, en double aveugle, contre placebo a montré une réduction de l'incidence de l'ECUN chez les enfants recevant *Lactobacillus GG* (1,4 versus 2,7 %). À sept jours de traitement, cette différence n'est cependant pas significative.

Un autre essai randomisé a été réalisé au Japon chez 208 nouveau-nés de très petit poids de naissance, recevant *Bifidobacterium breve* ou un placebo pendant les 24 premières heures après la naissance. La mortalité est nulle dans le groupe traité par *Bifidobacterium breve*, alors qu'elle est de 13,5 % dans le groupe contrôle.

Ces données japonaises ont été confirmées par deux études publiées en 2005. La première a été réalisée à partir d'une population de 387 nouveau-nés de très petit poids de naissance (1 500 g) ; 180 d'entre eux ont reçu, en plus du lait maternel, un mélange de *Bifidobacterium infantis* et de *Lactobacillus acidophilus* jusqu'à leur sortie de l'hôpital. L'incidence des décès par ECUN était significativement réduite dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle : 5 % contre 27,5 %. L'incidence de l'ECUN, quant à elle, était de 1,1 % dans le groupe traité contre 5,3 % dans le groupe contrôle.

La seconde étude a été réalisée chez 145 enfants prématurés de très petit poids de naissance. Ils ont reçu un mélange de *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus* et *Bifidobacterium bifidum*. L'incidence de l'ECUN a été réduite à 4 % chez les enfants traités contre 16,4 % dans le groupe contrôle ( $p = 0,03$ ). De plus, l'ECUN a été moins sévère dans le groupe traité, évaluée selon le score de Bell qui détermine la gravité de la maladie ( $2,3 \pm 0,5$  versus  $1,3 \pm 0,5$ ).

Ces quatre études, réalisées avec des probiotiques de différentes souches, montrent une réduction de l'incidence de l'ECUN et de la mortalité néonatale chez les enfants traités. Malgré une situation à très haut risque, liée à la prématurité et à l'hospitalisation en soins

intensifs, aucune de ces études n'a montré de complications pouvant être attribuées aux probiotiques, mais bien au contraire la réduction de l'incidence des infections et de la mortalité consécutive à leur administration. Ces études montrent donc pour la première fois que l'administration de probiotiques dans une population à très hauts risques comme des prématurés de très petit poids de naissance, réduit la mortalité et l'incidence de l'ECUN.

Il est bien évident qu'il est indispensable, à ce stade, de confirmer ces études mais, plus encore, de préciser le type de souche à utiliser, la dose et la durée de leur administration et la nécessité de les administrer simultanément avec du lait de mère. [14]

- *Rôle antitoxique :*

Les probiotiques interviennent très certainement dans la neutralisation de produits toxiques. Ils provoqueraient une atténuation du catabolisme intradigestif et une orientation de la microflore intestinale pour réduire l'absorption des substances toxiques (ammoniac, amines et indoles) et diminuer les biotransformations des sels biliaires et des acides gras en produits toxiques. Les probiotiques auraient aussi la capacité de produire des métabolites susceptibles de neutraliser in situ certaines toxines bactériennes.

- *Rôle des probiotiques sur l'activité cérébrale*

Pour cette étude, 36 femmes âgées de 18 à 55 ans se sont portées volontaires. Les scientifiques les ont séparées en trois groupes. Les deux premiers groupes ont dû se nourrir de deux yaourts par jour pendant quatre semaines, en complément d'une alimentation normale. Les yaourts ont été présentés nature au premier groupe, et servis avec des probiotiques, des microbes bénéfiques pour la digestion, au deuxième groupe. Enfin, les femmes du dernier groupe ont été utilisées comme groupe témoin, ne se nourrissant pas de yaourts. Le but de cette étude était d'observer l'effet des probiotiques sur le fonctionnement cérébral.

Afin d'analyser l'activité cérébrale de toutes les volontaires, des images par résonance magnétique fonctionnelle ont été réalisées avant et après les quatre semaines de l'expérience. Les images du cerveau ont été captées à deux moments différents, pendant une période de détente et après un exercice de stimulation cérébrale affective. Ce dernier consistait à observer des photographies de visages énervés ou effrayés, puis à les associer avec d'autres visages exprimant des émotions identiques.

