



**HAL**  
open science

# Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine

Géraldine Favre

## ► To cite this version:

Géraldine Favre. Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2004. <dumas-00732870>

**HAL Id: dumas-00732870**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00732870v1>**

Submitted on 17 Sep 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2004

N° d'ordre :

**Prébiotiques et probiotiques :  
ont-ils un réel intérêt pour la santé ?  
Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine**

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie  
DIPLOME D'ETAT

Géraldine FAVRE

Née le 24 juillet 1980 à la Tronche (38)

Thèse soutenue publiquement le 6 décembre 2004, devant le jury composé de :

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| • Madame le Professeur Renée GRILLOT           | Président du jury       |
| • Madame Claudine PINEL, maître de conférences | Directeur de thèse      |
| • Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL      | Professeur de biochimie |
| • Madame Josette GRALL                         | Docteur en pharmacie    |

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 2004

N° d'ordre :

**Prébiotiques et probiotiques :  
ont-ils un réel intérêt pour la santé ?  
Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine**

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en pharmacie  
DIPLOME D'ETAT

Géraldine FAVRE

Née le 24 juillet 1980 à la Tronche (38)

Thèse soutenue publiquement le 6 décembre 2004, devant le jury composé de :

- |  |                         |
|--|-------------------------|
| • Madame le Professeur Renée GRILLOT           | Président du jury       |
| • Madame Claudine PINEL, maître de conférences | Directeur de thèse      |
| • Madame le Professeur Anne-Marie ROUSSEL      | Professeur de biochimie |
| • Madame Josette GRALL                         | Docteur en pharmacie    |

## **REMERCIEMENTS**

A mon jury :

A Madame Claudine PINEL, mon directeur de thèse, pour tout le temps que vous m'avez consacré et pour votre gentillesse qui m'a profondément touchée.

A Madame Renée GRILLOT, président du jury de cette thèse, pour son soutien et aussi pour l'excellent enseignement apporté tout au long des études de pharmacie.

A Mesdames Anne-Marie ROUSSEL et Josette GRALL pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A mes parents et à mon frère pour leur patience durant ces longues années d'études et à tout l'amour qu'ils m'ont apporté, me permettant de construire ma vie d'adulte.

A Maxime pour m'avoir sortie des méandres de l'informatique.

A tous mes amis pour les bons moments passés ensemble et leurs encouragements précieux lors de l'élaboration de cette thèse, en particulier Frédéric.

# **TABLE DES MATIERES**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>1 SYSTEME DIGESTIF ET DEFENSES NATURELLES .....</b>	<b>9</b>
1.1 Données générales concernant l'appareil digestif .....	9
1.2 Composition et développement de la microflore .....	10
1.3 Principales fonctions de la microflore intestinale.....	12
1.3.1 Fonctions métaboliques.....	12
1.3.1.1 Métabolisme des glucides .....	12
1.3.1.2 Métabolisme des lipides .....	13
1.3.1.3 Métabolisme des protéines .....	13
1.3.1.4 Métabolisme minéral et vitaminique.....	14
1.3.2 Fonctions trophiques : croissance et différenciation des cellules épithéliales .....	15
1.3.3 L'effet barrière .....	15
1.3.3.1 L'effet barrière dû à la microflore intestinale .....	16
1.3.3.2 L'effet barrière grâce au mucus intestinal.....	16
1.3.3.2.1 La couche de mucus .....	17
1.3.3.2.2 La perméabilité cellulaire.....	17
1.3.3.2.3 Les peptides antimicrobiens.....	18
1.3.3.3 L'immunité gastro-intestinale .....	18
<b>2 PREBIOTIQUES, PROBIOTIQUES, SYMBIOTIQUES : DEFINITIONS.....</b>	<b>21</b>
2.1 Les prébiotiques.....	21
2.2 Les probiotiques .....	22
2.3 Les symbiotiques .....	23
<b>3 LES PREBIOTIQUES, ALLIES DES PROBIOTIQUES .....</b>	<b>23</b>
3.1 Intérêts des prébiotiques.....	23
3.2 Les symbiotiques .....	27
<b>4 COMMENT SELECTIONNE-T-ON DES SOUCHES DE PROBIOTIQUES ? ...</b>	<b>28</b>
4.1 Le probiotique idéal .....	28

<b>4.2</b>	<b>Les différentes pathologies améliorées par les probiotiques .....</b>	<b>29</b>
4.2.1	Les gastro-entérites .....	29
4.2.2	Pathologies inflammatoires du tube digestif .....	31
4.2.2.1	Recto-colite hémorragique .....	31
4.2.2.2	Maladie de Crohn .....	31
4.2.3	Ulcères à <i>Helicobacter pylori</i> .....	32
4.2.4	Syndrome du côlon irritable .....	33
<b>4.3</b>	<b>Les préparations à base de probiotiques.....</b>	<b>33</b>
4.3.1	Les probiotiques contenus dans BION 3 ®.....	33
4.3.2	Actimel ® (Danone) et Lactobacillus casei DN-114001 .....	35
4.3.3	BIO de Danone et Bifidobacterium animalis DN-173010 .....	36
4.3.4	Ultra levure ®.....	36
<b>5</b>	<b>INTERETS DES PROBIOTIQUES .....</b>	<b>37</b>
<b>5.1</b>	<b>Diminution de la diarrhée consécutive à l'utilisation d'antibiotiques.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2</b>	<b>Traitement des gastro-entérites .....</b>	<b>38</b>
5.2.1	Gastro-entérites à <i>rotavirus</i> chez les enfants.....	38
5.2.1.1	Impact des viroses à rotavirus sur la santé publique .....	38
5.2.1.2	Intérêt des probiotiques dans le traitement des diarrhées à rotavirus chez l'enfant	
5.2.2	Gastro-entérite à <i>Clostridium difficile</i> après traitement antibiotique .....	39
<b>5.3</b>	<b>Intolérance au lactose.....</b>	<b>40</b>
<b>5.4</b>	<b>Prolifération bactérienne.....</b>	<b>41</b>
<b>5.5</b>	<b>Maladies inflammatoires intestinales .....</b>	<b>41</b>
5.5.1	Maladie de Crohn et recto-colites hémorragiques.....	41
5.5.2	Colites.....	42
<b>5.6</b>	<b>Immunomodulation de la réponse immunitaire locale et systémique par les probiotiques .....</b>	<b>43</b>
5.6.1	Immunomodulation non spécifique.....	43
5.6.1.2	Diminution des concentrations fécales d'uréase .....	44
5.6.1.3	Modulation des médiateurs de l'inflammation.....	45
5.6.2	Effets sur la réponse immunitaire humorale .....	46
5.6.2.1	Augmentation de la production d'IgA .....	46
5.6.2.2	Modification de la structure des antigènes potentiellement délétères .....	47
<b>5.7</b>	<b>Eczéma atopique.....</b>	<b>47</b>
<b>5.8</b>	<b>Syndrome du côlon irritable.....</b>	<b>48</b>
<b>5.9</b>	<b>Cancer du côlon .....</b>	<b>49</b>
<b>5.10</b>	<b>Diarrhée du voyageur .....</b>	<b>50</b>
<b>5.11</b>	<b>Infection à <i>Helicobacter pylori</i>.....</b>	<b>51</b>

5.12	Infections virales.....	52
5.13	Effets sur la concentration de cholestérol .....	53
5.14	Futurs domaines de recherche concernant les probiotiques .....	55
<b>6</b>	<b>RISQUES DES PROBIOTIQUES.....</b>	<b>56</b>
6.1	Risques dûs aux lactobacilles .....	57
6.2	Risques dûs à <i>Saccharomyces cerevisiae</i> après traitement par <i>Saccharomyces boulardii</i> chez des patients immunodéprimés .....	58
6.3	Perturbation de tests ELISA lors de la recherche d'antigènes aspergillaires ..	60
6.4	Non conformité des probiotiques ou aliments commercialisés enrichis en probiotiques .....	60
<b>7</b>	<b>LES PROBIOTIQUES A L'OFFICINE.....</b>	<b>61</b>
7.1	<b>BIOPROTUS 7000 .....</b>	<b>61</b>
7.1.1	Composition .....	61
7.1.2	Les ferments lactiques .....	62
7.1.3	BIOPROTUS 7000 en pratique.....	64
7.2	<b>BION 3®.....</b>	<b>65</b>
7.2.1	BION 3® adultes.....	65
7.2.2	BION 3® séniors.....	68
7.3	<b>Conseils diététiques à l'officine .....</b>	<b>69</b>
7.3.1	BIO, Danone.....	69
7.3.1.1	BIO possède un ferment spécifique : <i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173010..	69
7.3.1.2	<i>B. animalis</i> DN 173010 survit dans le tube digestif.....	69
7.3.1.3	Effets du <i>B. animalis</i> DN 173010 sur le transit colique.....	70
7.3.1.3.1	Chez l'adulte sain.....	70
7.3.1.3.2	Chez la femme .....	70
7.3.1.3.3	Chez les personnes âgées .....	71
7.3.2	ACTIMEL, Danone .....	72
7.3.2.1	Bienfaits d'ACTIMEL .....	72
7.3.2.2	ACTIMEL au quotidien .....	74
<b>8</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>76</b>
8.1	Quel statut pour les probiotiques ?.....	76
8.2	Intérêts et limites des compléments alimentaires .....	79

**CONCLUSION ..... 82**

**BIBLIOGRAPHIE ..... 84**

## **INTRODUCTION**

Les sociétés modernes sont confrontées à de nouvelles conditions dans l'organisation et la gestion de l'alimentation. En particulier, le travail des femmes réduit considérablement la préparation de repas traditionnels au profit de préparations culinaires prêtes à l'emploi et de repas collectifs pris en milieu professionnel. La surabondance alimentaire, la sédentarité et la nutrition mal adaptée sont les causes majeures de l'émergence des principales pathologies de nos sociétés modernes telles les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'obésité et les cancers.

Comment dans la myriade de produits diététiques miracles proposés chaque jour par les industries agroalimentaires et pharmaceutiques, prébiotiques et probiotiques se situent-ils ? Depuis deux décennies, les investissements publicitaires relatifs aux compléments alimentaires, et surtout aux pré et probiotiques utilisés comme additifs alimentaires des produits lactés, affirment une action notable sur la santé et insistent sur la qualité gustative et qualitative de ces nouveaux produits. La diététique alimentaire devient une préoccupation importante, à la fois des pouvoirs publics mais aussi de tout un chacun, car selon le vieil adage nous sommes ce que nous mangeons. Ces nouveaux aliments, enrichis en pré ou probiotiques, devraient assurer un meilleur équilibre alimentaire et une assimilation plus performante des nutriments essentiels. La présence d'agents microbiologiques peu ou non pathogènes renforcerait aussi l'organisation du système immunitaire de la muqueuse intestinale et contribuerait à favoriser les défenses naturelles vis-à-vis d'agents infectieux. Cette hypothèse a été émise par Metchnikoff, pasteurien et prix Nobel de médecine, au début du vingtième siècle. Il attribuait le mérite de l'exceptionnelle longévité des Bulgares aux yaourts et laits fermentés. De nombreuses études sur l'intérêt des probiotiques concernant aussi bien la

sécurité alimentaire que l'apport alimentaire ont été publiées à partir de 1990. L'intérêt suscité chez les consommateurs nécessite pour le professionnel de santé qu'est le pharmacien, une connaissance précise de l'utilité et des risques de ces additifs alimentaires.

Aussi, dans une première partie de ce travail bibliographique, nous étayerons les résultats scientifiques obtenus avec l'usage des pré et probiotiques, à la lumière des connaissances acquises sur le développement du système immunitaire de la muqueuse intestinale. Nous définirons les caractéristiques des produits actuellement proposés par l'industrie agroalimentaire et pharmaceutique et discuterons de leurs intérêts et de leurs risques, ainsi que des évolutions futures de ces préparations. Puis dans une dernière partie, nous insisterons particulièrement sur les conseils diététiques à l'officine.

# **1 Système digestif et défenses naturelles**

## **1.1 Données générales concernant l'appareil digestif**

Une alimentation appropriée et une assimilation correcte des nutriments sont indispensables à une bonne santé. Sans une bonne absorption, même l'alimentation la plus équilibrée génère des déficiences dans le développement de l'organisme.

Le tube digestif possède deux fonctions essentielles : D'une part, absorber les nutriments, d'autre part, constituer une barrière physique, microbiologique et immunologique sélective vis à vis d'agents potentiellement néfastes pour l'organisme.

L'intestin grêle contient peu de bactéries. Il est le siège essentiel de la digestion enzymatique des aliments et de l'absorption des nutriments. Ces activités sont quantitativement considérables étant donné la très grande surface d'échange de l'intestin (plus de 200 m<sup>2</sup>), assurée grâce aux villosités et microvillosités.

Le côlon est l'hôte de nombreuses espèces de bactéries commensales. Ces dernières ont essentiellement pour rôle de métaboliser des substrats non digérés dans l'intestin grêle. Cette dégradation conduit à la production d'acides gras à chaîne courte, substrats des cellules épithéliales du côlon et des bactéries saprophytes non pathogènes.

De nombreuses espèces de bactéries ont évolué et se sont adaptées pour vivre et se développer en commensales dans l'intestin humain. L'intestin d'un individu contient 300 à 500 espèces bactériennes différentes (Simon, 1984) et le nombre de cellules bactériennes dans la lumière intestinale est 10 fois supérieur au nombre de cellules eucaryotes du corps humain (Bergmark, 1998) . La plupart ont un rôle extrêmement bénéfique dans le côlon. Certaines ont un rôle

potentiellement pathogène comme *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, mais leur multiplication est contrôlée et leur petit nombre ne leur permet pas d'exprimer leur pouvoir pathogène. Leur développement dans les conditions normales d'équilibre de la flore intestinale est limité par la compétition avec les autres bactéries saprophytes. De tout un ensemble de conditions physiologiques résulte un équilibre particulier de la microflore intestinale.

## **1.2 Composition et développement de la microflore**

La colonisation de l'appareil gastro-intestinal des nouveaux-nés commence immédiatement après la naissance et se produit dans les quelques jours suivant la naissance (Guarner, 2003). Le mode d'accouchement (voie naturelle ou césarienne), la nature du régime alimentaire (sein ou lait maternisé) pourraient affecter le modèle de colonisation (Gronlund, 1999). D'autres facteurs environnementaux ont également un rôle important puisque des différences notables existent entre des enfants en bas âge nés dans les pays développés et ceux nés dans les pays en voie de développement (Simhon, 1982). Les bactéries pionnières peuvent moduler l'expression des gènes des cellules épithéliales de l'hôte, créant de ce fait un habitat favorable pour elles-mêmes et peuvent empêcher la croissance d'autres bactéries introduites plus tard dans l'écosystème (Ducluzeau, 1993). La colonisation initiale est donc très déterminante dans la composition finale de la microflore permanente des adultes.

L'estomac contient seulement quelques espèces de bactéries adhérant à l'épithélium et des germes en transit. La pénurie de bactéries dans la région supérieure s'explique par l'acidité du milieu, qui tue la plupart des

microorganismes ingérés et par l'activité motrice intestinale, limitant la colonisation stable de l'épithélium gastrique (Guarner, 2003).

En revanche, l'intestin grêle et le gros intestin contiennent un écosystème microbien complexe et dynamique avec de fortes concentrations de bactéries vivantes : jusqu'à  $10^{11}$  ou  $10^{12}$  CFU /g (Simon, 1984).

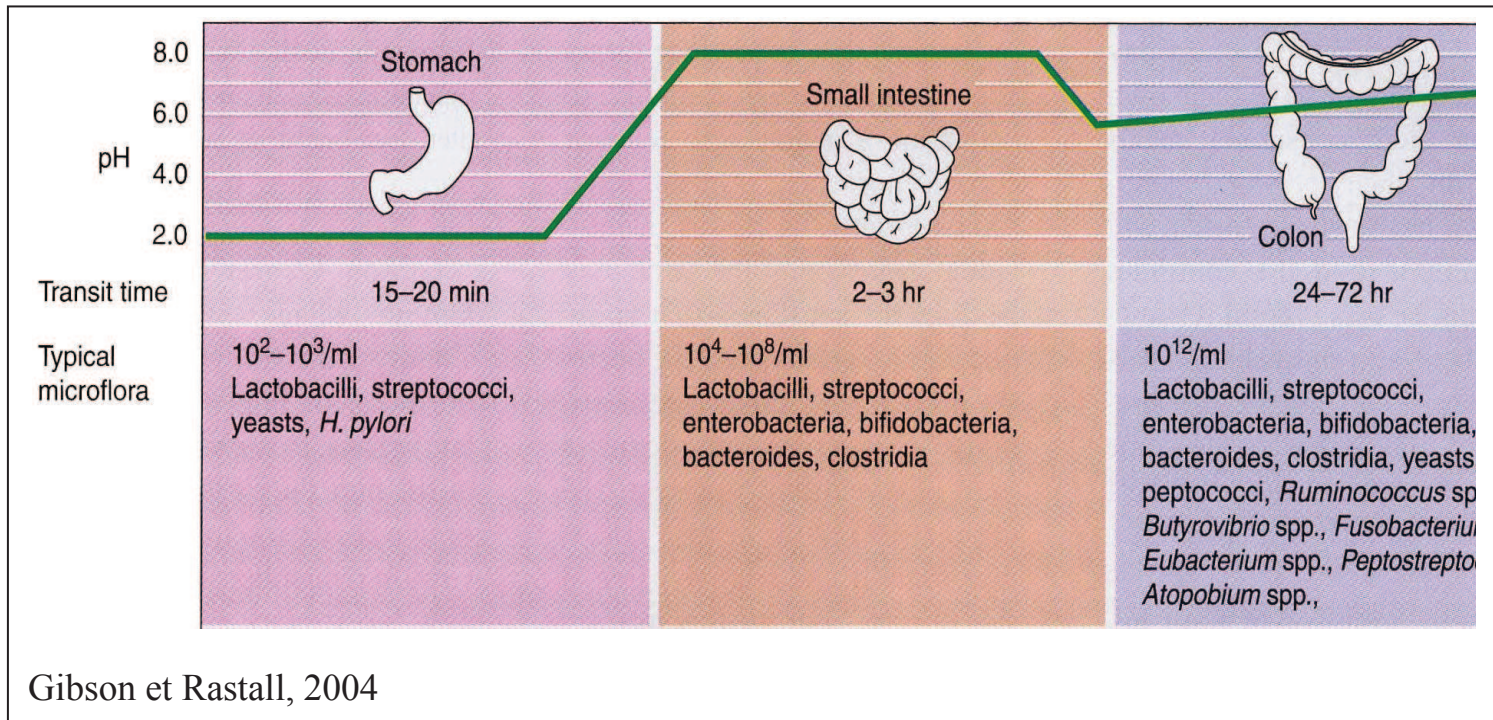


Figure 1 : Composition bactérienne quantitative et qualitative en fonction de la région du tube digestif.

Les bactéries anaérobies sont 100 à 1000 fois plus nombreuses que les bactéries aérobies (Simon et Gorbach, 1984). Les genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* et *Ruminococcus* sont prédominants chez l'être humain. Les bifidobactéries, bactéries anaérobies gram +, sont les microorganismes les plus nombreux. Les aérobies et les anaérobies facultatifs comme *Echerichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Lactobacillus*, *Proteus* sont parmi les genres subdominants. La

localisation prédominante dans le tube digestif de chaque espèce bactérienne est précisée à la figure 1.

