



HAL
open science

Les probiotiques : place et intérêts dans certaines pathologies inflammatoires et chroniques

Florian Rieutord

► **To cite this version:**

Florian Rieutord. Les probiotiques : place et intérêts dans certaines pathologies inflammatoires et chroniques. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02893117

HAL Id: dumas-02893117

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02893117>

Submitted on 8 Jul 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE LUNDI 6 JUILLET 2020

PAR

Mr RIEUTORD Florian

Né le 10 MARS 1995 à MARTIGUES

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : LES PROBIOTIQUES : PLACE ET
INTERETS DANS CERTAINES PATHOLOGIES
INFLAMMATOIRES ET CHRONIQUES**

JURY :

Président : Dr ELIAS Riad

Membres : Dr BAGHDIKIAN Béatrice

Dr PERRON Marine

PROFESSEURS

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Au Dr ELIAS Riad,

Maître de thèse, professeur de Pharmacognosie – Ethnopharmacologie – Homéopathie,

Pour avoir accepté de diriger ce travail,

Pour ses conseils qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse.

Au Dr PERRON Marine,

Pharmacienne titulaire,

Je te remercie de l'honneur que tu me fais de juger ce travail.

Au Dr BORDIGNON Annélie

Pharmacienne assistante,

Je te remercie pour tes conseils éclairés et pour ta relecture attentive.

A mes parents, RIEUTORD Frédéric et RIEUTORD Veronica,

Pour m'avoir poussé à faire ces études,

Pour m'avoir soutenue durant ces 7 années de dur labeur,

Je sais que pour vous c'est une fierté que je sois arrivé au terme de mes études,

Je vous remercie de tout mon cœur.

A ma paupiette, FOURNAUX Coralie,

Pour m'avoir soutenue durant ces deux dernières années,

Pour ton écoute, ton attention, tes conseils,

Merci d'être toujours là pour moi.

A mes amis de Faculté de la pharmacie,

Pour m'avoir accompagné tout le long de cette aventure.

A mes collègues de la PHARMACIE DU CENTRE,

Pour votre soutien et vos encouragements,

Au Dr GASSER, le titulaire, pour m'avoir fait confiance et permis d'entrer dans la pharmacie.

TABLE DES MATIERES

PROFESSEURS	1
TABLE DES MATIERES	8
TABLE DES ILLUSTRATIONS	10
TABLE DES TABLEAUX	11
LISTE DES ABREVIATIONS	12
GLOSSAIRE	14
INTRODUCTION	15
PARTIE 1 - LE SYSTEME DIGESTIF	17
I. Anatomie et physiologie	17
I.1. Présentation générale.....	17
I.2. Anatomie physiologique de la bouche à l'anus	19
I.3. Histologie digestive	22
II. Le système immunitaire digestif	26
II.1. Présentation du système immunitaire	26
II.2. Organes et tissus muqueux du système immunitaire.....	27
II.3. Immunité innée	28
II.4. Immunité adaptative	35
III. La perméabilité intestinale	37
III.1. Qu'est-ce que la perméabilité intestinale ?.....	37
III.2. La modulation de la perméabilité intestinale.....	38
III.3. Méthode de mesure de la perméabilité intestinale.....	39
III.4. L'hyperperméabilité intestinal.....	42
PARTIE 2 – LE MICROBIOTE	49
I. Définition : un organe à part entière	49
II. Les différents microbiotes du corps	49
II.1. Le microbiote Pulmonaire	49
II.2. Le microbiote Vaginal	50
II.3. Le microbiote ORL (Otho-rhino-laryngé).....	51
II.4. Le microbiote Cutané	52
II.5. Le microbiote Urinaire	53
III. Le microbiote intestinal	54
III.1. Présentation.....	54
III.2. Composition du microbiote	54
III.3. Fonction du microbiote intestinal	64
III.4. Les outils d'étude du microbiote intestinal.....	75
III.5. L'équilibre de la flore intestinale.....	76
IV. Différence du microbiote selon l'époque, la géographie et l'ethnicité	80
IV.1. Modification du Microbiote humain au fil des époques.....	80
IV.2. Variation de la composition et de la diversité du microbiote en fonction des différence géographiques et ethniques.	82
PARTIE 3 – LES PROBIOTIQUES	86
I. Généralité	86
I.1. Développement du concept des probiotiques	86
I.2. Autres définitions.....	87
I.3. Aspects Réglementaires.....	88
I.4. Sécurité: La liste QPS.....	91