Au cours du test cérébral, les femmes ayant consommé des probiotiques présentaient une diminution de l'activité des cortex sensoriels et insulaire, ce dernier jouant un rôle dans le comportement et dans diverses émotions. En revanche, les autres femmes voyaient leur activité augmenter ou rester stable.

- Rôle dans les maladies comportementales

De précédentes expériences avaient déjà montré la capacité du cerveau à envoyer des signaux au système digestif. Les personnes stressées sont d'ailleurs souvent vulnérables aux problèmes intestinaux. Une publication suggère que le dialogue ne se fait pas en sens unique, mais que la flore intestinale peut également communiquer avec le système nerveux. « Les personnes qui souffrent de problèmes digestifs se sentent parfois déprimées ou anxieuses, explique Kirsten Tillisch, principal auteur de cette publication. Nos travaux montrent que les connexions entre le cerveau et le système digestif vont dans les deux directions. »

Ces résultats mettent en évidence l'influence primordiale de l'alimentation sur notre santé. En modifiant les habitudes alimentaires, les chercheurs pourraient contrôler la personnalité et traiter certaines maladies comportementales. D'autre part, cette étude pose la question de l'effet des antibiotiques sur notre comportement. [21], [27]

- Rôle dans la cirrhose hépatique :

Les probiotiques peuvent de même intervenir en cas de cirrhose en modifiant la circulation sanguine au niveau du système porte hépatique. Des observations ont été faites sur un patient : l'homme âgé de 76 ans est atteint d'une hépatite C. Les complications ont évolué vers une cirrhose et des varices œsophagiennes. Le patient est traité avec de forte concentration de probiotiques (6 g/j de bactéries d'acide lactique à 1011/g) pendant 1 mois. On y retrouve du *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus*, et *Streptococcus faecium*. Vient ensuite un mois de repos puis le patient reprend un second mois de traitement. À la fin du premier mois de traitement, la vitesse sanguine et le flux sanguin au niveau de la veine porte hépatique étaient augmentés. Par contre, après le mois de répit, les valeurs de ces deux paramètres étaient revenues à celles antérieures. Après le second cycle du traitement, la vitesse sanguine et le flux sanguin au niveau de la veine porte hépatique étaient augmentés significativement par rapport aux valeurs initiales. Par contre, la vitesse sanguine et le flux sanguin au niveau de la veine splanchnique étaient très réduits après le premier mois de traitement et cette réduction était maintenue pendant la période de répit et la seconde période de traitement. Ces paramètres hémodynamiques de la circulation sanguine au niveau de la veine porte hépatique étaient étroitement liés aux variations de la composition de la flore digestive endogène. On retrouve, chez les malades atteints d'une cirrhose du foie, de nombreux changements de la flore microbienne et celle de l'intestin grêle est en général augmentée. C'est pourquoi, des antibiotiques sont fréquemment administrés pour réduire la microflore digestive et pour limiter la production de médiateurs qui peuvent aboutir à une encéphalopathie hépatique, à une hypertension au niveau du

système porte hépatique et aux saignements des varices œsophagiennes. Les auteurs estiment que les infections bactériennes peuvent avoir une place dans la pathogénèse des conséquences hémodynamiques que l'on retrouve chez des patients atteints d'une cirrhose. On recommande tout de même une probiothérapie orale avec une forte concentration de probiotiques de façon à mieux contrôler la pression portale. La recolonisation du tube digestif par des lactobactéries permettrait de changer favorablement l'hémodynamique de la circulation portale hépatique sans pour autant aboutir à une résistance aux antibiotiques. [28]

- Rôle dans les pathologies buccales :

Un taux élevé de colonisation par *Streptococcus mutans*, naturellement présent dans la salive et sous forme de biofilms à la surface des dents, constitue le principal facteur de risque de développement des caries, l'une des infections humaines les plus fréquentes. Des probiotiques sont capables d'entraîner une réduction de la population buccale de *Streptococcus mutans* et pourraient ainsi diminuer le risque de caries.