De plus, il existe des variations individuelles liées à l'implantation des divers écosystèmes. Chez chaque individu, plusieurs centaines d'espèces, appartenant à ces divers genres, constituent une combinaison spécifique de l'espèce prédominante, avec des caractéristiques distinctes en fonction de chacun des individus. La composition de la microflore peut aussi varier selon certaines circonstances (diarrhée, traitement antibiotique, intoxication alimentaire, modification du régime alimentaire) au cours de la vie d'un sujet. Cependant, après rééquilibrage, la composition de la microflore pour un individu demeure sensiblement constante.

### **1.3 Principales fonctions de la microflore intestinale**

La microflore intestinale joue un rôle multiple et complexe, aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le développement des défenses immunitaires de la muqueuse intestinale.

#### **1.3.1 Fonctions métaboliques**

Ces agents microbiologiques interviennent à tous les stades du métabolisme des aliments.

##### **1.3.1.1 Métabolisme des glucides**

Les glucides sont métabolisés d'une part par des enzymes digestives et d'autre part par des microorganismes. La fermentation des hydrates de carbone dans l'intestin est une source importante d'énergie. Les hydrates de carbone, non digestibles par des enzymes intestinales, incluent de grands polysaccharides (cellulose, hémicellulose, lignine, pectine et gommes), quelques

oligosaccharides (fructooligosaccharides, inuline, galactosaccharides et lactulose), des sucres inabsorbables et des alcools. Le produit final du métabolisme est la génération d'acides gras à courte chaîne et d'oses.

Les hydrates de carbone non digestibles par des enzymes digestives, en particulier les oligosaccharides, sont appelés **prébiotiques**. Ils servent de nutriments à des bactéries saprophytes bénéfiques, en particulier des bifidobactéries et des lactobacilles et favorisent ainsi leur développement et contribuent à limiter l'implantation de germes plus nocifs.

#### 1.3.1.2 Métabolisme des lipides

La flore intestinale exerce une action indirecte en modifiant le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires. Les lipides servent de substrat aux lactobacilles et aux bifidobactéries, d'où la production d'acides gras à chaînes courtes, et notamment de propionate. Le propionate agirait alors de la même façon que les résines chélatrices de sels biliaires, en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. Le cycle entéro-hépatique des acides biliaires est alors inhibé et leur élimination fécale augmentée. De plus, le cholestérol absorbé est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et le taux sanguin de cholestérol diminue (Gibson, 2004).

#### 1.3.1.3 Métabolisme des protéines

Le métabolisme anaérobie des peptides et des protéines par la microflore microbienne produit des acides gras à courte chaîne, mais aussi en même temps une série de substances potentiellement toxiques incluant l'ammoniac, des amines, des phénols, des thiols et des indols (Smith, 1996). Les protéines disponibles incluent l'élastine et le collagène d'origine alimentaire, les

enzymes pancréatiques, les cellules épithéliales dégénérées et les bactéries lysées.

#### 1.3.1.4 Métabolisme minéral et vitaminique

Les microorganismes du côlon jouent aussi un rôle dans la synthèse des vitamines (Hill, 1997) et dans l'absorption du calcium, du magnésium et du fer (Guarner, 2003). En effet, certaines bactéries ont la capacité de synthétiser des vitamines, dont la vitamine K, la vitamine B 12, l'acide folique (B9), la biotine (B8), la riboflavine (B2) et l'acide pantothénique (B5).

L'absorption des ions dans le cæcum est améliorée par la fermentation des hydrates de carbone et la production d'acides gras à chaîne courte, particulièrement l'acétate, le propionate et le butyrate. Tous ces acides gras ont des fonctions importantes dans la physiologie de l'hôte. Le butyrate est presque entièrement consommé par l'épithélium du côlon et c'est une source majeure d'énergie pour les colonocytes (Cummings, 1987). Acétate et propionate passent dans le sang de la circulation porte et sont éventuellement métabolisés par le foie (propionate) ou par les tissus périphériques en particulier le muscle en ce qui concerne l'acétate (Cummings, 1987). Acétate et propionate pourraient avoir un rôle de modulateurs du métabolisme du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline (Brighenti, 1995).

Le rôle bénéfique des bactéries intestinales sur le développement des cellules de la muqueuse a été évoqué précédemment, par leur activité métabolique propre avec production de vitamines et de certains nutriments. Nous insistons maintenant plus précisément sur le rôle trophique de certaines de ces substances sur les cellules de l'intestin.

### 1.3.2 Fonctions trophiques : croissance et différenciation des cellules épithéliales

Il est possible que le rôle le plus important des acides gras à chaîne courte sur la physiologie du côlon soit leurs effets trophiques sur l'épithélium intestinal. Le taux de renouvellement des cellules des cryptes de l'intestin est réduit dans le côlon des rats qui se sont multipliés dans un environnement stérile et leurs cryptes contiennent moins de cellules que celles des rats colonisés par la microflore normale de ces animaux, suggérant que les bactéries intraluminales interviennent pour favoriser la prolifération des cellules dans le côlon (Alam, 1994). La différenciation des cellules épithéliales est considérablement affectée par l'interaction avec les microorganismes résidents (Hooper, 2001). Acétate, propionate et butyrate stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales dans l'intestin grêle et le côlon (Frankel, 1994). Cependant, le butyrate inhibe la prolifération cellulaire anarchique et stimule la différenciation cellulaire dans les lignées des cellules épithéliales d'origine néoplasique *in vitro*. Ainsi, le butyrate favorise la transformation de cellules néoplasiques en phénotypes non néoplasiques. Un rôle inhibiteur des acides gras à chaîne courte dans le développement d'états pathologiques, comme les ulcères chroniques et le cancer du côlon, est fortement suspecté.

### 1.3.3 L'effet barrière

Le rôle protecteur de la microflore s'exerce par différents effets, directs ou indirects.

### 1.3.3.1 L'effet barrière dû à la microflore intestinale

La microflore et les cellules épithéliales intestinales de l'hôte entretiennent une relation symbiotique dont la conséquence est un effet de barrière protectrice efficace. La microflore résidente évite la colonisation de l'intestin par les bactéries potentiellement pathogènes et protège l'hôte de substances environnementales qui pourraient être nocives lors de leur présence dans le tube digestif.

Il a été montré que la microflore intestinale assure une protection vis-à-vis d'un grand nombre d'agents entéropathogènes, *Clostridia*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas*, et limite la multiplication de levures saprophytes comme *Candida albicans*. Cette protection est exercée par interférence bactérienne (Salminen, 1995).

La microflore commensale s'oppose aussi aux effets nocifs des bactéries pathogènes. En effet, le pH légèrement acide, résultant du processus de fermentation des bactéries lactiques et de la production d'acides gras courts, inhibe le développement des germes potentiellement pathogènes dans le tube digestif. En revanche, de nombreuses espèces de bactéries aérobies et anaérobies sont capables de produire des substances nocives pour l'organisme comme l'ammoniac, des amines, des thiols, des phénols et des indols. Ces produits peuvent être localement à l'origine de lésions intestinales (Mitsuoka, 1992). Ceci explique l'importance d'entretenir la flore intestinale commensale en favorisant sa croissance afin d'assurer un rôle protecteur efficace pour limiter ces effets.

### 1.3.3.2 L'effet barrière grâce au mucus intestinal

L'épithélium intestinal est composé de différentes populations cellulaires ( entérocytes, colonocytes, cellules mucipares et cellules de Paneth),

qui évitent le passage dans l'organisme d'agents toxiques (microbiens ou alimentaires). Les cellules épithéliales de l'intestin disposent de différents mécanismes de défense élaborés associant la production de mucus, la perméabilité cellulaire et l'inhibition de la prolifération microbienne par des peptides antimicrobiens.

#### 1.3.3.2.1 La couche de mucus

La surface de l'épithélium intestinal est recouverte d'une couche visqueuse et élastique, principalement composée de mucines et de composés glycoconjugués intestinaux sécrétés par les cellules mucipares, qui constitue le mucus. La couche de mucus offre une protection contre les bactéries pathogènes en créant une barrière physico-chimique (Dai, 2000). Elle protège ainsi l'épithélium intestinal contre des produits potentiellement nocifs pour l'organisme, contenus dans le tube digestif, comme les acides biliaires.

Compte tenu de leur localisation à la surface de la cellule épithéliale, les mucines et la partie glycanique de certains glycoconjugués offrent un grand nombre de sites de fixation pour les bactéries et les toxines.

Paradoxalement, bien que l'adhésion aux mucines et aux glycoconjugués spécifiques contenus dans le mucus soit en mesure de protéger l'hôte en empêchant certains microorganismes de se fixer à la muqueuse sous-jacente, elle peut aussi faciliter le développement d'une infection en offrant aux agents pathogènes la possibilité de se multiplier localement et de coloniser la muqueuse intestinale (Karlsson, 1998).

#### 1.3.3.2.2 La perméabilité cellulaire

L'une des fonctions majeures de l'épithélium intestinal est de réguler les échanges entre la lumière intestinale et la muqueuse digestive. Les jonctions

intercellulaires forment un véritable ciment qui renforce les défenses au niveau de l'épithélium intestinal. Dans certaines situations, ces jonctions intercellulaires sont détruites par des agents pathogènes provoquant ainsi l'entrée du contenu intestinal à l'intérieur de la muqueuse digestive.

#### 1.3.3.2.3 Les peptides antimicrobiens

L'épithélium intestinal produit des substances antimicrobiennes, essentielles à la protection de la muqueuse. Parmi ces substances, deux structures protéiques remarquables sont excrétées par les cellules intestinales : les protéines résistantes aux protéases ou peptides en feuille de trèfle et les peptides antibactériens.

Les peptides en feuille de trèfle sont sécrétés par les cellules mucipares dans l'ensemble du tube digestif et leur expression est induite si nécessaire. Ces peptides protègent l'épithélium intestinal contre divers agents, dont les toxines bactériennes, les produits chimiques et les médicaments. Les peptides en feuille de trèfle jouent également un rôle clé dans le processus de réparation après la survenue d'une lésion de l'épithélium intestinal.

Parmi les nombreux peptides antibactériens se trouvent les défensines. Les cellules de Paneth, situées dans les cryptes intestinales, contiennent des granules remplis de défensines qui peuvent à tout moment être excrétées, afin de prévenir la prolifération des agents pathogènes (Ganz, 2000).

#### 1.3.3.3 L'immunité gastro-intestinale

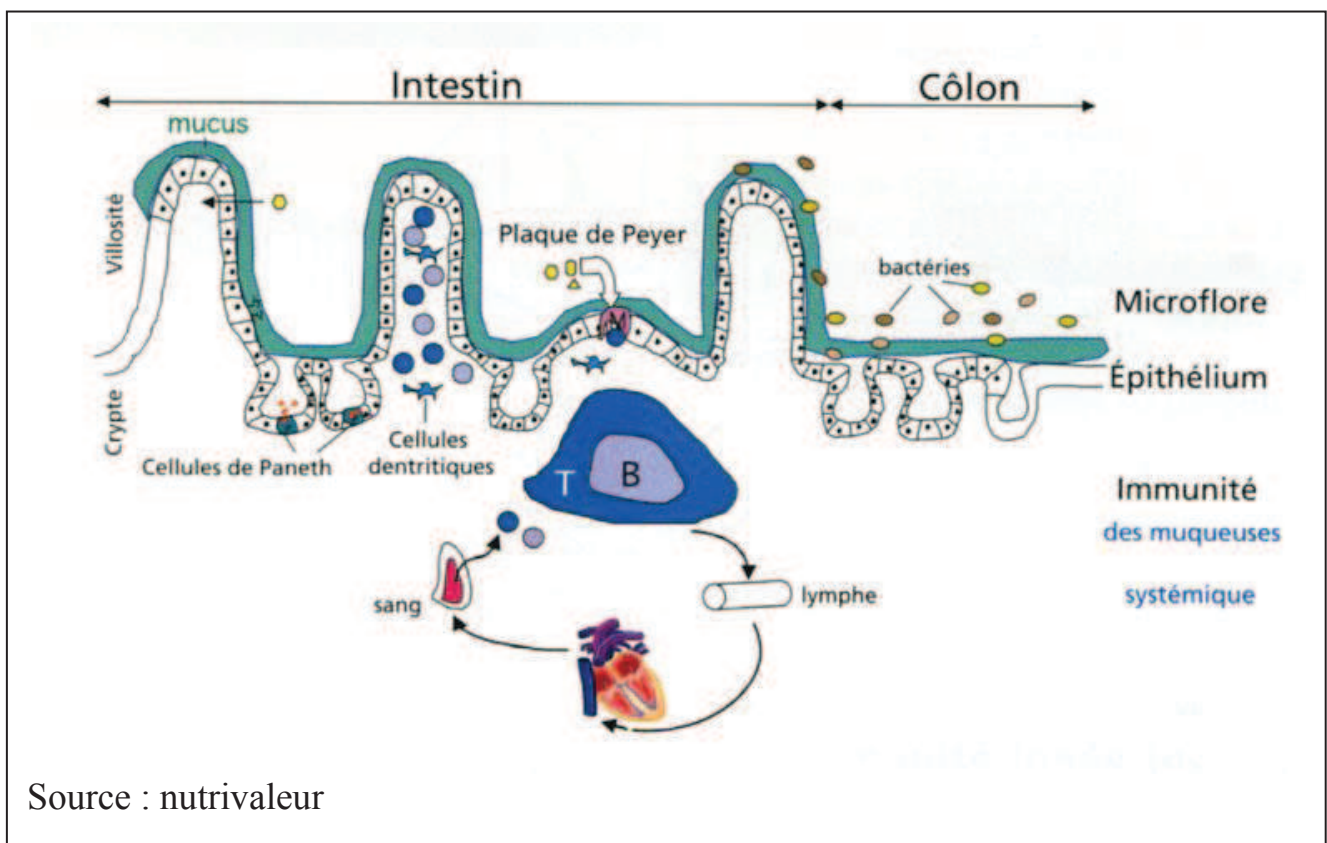
L'intestin est un organe très impliqué dans la défense de l'organisme. Il possède son propre système immunitaire appelé GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Celui-ci est en relation avec l'ensemble du réseau lymphatique et les autres systèmes immunitaires, en particulier le système immunitaire associé aux muqueuses.

Le GALT est composé de millions de cellules immunitaires : macrophages, lymphocytes T, lymphocytes B et il est le siège d'une importante production d'immunoglobulines de type A (Ig A).

Les antigènes identifiés au niveau de la muqueuse intestinale sont transportés par les cellules M vers les plaques de Peyer, groupes de follicules lymphoïdes situés dans l'iléon, pour être présentés aux cellules immunitaires, macrophages et cellules dendritiques, puis aux lymphocytes T qu'ils vont stimuler. Les lymphocytes B seront ensuite activés par une sous-population de lymphocytes T, les lymphocytes T helper.

Les lymphocytes T et B activés migrent, *via* le réseau lymphatique, vers le canal thoracique, les ganglions lymphatiques, la circulation générale et les autres muqueuses. C'est une phase de maturation pour ces cellules qui deviennent, au cours de ce voyage, des cellules effectrices.

Les lymphocytes T et B activés et matures retournent ensuite sur leur site d'origine au niveau de la lamina propria. Les lymphocytes B transformés en plasmocytes B produisent des Ig A spécifiques ou Ig A sécrétoires en grande quantité au niveau de la lamina propria. Ces Ig A neutralisent les agents pathogènes (virus, bactéries, ou toxines), tandis que les lymphocytes T activés exercent directement leur effet cytotoxique sur les microorganismes pathogènes à éliminer.



Source : nutrivaleur

Figure 2 : Les défenses naturelles de l'intestin (lymphocytes B et T, plaques de Payer, cellules de Paneth).

Il est suggéré qu'une action stimulante sur le GALT pourrait agir sur le système immunitaire associé aux muqueuses (MALT) et donc avoir un impact sur les autres muqueuses de l'organisme, respiratoires et urogénitales en particulier. La diversité et la richesse de la microflore assurent un développement efficace des défenses au niveau intestinal et renforcent la spécificité des défenses immunes vis-à-vis d'un grand nombre de pathogènes (*Clostridium*, *E. coli*, *Giardia duodenalis*, bactéries...)

Ainsi, la flore intestinale joue un rôle très important en optimisant les fonctions du système immunitaire, permettant de ce fait le maintien de l'homéostasie du milieu intestinal profitable à la fois à la flore intestinale et à l'hôte qui l'héberge (Moreau, 2001). La microflore contribue alors à assurer un

équilibre dans le développement harmonieux de l'individu et est un élément nécessaire à notre santé et à notre bien-être.

## **2 Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques : définitions**

D'une part, les apports nutritifs pour favoriser la croissance des bactéries commensales et d'autre part, l'ajout directement dans les aliments de grandes quantités de bactéries anaérobies, sont à l'origine des notions respectives de pré et de probiotiques.

### **2.1 Les prébiotiques**

Le terme de prébiotique a été récemment introduit par Gibson et Roberfroid en 1995 (Gibson, 1995). Il désigne un ingrédient alimentaire non digestible par l'hôte mais stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité de certaines bactéries du côlon comme par exemple les bifidobactéries.

Pour qu'un ingrédient alimentaire soit classé comme prébiotique, il doit :

1. ni être hydrolysé, ni être absorbé dans la partie haute du tube digestif
2. être un substrat sélectif d'une ou plusieurs bactéries bénéfiques, commensales du côlon, dont la croissance est alors stimulée et / ou le métabolisme activé
3. en conséquence, induire une composition plus saine de la flore colique

Les prébiotiques peuvent être des sucres non digestibles, des peptides ou des protéines et même des lipides qui, en raison de leur structure ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle.

Actuellement, le plus important des polysaccharides naturels, autre que l'amidon, est l'inuline, qui se trouve dans les racines de chicorée, les artichauts, les asperges, les topinambours, les oignons, l'ail, le poireau, la banane...C'est un fruto-saccharide naturel. La liaison  $\beta$  1-2 qui unit les radicaux fructosyl entre eux n'est pas hydrolysable par les enzymes digestives de l'homme. Elle l'est, au contraire, par l'enzyme  $\beta$  fructosidase des bifidobactéries (Dacosta, 2001).

## **2.2 Les probiotiques**

Un probiotique est un microorganisme vivant qui, lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, exerce un effet positif sur la santé. Les probiotiques sont principalement des bactéries et des levures présentes ou réintroduites dans la flore intestinale résidente. Les microorganismes les plus utilisés sont les bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Bifidobacterium* mais également aux genres *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus* et *Escherichia*. Des levures comme *Saccharomyces boulardii* sont également des probiotiques.

Cependant, cette définition ignore l'action des bactéries mortes. Or celles-ci peuvent continuer à exercer un rôle bénéfique en raison de :

1. substances produites antérieurement par elles dans les aliments ingérés : enzymes demeurées actives, acide lactique, acide acétique, peroxyde d'hydrogène, bactériocines (protéines sécrétées par des bactéries et ayant un pouvoir antimicrobien plus ou moins spécifique), autres métabolites comme les peptides immunomodulateurs
2. leur adhérence à la membrane des cellules intestinales
3. la stimulation du système immunitaire par des bactéries mortes ou par des fragments de leur paroi.

## **2.3 Les symbiotiques**

Un probiotique peut être associé à un substrat, qui lui est spécifique, appartenant à la classe des prébiotiques. Le mélange ainsi constitué est alors appelé symbiotique : un fructo-oligosaccharide peut être associé de cette manière à une souche de bifidobactéries ou bien du lactitol à un lactobacille (Gibson, 1995).