II. Critère de sélection des souches probiotiques	93
II.1. Critère de sécurité	93
II.2. Critères fonctionnels	99
II.3. Critères technologiques	101
III. Classification des principales souches probiotiques	102
III.1. Les bactéries lactiques	102
III.2. Les bactéries non lactiques	111
III.3. Les levures	112
IV. Principaux modes d'action des probiotiques	113
IV.1. Modulation métabolique	113
IV.2. Immunomodulation	114
IV.3. Modulation du microbiote intestinale	116
IV.4. Autres effets	117
IV.5. Résumée des effets bénéfiques des probiotiques	119
V. Effets indésirables potentiels des probiotiques.....	120
V.1. Effets indésirables mineurs les plus fréquents.....	120
V.2. Effets indésirables rares mais dangereux.....	120
<i>PARTIE 4 – APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE DES PROBIOTIQUES</i>	<i>123</i>
I. Maladies inflammatoires et chroniques intestinales.....	124
I.1. Maladie de Crohn	124
I.2. La rectocolite hémorragique	131
I.3. La pochite	137
I.4. Maladie Cœliaque.....	138
II. Dermatoses inflammatoires et chroniques.....	143
II.1. Psoriasis	144
II.2. Dermatite atopique.....	147
III. Autres maladies inflammatoires et chroniques.....	152
III.1. La polyarthrite rhumatoïde	152
III.2. Sclérose en plaques.....	157
III.3. Lupus érythémateux disséminé.....	162
<i>CONCLUSION GENERALE</i>	<i>166</i>
<i>SERMENT DE GALIEN.....</i>	<i>180</i>

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : L'appareil digestif [5].....	18
Figure 2 : L'estomac [8]	20
Figure 3 : Le gros intestin [9]	21
Figure 4 : Structure de la paroi digestive [10]	22
Figure 5 : Intestin grêle vue en coupe [4]	25
Figure 6 : Immunité innée et Immunité adaptative face à une infection bactérienne [11]	26
Figure 7 : Anatomie et effecteurs de l'immunité [12]	29
Figure 8 : Origine hématopoïétique des cellules immunitaires	30
Figure 9 : Les voies d'activation du complément.....	32
Figure 10 : Conséquence de l'activation du complément dans la réponse inflammatoire.....	33
Figure 11 : Transcytose des immunoglobines A [13]	36
Figure 12 : Les voies de perméabilité de l'épithélium.....	38
Figure 13 : Taux de Zonuline [18]	42
Figure 14 : Stratégies mises en place par les pathogènes bactériens et viraux pour altérer les jonctions serrées [17]	44
Figure 15 : Représentation schématique de la composition du microbiote intestinal.....	60
Figure 16 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte [61]	65
Figure 17 : Rôle du microbiote dans la maturation du système intestinal [74]	71
Figure 18 : Pipeline de la métagénomique quantitative [76]	76
Figure 19 : Transition progressive de la composition du microbiote intestinal avec modifications des stratégies de subsistance de l'hôte [80]	81
Figure 20 : Taxons enrichis dans diverses niches du corps humain dans diverses populations du monde.....	83
Figure 21 : Place des probiotiques [89]	89
Figure 22 : Test d'identification biochimique du genre Bifidobacterium	93
Figure 23 : Étapes nécessaires pour le contrôle d'un probiotique commercialisé.....	94
Figure 24 : Lactobacillus acidophilus [103]	104
Figure 25 : Lactobacillus rhamnosus [106]	106
Figure 26 : Bifidobacterium animalis [110].....	108
Figure 27 : Bifidobacterium longum [112].....	108
Figure 28 : Streptococcus thermophilus [116].....	110
Figure 29 : Saccharomyces cerevisiae var boulardii [121].....	112
Figure 30 : Résumé des effets bénéfiques des probiotiques	119
Figure 31 : Le concept « séparateur » de la classification nosologique des IMID [133]	123
Figure 32 : Taux de récurrences sous Mutaflor® comparative à un Placebo [145]	130
Figure 33 : Schéma hypothétique de la physiopathologie de maladie Cœliaque [173,174]..	139
Figure 34 : Résumé des hypothèses pathogéniques impliquant la dysbiose dans la PR[207]156	