Des études réalisées chez des enfants et des jeunes adultes ont montré que la quantité de *Streptococcus mutans* au niveau buccal diminuait suite à la consommation régulière de lait ou de fromage contenant certaines souches de *Lactobacillus rhamnosus*.

Un effet similaire a été observé pour des souches de *Lactobacillus reuteri* administrées sous différentes formes, telles que des chewing-gums ou des comprimés.

Les lactobacilles ne sont pas les seuls à avoir des effets prometteurs dans ce domaine, puisque l'addition de certaines souches de *Bifidobacterium lactis* à des yaourts ou des crèmes glacées permet de diminuer le taux de colonisation par *Streptococcus mutans*.

Les candidoses dues à *Candida albicans* sont parmi les infections buccales les plus fréquentes, notamment chez les sujets âgés. La présence importante de *Candida albicans* dans la salive, l'hyposalivation et l'immunodépression sont parmi les facteurs de risque principaux de ces infections.

Une étude a mis en évidence que l'addition d'un mélange de souches probiotiques de *Lactobacillus rhamnosus* et de *Propionibacterium freudenreichii* dans un fromage pouvait diminuer le risque de concentrations salivaires élevées de *Candida albicans* et d'hyposalivation chez les sujets âgés. [3]

# Quels produits trouver en officine ?

---

Il existe deux principaux laboratoires qui commercialisent des probiotiques : Pileje et Nutergia.

On va exposer dans cette partie les différents produits à base de probiotiques de chaque laboratoire.

## Laboratoire Nutergia :

Ce laboratoire ne fabrique pas les probiotiques en tant que tel, il les sélectionne et les achète à un autre laboratoire qui les fabrique. Nutergia effectue donc la deuxième partie de la chaîne de fabrication comme vu dans la partie production vue précédemment. Il les mélange ensuite avec d'autres ingrédients pour fabriquer ses compléments alimentaires.

## Les produits :



## ERGYPHILUS® Plus

### Composition nutritionnelle par gélule

<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	3 Mrd
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1,88 Mrd
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0,75 Mrd
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	0,37 Mrd

Indications :

- Renforcement des terrains allergiques.
- Stimulation des défenses immunitaires.
- Complément de la prise d'antibiotiques.

Prendre deux à quatre gélules par jour.



## ERGYPHILUS® Confort

### Composition nutritionnelle par gélule

<i>Lactobacillus plantarum</i>	2 Mrd
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1,3 Mrd
<i>Bifidobacterium longum</i>	1,3 Mrd
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0,7 Mrd

### Indications :

- Inconfort digestif (ballonnements, gaz, douleurs...).
- Faciliter la digestion du lactose et l'assimilation des minéraux.

Prendre deux à quatre gélules par jour.



## ERGYPHILUS® Enfants

Complément alimentaire à base de vitamine D3 et ferments lactiques dosés à 3 milliards de germes revivifiables par sachet.

Etui de 14 sachets

### Composition nutritionnelle par sachet

Vitamine D3                                      0,75 µg (15 % AJR\*)

*Lactobacillus rhamnosus GG* 1 Mrd

*Lactobacillus fermentum*      1 Mrd

*Bifidobacterium infantis*      1 Mrd

\*Apports Journaliers Recommandés.

### Indications :

- Favoriser le développement d'une microflore intestinale bénéfique en cas de terrains allergiques chez les parents en particulier.
- Troubles digestifs de l'enfant (régurgitations, coliques, constipation, gaz, diarrhées).
- Antibiothérapie.

### Conseils d'utilisation

**Pour les enfants de 0 à 6 ans :**

- 1 sachet par jour à diluer dans le premier biberon tiède.

- **Pour les plus grands** : 1 sachet par jour à diluer dans 1/2 verre d'eau de préférence le matin ou en dehors des repas.

## Laboratoire Pileje

Le groupe PiLeJe maîtrise tout au long de la chaîne de fabrication la conception et le développement des produits probiotiques.