Ce type de préparation devrait permettre une survie plus longue des bactéries dans le supplément alimentaire, avec en conséquence une date limite d'utilisation plus tardive, un nombre accru de bactéries atteignant le côlon sous forme viable, une stimulation dans le côlon de la croissance et de l'implantation des bactéries exogènes et une activation de leur métabolisme (Bergmark, 1998).

## **3 Les prébiotiques, alliés des probiotiques**

### **3.1 Intérêts des prébiotiques**

Comme nous l'avons vu précédemment, un prébiotique est un ingrédient alimentaire non digestible qui stimule sélectivement la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries du côlon.

Les prébiotiques les plus utilisés actuellement sont les oligosaccharides (Delzenne, 2003) et les gommes.

Les oligosaccharides sont des oligomères d'hexoses. Ce sont des produits alimentaires avec des propriétés nutritionnelles intéressantes. Ils peuvent être naturellement présents dans la nourriture, surtout dans les fruits, les légumes ou les céréales, ou produits par biosynthèse à partir de sucres ou de

polysaccharides naturels et additionnés à des produits alimentaires pour leurs caractéristiques organoleptiques ou leurs propriétés nutritionnelles. L'apport alimentaire en oligosaccharides est difficile à estimer mais il est compris entre 3 à 13 grammes par jour, en fonction notamment de l'âge et de la pratique alimentaire. Les oligosaccharides résistent aux réactions enzymatiques se produisant dans l'estomac et la partie supérieure de l'intestin. Ils deviennent ainsi les substrats d'espèces bactériennes intestinales capables d'hydrolyser spécifiquement les oligosaccharides en acides gras à chaînes courtes (acétate, lactate, propionate, butyrate) par fermentation. La production d'acides gras à chaînes courtes dans le côlon est un processus dynamique qui varie avec le type d'oligosaccharides, la durée du traitement, la composition initiale de la flore et du régime alimentaire dans lequel ils sont incorporés.

Les effets sur la microflore intestinale de l'absorption de biscuits contenant des fructo-oligosaccharides (FOS) ont été évalués chez 31 sujets adultes en bonne santé. L'étude s'est déroulée en double aveugle contre placebo. On note que la croissance des *Bifidobacterium* a été significativement augmentée par la consommation de biscuits contenant des FOS, puisqu'on les retrouve en très grande quantité dans les fécès des sujets ayant consommé des biscuits enrichis en prébiotiques (Gibson, 2004).

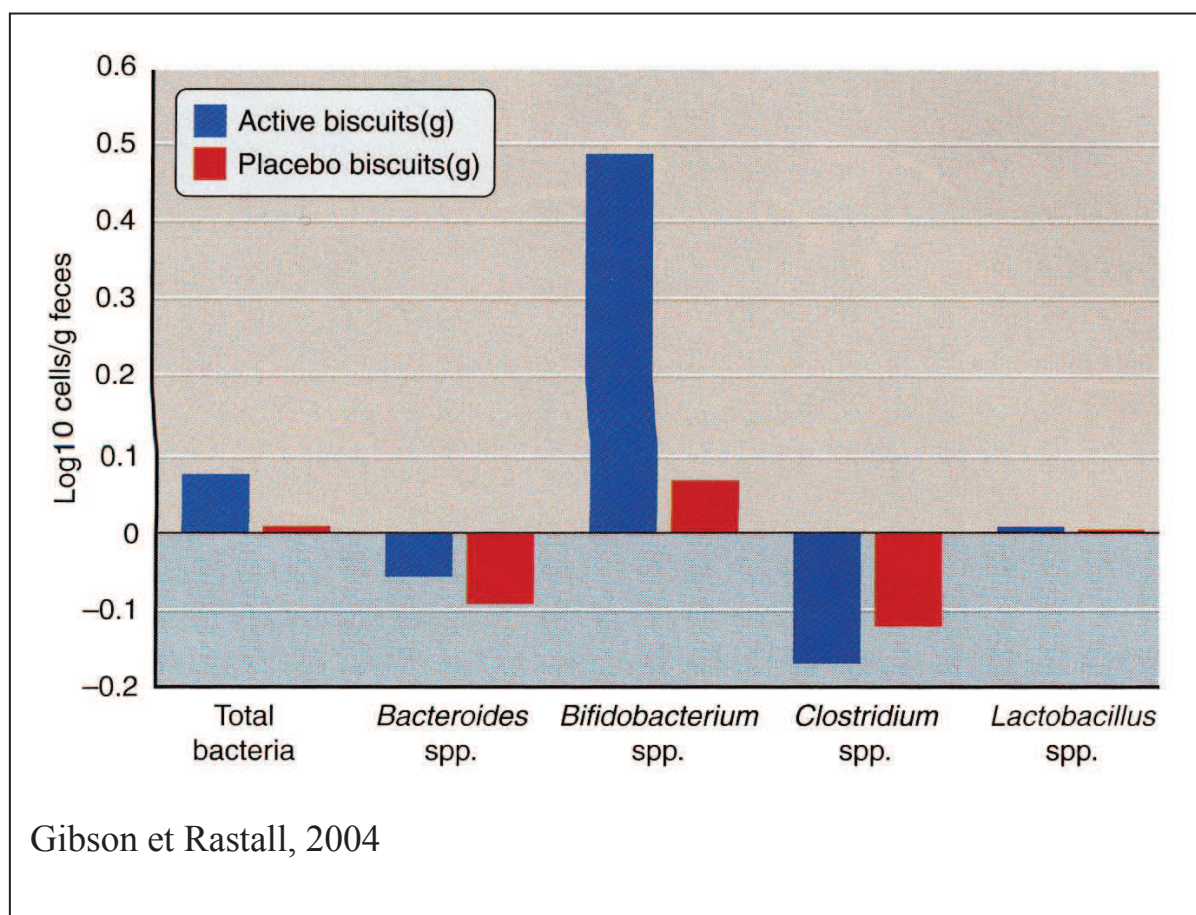


Figure 3 : Les effets de biscuits contenant des prébiotiques sur les bactéries prédominantes de la microflore intestinale ont été mesurés chez 31 adultes sains. L'étude s'est déroulée en double aveugle contre placebo.

La gomme de guar partiellement hydrolysée (PHGG) est aussi utilisée (Slavin, 2003). C'est une fibre alimentaire soluble dans l'eau. Elle est issue d'une plante *Cyamoposis tetragonolobus*, originaire de l'Inde et du Pakistan. Depuis les années 1950, les graines de guar ont été transformées en gomme de guar et sont employées comme additif. Les fibres servent de substrat aux bactéries intestinales anaérobies et génèrent par métabolisation des acides gras à chaînes courtes, qui servent d'énergie aux cellules intestinales. PHGG, comme

les autres fibres alimentaires, permet notamment d'augmenter les concentrations en bifidobactéries dans l'intestin.

L'intérêt principal des prébiotiques est donc de servir de substrat à certaines bactéries du côlon et ainsi favoriser leur croissance et/ou leur activité. Les prébiotiques peuvent aussi empêcher la dégradation de la génistéine (Steer, 2003). La génistéine est l'isoflavone principale contenue dans le soja. Elle empêche *in vitro* la croissance des cellules cancéreuses. La génistéine est dégradée par la microflore de l'intestin humain, entraînant une perte de son action anti-cancéreuse. Des échantillons fécaux ont été prélevés chez des sujets volontaires sains et ont été fermentés *in vitro* en présence d'isoflavones de soja, additionnées ou non de fructo-oligosaccharides (FOS), qui sont des prébiotiques. La dégradation de la génistéine a été respectivement de 22, 24 et 26 % au cours des trois essais, en présence de FOS. En revanche, en l'absence de FOS, la dégradation de la génistéine était de 67, 95 et 93 % au cours des trois essais. L'addition de FOS a donc préservé la génistéine *in vitro*. L'utilisation de FOS a en même temps permis l'augmentation significative de la quantité de bactéries lactiques, notamment des bifidobactéries et des lactobacilles.

Enfin, les prébiotiques présentent un intérêt pour la nutrition des nouveaux-nés et des jeunes enfants, en l'absence ou après l'interruption de l'allaitement maternel. En effet, l'ajout de prébiotiques dans les laits maternisés permet de limiter les désordres gastro-intestinaux (Ghisolfi, 2003). Ils permettent aussi d'augmenter significativement la concentration de bifidobactéries dans les selles ( et probablement aussi dans l'intestin) des enfants prématurés. En effet, chez ces enfants, l'administration prolongée de probiotiques induit une élévation des anticorps IgA et IgM spécifiquement dirigés contre les probiotiques. Cela explique que la présence de germes vivants dans les selles disparaît presque entièrement malgré l'administration continue de probiotiques. L'administration de prébiotiques induit après 28 jours une augmentation significative de la concentration de bifidobactéries dans les selles

(Marini, 2003). Cependant les conséquences de l'utilisation des prébiotiques chez les nourrissons, durant les premiers mois de la vie, aussi bien sur la composition et le développement de la microflore intestinale, que sur les interactions hôte-bactérie et bactérie-bactérie ne sont pas connues. Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour connaître les effets de ces prébiotiques, à long terme, chez les jeunes enfants. En particulier, des comparaisons prébiotiques/placebo sont absolument nécessaires.

### **3.2 Les symbiotiques**

Nous savons maintenant que prébiotiques et probiotiques ont des actions complémentaires et leur association assure les meilleurs résultats possibles. Le développement de symbiotiques (combinaison d'un prébiotique et d'un probiotique) semble donc très prometteur. Dans un modèle murin, Rastall et Maitin (2002) ont investigué la capacité d'une préparation symbiotique, associant *Bifidobacterium breve* et des galacto-oligosaccharides, à récupérer une colonisation intestinale quasi-normale après une salmonellose. Les souris ont été traitées par streptomycine, ce qui a rendu indétectable les taux de bifidobactéries, lactobacilles et entérobactéries dans les selles. Les souris ont été nourries avec une préparation à base de *B. breve* et de galacto-oligosaccharides. La recolonisation du tractus gastro-intestinal lors de l'utilisation du symbiotique a plus importante que lorsque le probiotique était utilisé seul.

## **4 Comment sélectionne-t-on des souches de probiotiques ?**

La principale préoccupation est de sélectionner des bactéries intéressantes ne présentant pas ou peu d'effets délétères, lors de l'apport massif de ces bactéries.

### **4.1 Le probiotique idéal**

Le probiotique idéal devrait présenter l'ensemble des caractéristiques suivantes :

1. Exercer un effet bénéfique sur l'hôte
2. N'être ni pathogène ni toxique
3. Etre capable de résister à l'acidité gastrique et aux sécrétions pancréatiques et biliaires
4. Rester vivant durant sa conservation et son utilisation
5. Maintenir son activité métabolique au sein de l'écosystème intestinal
6. Etre capable d'adhérer à la muqueuse intestinale. Ceci est une condition nécessaire pour une colonisation intestinale au long cours.
7. Se multiplier rapidement
8. Créer un milieu permettant la diminution de la croissance de bactéries potentiellement pathogènes
9. Produire des substances antimicrobiennes
10. Avoir été isolé chez un animal de la même espèce que l'hôte : il existe un postulat qui veut qu'un probiotique isolé chez un animal est moins efficace chez un animal d'une autre espèce. En fait, la plupart des probiotiques étant d'origine inconnue, l'utilisation inter espèce est courante.

→ Les lactobacilles et les bifidobactéries obéissent à un grand nombre de ces conditions. Ces souches sont donc très souvent utilisées dans des suppléments alimentaires ou certains produits laitiers.

## **4.2 Les différentes pathologies améliorées par les probiotiques**

Les déséquilibres de la microflore ou l'introduction et la prolifération d'agents pathogènes génèrent divers symptômes intestinaux. De même, des anomalies du développement du système immunitaire intestinal peuvent être à l'origine de pathologies chroniques. Après un bref rappel de ces troubles, nous exposerons les principaux résultats concernant la correction de ces désordres, par l'utilisation de probiotiques.

### **4.2.1 Les gastro-entérites**

Les gastro-entérites peuvent être d'origine virale, bactérienne ou parasitaire. Si elles sont d'origine virale ou bactérienne, les diarrhées régressent en quelques jours et le traitement repose sur une réhydratation intensive en particulier chez les jeunes enfants.

Diarrhée	Origines les plus fréquentes	Evolution	Caractéristiques
Origine parasitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amibiase</li> <li>- Anguillulose</li> <li>- Tænia</li> <li>- Cryptosporidiose</li> <li>- Giardiose</li> <li>- Cyclosporose</li> </ul>	<p>Il faut rechercher la cause de la diarrhée et la traiter afin d'obtenir une évolution favorable. Seules les cryptosporidioses et la cyclosporose évoluent lentement vers une amélioration en l'absence de traitement (sauf immunodépression sévère).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A envisager après un voyage en pays tropical</li> <li>- En France, penser à la consommation de bœuf mal cuit (Tænia)</li> <li>- Diarrhées chroniques, en général non fébriles, ne régressant pas complètement suite aux mesures diététiques simples habituelles et aux médicaments classiques.</li> </ul>
Origine bactérienne	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Clostridium difficile</i> (patients âgés, immunodéprimés)</li> <li>- Shighelles</li> <li>- Salmonelles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evolution spontanément favorable en 2 à 3 jours. Parfois, la guérison peut nécessiter 8 à 10 jours si l'infection est causée par <i>C. difficile</i> ou par des salmonelles.</li> <li>- Adapter le régime alimentaire, prévenir la déshydratation. Il est possible d'associer un antiseptique intestinal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les diarrhées s'accompagnent de fièvre, nausées, vomissements, douleurs abdominales.</li> <li>- Eviter de stopper brutalement la diarrhée par un anti-diarrhéique (risque d'accumulation de toxines bactériennes dans l'intestin).</li> </ul>
Origine virale	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rotavirus surtout chez les enfants de moins de 5 ans.</li> <li>- Calicivirus</li> </ul>	<p>Evolution spontanément favorable en 2 à 3 jours, même en l'absence de traitement médicamenteux : le respect des règles hygiéno-diététiques peut suffire (riz, pâtes, carottes, pommes réhydratation).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrhées aiguës souvent accompagnées de vomissements et de douleurs abdominales</li> <li>- De la fièvre est parfois associée.</li> </ul>

## 4.2.2 Pathologies inflammatoires du tube digestif

Ce sont des pathologies chroniques évoluant par crises aiguës suivies de périodes de rémission. Leur cause est inconnue. Leur traitement est essentiellement symptomatique et vise à induire une rémission la plus longue possible.

### 4.2.2.1 Recto-colite hémorragique

Une inflammation régulière de la muqueuse colique est classiquement observée. Celle-ci est régulière, continue, sans zones saines. L'inflammation est à point de départ rectal dans 95 % des cas, avec extension régulière mais variable vers le côlon. La surface muqueuse est profondément altérée et ulcérée. La sous-muqueuse est infiltrée de façon diffuse par de nombreux neutrophiles. Des abcès cryptiques sont souvent observés avec infiltration de ces cryptes par les neutrophiles. On note fréquemment des pertes épithéliales avec diminution des cellules productrices de mucus. Les tissus profonds ne sont pas impliqués.

### 4.2.2.2 Maladie de Crohn

L'inflammation s'étend à l'ensemble du tube digestif avec des zones de discontinuité. Dans 50 % des cas, contrairement à la recto-colite hémorragique, le rectum est sain.

Au niveau tissulaire, l'inflammation affecte l'ensemble des structures anatomiques de la paroi intestinale.

Microscopiquement, une caractéristique de la maladie de Crohn est la présence d'un granulome inflammatoire, non observé dans les recto-colites hémorragiques et qui permet un diagnostic différentiel par biopsie coloscopique.

Tableau I : Caractéristiques histopathologiques différentielles entre recto-colite hémorragique et maladie de Crohn :

Caractéristiques	Recto-colite hémorragique	Maladie de Crohn
Cellules mucoproductrices	Déplétées	Normales
Abcès cryptiques	Fréquents	Rares
Infiltrats lymphocytaires	Uniformes	Par zones
Granulomes	Absents	Présents
Sous-muqueuse	+ /- normale	Inflammation
Musculeuse	Epaissie	Normale

#### 4.2.3 Ulcères à *Helicobacter pylori*

*H. pylori* fragilise les muqueuses gastriques et intestinales, les rendant plus sensibles à l'action d'autres facteurs (hyper-acidité, AINS, alcool, tabac). Ainsi, dans l'ulcère gastrique, *H. pylori* colonise dans un premier temps l'antra de l'estomac et provoque dans un deuxième temps une inflammation par un effet cytotoxique direct, ainsi qu'une augmentation de la sécrétion gastrique acide. L'antra passe devant la colonne vertébrale entre la dixième vertèbre dorsale et la première vertèbre lombaire. L'état inflammatoire de la muqueuse évolue vers une gastrite chronique antrale puis progressivement se développe un ulcère gastrique. En revanche, dans l'ulcère duodénal, la colonisation de l'antra de l'estomac par *H. pylori* est responsable d'une stimulation de la sécrétion de gastrine et provoque, par conséquent, une hypersécrétion gastrique, contribuant à l'élévation de la concentration en acide dans la partie bulbair antérieure du duodénum, ce qui provoque l'ulcération de la muqueuse.

La responsabilité d'*H. pylori* dans les récives de la maladie ulcéreuse est quant à elle bien établie. Les traitements antibactériens spécifiques diminuent de manière significative l'incidence des rechutes.

#### 4.2.4 Syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable est caractérisé par des douleurs abdominales diffuses et récurrentes, souvent accompagnées de diarrhées, sans qu'aucune pathologie organique ou microbiologique ne puisse être retrouvée. De nombreux mécanismes sont impliqués : terrain familial, anomalies de la flore bactérienne et probablement une association avec des manifestations allergiques.

### **4.3 Les préparations à base de probiotiques**

Dans le contexte des dysfonctionnements intestinaux, et compte tenu de l'absence dans certains cas de causes bien individualisées, les industriels de l'agroalimentaire ont proposé divers probiotiques, arguant sur leur potentialité à améliorer la digestion et à contribuer à l'équilibre de la microflore intestinale.

#### 4.3.1 Les probiotiques contenus dans BION 3 ®

Bion 3 ® associe de manière exclusive les 3 souches suivantes :

- *Lactobacillus acidophilus* PA 16/8, découverte en 1966
- *Bifidobacterium bifidum* MF 20/5, découverte en 1955
- *Bifidobacterium longum* SP 07/3, découverte en 1970.

Les trois souches de probiotiques sélectionnées pour BION 3 ® sont d'origine humaine. Elles sont donc naturellement adaptées à l'environnement intestinal humain.

Elles possèdent le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) décerné par les autorités sanitaires américaines et sont utilisées depuis de nombreuses années au Japon.

Elles sont dotées d'une résistance naturelle à l'acidité gastrique et aux sels biliaires. Des études *in vitro* et chez l'animal ont démontré que ces souches exerçaient les activités suivantes (Yamamoto, 1986) :

1. Stimulation de la fonction du macrophage
2. Protection contre l'invasion par une souche entéropathogène d'*Escherichia coli*
3. Production d'acide lactique et d'acide acétique
4. Inhibition de la production de substances toxiques et/ou cancérigènes (phénols, indols, ammoniac)
5. Production des vitamines du groupe B

Ces trois souches probiotiques ont l'avantage de présenter des effets combinés tout à fait intéressants :

- Protection tout au long du tube digestif. En effet, *Lactobacillus acidophilus* est actif dans la partie supérieure de l'intestin grêle, alors que les bifidobactéries sont surtout présentes dans la partie basse de l'intestin grêle et le côlon. Ainsi BION 3<sup>®</sup> exerce ses effets probiotiques tout au long du tube digestif.
- Influence positive des lactobacilles sur les bifidobactéries : *Lactobacillus acidophilus* produit des acides organiques et un environnement acide favorable à la croissance des Bifidobactéries, dont l'action sera ainsi optimisée.
- Effets probiotiques synergiques : il a pu être démontré qu'une association de plusieurs bactéries lactiques produisait un effet supérieur à la somme des effets de chaque souche prise isolément.