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Analyse de la flore fécale par culture de 10 nouveau-né allaités et 10 nouveau-nés nourris avec un lait adapté [52].....	58
Tableau 2 : Variations géographiques / raciales dans la composition de la diversité du microbiome intestinal [81].....	84
Tableau 3 : Liste des bactéries reconnues pour leur statut QPS. [84].....	92
Tableau 4 : Exemples de classification de deux bactéries probiotique Bifidobacterium et Lactobacillus	94
Tableau 5 : Répartition écologique des bifidobactéries dans les différentes niches écologiques [108].....	107
Tableau 6 : Cas des fongémies à <i>Saccharomyces cerevisiae</i> et de bactériémie à <i>Lactobacillus</i> décrits dans la littérature depuis 1997 jusqu'à 2007 chez l'adulte [130].....	121

LISTE DES ABREVIATIONS

5-ASA	Acide 5-aminosalicylique
AC	Anticorps
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdiens
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANA	Anticorps anti-nucléaires
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
BSH	Hydrolase des sels biliaires
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNRS	Centre national de la recherche scientifique
CPA	Cellules présentatrices de l'antigène
DA	Dermatite atopique
EAE	Encéphalomyélite auto-immune expérimentale
ECR	Essai randomisé contrôlé
EDSS	<i>Expanded Disability Status Scale</i>
EFSA	<i>European food safety authority</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
ELDERMET	<i>Elderly subjects meta genomics analysis</i>
EMA	Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments
FAO	Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FODMAP	<i>Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyol</i>
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
HLA	<i>Human leukocyte antigen</i>
Ig	Immunoglobulines
IL	Interleukines
IMC	Indice de masse corporelle
IMID	Maladie inflammatoire à médiation immunitaire
INRA	Institut national de la recherche agronomique
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPP	Inhibiteurs de pompe à proton
LED	Lupus érythémateux disséminé
LGG	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>
LPS	Lipopolysaccharides
Ly	Lymphocyte
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladie inflammatoire et chronique de l'intestin.
MFI	Intensité moyenne de fluorescence
NK	<i>Natural killer</i>
NOD	<i>Nucleotide oligomerization domain</i>
NORA	Nouveaux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traitée
NN	Nouveau-nés
OGM	Organisme génétiquement modifié
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAD	Peptidyl arginine déiminase
PAF	Activateur des Plaquettes
PAMP	<i>Pathogen associated molecular patterns</i>
pb	Paires de bases

PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PMB	Biofilm polymicrobien
PMC	Patient atteint de maladie cœliaque
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PR	Polyarthrite rhumatoïde
PRR	<i>Pattern recognition receptors</i>
QPS	<i>Qualified presumption of safety</i>
RCH	Rectocolite hémorragique
SA	Semaines d'aménorrhée
SEP	Sclérose en plaque
SCORAD	<i>Scoring of Atopic Dermatitis</i>
SIBO	Colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle
SII	Syndrome de l'intestin irritable
SFB	Bactérie segmentée filamenteuse
SNC	Système nerveux central
TLR	<i>Toll-like receptors</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UFC	Unité formant colonie
Zot	<i>Zonula occludens</i>

GLOSSAIRE

Terme	Définition
Axéniques	Se dit d'un élevage ou d'un animal totalement indemne de germes saprophytes ou pathogènes donc stériles et sans microbiote.
Entérotypes	Se dit d'un groupe de composition bactérienne intestinale spécifique chez l'humain. Ce serait un type particulier, au même titre que les groupes sanguins par exemple.
Gnotobiotiques	Animaux colonisés par une ou plusieurs espèces bactériennes déterminées.
Haplotype	Groupe d'allèles de différents <i>loci</i> situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensemble.
Hepcidine	Hormone qui régule le métabolisme du fer dans l'organisme au niveau de l'absorption intestinale et de son stockage hépatique.
Mésophile	Se dit des microorganismes qui se développent à des températures comprises entre 20 et 55 °C.
Homofermentaire	Se dit d'un métabolisme ou d'un germe où l'acide lactique est le produit exclusif de la fermentation des sucres.
Microbiome	Ensemble des microorganismes d'un organisme, de leurs éléments génétiques (génome), et des interactions environnementales.
Pathobionte	Ensemble des membres opportunistes et normalement sous-dominant de la flore commensale.
PCR	Technique d'amplification enzymatique permettant d'obtenir un grand nombre de copies identiques d'un fragment d'ADN.
Prébiotiques	Substance non digestible qui sert de substrat à la flore du côlon. Il favorise la croissance ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques à notre santé.
Saprophytes	Se dit des végétaux supérieurs, des champignons et des micro-organismes qui se nourrissent de matière organique morte ou en décomposition.
Supraorganisme	Appelé aussi holobiotique, il s'agit d'un ensemble composé par un organisme animal ou végétal et micro-organismes qu'il héberge.
Symbiotique	Qui participe à une symbiose ou qui la constitue.
Taxons	Entité conceptuelle qui est censée regrouper tous les organismes vivants possédant en commun certains caractères taxinomiques ou diagnostiques bien définis. L'espèce constitue le taxon de base de la classification systématique.