Le laboratoire Pileje effectue des études tout au long de la chaîne de production des probiotiques telles que :

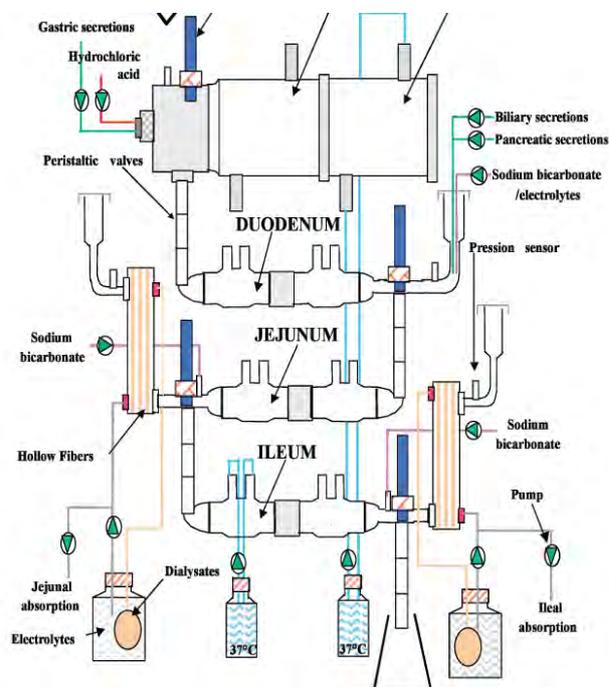
### ✓ Études de stabilité

Résistance aux procédés technologiques de fabrication.

Viabilité du produit lors de la conservation.

### ✓ Études de résistance

Survie dans des conditions similaires au système digestif (modèle TIM = système digestif artificiel).



*Figure 13 : Système digestif artificiel*

✓ **Études d'adhésion**

Capacité d'adhésion aux cellules intestinales.

✓ **Études de compatibilité**

Capacité des souches à agir ensemble et à ne pas entrer en compétition.

✓ **Études *in vitro***

Capacité des souches à inhiber des pathogènes...

✓ **Études *in vivo***

Capacité des souches à stimuler la production de différents marqueurs biologiques (cytokines, cellules immunitaires...).

## Les produits :



### Lactibiane® Référence

**Composition nutritionnelle :**

<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	10 Mrd
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102	10 Mrd
<i>Lactococcus lactis</i> LA 103	10 Mrd
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	10 Mrd

**Indications :**

**Traitement long :**

- Colopathies fonctionnelles.
- ⇒ Prendre une gélule par jour pendant un mois. Le traitement peut être renouvelé jusqu'à trois mois selon l'intensité des troubles.

**Traitement court de dix jours :**

- Inconfort digestif (ballonnements, flatulences).

⇒ Une gélule par jour pendant dix jours.

**Traitement court de quatre jours :**

- Troubles gastro-intestinaux d'origine virale ou bactérienne.
- ⇒ Prendre trois gélules par jour les deux premiers jours puis deux gélules par jour les deux suivants.



### Lactibiane® Enfant

**Composition nutritionnelle :**

<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	4 Mrd
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102	4 Mrd
<i>Lactococcus lactis</i> LA 103	4 Mrd
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	4 Mrd
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA801	4 Mrd
Vitamine D	3,75 µg (150 UI) soit 75% des apports journaliers recommandés

**Indications :**

- Inconfort digestif
- Diminution du risque d'infection par le rotavirus

**Utilisation :**

Un sachet par jour, à diluer dans l'eau. A prendre avant un repas.

Complémentation de 10 jours à 1 mois renouvelable.



## Lactibiane® Protect

### **Composition nutritionnelle :**

*Lactobacillus rhamnosus* LA801                      6 Mrd

### **Indication :**

- Prévenir les diarrhées pendant une prise d'antibiotiques.

### **Utilisation :**

Deux gélules par jour pendant la durée de la prise de l'antibiotique.