#### 4.3.2 Actimel ® (Danone) et *Lactobacillus casei* DN-114001

Actimel ® est un lait fermenté probiotique contenant deux souches habituellement présentes dans les yaourts traditionnels, *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, ainsi qu'un probiotique spécifique, issu de la recherche Danone, *Lactobacillus casei* DN-114001, appelé aussi *Lactobacillus casei* DEFENSIS par le groupe Danone. Nous reviendrons (paragraphe 6.3.2.1) sur les dérapages possibles des industriels au sujet de ces produits, étant donné l'absence de réglementation spécifique les concernant.

La souche *Lactobacillus casei* DN-114001 présente dans Actimel ® a été isolée à partir d'un lait fermenté et choisie par les chercheurs de Danone Vitapole pour ses qualités probiotiques, parmi lesquelles la capacité de cette souche à survivre dans le produit. *Lactobacillus casei* DN-114001 est une souche de lactobacilles naturellement présente dans le lait, ainsi que dans l'intestin, où les lactobacilles jouent un rôle important.

Dans Actimel ®, *Lactobacillus casei* DN-114001 est présent à la concentration de  $10^8$  CFU / mL soit  $10^{10}$  CFU / bouteille et ce pendant toute la durée de conservation, dans des conditions normales de stockage à 4 °C. Les souches de *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* sont présentes à des concentrations respectives de  $10^7$  et  $10^8$  CFU / mL.

Le processus de fabrication d'Actimel ® est analogue à celui des yaourts à boire. Il consiste en un mélange de lait fermenté avec *Lactobacillus casei* DN-114001 et d'un lait fermenté sucré, avec les deux souches traditionnelles du yaourt, préparé selon la méthode traditionnelle des yaourts brassés.

#### 4.3.3 BIO de Danone et Bifidobacterium animalis DN-173010

Depuis 1987, Danone commercialise une gamme de produits laitiers sous la marque BIO au bifidus actif (*Bifidobacterium animalis* DN-173010). Cette souche de bifidobactérie a été sélectionnée par le centre de recherche international Danone Vitapole. De nombreux travaux ont été réalisés pour préciser l'implication de BIO et de son ferment spécifique dans la régulation du transit intestinal et ses applications possibles dans le conseil nutritionnel adapté à certains désordres intestinaux.

BIO est un lait fermenté qui associe les deux souches traditionnelles du yaourt avec un ferment spécifique, le *Bifidobacterium animalis* DN-173010. Cet aliment probiotique aurait un effet bénéfique pour la santé chez l'homme. Il possède par ailleurs toutes les qualités nutritionnelles classiques d'un produit laitier (protéines, calcium). Le probiotique est d'origine alimentaire. Il est présent vivant en grandes quantités dans le produit (autour de  $10^8$  bactéries par gramme de produit), et survit jusqu'à la date limite de consommation.

#### 4.3.4 Ultra levure ®

La souche *Saccharomyces boulardii* de la spécialité Ultra levure® a été sélectionnée dans les années 1920 par un biologiste qui avait observé que cette levure était utilisée par les habitants d'Indochine pour traiter les diarrhées.

C'est la même souche qui depuis sert à la fabrication de la spécialité Ultra levure ®.

Une banque de souches a été constituée. Elle permet de fabriquer tous les ans une série de souches de travail, qui permettent la production en quantité de la levure. A chaque étape de la production, du stockage et de la mise en culture, les caractéristiques taxonomiques sont vérifiées, pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de mutation de la souche.

## **5 Intérêts des probiotiques**

La naissance de la notion de probiotiques date du début du vingtième siècle avec l'observation d'Elie Metchnikoff, prix Nobel Russe, qui faisait un parallèle entre la consommation par les Bulgares de produits laitiers fermentés et leur longévité. Les données bibliographiques sont actuellement plus abondantes. Des études précises, indépendantes et parfaitement définies, concernant le rôle des probiotiques sur la santé humaine, montrent l'intérêt de la communauté scientifique et médicale pour ces produits. Nous présenterons ces divers résultats.

### **5.1 Diminution de la diarrhée consécutive à l'utilisation d'antibiotiques**

Approximativement 20 % des patients traités par antibiotiques développent une diarrhée consécutive au traitement, parce que leur flore intestinale est perturbée ou réduite. La modification de la flore intestinale peut causer de la diarrhée, de la déshydratation et un déséquilibre électrolytique. Ainsi, la fermentation dans le côlon peut être réduite (Mercenier, 2003).

Quelques préparations ont été testées pour leur efficacité préventive contre la diarrhée due aux antibiotiques. La meilleure efficacité clinique a été obtenue avec *Saccharomyces boulardii* (1 gramme / L), *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Enterococcus faecium* SF 68 (Marteau, 1998). Les médecins recommandent donc une prévention par probiotiques chez les sujets à hauts risques, comme les sujets âgés, les patients qui reçoivent plusieurs antibiotiques ou encore ceux qui ont déjà présenté des épisodes diarrhéiques suite à un traitement antibiotique.

## **5.2 Traitement des gastro-entérites**

L'utilisation de probiotiques peut avoir un effet préventif ou curatif en diminuant la durée de la diarrhée (Mercenier, 2003).

### **5.2.1 Gastro-entérites à *rotavirus* chez les enfants**

#### **5.2.1.1 Impact des viroses à rotavirus sur la santé publique**

Les rotaviroses sévissent dans le monde entier et sont la cause la plus fréquente de diarrhées graves chez le jeune enfant. Entre 3 et 5 ans pratiquement tous les enfants sont infectés. D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS), la mortalité attribuable, au niveau mondial, aux syndromes diarrhéiques dûs aux rotavirus est de 25 %. Ces agents pathogènes causeraient 6 % des décès d'enfants âgés de moins de 5 ans. La maladie se déclare après une période d'incubation de 1 à 2 jours et se caractérise par l'apparition aiguë de vomissements, de fièvre et de diarrhée aqueuse profuse. Si l'infection est généralement bénigne, les formes graves peuvent entraîner une déshydratation rapidement mortelle en l'absence de mesures hygiéno-diététiques. Ces infections intestinales sont d'incidence et de gravité plus élevées dans les pays en développement où 600 000 décès sont chaque année associés à ce virus. La plupart des cas de diarrhées graves à rotavirus surviennent chez des nourrissons, tandis que dans les pays industrialisés, la majorité des cas graves surviennent après l'âge de 1 an (Thapar, 2004). Cependant, dans les pays industrialisés, les décès dûs à la diarrhée à rotavirus sont extrêmement rares.

Dans les pays industrialisés en zones de climats tempérés, les rotaviroses atteignent un pic pendant la saison d'hiver et les infections mixtes causées par plusieurs sérotypes viraux sont rares. Les rotavirus se transmettent par voie oro-fécale et il suffit d'un inoculum faible pour provoquer une

infection. Les rotavirus peuvent provoquer des infections nosocomiales chez l'enfant, les personnes âgées et les personnes qui s'occupent d'enfants en bas âge et sont associés à la diarrhée des voyageurs.

#### 5.2.1.2 Intérêt des probiotiques dans le traitement des diarrhées à rotavirus chez l'enfant

Le traitement de la diarrhée à rotavirus chez les enfants par *Lactobacillus rhamnosus* permet d'en diminuer la durée et la sévérité (Guandalini, 2000).

Saavedra *et al* (1994) ont démontré aussi que l'administration de probiotiques à des enfants lors d'une hospitalisation réduisait significativement la survenue de diarrhée à rotavirus. Ils ont réalisé une étude en double aveugle, où 55 enfants admis dans une unité de soin de maladies chroniques ont été randomisés et ont reçu soit un lait standard soit ce même lait additionné de *Bifidobacterium bifidum* et de *Streptococcus thermophilus*. Durant cette étude, l'incidence des diarrhées à rotavirus a été de 7 % chez les enfants recevant des probiotiques contre 31 % chez ceux n'en recevant pas. L'effet de cet apport a donc vraiment diminué l'incidence des épisodes diarrhéiques à rotavirus au cours de l'hospitalisation.

#### 5.2.2 Gastro-entérite à *Clostridium difficile* après traitement antibiotique

Les infections à *Clostridium difficile* sont souvent récurrentes chez les patients âgés. L'incidence d'une première rechute chez les patients traités pour une première infection est estimée à 20 %. Une nouvelle récurrence surviendra chez 40 % des patients déjà traités pour une rechute. Dans ce contexte, le probiotique *Saccharomyces boulardii* serait le plus efficace pour éviter une colonisation anormale du tractus digestif par cette bactérie et diminuerait

l'incidence des rechutes (Gorbach, 1987). Ces données doivent cependant être confirmées par des études randomisées sur des échantillons de population plus importants. En effet, il est indispensable de considérer l'effet placebo dans ce contexte.

### **5.3 Intolérance au lactose**

L'intolérance au lactose est extrêmement répandue. Elle serait présente chez 70 % de la population des pays développés, à l'exception des nourrissons, chez qui l'intolérance primaire au lactose n'existe pratiquement pas. L'importance clinique de l'intolérance au lactose est très marquée chez les jeunes enfants. Chez les adultes, les symptômes digestifs sont moins sévères et se manifestent par des flatulences, crampes et douleurs abdominales (Marteau, 1997).

De nombreux travaux ont montré que la lactase sécrétée par certaines bactéries lactiques, notamment celles utilisées dans la fabrication des yaourts, participerait dans l'intestin à la digestion du lactose. Cela concourt à l'excellente digestion du lactose du yaourt chez les sujets déficients en lactase (Marteau, 1990). En pratique clinique, le remplacement du lait par du yaourt conduit à une meilleure absorption et à une meilleure tolérance du lactose chez les sujets présentant une intolérance primaire au lactose ou une intolérance secondaire, comme au cours de diarrhées persistantes (Boudraa, 1990). L'absorption est aussi améliorée par ajout de probiotiques lors de résection intestinale étendue.

De même, l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae* contribue à améliorer la digestion du saccharose chez des enfants déficients en saccharase (Harms, 1987).

## **5.4 Prolifération bactérienne**

La prolifération bactérienne peut être traitée par addition alimentaire de lactobacilles, alors que l'ajout de *Saccharomyces boulardii* s'est avéré inefficace (Vanderhoof, 1998). Cependant, les résultats divergent selon les études. En effet, Gorbach (1987) a montré que *Saccharomyces boulardii* serait le probiotique le plus efficace pour éviter une colonisation anormale du tractus digestif par *Clostridium difficile*. La diarrhée consécutive à l'irradiation de l'abdomen a également été réduite par administration de probiotiques (Salminen, 1988).

## **5.5 Maladies inflammatoires intestinales**

L'étiologie de ces maladies demeure inconnue, bien que des facteurs génétiques, environnementaux et microbiens soient impliqués (Shanahan, 2002). La complexité des différentes maladies implique que les applications potentielles des probiotiques devraient être consécutives aux études intensives réalisées avec soin. En particulier, l'amélioration clinique peut être due à des probiotiques différents. Des sensibilités individuelles ont une part importante, bases de la nutriginétique, concept moderne et original. Aussi, les analyses des résultats devraient prendre en compte plus de paramètres et surtout de plus grands échantillons dans l'évaluation des effets sur les maladies inflammatoires. Certains résultats seront exposés et commentés.

### **5.5.1 Maladie de Crohn et recto-colites hémorragiques**

Des probiotiques ont déjà été utilisés pour contrecarrer des processus inflammatoires, en augmentant la dégradation d'antigènes présents dans

l'intestin, en réduisant la sécrétion de médiateurs inflammatoires, en stabilisant la fonction de barrière de l'intestin.

Par conséquent, le traitement des maladies inflammatoires intestinales par les probiotiques permet de restaurer les propriétés spécifiques de la microflore endogène.

### 5.5.2 Colites

Près de 50 % des patients qui subissent une chirurgie pour une rectocolite hémorragique peuvent développer des colites ultérieures. Cette pathologie inclut de fréquents et de douloureux spasmes intestinaux, des crampes abdominales, des saignements et de la fièvre. La plupart des cas de colite répondent bien au traitement avec des antibiotiques mais l'inflammation se reproduit chez environ deux tiers des patients. La cause exacte des colites est inconnue mais elle a été associée à des niveaux anormalement faibles de bactéries commensales (Ruselen, 1994). Gionchetti *et al* (2000) ont testé les effets des bactéries lactiques chez 20 patients présentant des colites chroniques et ont comparé la fréquence de rechute par rapport à un groupe identique de 20 patients recevant un placebo. Après 9 mois de traitement, 85 % du groupe traité par probiotiques ne présente aucun symptôme, alors que tous les patients recevant un placebo ont rechuté dans les 4 mois. Mais les observations, quels que soient leurs résultats, ne portent que sur un échantillonnage trop réduit et sont susceptibles de contenir de nombreux biais.

## **5.6 Immunomodulation de la réponse immunitaire locale et systémique par les probiotiques**

Les probiotiques permettent de favoriser les mécanismes de défense endogène de l'hôte. En plus des effets des probiotiques sur la défense non immunologique de l'intestin, qui est caractérisée par la stabilisation de la flore microbienne intestinale, il a été prouvé que les bactéries probiotiques augmentent les réactions immunitaires humorales et contribuent à améliorer la qualité de la défense assurée par les cellules de l'épithélium intestinal.

### **5.6.1 Immunomodulation non spécifique**

L'absorption orale de lactobacilles peut augmenter la réponse immunitaire non spécifique de l'hôte aux agents pathogènes et ainsi faciliter leur élimination au niveau de l'intestin (Perdigon, 1998). Plusieurs souches vivantes de bactéries lactiques ont induit *in vitro* la libération de cytokines pro-inflammatoires et de l'interleukine 6 (IL6), reflétant la stimulation de l'immunité non spécifique (Guarner, 2003).

#### **5.6.1.1 Modulation de la phagocytose**

L'absorption orale de *Lactobacillus casei* et de *Lactobacillus bulgaricus* active la production de macrophages (Perdigon, 1998). L'administration de *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus acidophilus* active la phagocytose chez les souris (Perdigon, 1998). La stimulation de la phagocytose est aussi rapportée chez l'homme après ingestion de *Lactobacillus acidophilus* (Schiffrin, 1994). La phagocytose est responsable de l'activation précoce de la réponse inflammatoire avant la production d'anticorps. Les phagocytes libèrent des agents toxiques comme les éléments chimiques intermédiaires de l'oxygène

et les enzymes lytiques dans diverses réactions inflammatoires. L'activité phagocytaire a comme conséquence le recrutement supplémentaire de cellules immunocompétentes et la génération de la réponse inflammatoire. Plus récemment, il a été observé une augmentation de l'activité phagocytaire chez les enfants en bas âge ayant une allergie alimentaire par rapport aux enfants en bas âge non allergiques. Ainsi, la capacité à générer et à libérer des produits fonctionnellement actifs par les phagocytes est augmentée chez les patients ayant une inflammation d'origine allergique (Isolauri, 1997). Les bactéries probiotiques peuvent moduler de façon inverse la phagocytose chez les sujets allergiques ou non allergiques : chez les personnes non allergiques, il y a un effet stimulant la phagocytose, alors que chez les personnes allergiques, la réponse inflammatoire provoquée par la phagocytose a tendance à être diminuée (Isolauri, 2001).

#### 5.6.1.2 Diminution des concentrations fécales d'uréase

En général, l'inflammation intestinale s'accompagne du déséquilibre de la microflore intestinale. La diarrhée à rotavirus est associée à une augmentation des concentrations d'uréase dans les fèces (Isolauri, 1994). L'uréase est un médiateur pro-inflammatoire qui prédispose à la destruction du mucus intestinal par l'ammoniac et potentialise le développement de bactéries produisant de l'uréase. Un changement de la composition bactérienne a ainsi été rapporté chez les patients souffrant d'arthrite rhumatoïde, par rapport à des sujets en bonne santé, impliquant que la microflore intestinale constitue un écosystème qui répond à l'inflammation, même si elle concerne une autre région du corps que l'intestin. En effet, les concentrations fécales d'uréase sont élevées chez les patients présentant de l'arthrite chronique juvénile. Dans de tels états inflammatoires d'étiologie infectieuse ou non infectieuse, la thérapie probiotique normalise la concentration fécale d'uréase. Ainsi, la thérapie probiotique peut

aider à stabiliser l'environnement microbien intestinal et à empêcher de ce fait la génération des médiateurs inflammatoires. Celle-ci est une réponse constante du GALT aux antigènes intraluminaux potentiellement nocifs (Isolauri, 2001).

#### 5.6.1.3 Modulation des médiateurs de l'inflammation

Les cytokines pro-inflammatoires incluant l'interleukine 1 (IL1), le tumor necrosis factor alpha (TNF  $\alpha$ ) et l'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) jouent un rôle pivot et pourtant paradoxal dans l'inflammation.

L'inflammation est induite par un déséquilibre local ou systémique en cytokines (Henderson, 1996). Une bactériothérapie orale avec *Lactobacillus rhamnosus* réduirait des concentrations fécales élevées de TNF  $\alpha$  chez des patients avec des dermatites atopiques ou des allergies au lait de vache (Isolauri, 2001). Paradoxalement, l'ingestion de lactobacilles présents dans des produits laitiers fermentés renforce la production d'IFN  $\gamma$  par les cellules circulantes du sang périphérique (Halpern, 1991). Une augmentation des Ig A réagissant contre des antigènes alimentaires a été montrée après une administration orale de lactobacilles suite à la production d'IFN  $\gamma$  (Schroff, 1995). Par conséquent, l'ingestion de bactéries probiotiques peut stabiliser la barrière immunologique du mucus intestinal en réduisant la production locale de TNF  $\alpha$  et en renforçant la production systémique d'IFN  $\gamma$ . Cependant, la production anormale d'IFN  $\gamma$  peut interférer avec l'induction de la tolérance orale et perturber l'intégrité épithéliale de la barrière intestinale (Isolauri, 2001). Par conséquent, il est intéressant d'observer que des souches spécifiques de bactéries probiotiques peuvent normaliser la production d'IFN  $\gamma$  induite par des antigènes *in vitro* (Perdigon, 1998). Ces données indiquent que les effets immunomodulateurs de bactéries probiotiques peuvent être très différents en fonction du statut immunologique de l'hôte. De plus, les effets sur la modulation de la réponse immunitaire pourraient aussi être dépendants de différentes souches ou

d'espèces de probiotiques (Perdigon, 1998). Ces données soulignent l'extrême complexité des effets potentiels des probiotiques possiblement hôte-dépendant et des diversités des réponses obtenues, ce qui renforce la nécessité d'études de cohortes prenant en compte une multiplicité de facteurs.