## Lactibiane® Tolérance

### **Composition nutritionnelle :**

<i>Bifidobacterium lactis</i> LA 303	10 Mrd
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201	10 Mrd
<i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301	10 Mrd
<i>Lactobacillus salivarius</i> LA302	10 Mrd
<i>Bifidobacterium lactis</i> LA 304	10 Mrd

### **Indications :**

- Rhinites allergiques
- Intolérances alimentaires

**En prévention :** Une gélule par jour pendant un à trois mois.

**En aigu :** En complément des traitements usuels, deux gélules par jours pendant une semaine puis une gélule par jour pendant un à trois mois.

**Lactibiane Tolérance vise à induire la production de TGF- $\beta$ , une cytokine capable de :**

- > réguler les réponses immunitaires excessives de l'organisme
- > favoriser la différenciation des cellules T naïves en cellules Treg.



### Lactibiane® Voyage

**Composition nutritionnelle :**

<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201	20 Mrd
<i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301	20 Mrd
<i>Lactobacillus casei</i> LA205	20 Mrd

**Indications :**

- Pour les personnes partant en voyage dans les pays chauds. Ce produit vise à inhiber le développement de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia Coli*, bactéries pathogènes responsables des diarrhées du voyageur.

**Utilisation :**

Une gélule par jour pendant quatorze jours à commencer la veille du départ.

La stabilité de ce produit a été testée après un mois à 40°C.



## Lactibiane® Défenses

### **Composition nutritionnelle :**

<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201	1 Mrd	
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102	1 Mrd	
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	1 Mrd	
Vitamine C	24mg	30 % AJR
Zinc	10mg	100% AJR
Andrographis (plante originaire d'Asie)	120 mg	

### **Utilisation :**

Une gélule par jour pendant dix jours par mois, à avaler avant un repas.

**Ne convient pas aux femmes enceintes et allaitantes.**

À renouveler sur plusieurs mois.



## Lactibiane® Iki

### **Composition nutritionnelle :**

<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201	40 Mrd
<i>Lactobacillus salivarius</i> LA 302	40 Mrd
<i>Bifidobacterium lactis</i> LA 304	40 Mrd

(Ce produit a la même composition que le produit Lactibiane® Tolérance avec des quantités multipliées par quatre.)

### Indications :

- Patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Ce traitement vise à diminuer l'inflammation et à améliorer les douleurs.

### Utilisation :

Un à deux sachets par jour pendant un mois, à renouveler.

Ce produit est à prendre en complément des traitements de la maladie.

On peut remarquer en comparant les produits de ces deux laboratoires que les probiotiques produits par Pileje ont des quantités de bactéries plus importantes, ils ont une plus grande gamme de produits avec des indications plus ciblées.

Ces deux laboratoires ont toutefois testé leurs produits in vivo ce qui leur a permis d'obtenir l'appellation de probiotique.

Les prix de ces produits peuvent varier aux alentours de 13 à 20 euros pour un mois de traitement.

## Probiotiques « médicaments » :

Nous avons souligné précédemment que les probiotiques sont classés comme compléments alimentaires pour leur mise sur le marché. Cependant la limite entre compléments alimentaires et médicaments est très fine. De ce fait, des probiotiques tels que Lactéol® ou Ultra levure® sont classés médicaments.



Lactéol® est composé de *Lactobacillus acidophilus* (5 milliards dans Lactéol® 170mg ou 10 milliards dans Lactéol® 340mg).

Nous devons distinguer les deux dosages de Lactéol® pour ses indications :

**Lactéol® 170mg :**

Ce médicament est indiqué en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans.

**Lactéol® 340mg :**

Ce médicament est indiqué en complément de la réhydratation chez le nourrisson et l'enfant de moins de six ans. Il est aussi indiqué en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans.

Après différentes études, l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 29 mars 2006 confirme le service médical rendu (SMR) qui avait été rendu lors de la commission de transparence le 13 avril 2005 : insuffisant.

Les recommandations précisent que l'objectif principal du traitement de la diarrhée aiguë est « d'en réduire la gravité et notamment les complications telles que la déshydratation et la dénutrition. Le contrôle du symptôme diarrhéique n'est qu'un objectif secondaire. » Elles mentionnent que l'effet de *Lactobacillus acidophilus* a un effet uniquement sur la durée de la diarrhée, mais qu'aucun effet n'a été prouvé sur le débit de selles ni sur l'importance de la déshydratation.[29]



Ultra levure® est composé de *Saccharomyces boulardii* (50mg, 100mg ou 200mg). La lyophilisation de la substance active garantit la bonne stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii*.

L'indication de ce médicament est : Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation.

Les gélules dosées à 50 mg et à 200 mg de *Saccharomyces boulardii* sont indiquées chez l'adulte et l'enfant de plus de six ans : 2 gélules à 50 mg, 2 fois par jour ou 1 gélule à 200 mg par jour.

Les sachets sont dosés à 100mg et doivent être pris à une posologie de 1 sachet, 2 fois par jour à partir de deux ans.

Ultra-levure® ne doit pas être mélangé à des aliments ou des boissons d'une température de plus de 37°C.

La commission de la transparence a jugé le service médical rendu par Ultra levure® insuffisant dans son indication le 13 avril 2005.[30]

## Conseils généraux sur la prise de probiotiques :

---

Actuellement on pensera à conseiller les probiotiques dans toutes les situations où le microbiote est en péril (troubles fonctionnels intestinaux, diarrhée, constipation, ballonnements, prise d'antibiotiques, période hivernale, chez les adultes et chez les enfants). Comme le dosage peut différer selon les indications, il faudra vraiment faire un interrogatoire au patient pour déterminer ses réels besoins.

Il est recommandé de prendre les probiotiques à jeun trente minutes avant le petit déjeuner ou deux heures après un repas afin qu'ils ne restent pas trop longtemps dans l'estomac et rejoignent l'intestin le plus vite possible.

Si le patient prend des antibiotiques en même temps, il faut espacer la prise des probiotiques de celle des antibiotiques.

Les probiotiques doivent être pris avec un grand verre d'eau.

Certains probiotiques se conservent au réfrigérateur, cela permet d'assurer une meilleure conservation car le froid permet aux bactéries de rester en latence et de sortir de ce temps de latence une fois confrontés à des températures plus élevées dans notre organisme.

# Conclusion

---

Nous avons pu constater au cours de ce travail que la santé de notre intestin est très importante et il faut donc lui apporter les aliments et nutriments indispensables à son bon fonctionnement.

La variabilité du microbiote intestinal peut conditionner la résistance de notre organisme face à des pathologies et on peut même dire qu'elle conditionne notre état de santé global. La colonisation bactérienne intestinale est un sujet vaste et très complexe. En effet, nous savons que notre microbiote est déséquilibré grâce aux symptômes qui en découlent tels que les désordres intestinaux, mais pour l'instant nous ne savons pas cibler les bactéries déficientes ou au contraire les bactéries en trop grande quantité dans un trouble en particulier. Des analyses de selles pourraient nous permettre d'en savoir un peu plus. Des traitements à base de transfert de selles sont utilisés dans certains établissements hospitaliers de recherche, notamment dans le centre hospitalier de recherche universitaire de Lille, afin de soigner les patients atteints de *Clostridium difficile* quand les antibiotiques n'ont pas d'effets. Pour cette greffe fécale, le donneur est anonyme et doit subir de nombreux examens bactériologiques, parasitologiques et virologiques. Ils doivent faire plusieurs prises de sang, des analyses de selles pour être sûrs d'une totale innocuité. Les selles seront diluées dans du sérum physiologique et injectées au receveur à l'aide de seringues de 60ml toutes les minutes. Les soignants ont de très bons résultats pour l'instant. Les recherches se poursuivent.

Très intéressants sur le plan nutritionnel, les probiotiques ne suffisent pas à eux seuls à assurer une bonne santé. Ainsi, d'une part, ils ne remplacent pas les traitements habituellement utilisés pour tel ou tel trouble intestinal et, d'autre part, le plus important reste d'avoir une alimentation équilibrée. La règle d'or pour conserver une bonne santé reste donc de manger varié, équilibré, et de pratiquer un exercice physique.