## 5.6.2 Effets sur la réponse immunitaire humorale

### 5.6.2.1 Augmentation de la production d'IgA

L'utilisation de probiotiques a pour but de moduler la réponse immunitaire de l'hôte afin de limiter les effets d'antigènes potentiellement délétères. L'ingestion de *Bifidobacterium bifidum* augmente la production des anticorps à l'ovalbumine (Moreau, 1990) et *Bifidobacterium breve* stimule la réponse des IgA en présence de la toxine cholérique chez les souris (Isolauri, 2001). De la même manière, une réaction immunitaire humorale accrue est observée contre les rotavirus, chez des enfants traités par *Lactobacillus rhamnosus* pendant la phase aiguë de la diarrhée à rotavirus (Isolauri, 2001). La concentration moyenne d'IgA, dirigées contre les rotavirus, dans le sérum, était également plus élevée chez les individus ayant reçu *Lactobacillus rhamnosus*. En accord avec ces observations, l'ingestion de lactobacilles chez des rats nourrissons, sensibilisés avec du lait de vache, a augmenté le nombre de cellules sécrétant des anticorps de type IgA dirigés contre la  $\beta$  lactoglobuline (Isolauri, 1993). Chez les enfants en bas âge, l'allergie au lait de vache est associée à l'hypersensibilité retardée aux protéines du lait et à une production défectueuse des IgA locales. Chez les enfants en bas âge avec une allergie prouvée au lait de vache, l'évolution clinique de la dermatite atopique s'améliore significativement lorsque l'enfant suit un régime alimentaire supplémenté en probiotiques (Isolauri, 2001).

### 5.6.2.2 Modification de la structure des antigènes potentiellement délétères

Certaines espèces bactériennes isolées de la flore microbienne gastro-intestinale peuvent libérer des peptides de faibles poids moléculaires qui déclenchent des réactions immunitaires. Des protéases provenant de bactéries probiotiques peuvent dégrader la caséine du lait de vache et produire de ce fait des peptides avec des effets suppressifs sur la prolifération des lymphocytes chez les individus en bonne santé (Sutas, 1996). Pour caractériser l'effet immunomodulateur des probiotiques, Sutas *et al* ont analysé le rôle des caséines dégradées par les enzymes des bactéries probiotiques sur la production de cytokines au niveau du sang périphérique chez les enfants en bas âge avec une allergie au lait de vache. Sans hydrolysatation, la caséine a augmenté la production de l'interleukine 4 (IL4) chez les patients présentant une dermatite atopique, tandis que la caséine hydrolysée par *Lactobacillus rhamnosus* a réduit la production de l'IL 4. Ces résultats indiquent que les probiotiques modifient la structure des antigènes potentiellement délétères et peuvent transformer leur potentiel immunogène.

## 5.7 Eczéma atopique

La modification de la flore intestinale pourrait influencer l'apparition ou la régression de maladies allergiques. Néanmoins, les modèles animaux, bien qu'encourageants, ont montré que tous les probiotiques n'avaient pas une action similaire. Kalliomaki *et al* (2003) ont décrit un effet préventif de l'administration périnatale de *Lactobacillus rhamnosus* sur la survenue d'un eczéma atopique. Cet effet préventif, déjà démontré par les mêmes auteurs à l'âge de deux ans, persiste à quatre ans : 14 enfants sur 53 recevant du

*Lactobacillus rhamnosus* ont développé un eczéma atopique contre 25 sur 54 dans le groupe témoin.

Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, les auteurs relèvent que si une diminution de l'eczéma a été observée après administration de probiotiques, le taux d'atopie (présence d'IgE spécifiques à des allergènes courants) n'est pas modifié, ce qui pose la question du diagnostic de dermatite atopique dans cette étude (Niers *et al*, 2003).

Aucun probiotique ni préparation commercialisée ne se caractérise par un effet systématiquement bénéfique dans la prévention de l'atopie. Les laits hydrolysés présentent un intérêt certain. Mais, ils ne sont que partiellement efficaces. Il existe déjà dans le commerce des laits contenant des probiotiques. Avant de recommander de manière générale, cette nouvelle stratégie de prévention de l'allergie, d'autres études cliniques sont nécessaires. Les auteurs finlandais à l'origine de ces études en conviennent également.

## **5.8 Syndrome du côlon irritable**

Le syndrome du côlon irritable est un désordre gastro-intestinal multifactoriel affectant 15 à 20 % de la population dans les pays industrialisés et 25 à 50 % des patients des services de gastro-entérologie ambulatoire. Ce syndrome n'est pas associé à une maladie organique. Les femmes sont plus sensibles que les hommes. Le syndrome de côlon irritable se rencontre fréquemment après une gastro-entérite ou au cours d'une antibiothérapie et est caractérisé par des douleurs abdominales, de la flatulence, une variation de la consistance des selles (constipation, diarrhée) ou de la dyspepsie. Des causes psychophysiologiques et des perturbations de mobilité ont aussi été mentionnées. Ces derniers symptômes sont souvent liés à une microflore anormale avec un plus grand nombre d'organismes anaérobies facultatifs du

genre *Klebsiella* et des entérocoques associés à une diminution des lactobacilles et des bifidobactéries.

Les probiotiques ont montré une amélioration de la douleur et de la flatulence ou ont limité la constipation (Halpern, 1996). D'autres études ont rapporté des effets bénéfiques limités souvent en raison des niveaux bas de conformité ou parce que tous les paramètres examinés n'étaient pas significatifs (Halpern, 1996). L'utilisation préventive des probiotiques contre le syndrome du côlon irritable a gagné en confiance par rapport au traitement antibiotique curatif (Mercenier, 2003). Plus de recherches pourraient être nécessaires pour identifier les cas exacts où les probiotiques peuvent être utiles et choisir les associations de probiotiques les plus efficaces.

## **5.9 Cancer du côlon**

Le cancer du côlon est la quatrième cause de morbidité et de mortalité due au cancer dans le monde entier. En France, le cancer du côlon est le plus fréquent : chaque année, plus de 36000 nouveaux cas sont diagnostiqués et près de 16000 français en meurent. Les incidences sont élevées en Europe occidentale, dans le nord de l'Amérique et en Australie. Des taux intermédiaires sont observés en Europe orientale et des taux bas en Afrique sub-saharienne.

La prise de probiotiques pourrait diminuer l'incidence de cancer du côlon chez l'homme et quelques mécanismes intervenant dans cet effet ont été suggérés (Hirayama, 2000). Ils incluent :

- Modulation du système immunitaire améliorant la résistance aux produits chimiques, à l'inflammation et à d'autres facteurs.
- Liaison et / ou dégradation des carcinogènes potentiels (activité métabolique intestinale améliorée)

- Modification des activités métaboliques de la microflore intestinale : production de composés anti-tumoraux et anti-mutagènes.
- Changement des conditions physico-chimiques dans le côlon : perméabilité intestinale améliorée, absorption retardée ou non absorption des toxines, renouvellement amélioré des colonocytes.
- Amélioration qualitative et quantitative de la microflore intestinale (moins de bactéries produisant des nitroréductases, des  $\beta$  glucuronidases, des  $\beta$  glucosidases), réduction des producteurs potentiels de carcinogènes et des promoteurs de la cancérisation.

Actuellement, la prise de conscience des risques accrus de développements tumoraux, liés à la malnutrition moderne, devrait favoriser les analyses diététiques et apporter des indications solides et bien construites sur ce rôle potentiellement important des pré et probiotiques.

## **5.10 Diarrhée du voyageur**

Bien que la diarrhée soit un problème très commun pour les voyageurs dans les pays à hauts risques fécaux, l'utilisation prophylactique d'antibiotiques contre la diarrhée n'est pas recommandée dans tous les cas (Mercenier, 2003). Les probiotiques sont considérés comme une alternative au traitement ou un outil de prévention. Dans quatre études réalisées par Hilton (1997), les symptômes cliniques de la diarrhée ont été diminués. Cependant, les causes de diarrhées du voyageur sont nombreuses et font intervenir des agents pathogènes très différents. Ainsi, des études plus systématiques et bien contrôlées sont impérativement nécessaires avant de conseiller les probiotiques comme

traitement préventif dans la diarrhée du voyageur. Il serait même dangereux de se risquer à conseiller, dans ce contexte, ce type de prévention au détriment de techniques simples, mais ayant elles fait leurs preuves (hygiène, désinfection de l'eau, précautions alimentaires...).

### **5.11 Infection à *Helicobacter pylori***

L'infection stomacale à *Helicobacter pylori* est associée aux gastrites, aux ulcères gastriques et duodénaux et probablement au cancer gastrique. Bien que le traitement antibiotique adapté à la bactérie pour lutter contre la gastrite soit tout à fait efficace, l'éradication n'est pas toujours réalisée et la réinfection peut survenir. Plusieurs bactéries lactiques produisent des effets inhibiteurs *in vivo* et *in vitro* sur *Helicobacter pylori* (Felleys, 2001). Cet effet a pu être obtenu avec des bactéries vivantes ou tuées par la chaleur. Cependant, l'éradication n'a jamais été obtenue (Mercenier, 2001). Werdakoon *et al* (2002) ont examiné l'activité de 63 cultures de probiotiques pures ou mixtes, se développant en lait écrémé, sur cinq souches d'*Helicobacter pylori*. Les premiers résultats ont révélé que 25 souches ont une activité anti-*Helicobacter*. Ce sont notamment les espèces *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus lactis*. Plusieurs de ces cultures ont montré un effet synergique fort sur l'inhibition de cet agent pathogène. Les acides produits par les bactéries lactiques sont seulement partiellement responsables de l'action inhibitrice. Bosschaert *et al* (1999) ont montré que *Lactobacillus casei* Shirota était capable d'inhiber *in vitro* la croissance d'*Helicobacter pylori* NCTC 11637 à pH neutre et que cet effet n'est pas lié à la production d'acide lactique. Dans une épreuve clinique, l'activité uréase a été réduite chez les patients traités avec un surnageant de *Lactobacillus johnsonii* associé à de l'oméprazole, ce qui pourrait constituer une explication à

l'inhibition d'*Helicobacter pylori*. En effet, la diminution de l'activité uréase induit une diminution de l'inflammation intestinale, elle-même favorable à un meilleur équilibre de la microflore intestinale et à l'inhibition d'*Helicobacter pylori*.

## **5.12 Infections virales**

L'effet possible des probiotiques sur les infections virales a été lié le plus logiquement à un effet stimulant des agents probiotiques sur le système immunitaire de l'hôte. Concernant les effets immunitaires des probiotiques, plusieurs mécanismes d'action ont été proposés, impliquant les réactions immunitaires non spécifiques (phagocytose par les macrophages) ou l'immunité spécifique (Lymphocytes T4, T8 ou lymphocytes B produisant des anticorps). De nombreuses recherches se sont concentrées sur le GALT et au moins pour les animaux, les bactéries lactiques ont montré des propriétés adjuvantes (Paubert, 1995). Chez l'homme, il a été montré que les bactéries lactiques peuvent stimuler la production d'IFN  $\gamma$  par les cellules circulantes du sang périphérique, augmenter le taux d'IgA dans le sérum et stimuler la capacité phagocytaire des leucocytes (cf. paragraphe 4.6.1.3.). Un second mécanisme de l'action des probiotiques est lié à un effet barrière potentiel contre les pathogènes.

En dépit de ces différentes observations, très peu d'études bien documentées, montrant très nettement un effet antiviral des probiotiques ont été publiées.

L'entérovirus de la poliomyélite a sa première étape de multiplication dans le mucus intestinal. Une récente étude, avec contrôle placebo, en double aveugle, chez des sujets en bonne santé, a montré que les probiotiques induisaient une réponse immunologique et conféraient une protection contre

le poliovirus en augmentant la production d'anticorps neutralisant le virus (de Vrese, 2001).

De récents résultats d'une étude randomisée en double aveugle ont indiqué, qu'à long terme, la consommation de probiotiques pourrait réduire les infections du tractus respiratoire, incluant le rhume (De Vrese, 2001).

### **5.13 Effets sur la concentration de cholestérol**

L'hypercholestérolémie a été reliée à une augmentation du risque de maladie coronarienne, une des premières causes de mortalité aujourd'hui dans les pays développés. L'utilisation des probiotiques pour réduire ce risque semble très attrayante, particulièrement s'ils font partie intégrante de l'alimentation quotidienne normale. Bien que plusieurs chercheurs aient étudié la relation entre la consommation de probiotiques et le cholestérol, un seul article référencé au plan international (Halpern *et al*, 1991) a suggéré que *Lactobacillus acidophilus* pourrait éliminer le cholestérol de la média intestinale *in vitro*, en présence de bile. Cependant, Klaver et Van der Meer (1993) ont prouvé que ceci pourrait être dû à la seule activité des sels biliaires. L'absence de données bibliographiques récentes pourrait inciter à une interprétation très prudente de ces premiers résultats.

Quelques études conduites chez l'homme ont montré une diminution des concentrations de cholestérol dans le sérum lors de la consommation d'une quantité importante de yaourt ou de lait fermenté, soit environ 8 litres par jour (Hepner, 1979), ce qui est difficilement applicable en prévention régulière. Cependant la réduction de cholestérol a été aussi bien observée après consommation de lait sans ajout de probiotiques. Andersson *et al* (1995) ont en effet proposé que l'écoulement de bile soit stimulé par la consommation régulière de lait (un litre par jour). Mais, ces résultats sont controversés. L'effet

initial de la réduction de cholestérol n'a pas été maintenu au cours de 6 semaines lors d'une étude chez l'homme (Mercenier, 2001). De plus, certaines populations non consommatrices de lait, comme les asiatiques, présentent très rarement des taux de cholestérol élevés. Ces populations pourraient néanmoins être protégées par leur régime alimentaire à base de soja. En effet, la méta-analyse regroupant 38 observations par Andersson *et al* en 1995, a montré que les sujets aux plus hauts taux de cholestérol total et de LDL-cholestérol tiraient le plus grand profit des régimes à base de soja.

Seules de rares études, effectuées chez l'animal ou *in vitro*, ont prouvé une réduction significative des taux de cholestérol mais aucune n'a eu lieu *in vivo* chez l'homme. De Smet *et al* (1998) ont entrepris une expérience chez des porcs hypercholestérolémiques et ont montré une réduction significative des taux de cholestérol dans le sérum après administration d'une préparation de *Lactobacillus reuteri*.

Pereira *et al* (2003) ont aussi obtenu une réduction significative des taux de cholestérol *in vitro* en présence de *Lactobacillus fermentum*, de galacto-oligosaccharides et de la 7 alpha-hydroxylase, enzyme qui déconjugue les sels biliaires. Les galacto-oligosaccharides (prébiotiques) servent de substrat à *L. fermentum*, d'où la production d'acides gras à chaînes courtes et notamment de propionate. Le rôle de la 7 alpha-hydroxylase est de déconjuguer les sels biliaires pour libérer les acides biliaires. Le propionate agirait alors de la même façon que les résines chélatrices de sels biliaires, telle la colestyramine, en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. Le cycle entéro-hépatique des acides biliaires est alors inhibé et leur élimination fécale augmentée. De plus, le cholestérol absorbé est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et le taux sanguin diminue.

Ces données préliminaires, le plus souvent mal contrôlées ou effectuées *in vitro*, ne permettent pas encore de cautionner, à ce stade,

l'utilisation de souches probiotiques sélectionnées, comme moyen d'abaisser le taux de cholestérol plasmatique.

#### **5.14 Futurs domaines de recherche concernant les probiotiques**

En Afrique, de récentes études ont montré que des femmes atteintes par une maladie sexuellement transmissible (MST) ont une flore vaginale anormale avec un nombre réduit ou absent de lactobacilles, organismes qui sont habituellement majoritaires, et une surcroissance d'une variété d'autres bactéries aérobies et anaérobies. Cette flore anormale permettrait l'implantation d'agents responsables de MST, alors que la flore normale a tendance à s'opposer à l'implantation de ces agents. Un potentiel domaine de recherche concernerait l'implantation de probiotiques dans la flore vaginale, afin de prévenir l'apparition de MST et en particulier du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Des investigations préliminaires sont en cours dans ce domaine (Schwebke, 2001) .

Puisque les probiotiques sont des bactéries non pathogènes dans la plupart des cas et qu'elles semblent s'implanter, au moins temporairement, dans l'appareil gastro-intestinal de celui qui les consomme, ils pourraient être employés comme véhicules pour transporter des gènes. Une fois le gène intégré au probiotique, le microorganisme pourrait élaborer des composés tels que les vitamines, l'insuline ou la lysine, par exemple. Ces produits pourraient être élaborés lors de la croissance du probiotique puis sécrétés dans le milieu intestinal. Cependant, les barrières scientifiques sont nombreuses pour atteindre cet objectif. Il faut aussi intégrer les réticences et contraintes politiques et sociales liées à l'introduction sur le marché de nourriture génétiquement modifiée. Néanmoins, les progrès scientifiques devraient permettre de fabriquer ces probiotiques modifiés et apporter la preuve de leur totale innocuité, afin de

permettre leur approbation par les professionnels de santé, les responsables politiques et bien sûr les consommateurs. Les enjeux économiques sont très importants.

Même s'il ne s'agit pas de probiotiques, les travaux de la firme allemande Biomonde sont intéressants à souligner. En effet, ces industriels s'apprêtent à lancer un nouveau produit vivant sur le marché. Ce sont des œufs de *Trichuris suis*, vers nématodes (trichocéphales) parasites du porc, pour lutter contre les maladies intestinales inflammatoires. L'efficacité d'un tel traitement reste à démontrer, puisque les patients souffrant d'inflammation intestinale se sentent parfois mieux lorsqu'ils ne prennent aucun traitement et parce que Elliott *et al* (2000) sont les seuls à avoir publié sur ce procédé. Cependant, d'après eux, la cure parasitaire augmenterait les défenses immunitaires de la muqueuse intestinale. Ces larves ne pourraient poursuivre leur développement chez l'homme mais stimuleraient les défenses et amélioreraient les réactions immunitaires lors d'autres infections.

## **6 Risques des probiotiques**

De façon générale, il faut retenir que les risques sur la santé sont faibles. Les effets de l'apport de probiotiques ou de symbiotiques ont cependant été impliqués dans diverses septicémies et le risque principal reste les mutations de souches avec incorporation de gènes, assurant un pouvoir pathogène aux microorganismes.

## **6.1 Risques dûs aux lactobacilles**

Les lactobacilles sont habituellement considérés comme non pathogènes et sont rarement associés aux infections sévères et systémiques, telles l'endocardite, la méningite, les abcès profonds, et la bactériémie. Les septicémies dûes aux lactobacilles ont été observées chez les patients immunodéprimés présentant une neutropénie, une transplantation d'organe, une récente chirurgie abdominale, une tumeur maligne, des pathologies hématologiques malignes, un diabète, une récente thérapie immunosuppressive (Farina, 2001).

Un cas de septicémie à *Lactobacillus casei* sous-espèce *rhamnosus* a cependant été observé chez une patiente non immunodéprimée, présentant une rectocolite hémorragique (Farina, 2001). Chez cette femme de 44 ans, la rectocolite hémorragique a été traitée par de fortes doses de prednisone et de ciclosporine A. Elle a été admise à l'hôpital avec une fièvre modérée (37,7°C) et une diarrhée muco-sanglante. L'hémoculture a permis d'isoler *Lactobacillus casei* sous-espèce *rhamnosus*. Ces bacilles étaient sensibles *in vitro* à plusieurs agents antimicrobiens mais ils étaient résistants aux céphalosporines de première, deuxième et troisième génération et aux glycopeptides.

*Lactobacillus casei* sous-espèce *rhamnosus* peut notamment pénétrer par l'oropharynx, l'appareil génito-urinaire et le tractus gastro-intestinal mais pas par la peau. Cependant, dans la moitié des cas il n'est pas possible de déterminer l'origine de l'infection ( Husni, 1997)

Les pathologies entériques, la chirurgie abdominale ou les procédures endoscopiques sont des états prédisposants fondamentaux, puisque la muqueuse intestinale peut être lésée dans ces différents cas. Les pathologies entériques les plus fréquemment décrites sont les infections du côlon, la pancréatite, les diverticuloses, les abcès abdominaux, la péritonite, les pathologies malignes : cancer de l'estomac, du côlon, rectosigmoïdien, du foie ou du pancréas.

En ce qui concerne les rectocolites hémorragiques, de nombreuses observations suggèrent un rapport étroit entre le début de la maladie et la colonisation du mucus intestinal par les bactéries. Lors de ces rectocolites hémorragiques, le mucus est enflammé et friable, quelquefois ulcéré et hémorragique. La désorganisation de l'architecture physiologique du mucus intestinal pourrait être un facteur prédisposant le passage des lactobacilles dans le sang, puisqu'ils sont commensaux de la flore intestinale. Il est suggéré (Farina, 2001) que les anomalies histologiques de la région entérique, au cours des rectocolites hémorragiques, pourraient permettre le passage de la flore intestinale, y compris des lactobacilles, dans la circulation sanguine.

Les lactobacilles, incluant *Lactobacillus casei*, sont fréquemment intégrés dans l'alimentation lors d'un grand nombre de situations pathologiques et en particulier au cours des rectocolites hémorragiques. Il faut comprendre que cette thérapie diététique peut être potentiellement dangereuse surtout en cas d'immunodéficience et son utilisation doit attirer l'attention des cliniciens sur les risques de septicémie, en particulier en ce qui concerne les patients présentant une rectocolite hémorragique.

## **6.2 Risques dûs à *Saccharomyces cerevisiae* après traitement par *Saccharomyces boulardii* chez des patients immunodéprimés**

L'infection à *S. cerevisiae* suite à un traitement par *S. boulardii* s'explique par le fait que Mc Cullough et al (1998) ont montré que l'espèce *S. cerevisiae* n'était pas séparable de l'espèce *S. boulardii* par RFLP (polymorphisme génétique des fragments de restriction).

*S. boulardii* est utilisée dans le traitement d'une variété de désordres diarrhéiques comme l'infection à rotavirus, la diarrhée associée aux

antibiotiques, la diarrhée associée à *Clostridium difficile* et la diarrhée du voyageur (Pochapin, 2000). L'utilisation de cette levure ne pose habituellement aucun problème et les complications sont rares. Ce probiotique est administré oralement sous forme de capsules contenant *S. boulardii* lyophilisé. Ce traitement est considéré comme sûr.

La première infection à *S. cerevisiae* a été rapportée en 1970 chez un patient avec une prothèse de valve mitrale (Stein, 1970). Depuis, plusieurs cas de complications causés par cette levure ont été rapportés (Bassetti, 1998). *S. cerevisiae* peut en effet causer des infections sévères, avec un spectre clinique large, incluant fièvre inexplicée, endocardite, pneumonie, abcès du foie, péritonite et choc septique. Les patients à risque sont principalement les personnes âgées ou les patients immunodéprimés, le risque est faible pour les sujets immunocompétents. Neuf cas d'infection à *S. cerevisiae* ont été rapportés au plan international, suite à l'administration orale de *S. boulardii* (Riquelme, 2003). La plupart des patients étaient immunodéprimés, à cause d'une infection par le VIH, l'utilisation de corticoïdes ou d'agents immunosuppresseurs, une neutropénie, une transplantation de moelle osseuse ou parce qu'il s'agissait de nouveaux-nés prématurés (Bassetti, 1998).

Les cas d'infections à *S. cerevisiae*, relatifs à l'administration orale de *S. boulardii* ont été traités avec une thérapie antifongique, comme l'amphotéricine B ou le fluconazole. Il n'y a pas eu de décès rapportés dans ces conditions.

*S. boulardii* et les autres probiotiques sont de plus en plus utilisés en pratique clinique courante pour traiter les désordres diarrhéiques. Les complications que l'on vient d'évoquer justifient une attention particulière lorsque l'on traite certaines populations : patients positifs pour le VIH, transplantés, nouveaux-nés prématurés, patients dénutris, malades présentant une immunodéficience.

### **6.3 Perturbation de tests ELISA lors de la recherche d'antigènes aspergillaires**

L'intestin des nouveaux-nés, et en particulier des prématurés est fortement colonisé par *Bifidobacterium sp.* Or, il existe une similitude importante entre un acide lipotéchoïque de *Bifidobacterium sp.* et un épitope (galactomannane) d'*Aspergillus fumigatus*. L'acide lipotéchoïque peut donc se fixer sur l'anticorps monoclonal utilisé dans le test ELISA, pour la détection de galactomannanes aspergillaires, ce qui induit des faux positifs (Mennink-kersten *et al*, 2004). Il serait donc nécessaire de trouver une méthode permettant de détecter ces faux positifs, afin de ne pas administrer au patient un traitement anti-aspergillaire systémique non nécessaire.

### **6.4 Non conformité des probiotiques ou aliments commercialisés enrichis en probiotiques**

Plusieurs équipes dont Hamilton-Miller *et al* (2002), Weese (2002), Szajewska *et al* (2004) ont analysé la qualité et la quantité des probiotiques ou produits les renfermant. Si certains lots ou produits sont conformes à la composition annoncée, 2/5 des produits ne contiennent pas les quantités de probiotiques annoncées ou renferment d'autres souches de probiotiques que celles supposées présentes.

Les produits commercialisés en Europe ont cependant montré des qualités supérieures à ceux commercialisés en Grande-Bretagne (Hamilton-Miller, 2002), où des bactéries potentiellement pathogènes ont été isolées à partir de certains lots.

L'ensemble des résultats souligne la nécessité d'un contrôle de qualité des produits industriels, souvent peu conformes, essentiellement, en France, sur la quantité de microorganismes viables et quelquefois sur la nature des probiotiques ajoutés.

## **7 Les probiotiques à l'officine**

Actuellement, l'engouement des consommateurs des pays développés pour les compléments alimentaires, laisse supposer que prébiotiques et probiotiques proposés chez l'homme ne sont qu'au début de leur développement. Le pharmacien se doit de compléter ses connaissances en diététique et de connaître les intérêts et les limites de ces produits, pour les conseiller à bon escient.

### **7.1 BIOPROTUS 7000**

#### **7.1.1 Composition**

BIOPROTUS 7000 est un produit naturel actif de l'équilibre intestinal par l'association de 7 ferments lactiques naturels, revivifiables par réhydratation, et de fructooligosaccharides (FOS), à chaînes courtes. C'est donc un symbiotique. Les 7 bactéries lactiques sont :

- *Lactobacillus acidophilus*
- *Lactobacillus bulgaricus*
- *Lactobacillus casei*
- *Lactobacillus casei variété rhamnosus*

- *Bifidobacterium bifidum*
- *Bifidobacterium longum*
- *Streptococcus thermophilus*

On trouve au total 7 milliards de germes stabilisés par sachet de 5 grammes.

Ces germes résistent à l'acidité gastrique.

Les FOS à chaînes courtes, extraits de la betterave, sont le substrat nourricier de ces ferments. Ces FOS n'étant pas dégradés dans l'estomac, ils contribuent au bon développement des ferments dans l'intestin. Il y a 4,5 grammes de FOS par sachet soit 37,5 % du besoin journalier en fibres.

### 7.1.2 Les ferments lactiques

Les FOS appartiennent à une catégorie de glucides naturels d'origine végétale. Ils font partie des fibres alimentaires solubles. On les trouve, en quantités variables, dans des fruits et légumes, tels que la banane, la tomate, l'artichaut, l'oignon, l'ail, ainsi que dans des céréales (blé ou l'orge).

Parmi les fibres alimentaires, qui ont pour propriété générale de réguler le transit intestinal, les FOS ont une fonction supplémentaire : stimuler la croissance et l'activité des bifidobactéries du côlon, en leur servant de substrat préférentiel. Cette fonction spécifique est appelée effet bifidogène. Les FOS à chaînes courtes de BIOPROTUS 7000 vont nourrir les bactéries saprophytes de la flore intestinale, telles que les bifidobactéries et les lactobacilles. Au contraire, les bactéries potentiellement pathogènes ne possèdent pas l'équipement enzymatique adapté et ne peuvent donc pas les utiliser.

Nourrir les bifidobactéries permet d'accroître leur nombre et leur activité. Il en résulte une petite acidification ( production d'acide lactique par les ferments lactiques) du cæcum qui va, à son tour, renforcer l'effet de barrière de

la microflore intestinale contre la colonisation et le développement des bactéries pathogènes.

Une microflore intestinale équilibrée et active, associée à une alimentation saine, contribue :

- **A rétablir un transit normal** : En effet, les bactéries lactiques, et plus particulièrement les bifidobactéries, sont des témoins de bonne santé de l'intestin. Leur niveau de population relatif par rapport aux autres espèces est en effet un indicateur de l'équilibre et du fonctionnement de la microflore de la partie inférieure du tube digestif. Les troubles du transit intestinal (constipation, diarrhées, flatulence) sont le plus souvent la conséquence de contaminations microbiennes ou virales ou de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MIVI). Celles-ci modifient l'équilibre entre les différentes populations microbiennes, réduisant notamment les bifidobactéries et les lactobacilles. Toutes les études cliniques ont montré que le rétablissement de l'équilibre de la microflore, par l'apport de bifidobactéries, permet de réduire ou de supprimer ces troubles.

- **A faciliter une bonne assimilation** des nutriments contenus dans l'alimentation.

- **A renforcer la capacité** de la flore bénéfique **à résister aux germes pathogènes**, générés par des infections microbiennes et virales.

Les FOS à chaînes courtes utilisés dans BIOPROTUS 7000 sont obtenus par synthèse enzymatique à partir du saccharose de la betterave. C'est un mélange de courtes chaînes constituées de glucose et de fructose.

Dans le côlon, la fermentation des FOS entraîne la production d'acides gras volatils à très courtes chaînes : acides acétique, propionique et butyrique. Le butyrate est une source majeure d'énergie pour les colonocytes. Acétate et propionate pourraient avoir un rôle de modulateurs du métabolisme du glucose, par une meilleure sensibilité du glucose à l'insuline.

Par ailleurs, l'acidité créée par les acides gras empêche le développement de bactéries pathogènes, telles que *C. perfringens* ou certaines souches de colibacilles.

Les FOS ont été reconnus en 1995 par la législation européenne comme des fibres alimentaires. Obtenus par des procédés enzymatiques et non pas chimiques, ce sont des ingrédients et non des additifs. Ils ne sont donc pas soumis à une dose journalière autorisée. Cependant, comme pour toute fibre alimentaire, une dose maximale journalière est recommandée : pas plus de 30 grammes par jour pour éviter une trop forte accélération du transit dans le côlon et l'apparition de diarrhées .

### 7.1.3 BIOPROTUS 7000 en pratique

BIOPROTUS 7000 est disponible en sachets de 5 grammes, chaque sachet contenant 7 milliards de germes.

A la suite des différentes études , menées tant avant le lancement du produit que depuis lors, il est apparu que BIOPROTUS 7000 a un effet optimum lorsqu'il est pris sous forme d'une cure de 10 jours consécutifs, à raison d'un sachet par jour.

Il faut cependant souligner que l'équilibre de la flore intestinale de chaque individu est une donnée extrêmement spécifique. Elle peut varier en fonction de l'âge, du sexe, des habitudes alimentaires, de l'activité physique ou de l'état psychologique et nerveux. Il en résulte que de nombreux consommateurs adaptent leur consommation ultérieure de BIOPROTUS 7000 en fonction de leurs propres besoins. Cela peut aller d'une consommation quotidienne d'un sachet à un demi sachet ou à une prise espacée dans le temps (tous les 2 à 3 jours). Il est recommandé en cas d'utilisation partielle du sachet de placer celui-ci au réfrigérateur.

Pour permettre une bonne dissolution du sachet dans l'eau, il est impératif d'utiliser une eau à température ambiante et d'éviter une eau trop fraîche.

En l'état actuel des connaissances, aucune contre-indication à la consommation de BIOPROTUS 7000 n'a été mentionnée. BIOPROTUS 7000 convient aux diabétiques. BIOPROTUS 7000 est adapté aux enfants étant donné les risques assez faibles des probiotiques. Cependant, la dose efficace est la dose minimale qui permet de corriger les symptômes digestifs indésirables. Dans certains cas, et en particulier chez l'enfant, des doses plus faibles peuvent être suffisantes. Ainsi, BIOPROTUS 4000 a été proposé. Les ferments sont identiques à ceux de BIOPROTUS 7000 avec 4 milliards de ferments lactiques vivants par gélule associés aux mêmes FOS. La présentation gélule sous blister permet un transport aisé et discret, protège efficacement les probiotiques dans le temps, facilite un meilleur fractionnement des doses selon l'âge et les besoins. Il est conseillé de prendre 1 à 4 gélules par jour dans un verre d'eau ou un verre de jus de fruits, soit en cure de 10 jours soit uniquement en périodes de trouble.

## **7.2 BION 3®**

BION 3 ® contribue à :

- Renforcer les défenses naturelles de l'organisme
- Activer les réactions biologiques
- Entretenir la fonction digestive intestinale

### 7.2.1 BION 3® adultes

Ce complément nutritionnel est destiné aux personnes actives, désireuses de faire face dans les meilleures conditions aux modes de vie

d'aujourd'hui : alimentation déséquilibrée, surmenage, stress, sédentarité, fatigue, sensibilité accrue aux infections, inconfort digestif.

Un comprimé de BION 3® apporte trois souches de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*), 13 vitamines et 7 oligo-éléments, dont certains sont présents à des doses correspondant à 100 % des apports journaliers recommandés (AJR). La composition d'un comprimé est présentée dans le tableau suivant.

	7.2.1.1 BION 3® adultes	% AJR
7.2.1.2 Probiotiques	10 <sup>7</sup> bactéries	
Vitamine A	800 µg	100 %
Vitamine B1	1.4 mg	100 %
Vitamine B2	1.6 mg	100 %
Vitamine B3	18 mg	100 %
Vitamine B5	6 mg	100 %
Vitamine B6	2 mg	100 %
Vitamine B8	150 µg	100 %
Vitamine B9	200 µg	100 %
Vitamine B12	1 µg	100 %
Vitamine C	60 mg	100 %
Vitamine D3	5 µg	100 %
Vitamine E	10 mg	100 %
Vitamine K	30 µg	
Fer	14 mg	100 %
Zinc	15 mg	100 %
Iode	150 µg	100 %
Sélénium	30 µg	
Chrome	25 µg	

Tableau II : Composition d'un comprimé de BION 3® adultes.

La plupart des vitamines et des minéraux sont présents à hauteur de 100 % des apports journaliers recommandés . Cela peut paraître excessif. En effet, la prise de BION 3® intervient en complément de l'alimentation, qui apporte déjà minéraux et vitamines. De plus, certains surdosages en vitamines, notamment en vitamine A, peuvent être préjudiciables pour le patient.

Cependant, les AJR tiennent compte des limites de sécurité afin d'éviter toute carence ou, à l'inverse, tout surdosage.

Toutefois, il semble indispensable de rappeler que le rôle du pharmacien est central dans le conseil de ce type de produits et qu'il doit orienter le consommateur vers le produit le plus adapté. Le pharmacien devra mettre en garde le consommateur sur la nécessité de ne pas multiplier la prise de compléments alimentaires, pour éviter tout risque de surdosage.

BION 3® s'utilise à raison de 1 comprimé par jour.

Il est recommandé une durée d'utilisation de 30 à 60 jours, plusieurs fois au cours de l'année.

Le comprimé BION 3® est à absorber avec un verre d'eau : le comprimé ne doit pas être coupé, ni dissout dans un liquide en raison de sa structure tri-couches.

Ce produit correspond aux apports vitaminiques nécessaires à un adulte. Il ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 15 ans.

L'utilisation de BION 3® au cours de la grossesse et de l'allaitement n'est pas recommandée, en l'absence d'études spécifiques.

BION 3® étant composé de substances présentes à l'état physiologique dans l'organisme, sa consommation n'expose à aucun risque d'effet indésirable ou d'interaction médicamenteuse si la posologie est respectée ( 1 comprimé par jour).

### 7.2.2 BION 3® séniors

Ce concept de BION 3® séniors correspond au produit BION 3® adultes, enrichi en extraits végétaux de :

- Ginseng (20 mg /gélule) : traditionnellement utilisé pour ses propriétés promotrices d'énergie
- Myrtille (1 mg /gélule) : puissant anti-oxydant, riche en anthocyanosides
- Lutéine (100 µg /gélule) : pigment naturel protecteur de la vision.

BION 3® séniors est plus particulièrement destiné aux personnes qui veulent rester actives dans les meilleures conditions de vitalité et de bien-être et lutter contre :

- le vieillissement physiologique : en effet, le système immunitaire, le fonctionnement intestinal, la qualité de la flore intestinale subissent aussi ce processus de vieillissement physiologique.
- une alimentation déséquilibrée : habitudes alimentaires sélectives, diminution de l'appétit
- des troubles du transit
- une baisse de l'entrain

## **7.3 Conseils diététiques à l'officine**

### 7.3.1 BIO, Danone

#### 7.3.1.1 BIO possède un ferment spécifique : *Bifidobacterium animalis* DN 173010

BIO est un lait fermenté qui associe les souches traditionnelles du yoghourt (*Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) avec un ferment spécifique : *Bifidobacterium animalis* DN 173010. Cet aliment probiotique a démontré un effet bénéfique pour la santé chez l'homme (Bouvier, 2001). Il possède par ailleurs toutes les qualités nutritionnelles classiques d'un produit laitier (protéines, calcium). Le *Bifidobacterium* spécifique qu'il contient est d'origine alimentaire et est présent vivant, en grandes quantités, dans le produit (autour de  $10^8$  bactéries par gramme de produit), et ce jusqu'à la date limite de consommation).

#### 7.3.1.2 *B. animalis* DN 173010 survit dans le tube digestif

Plusieurs études ont été réalisées chez un petit nombre de volontaires. Elles montrent que chez l'homme, *B. animalis* DN 173010 survit tout le long de son parcours dans le tractus digestif et est retrouvé vivant dans les selles en quantités importantes.

### 7.3.1.3 Effets du *B. animalis* DN 173010 sur le transit colique

#### 7.3.1.3.1 Chez l'adulte sain

Pour étudier les effets de BIO sur le temps de transit colique chez l'adulte sain, une étude a été réalisée. Il s'agit d'une étude parallèle sur deux groupes, en double aveugle, comparant chez 72 adultes sains, d'âge moyen 30 ans, les effets de la prise quotidienne pendant 11 jours d'un lait fermenté (3\*125 g/ j) contenant *B. animalis* DN 173010 et d'un lait fermenté identique (3\*125 g/j), dont les bactéries ont été tuées par la chaleur.

On mesure le temps de transit colique, total et par segment, au moyen d'un marqueur radio opaque.

La consommation quotidienne de lait fermenté par *B. animalis* DN 173010 réduit significativement le temps de transit colique total de 21% et le temps de transit sigmoïdien de 39 %. Cet effet sur le sigmoïde s'observe surtout chez la femme. L'amélioration du temps de transit colique total est significative chez l'homme ( $p < 0.05$ ) comme chez la femme ( $p < 0.03$ ). L'effet est supérieur avec le lait fermenté avec des bactéries vivantes qu'avec le lait où les ferments sont morts.