Consommer des probiotiques est une chose, mais il est également indispensable, pour maintenir florissante cette flore microbienne favorable, de la nourrir adéquatement. C'est le rôle des prébiotiques. Contrairement aux probiotiques qui sont des bactéries, les prébiotiques sont des glucides alimentaires constituant une source nutritionnelle pour les micro-organismes bénéfiques de la flore intestinale. On peut dire, d'une certaine façon que le prébiotique est l'aliment du probiotique.

Au vu des connaissances actuelles, je reste prudente concernant les probiotiques qui n'ont pas encore révélé tous leurs secrets aux microbiologistes. Une meilleure connaissance de l'action des différentes souches permettra une sélection plus spécifique en fonction des différentes pathologies.

Peut-être pourrions-nous dans l'avenir conseiller des probiotiques aux personnes âgées pour remplacer les traitements par laxatifs souvent pris au long cours dans cette classe de population ?

Les recherches sur les probiotiques sont très récentes et malgré les études faites par les laboratoires les commercialisant, ces produits sont arrivés probablement trop rapidement sur le marché sans que les réels bienfaits pour la santé soient élucidés. Les connaissances devraient donc continuer à évoluer pour nous aider à y voir plus clair.

La plupart des études souffrent de faiblesses méthodologiques avec notamment un nombre de sujets inclus trop faible et l'absence de confirmation de la survie de la souche administrée sur des analyses de selles. De plus, beaucoup d'études utilisent une combinaison de probiotiques, ce qui ne permet pas d'identifier la souche potentiellement active.

Malgré tout, les probiotiques semblent avoir un bon potentiel et même si ils peuvent être prescrits par certains médecins, le pharmacien d'officine est en première ligne pour les conseiller au patient en fonction de leurs besoins.

# Sources

- [1] O. Bellon, "Les flores normales." Sep-2011.
- [2] S. Charachon, "Relations hôte-bactéries." Jan-2007.
- [3] S. Coudeyras and C. Forestier, "Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine," *Can. J. Microbiol.*, vol. 56, no. 8, pp. 611–650, 2010.
- [4] J. Rambaud, J. Buts, G. Corthier, and B. Flourié, *Flore microbienne intestinale; physiologie et pathologie digestive*. 2004.
- [5] R. Cibik, F. Marcille, G. Corthier, and J. Dore, "La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation," *Arch. Pédiatrie*, vol. 11, no. 6, pp. 573–575, Jun. 2004.
- [6] J. Rossant-Lumbruso and L. Rossant, *Bien nourrir son bébé: De 0 à 3 ans*. Odile Jacob, 2007.
- [7] C. Dupont, "Probiotiques et prébiotiques pédiatrie," 2001.
- [8] association française de médecine orthomoléculaire, "L'écosystème intestinal de la naissance à l'âge adulte évolution, équilibre et perturbations." Jan-2010.
- [9] World Gastroenterology Organisation, "Probiotiques et prébiotiques." mai-2008.
- [10] J. Robin and A. Rouchy, "Les probiotiques." Centre d'étude et de développement de la nutrithérapie, Juin-2011.
- [11] M. Heyman, "Effets des probiotiques sur le système immunitaire: mécanismes d'action potentiels," *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 42, pp. 69–75, 2007.
- [12] 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.
- [13] F. Rochat, "Effets biologiques des modificateurs de la flore intestinale," *Arch. Pédiatrie*, vol. 11, no. 6, pp. 576–577, Jun. 2004.
- [14] F.-M. Ruemmele and O. Goulet, "Probiotiques et pathologies digestives de l'enfant," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 45–50, 2007.
- [15] C. Grangette, "Probiotiques et régulation de la réponse immune allergique et inflammatoire," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 76–85, 2007.
- [16] F. Joly, B. Coffin, and B. Messing, "Rôle de la flore dans les pathologies digestives (maladie de Crohn, rectocolite ulcérohémorragique, cancer colorectal exclus)," *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 21, no. 2, pp. 89–94, Jun. 2007.
- [17] E. Le Chatelier, T. Nielsen, J. Qin, E. Prifti, F. Hildebrand, G. Falony, M. Almeida, M. Arumugam, J.-M. Batto, S. Kennedy, P. Leonard, J. Li, K. Burgdorf, N. Grarup, T. Jørgensen, I. Brandslund, H. B. Nielsen, A. S. Juncker, M. Bertalan, F. Levenez, N. Pons, S. Rasmussen, S. Sunagawa, J. Tap, S. Tims, E. G. Zoetendal, S. Brunak, K. Clément, J. Doré, M. Kleerebezem, K. Kristiansen, P. Renault, T. Sicheritz-Ponten, W. M. de Vos, J.-D. Zucker, J. Raes, T. Hansen, MetaHIT Consortium, P. Bork, J. Wang, S. D. Ehrlich, O. Pedersen, and MetaHIT consortium additional Members, "Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers," *Nature*, vol. 500, no. 7464, pp. 541–546, Aug. 2013.
- [18] "Obésité : et si on se mettait au régime bactérien ?," *Futura-Sciences*. [Online]. Available: <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-obesite-si-on-mettait-regime-bacterien-48872/>. [Accessed: 24-Oct-2013].
- [19] J. Chouraqui, C. Dupont, A. Bocquet, and J. Bresson, "Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie," avril 2008.