#### 7.3.1.3.2 Chez la femme

L'action de BIO sur le temps de transit colique chez la femme a été testée par une étude en double aveugle, randomisée et croisée, comparant l'efficacité de BIO (3\*125 g/j) à une préparation fermentée identique dépourvue de *B. animalis* DN 173010 (3\*125g/j). 36 femmes saines, d'âge moyen 27 ans, sont observées pendant 4 périodes consécutives de 10 jours. La période 1 est une période de pré-test, les périodes 2 et 4 sont des périodes de consommation de BIO ou de lait fermenté dépourvu de *B. animalis* DN-173010. Lors de la période

3, aucune femme ne consomme de lait fermenté contenant *B. animalis*. Cette période sert à déterminer si l'effet de *B. animalis* se prolonge, même lorsqu'il n'est plus consommé.

On mesure :

- Le temps de transit colique total et par segment au moyen d'un marqueur radio
- La sécrétion de sels biliaires
- Le pH et la masse microbienne dans les selles
- La masse fécale

Sur la population totale de l'étude, les temps de transit colique, total et sigmoïde, sont significativement raccourcis avec BIO par rapport au contrôle. Chez les femmes ayant un temps de transit total de plus de 40 heures, les temps de transit, sigmoïdien et total, sont significativement plus courts après consommation de BIO par rapport aux valeurs enregistrées avant sa consommation. Les autres critères analysés (masse fécale, pH, masse bactérienne, acides biliaires) ne sont pas significativement affectés par la consommation des différents produits.

#### 7.3.1.3.3 Chez les personnes âgées

Pour étudier les effets de BIO sur le temps de transit total des personnes âgées, on utilise une étude randomisée réalisée sur 4 groupes.

50 sujets ont un temps de transit stable en dessous de 40 heures et 50 sujets un temps de transit stable égal ou supérieur à 40 heures. Les sujets de chaque groupe, randomisés, reçoivent pendant 2 semaines 2\* 125g ou 3\* 125g de BIO par jour.

Le temps de transit oro-fécal avant et après la consommation de BIO est mesuré en utilisant une technique de marqueur coloré.

Dans les 4 groupes, la réduction du temps de transit est statistiquement significative ( $p < 0.001$ ) : elle est de 10 % dans les groupes au temps de transit court (moins de 40 heures) et de 40 % dans les groupes à temps de transit long (plus de 40 heures). Dans chaque cas, 3 portions de BIO sont plus efficaces que 2 portions de BIO ( $p < 0.05$ )

➔ Chez les adultes, la consommation de BIO raccourcit le temps de transit intestinal, en particulier chez la femme et la personne âgée.

L'effet est obtenu dès la consommation d'un pot de BIO par jour (125g) et il est plus marqué avec des quantités plus élevées : 2 ou 3 pots (effet dose-dépendant).

Le produit est particulièrement efficace chez les sujets ayant un transit ralenti. En revanche, chez ceux ayant un transit normal, il n'y a pas de changement important ni de risque de diarrhées.

Enfin, l'effet est lié à une consommation régulière. Il cesse après quelques semaines, après l'arrêt de la consommation.

### 7.3.2 ACTIMEL, Danone

#### 7.3.2.1 Bienfaits d'ACTIMEL

ACTIMEL est un lait fermenté contenant les 2 souches traditionnellement présentes dans le yaourt, *L. bulgaricus* et *S. thermophilus*, ainsi qu'une autre souche probiotique, n'existant pas habituellement dans les yaourts, *Lactobacillus casei* DN 114001. Cette souche est également appelée, par le groupe Danone, *Lactobacillus casei* DEFENSIS. *L. casei* DEFENSIS est un nom de souche utilisé par Danone comme argument publicitaire percutant, et non pas le nom officiel de cette souche.

Ce manque de clarté est favorable aux industriels de l'agroalimentaire, qui augmentent considérablement leurs ventes en utilisant l'argument santé. Sur

un terrain aussi peu balisé les risques de dérapage sont réels. Mi-septembre 2002, Danone a d'ailleurs dû arrêter la diffusion d'une de ses publicités vantant les mérites d'ACTIMEL, sous la pression de l'association de consommateurs Consommation, Logement et Cadre de Vie (CLCV). En effet, ce spot débute par une voix off qui explique à une maman pourquoi il est bon de donner ce produit tous les jours à son petit Thomas, peu soucieux des risques qui l'entourent. On voit l'enfant faire tomber son gâteau dans un bac à sable puis le porter à sa bouche. Suit une plongée dans l'intestin, où les mauvaises bactéries se heurtent à la paroi protégée par *Lactobacillus casei* DEFENSIS. A la fin du spot, l'enfant apparaît comme nimbé d'une auréole blanche purificatrice, ce qui pouvait donner l'impression qu'ACTIMEL offre une immunité contre toute sorte d'infection, ce qui n'est pas le cas.

Cependant, ce ferment lactique possède des qualités certaines. *L. casei* DEFENSIS survit dans l'environnement acide de l'estomac et de l'intestin grêle et arrive vivant dans le côlon, où il modifie provisoirement la microflore intestinale.

Plusieurs études ont montré que la consommation de *L. casei* DEFENSIS améliore les différents paramètres de défense naturelle du corps :

- Action bénéfique sur la microflore intestinale
- Amélioration de l'effet barrière de l'épithélium intestinal
- Modulation du système immunitaire

Au cours d'études cliniques et pré-cliniques, ACTIMEL a montré des effets bénéfiques sur la réduction de la fréquence, de la sévérité et de la durée des diarrhées chez l'enfant.

Une de ces études a été conduite chez des enfants fréquentant des crèches, afin de déterminer les effets sur les diarrhées aiguës d'une supplémentation avec un lait fermenté avec les 2 souches traditionnelles du yaourt et *L. casei* DEFENSIS. La durée de l'étude a été de 6 mois. Elle a été réalisée auprès de 265 enfants âgés de 3 à 36 mois dans 12 garderies différentes.

Après tirage au sort, les enfants ont été inclus dans l'un des 3 groupes suivants : yaourt (Y), lait caillé (LC) et lait fermenté par *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* et *L. casei* DEFENSIS (YLC).

L'étude, menée au cours des mois d'hiver, alors que les épidémies de gastro-entérites sont courantes chez les enfants en bas âge, a débuté par une période de supplémentation d'un mois (quotidienne ou biquotidienne : 125 ou 250 g), suivie d'une période d'un mois sans supplémentation. Cette alternance de périodes avec et sans supplémentation a duré pendant 6 mois.

Les résultats ont montré que 69 des 265 enfants (26 %) ont présenté au moins un épisode diarrhéique au cours des 3 premiers mois de l'étude. La majorité de ces enfants (84 %) n'ont présenté qu'un seul épisode diarrhéique. L'incidence des diarrhées n'était pas significativement différente entre les groupes YLC, Y et LC.

La durée des épisodes diarrhéiques a été observée chez 62 des 69 enfants atteints et s'est avérée significativement plus courte dans le groupe YLC avec 3.9 jours +/- 2.4, versus 4.8 jours +/- 2.3 dans le groupe Y et 6.9 jours +/- 3.0 dans le groupe LC. La durée des épisodes diarrhéiques dans le groupe YLC a été significativement plus courte que dans le groupe Y (  $p < 0.05$ ). De plus, la normalisation des selles s'est révélée beaucoup plus rapide dans le groupe YLC (1.2 jour +/- 1.0) que dans les groupes Y (2.0 jour +/- 1.6) et LC (2.6 jours +/- 2.4)

➔ La consommation de lait fermenté par *L. casei* DEFENSIS réduit de manière significative la durée des épisodes diarrhéiques chez l'enfant.

### 7.3.2.2 ACTIMEL au quotidien

ACTIMEL peut être consommé à partir de 3 ans dans le cadre d'un régime équilibré .

La consommation régulière d'ACTIMEL peut, par exemple, consister à prendre une petite bouteille d' ACTIMEL chaque matin au petit déjeuner.

Il ne faut pas chauffer le produit afin de ne pas détruire les ferments vivants et consommer avant la date limite de consommation, pour garantir la quantité de ferments vivants.

Le tableau suivant permet de récapituler la composition de chaque produit, afin de déduire les indications préférentielles de chaque spécialité.

Spécialité	Composition
BIOPROTUS <sup>®</sup>	- 7 bactéries lactiques (7 milliards de germes par sachet) - FOS à chaînes courtes
BION 3 <sup>®</sup>	- 13 vitamines - 7 oligo-éléments - 3 souches de probiotiques
BIO	- <i>L. bulgaricus</i> - <i>S. thermophilus</i> - <i>B. animalis</i> DN-173010
ACTIMEL	- <i>L. bulgaricus</i> - <i>S. thermophilus</i> - <i>L. casei</i> DEFENSIS

Tableau III : Composition des différents produits enrichis en probiotiques et proposés à l'officine ou par l'industrie agroalimentaire.

BION 3<sup>®</sup> est un produit que l'on conseillera plutôt lors d'un état de fatigue passagère (vitamines et minéraux), accompagné de troubles digestifs (flatulences, inconfort digestif), chez des personnes qui ont un régime alimentaire déséquilibré ou qui suivent un régime amaigrissant.

BIOPROTUS<sup>®</sup> est destiné préférentiellement à des personnes présentant de réels problèmes digestifs : diarrhées, constipation, maladies inflammatoires de l'intestin, avec une utilisation en continu pour les maladies inflammatoires. Les patients atteints par une de ces maladies ressentent un réel mieux-être, lorsque l'on ajoute au traitement de leur pathologie, une association

de plusieurs souches de ferments lactiques ou même une seule souche (par exemple, *S. boulardii*).

BIO peut être conseillé lors de troubles du transit d'intensité légère, notamment lors de constipation occasionnelle ou de tendance chronique à la constipation. BIO permet en effet de réduire le temps de transit colique, en particulier chez la femme et les personnes âgées, qui présentent le plus souvent ce désordre intestinal.

ACTIMEL a, en particulier, montré des effets bénéfiques sur la réduction de la fréquence, de la sévérité et de la durée des diarrhées chez l'enfant.

## **8 Discussion**

### **8.1 Quel statut pour les probiotiques ?**

Avides de naturel, de forme et de bien-être, les consommateurs des pays développés sont très friands de suppléments alimentaires, dans un contexte de vieillissement de la population et d'incidence de l'alimentation sur la santé. Selon un sondage réalisé par la SOFRES, 45 % des Français, surtout des personnes âgées (70 % des plus de 65 ans) consomment des compléments alimentaires occasionnellement ou régulièrement. 59 % de ces consommateurs sont des femmes et 60 % achètent entre 3 et 12 compléments alimentaires par an. Trois grandes familles de produits sont proposées : bien-être (tonus et vitalité, digestion, circulation veineuse, ménopause...), minceur, beauté (vieillesse et hydratation de la peau, préparation au soleil, cheveux ...).

Commercialisés, au départ, sous forme de cocktails de vitamines et de minéraux, les compléments alimentaires se présentent plutôt aujourd'hui sous des formules plus ciblées, afin de répondre aux différentes attentes des consommateurs.

Parmi tous ces compléments alimentaires, il appartient au pharmacien de vérifier les avantages et les inconvénients de la composition des produits par rapport à leur indication. Il doit faire une sélection parmi les différentes gammes et ne retenir que les produits sérieux et ne faisant **pas** état d'allégations thérapeutiques non justifiées.

La directive européenne du 10 juin 2002 définit les compléments alimentaires comme des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte goutte et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. »

Pour le moment, le champ d'application de la directive se limite à une liste de 13 vitamines (A, D, E, K, B1, B2, B5, B6, B8, B9, B12, C, PP) et de 15 minéraux (calcium, magnésium, fer, cuivre, iode, zinc, manganèse, sodium, potassium, sélénium, chrome, molybdène, fluorure, chlorure, phosphore). Les autres nutriments (acides aminés, acides gras essentiels, fibres, plantes, extraits végétaux...) entrant dans la composition des compléments alimentaires pourront, par la suite, figurer sur cette liste.

La directive européenne impose également un étiquetage complet, comportant la dose recommandée, les mises en garde précises et la dénomination « complément alimentaire », assortie des caractéristiques

nutritionnelles et physiologiques du produit. En aucun cas, il ne peut être fait état de propriétés de prévention, de traitement ou de guérison de maladies. A l'occasion de conseils, le pharmacien doit tenir compte du régime alimentaire du patient et le mettre en garde contre le risque de surdosage en cas d'utilisation simultanée de plusieurs compléments alimentaires.

Bien que les directives européennes ne permettent pas encore de définir le statut des probiotiques et que les autorités sanitaires ne se soient toujours pas clairement positionnées concernant ce statut : médicament, aliment ou complément alimentaire, le consommateur a besoin de recevoir un message clair et raisonnable concernant les probiotiques. Le consommateur doit comprendre que les probiotiques peuvent améliorer l'état général de santé, en améliorant l'équilibre de la microflore intestinale, en réduisant certains phénomènes allergiques, en limitant l'implantation dans le tube digestif de microorganismes nocifs et en diminuant l'activité de certaines enzymes intestinales qui pourraient avoir des effets délétères. Le probiotique peut être considéré comme un complément alimentaire sain, additionnable à n'importe quel régime alimentaire, sauf peut-être en ce qui concerne les personnes immunodéficientes, pour lesquelles les probiotiques peuvent parfois se comporter en opportunistes.

Les autorités sanitaires sont réticentes à annoncer les effets bénéfiques des probiotiques sur la santé et elles n'ont toujours pas, comme nous l'avons vu précédemment, défini de statut pour ces probiotiques. Cependant, le consommateur est une proie facile. Pour l'industrie agroalimentaire, l'enjeu économique est important et la publicité joue un rôle prépondérant. En effet, les industriels jouent la carte du bien-être lorsqu'ils présentent les probiotiques, ce qui les rend attirants pour le consommateur.

En outre, les probiotiques ont aussi des effets bénéfiques sur la santé des animaux, ce qui ne fait qu'encourager les industriels. Les probiotiques sont utilisés vivants, additionnés à la nourriture des animaux et une méthode de

contrôle officielle a été établie. Elle permet d'énumérer les levures probiotiques utilisées comme additif dans l'alimentation animale et vient d'être validée par un ensemble d'études réalisées par 20 laboratoires appartenant à 12 pays européens (Leuschner, 2003). Deux milieux de culture *in vitro* ont été utilisés : CGYE (chloramphenicol glucose yeast extract) et CHROMagar *Candida*. Les différents laboratoires ont étudié la reproductibilité des 2 méthodes en testant 3 préparations. Les levures étaient présentes dans chaque préparation, mélangées à d'autres probiotiques, (notamment des lactobacilles) présents à des concentrations variables, ou non mélangées à d'autres probiotiques. Pour l'analyse de routine, la méthode CGYE est recommandée car elle s'effectue facilement et elle est bien reproductible. L'autre méthode peut être utilisée pour la confirmation de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*. La méthode CGYE sera validée par le comité européen de normalisation.

Malgré des difficultés pour établir le statut de ces produits, Bion® 3 est considéré comme un complément alimentaire, étant donné que sa formule possède certains minéraux et vitamines, en plus des 3 souches de probiotiques. BIOPROTUS est un produit constitué uniquement de ferments lactiques et de FOS à chaînes courtes. Ce produit ne peut donc pas faire partie des compléments alimentaires, étant donné que la directive européenne du 10 juin 2002 se limite à une liste de 13 vitamines et de 15 minéraux. BIOPROTUS peut être considéré comme un produit diététique.

## **8.2 Intérêts et limites des compléments alimentaires**

L'engouement d'une partie de la population française actuelle pour les compléments alimentaires a conduit à la mise en place en 1994 d'une grande étude épidémiologique nommée SUVIMAX. 13017 personnes, hommes et femmes, se sont engagées depuis octobre 1994, à rendre compte de leur

alimentation et à subir régulièrement des examens médicaux. L'étude SUVIMAX est destinée à étudier la relation entre alimentation et santé ; en particulier le rôle des vitamines et des minéraux anti-oxydants (présents notamment dans les fruits et les légumes) dans la prévention des maladies cardiovasculaires et des cancers. Pour cela, les volontaires ont été divisés en deux groupes : un premier qui consommait des capsules de vitamines et de minéraux anti-oxydants et un second qui recevait un placebo.

Le 21 juin 2003, les résultats ont été publiés. Le nombre de cancers chez les hommes prenant des capsules de vitamines et d'anti-oxydants est inférieur de 31 % par rapport au groupe d'hommes prenant un placebo. Tous les types de cancers sont concernés, mais principalement les cancers digestifs, ORL, respiratoires et de la peau. Chez la femme, les résultats sont moins probants. La supplémentation n'a donc pas eu d'effet mesurable sur le nombre de cancers et de maladies cardiovasculaires.

A l'issue de cette étude, Serge HECBERG, médecin nutritionniste et coordonnateur de l'enquête SUVIMAX ne conseille **pas** la prise de compléments alimentaires. En effet, un excès peut être nocif et une prise insuffisante n'aura pas l'effet escompté. Une alimentation riche en fruits et légumes et diversifiée paraîtra donc beaucoup plus bénéfique que la prise de compléments alimentaires.

Une telle conclusion ne peut laisser indifférent. Même si elle ne concerne pas directement les probiotiques, il est légitime de s'interroger. Une étude de cette envergure concernant les probiotiques conduirait-elle aux mêmes conclusions ?

Il me semble donc dans un tel contexte et avec de tels résultats qu'il est du ressort du pharmacien d'officine d'insister sur le fait qu'une **alimentation équilibrée est indispensable**. Dans ce cadre là, le pharmacien d'officine peut d'ailleurs souligner l'intérêt de certains aliments, riches en ferments lactiques

vivants, pouvant partiellement réguler certains problèmes de transit et réduire dans une certaine mesure l'inconfort digestif.

Ces résultats soulignent aussi l'intérêt d'une information et d'une éducation nutritionnelle des populations. Le gouvernement français commence à prendre en compte les conséquences de la malnutrition et des programmes de sensibilisation des enfants et des parents se mettent en place dans certaines structures scolaires. La coopération plus importante entre diététiciens et nutritionnistes avec les professionnels de santé publique serait certainement un élément important dans l'éducation à l'alimentation des populations.

Il est par ailleurs certain que des décisions concernant la modification des propriétés gustatives de produits se heurtent aux lobbies des industriels et aux habitudes de la société (aliment trop salé, trop sucré...). Il est aussi possible que les yaourts et les fromages blancs naturels pourraient avoir à moindre coût, les mêmes effets que les divers produits supplémentés en probiotiques, dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Cependant, lors de déséquilibres ou de malnutrition, leurs actions sont probablement plus importantes et source d'un meilleur équilibre alimentaire.

Thèse soutenue par Géraldine FAVRE

Titre : Prébiotiques et probiotiques : ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine.

## **CONCLUSION**

Les additifs alimentaires sont l'enjeu d'une très importante publicité médiatique et constituent un argument de vente, assurant bienfait et équilibre.

Parmi ces derniers, prébiotiques et probiotiques ou leur association n'échappent pas à une présentation publicitaire comme source d'équilibre et de santé. Les expérimentations scientifiques d'envergure restent limitées.

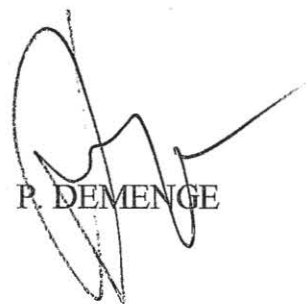
Cependant, la plupart des investigations cliniques et expérimentales semblent conforter les argumentations des industriels de l'agroalimentaire. Les prébiotiques et probiotiques augmentent le nombre de microorganismes commensaux non pathogènes de l'intestin, à l'origine de l'équilibre de la microflore intestinale. Ils permettent de garantir l'intégrité des barrières intestinales et limitent ou empêchent l'implantation ou le développement de microorganismes pathogènes. Les principales recherches concernent essentiellement leur rôle comme agent préventif de cancérisation et comme stimulants des fonctions immunitaires de la muqueuse intestinale. La difficulté majeure est de parfaitement définir le bénéfice de leur action lors d'une alimentation équilibrée et sans supplément alimentaire associée à une bonne hygiène de vie. Le rôle du pharmacien est multiple. Il se doit de compléter ses connaissances en diététique et de connaître les intérêts et les limites de ces produits, pour les conseiller à bon escient.

Les suppléments associés, tels les minéraux et les vitamines, en font de « véritables médicaments », dont les consommations en excès peuvent être inutiles, voire délétères. Les orientations de la recherche actuelle sur les effets des probiotiques soulignent le grand intérêt porté à ces produits par les responsables de la santé publique. Peu nocifs chez les sujets dont les défenses immunitaires ne sont pas altérées, le risque majeur réside dans la possible mais très rare dissémination des agents micro biologiques dans l'organisme chez le sujet fortement immunodéprimé. Le pharmacien ne doit pas seulement être attentif aux arguments publicitaires mais vigilant et responsable. Sa formation lui permet de comprendre, d'analyser et de synthétiser avec esprit critique les publications spécifiques. Les qualités nutritives et diététiques de certains produits probiotiques et prébiotiques proposés à l'officine sont exposées de façon à permettre un conseil adapté. Le pharmacien reste un professionnel de santé très fortement sollicité. Les conseils hygiéno-diététiques sont aussi de grande importance dans le contexte d'une population bénéficiant d'une alimentation trop abondante et pas toujours bien équilibrée mais soucieuse de sa santé.

Vu et permis d'imprimer.

Grenoble, le 14 septembre 2004

Le Doyen



P. DEMENGE

Le président de thèse



R. GRILLOT

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. ALAM M., MIDTVEDT T., URIBE A. Differential cell kinetics in the ileum and colon of germ-free rats. *Scand J. Gastroenterol.*, 1994, 29 : 445-51.
2. ANDERSSON H., BOSAEUS I., ELLEGARD L. *et al.* Effects of low-fat milk on cholesterol absorption and excretion in ileostomy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995 : 49 : 274-81.
3. ANDERSSON J.W., JOHNSTONE B.M., COOK-NEWELL M.E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333 : 276-182.
4. BASSETTI S., FREI R., ZIMMERLI W. Fungemia with *Saccharomyces cerevisiae* after treatment with *Saccharomyces boulardii*. *Am. J. Med.*, 1998, 105 : 71-2.
5. BERGMARK S. Ecological control of the gastrointestinal tract : the role of probiotic flora. *Gut*, 1998, 42 : 2-7.
6. BOSSCHAERT M., KUSTERS J., POT R., SAKO T., VANDENBROUCKE-GRAULS C., VELD J.H. i.t. In SOMED : Amsterdam, The Netherland, 1999.
7. BOUDRAA G., TOUHAMI M., POCHART P., MARY J.Y., DESJEUX J.F. Effect of feeding yogurt versus milk in children with persistent diarrhea. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1990, 11 : 509-12.
8. BOUVIER M., MEANCE S., BOULEY C., BERTA J.L., GRIMAUD J.C. Effects of consumption of a milk fermented by the probiotic strain *Bifidobacterium animalis* DN-173010 on colonic transit times in healthy humans. *Bioscience and Microflora*, 2001, 20 : 43-8.
9. BRIGHENTI F., CASTELLANI G., BENINI L. *et al.* Effect of neutralized and native vinegar on blood glucose and acetate responses to a mixed meal in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 1995, 49 : 242-7.

10. CUMMINGS J.H., POMARE E.W., BRANCH W.J., NAYLOR C.P., MAC FARLANE G.T. Short chain fatty acids in human large intestine, portal hepatic and venous blood. *Gut*, 1987, 28 : 1221-7.
11. DACOSTA Y. Probiotiques et prébiotiques en alimentation humaine, Lavoisier, Paris, 2001.
12. DAI D., NANTHKUMAN N.N., NEWBURG D.S., WALKER W.A. Role of oligosaccharides and glycoconjugates in intestinal host defence. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 2000, 30 (suppl II): 23-33.
13. DELZENNE N.M. Oligosaccharides : state of the art. *Proc. Nutr. Soc.*, 2003, 62 : 177-82.
14. DE SMET I., DE BOEVER P., VERSTRAETE W. Cholesterol lowering in pigs through enhanced bacterial bile salt hydrolase activity. *Br. J. Nutr.*, 1998, 79 : 185-94.
15. DE VRESE M. The three ages of man in probiotics and health. Yakult international conference : Royal College of Physicians, London, 2001.
16. ELLIOTT D.E., URBAN J.F., ARGO C.K., WEINSTOCK J.V. Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease ? *Faseb J.*, 2000, 14 : 1848-55.
17. DUCLUZEAU R. Installation, équilibre et rôle de la flore microbienne du nouveau-né. *Ann. Pédiatr.*, 1993, 40 : 13-22.
18. FARINA C., AROSIO M., MANGIA M., MOIOLI F. *Lactobacillus casei* subspecies *rhamnosus* sepsis in a patient with ulcerative colitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2001, 33 : 251-2.
19. FELLEYS C.P., CORTHESEY-THEULAZ I., RIVERO J.L. *et al.* Favourable effect of an acidified milk on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2001, 13 : 25-9.
20. FRANKEL W.L., ZHANG W., SINGH A. *et al.* Mediation of the trophic effects of short chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology*, 1994, 106 : 375-80.

21. GHISOLFI J. Dietary fibre and prebiotics in infant formulas. Proc. Nutr. Soc., 2003, 62 : 183-5.
22. GANZ T. Paneth cells-guardians of the gut cell hatchery. Nat. Immunol., 2000, 1: 99-100.
23. GIBSON G.R., ROBERFROID M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota : introducing the concept of prebiotics. J. Nutr., 1995, 125 : 1401-12.
24. GIBSON G.R., RASTALL A. When we eat, which bacteria should we be feeding? ASM News, 2004, 70 : 224-31.
25. GIONCHETTI P., RIZZELLO F., VESTURI A. *et al.* Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis : a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology, 2000, 119 : 305-9.
26. GORBACH S.L., CHANG T.W., GOLDIN B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile* colitis with *Lactobacillus* GG. Lancet, 1987, 2 : 1519.
27. GORBACH S.L. Probiotics in the third millennium. Dig. Liver Dis., 2002, 34 (suppl II) : 2-7.
28. GRONLUND M.M., LEHTONEN O.P., EEROLA E., KERO P. Faecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery : permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 1999, 28 : 19-25.
29. GUANDALINI S., PENSABENE L., ZIKNI M.A. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea : a multicenter European trial. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr., 2000, 30 : 54-60.
30. GUARNER F., MALAGELADA JUAN R. Gut flora in health and disease. Lancet, 2003, 361 : 512-9.

31. HALPERN G.M., VRUWINK K.G., VAN DE WATER J., KEEN C.L., GERSHWIN M.E. Influence of long-term yogurt consumption in young adults. *Int. J. Immunother.*, 1991, 7 : 205-10.
32. HALPERN G.M., PRINDIVILLE T., BLANKENBURG M., HSIA T., GERSHWIN M.E. Treatment of irritable bowel syndrome with lacteol fort : a randomised, double-blind, cross-over trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91 : 1579-85.
33. HAMILTON-MILLER J.M.T., SHAH S. Deficiencies in microbiological quality and labeling of probiotic supplements. *Intern. J. Food Microbiol.*, 2002, 72 : 175-6.
34. HARMS H.K., BERTELE-HARMS R.M., BRUER-KLEIS D. Enzyme substitution therapy with the yeast *Saccharomyces cerevisiae* in congenital sucrase-isomaltase deficiency. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316 : 1306-9.
35. HENDERSON B., POOLE S., WILSON M. Microbial / host interactions in health and disease : who controls the cytokine network ? *Immunopharmacology*, 1996, 35 : 1-21.
36. HEPNER G., FREID R., JEOR S.S., FUSETTI L., MORIN R. Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1979, 32: 19-24.
37. HILL M.J. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur. J. Cancer Prev.*, 1997, 6 (suppl) : 43-45.
38. HILTON E., KOLAKOWSKI P., SINGER C., SMITU M.J. Efficacy of *lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *Travel Med.*, 1997, 4 : 41-43.
39. HIRAYAMA K., RAFTER J. The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microbes Infect.*, 2000, 2 : 681-6.

40. HOOPER L.V., WONG M.H., THELIN A., HANSSON L., FALK P.G., GORDON J.I. Molecular analysis of commensal host / microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001, 291 : 881-4.
41. HUSNI R.N., STEVEN M.G., WASHINGTON J.A. *et al.* *Lactobacillus* bacteremia and endocarditis : review of 45 cases. *Clin. Infect. Dis.*, 1997, 25: 1048-55.
42. ISOLAURI E., MAJAMAA I.F., ARVOLA T., RANTALA I., VIRTANENE E., ARVILOMMI H. *Lactobacillus casei* strain GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*, 1993, 105 : 1643-50.
43. ISOLAURI E., KAILA M., MYKKANEN H., LING W.H., SALMINEN S. Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Dig. Dis. Sci.*, 1994, 39 : 2595-600.
44. ISOLAURI E., PELTO L., NUUTILA J., MAJAMAA H., LILUIS E.M., SALMINEN S. Altered expression of IgG and complement receptors indicates a significant role of phagocytes in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1997, 99 : 707-13.
45. ISOLAURI E., SUTAS Y., KANKAANPAA P., ARVILOMMI H., SALMINEN S. Probiotics : effects on immunity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2001, 73 : 4445-505.
46. KALLIOMAKI M., SALMINEN S., POUSSA T., ARVILOMMI H., ISOLAURI E. Probiotics and prevention of atopic diseases : 4-year follow-up of a randomized placebo controlled trial. *Lancet*, 2003, 361 : 1869-71.
47. KARLSSON K.A. Meaning and therapeutic potential of microbial recognition of host glycoconjugates. *Mol. Microbiol.*, 1998, 29 : 1-11.

48. KLAVER F.A., VAN DER MEER R. The assumed assimilation of cholesterol by Lactobacilli and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile salt-conjugating activity. *Appl. Environ. Microbiol.*, 1993, 59 : 1120-4.
49. LUO J., VAN YPERSELLE M., RIZKALLA S.W., ROSSI F., BONNET F.R., SLAMA G. Chronic consumption of short chain fructooligosaccharides does not affect basal hepatic glucose production or insulin resistance in type 2 diabetics. *J. Nutr.*, 2000, 130 : 1572-77.
50. LEUSCHNER R.G., BEW J., BERTIN G. Validation of an official control method for enumeration of authorised probiotic yeast in animal feed. *Syst. Appl. Microbiol.*, 2003, 26 : 147-53.
51. MARINI A., NEGRETTI F., BOEHM G. *et al.* Pro- and prebiotics administration in preterm infants : colonization and influence on faecal flora. *Acta. Paediatr.*, 2003, 91 : 80-1.
52. MARTEAU P., FLOURIE B., POCHART P., CHASTANG C., DESJEUX J.F., RAMBAUD J.C. Effect of the microbial lactase activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose : an *in vivo* study in lactase-deficient humans. *Br. J. Nutr.*, 1990, 64 : 71-9.
53. MARTEAU P., MESSING B., ARRIGONI E. *et al.* Do patients with short-bowel syndrome need a lactose-free diet ? *Nutrition* 1997, 13 : 13-6.
54. MARTEAU P., RAMBAUD J.C. Probiotiques en gastro-entérologie : bases rationnelles, effets démontrés et perspectives. *Hepato. Gastro.*, 1998, 5 : 267-73.
55. Mc CULLOUGH M.J., CLEMONS K.V., Mc CUSKER J.H. *et al.* Species identification and virulence attributes of *Saccharomyces boulardii*. *J. Clin. Microbiol.*, 1998, 36 : 2613-7.

56. MENNINK-KERSTEN M.A., KLONT R.R., WARRIS A., OP DEN CAMP H.J., VERWEIJ P.E. *Bifidobacterium* lipotechoic acid and false ELISA reactivity in *Aspergillus* antigen detection. *Lancet*, 2004, 363 : 325-7.
57. MERCENIER A., PAVAN S., POT B. Probiotics as biotherapeutic agents : Present knowledge and future prospects. *Current Pharmaceutical Design.*, 2003, 9 : 175-91.
58. MITSUOKA T. Intestinal flora and aging. *Nut. Rev.*, 1992, 50 : 438-46.
59. MOREAU M.C., HUDAULT S., BRIDONNEAU C. Systemic antibody response to ovalbumin in gnotobiotic C3H/HeJ mice with *Bifidobacterium bifidum* or *Escherichia coli*. *Microecol. Ther.*, 1990, 20 : 309-12.
60. MOREAU M.C. Microflore intestinale, prébiotiques, probiotiques et immunomodulation. *NAFAS Science*, 2001, 6 : 19-26.
61. NIERS L.E.M., RIJKERS G., KNOL E.F., MEIJER Y., HOEKSTRA M.O. Probiotics for the prevention of atopic disease ? *Lancet*, 2003, 362 : 496.
62. PAUBERT-BRAQUET M., XIAO-HU G., GAUDICHON C. *et al.* Enhancement of host resistance against *Salmonella typhimurium* in mice fed a diet supplement with yogurt or milks fermented with various *Lactobacillus casei* strains. *Int. J. Immunother.*, 1995, 11 : 153-61.
63. PERDIGON G., DE MACIAS M.E., ALVAREZ S., OLIVER G., DE RUIZ HOLGADO A.P. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Immunology*, 1998, 63 : 17-23.
64. PEREIRA D.I., Mc CARTNEY A.L., GIBSON G.R. An *in vitro* study of the probiotic potential of a bile-salt hydrolysing *Lactobacillus fermentum* strain, and determination of its cholesterol lowering properties. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2003, 69 : 4743-52.

65. POCHAPIN M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. Am. J. Gastroenterol., 2000, 95 ( suppl I) : 11-3.
66. RASTALL A., MAITIN V. Prebiotics and synbiotics : towards the next generation. Current Opinion in biotechnology, 2002, 13 : 490-6.
67. RIQUELME A.J., CALVO M.A., GUZMAN A.M. *et al.* *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. J. Clin. Gastroenterol., 2003, 36 : 41-3.
68. RUSELEN-VAN EMBDEN J.G., SCHOUTEN W.R., VANLIESHOUT L.M. Pouchitis : result of microbial imbalance ? Gut, 1994, 35 : 658-64.
69. SAAVEDRA J.M., BAUMAN N.A., OUNG I., PERMAN J.A., YOLKEN R.H. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet, 1994, 344 : 1046-9.
70. SALMINEN E., ELOMAA I., MINKKINEN J., VAPAATALO H., SALMINEN S. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. Clin. Radiol., 1988, 39 : 435-7.
71. SALMINEN S., ISOLAURI E., ONNELA T. Gut flora in normal and disordered states. Chemotherapy, 1995, 41 (suppl I) : 5-15.
72. SCHIFFRIN E.J., ROCHAT F., LINK-AMSTER H., AESCHLIMANN J.M., DONNET-HUGHES A. Immunomodulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. J. Dairy Sci., 1994, 78 : 491-7.
73. SCHWEBKE J.R. Role of vaginal flora as a barrier to HIV acquisition. Curr. Infect. Dis. Rep., 2001, 3 : 152-5.
74. SHANAHAN F. Crohn's disease. Lancet, 2002, 359 : 62-9.
75. SHROFF K.E., MESLIN K., CEBRA J.J. Commensal enteric bacteria engender a self limiting humoral mucosal immune response while permanently colonizing the gut. Infect. Immun., 1995, 63 : 3904-13.

76. SIMHON A., DOUGLAS J.R., DRASAR B.S., SOOTHILL J.F. Effect of feeding on infants faecal flora. *Arch. Dis. Child.*, 1982, 57 : 54-8.
77. SIMON G.L., GORBACH S.L. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology*, 1984, 86 : 174-93.
78. SLAVIN J.L., GREENBERG A. Partially hydrolysed guar gum : clinical nutrition uses. *Nutrition*, 2003, 19 : 549-52.
79. SMITH E.A., MAC FARLANE G.T. Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds : Effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic aminoacid metabolism. *J. Appl. Bacteriol.*, 1996, 81 : 288-302.
80. STEER T.E., JOHNSON I.T., GEE J.M., GIBSON J.R. Metabolism of the soybean isoflavone glycoside genistin *in vitro* by human gut bacteria and the effect of prebiotics. *Br. J. Nutr.*, 2003, 90 : 635-42.
81. STEIN P., FOLKENS A., HNUSKA K. *Saccharomyces* fungemia. *Chest*, 1970, 58 : 173-5.
82. SUTAS Y., SOPPI E., KORHONEN H. *et al.* Suppression of lymphocyte proliferation *in vitro* by bovine caseins hydrolysed with *Lactobacillus casei* GG-derived enzymes. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1996, 98 : 216-24.
83. SZAJEWSKA H., FORDYMACKA A., BARDOWSKI J., GORECKI R.K., MRUKOWICZ J.Z., BANASZKIEWICZ A. Microbiological and genetic analysis of probiotic products licensed for medicinal purposes. *Med. Sci. Monit.*, 2004, 10 : 346-50.
84. THAPAR N., SANDERSON I.R. Diarrhoea in children : an interface between developing and developed countries. *Lancet*, 2004, 363 : 641-53.
85. VANDERHOOF J.A., YOUNG R.J., MURRAY N., KAUFMAN S. Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1998, 27 : 155-60.
86. WEESE J. S. Microbiologic evaluation of commercial probiotics. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 2002, 220 : 794-7.

87. WENDA KOON C.N., THOMSON A;B., OZIMEK L. Lack of therapeutic effect of a specially designed yogurt for the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Digestion*, 2002, 65 : 16-20.
88. YAMAMOTO T. Effect of lactic acid bacteria on intestinal putrefactive substance producing bacteria of human source. *Basics and clinic.*, 1986, 20: 14.



# Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





## Résumé

La naissance de la notion de probiotiques date du début du vingtième siècle et s'applique aux microorganismes commensaux non pathogènes de la muqueuse intestinale, exerçant un effet bénéfique sur la santé.

Le terme de prébiotiques a été introduit bien plus récemment par Gibson et Roberfroid en 1995. Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires non digestibles par l'hôte mais stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité de certaines bactéries du côlon, notamment les probiotiques. Si prébiotiques et probiotiques sont associés, on parle de symbiotiques.

Actuellement l'engouement des consommateurs des pays développés pour les compléments alimentaires confère un rôle prépondérant au pharmacien concernant le conseil de ces produits. Ainsi, le pharmacien se doit de bien connaître leurs effets bénéfiques potentiels, ainsi que leurs risques, en dehors de toute pression publicitaire. Il est aussi du ressort du pharmacien de souligner qu'une alimentation saine et équilibrée reste la meilleure diététique et que ces produits ne doivent être utilisés que pour palier les carences d'un régime alimentaire mal adapté.

Mots clés : prébiotiques, probiotiques, conseil officinal.

Géraldine FAVRE  
5 allée de la Piat  
38240 Meylan