- [20] P. Seksik, "Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 51–59, 2007.
- [21] P. Ducrotté, "Syndrome de l'intestin irritable : rôle de la flore et intérêt potentiel des probiotiques," *Côlon Rectum*, vol. 1, no. 4, pp. 237–241, Jan. 2008.
- [22] C. Salvatge, "Institut Rosell Lallemand," Oct-2013.
- [23] B. Flourié and S. Nancey, "Propriétés fonctionnelles des probiotiques," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 38–44, 2007.
- [24] V. Azais-Braesco, "Les exigences des dossiers scientifiques et réglementaires," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 87–92, 2007.
- [25] G. Cousyn, "Compléments alimentaires: les règles du jeu," Oct. 2011.
- [26] C. Dupont, "Flore du nourrisson et immunité intestinale: implications et perspectives en alimentation infantile pour les prébiotiques," *Arch. Pédiatrie*, vol. 7, p. 252s–255s, 2000.
- [27] J. Chouraqui, "Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et alimentation infantile." CHU Grenoble.
- [28] S. Schneider and S. Giudicelli, "Probiotiques et autres pathologies digestives : perspectives," 2007.
- [29] HAS, "Avis HAS Lactéol." 29-Mar-2006.
- [30] C. de la transparence HAS, "Avis HAS Ultra levure." avril-2005.

# INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PROBIOTIQUES

---

## RESUME

Nos intestins sont colonisés par de nombreuses bactéries de différentes familles : le microbiote intestinal. On entretient la survie de celui-ci grâce à notre métabolisme et nos cellules mortes, en contrepartie, de nombreuses recherches montrent qu'il est utile à notre défense et peut être un gage de bonne santé. Le microbiote est propre à chaque individu mais sa composition exacte n'est pas encore élucidée.

Après ces découvertes, les recherches se sont orientées vers les microorganismes vivants qui pourraient être utilisés pour rétablir l'équilibre de notre microbiote. Ce sont les probiotiques. On peut trouver des probiotiques en pharmacie mais leurs effets sont encore très discutés. Il faudra attendre de nouvelles études afin d'avoir plus d'explications sur les mécanismes d'action de ces produits et de recul sur les bénéfices qui leur sont attribués.

---

**TITLE :** Interests of the intestinal microbiota and probiotics

## SUMMARY

Our intestines are colonized by several bacterias of different families: the intestinal microbiota. We maintain the survival of it through our metabolism and our dead cells, in return many researches show that it is useful to our defense and can be a sign of good health. The microbiota is unique to each person but its exact composition is not yet elucidated.

Based on these findings, the research has been directed towards the living microorganisms that could be used to restore balance of our microbiota. These are probiotics. Probiotics can be found in pharmacies but their effects are still discussed. Must await further studies in order to have more explanations on the action mechanisms of these products and more background on the benefits attributed to them.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**MOTS-CLES :** Microbiote intestinal – bactéries – probiotiques

---

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

Université Paul Sabatier – Toulouse 3  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31062 Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Mr Campistron Gérard