INTRODUCTION

L'origine du terme probiotique, par opposition à antibiotique, est attribuée au bactériologue Werner Kollath. [1] C'est aujourd'hui, au XXI^e siècle, que cette notion est apparue dans nos officines. Le problème est que ni les pharmaciens ni moi-même, n'avons pu étudier ces nouveaux compléments alimentaires lors de nos études. Nous sommes à l'heure du « bio » où le patient est de plus en plus acteur de sa santé et cherche des alternatives naturelles aux médicaments issu de la chimie pure. Des alternatives comme les probiotiques sont de plus en plus demandés aux comptoirs de nos officines. C'est pour toute ces raisons que je me suis lancé le défi de faire ma thèse sur ce sujet.

Les probiotiques constituent un **marché en plein essor à l'officine** et ce dans un contexte de déremboursement des médicaments et d'une promotion de la prévention. Ainsi, le marché des compléments alimentaires s'oriente de plus en plus vers la santé plutôt que la cosmétique.

L'être humain est largement plus constitué de bactéries que de ses propres cellules. En effet, Il y a **dix fois plus de micro-organismes** dans notre intestin que de cellules humaines dans notre organisme. Récemment, les connaissances sur la composition de la flore intestinal et ses rôles en physiologie, en pathologie digestive et extradiigestive ont fait l'objet de nombreuses études. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis d'identifier des micro-organismes dans le liquide intestinal ou dans des biopsies muqueuses sans avoir à les cultiver. Il est désormais connu comme un organe à part entière. Il est maintenant qualifié de « deuxième cerveau », en effet il héberge **60 à 70 % de nos cellules immunitaires** et communique grâce à plus de **100 millions de neurones** ! Près de 80 % des espèces bactériennes dominantes du microbiote d'un individu lui sont propres, rendant chaque individu unique par le microbiote qu'il héberge. [2]

Des scientifiques ont proposé une définition de probiotiques, ce sont des « **micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte** ». Les probiotiques sont la plupart du temps des bactéries lactiques ou des levures. Ils vont renforcer la flore intestinale mais pas seulement, ils ont également le pouvoir de renforcer d'autres flores comme par exemple la flore vaginale ou buccale. Leur présence permet notamment de lutter contre la prolifération des bactéries pathogènes. [3]

Les compléments alimentaires à base de probiotiques ont tendance à se spécialiser et viser des profils de plus en plus précis en fonction de la demande. Une multitude de produits différents et de divers laboratoires arrivent dans nos pharmacies. Citons par exemple les laboratoires PILEGE ou encore ARAGAN. C'est aussi grâce à ses deux laboratoires que je me suis intéressé à ce domaine d'étude.

Cette thèse est articulée en quatre parties. Dans un **premier temps**, nous nous concentrerons sur l'**anatomie et la physiologie du système digestif** en passant par son système immunitaire. Une **deuxième partie** sera consacrée à la **flore intestinale**, où nous détaillerons sa composition et sa fonction ainsi que son équilibre. Dans la **troisième partie** nous parlerons des **probiotiques**. Enfin la **dernière partie** portera sur l'**utilisation** et le **conseil à l'officine** des probiotiques dans certaines pathologies chroniques et inflammatoires.

PARTIE 1 - LE SYSTEME DIGESTIF

I. Anatomie et physiologie

I.1. Présentation générale

L'appareil digestif constitue un ensemble d'organes indispensables à la vie, il permet notamment à l'organisme de subvenir à ses besoins énergétiques grâce à sa fonction essentielle d'assimilation des aliments. Le système digestif est composé de deux groupes d'organes [4] :

- Les **organes du tube digestif** ;
- Les **organes digestifs annexes**.

Le principal élément de l'appareil digestif est un tube. Ce dernier est ouvert à ses deux extrémités. Son pôle supérieur est la cavité buccale. Il s'agit d'un véritable vestibule par laquelle entrent les aliments. Le rectum, au pôle inférieur, contrôle la défécation par l'orifice anal. Entre ces deux pôles, le tube digestif se différencie en quatre segments : une région de passage, représentée par le pharynx, puis l'œsophage. Ensuite dans la continuité, se trouve l'estomac où prédominent les phénomènes mécaniques. L'intestin grêle fait suite à l'estomac, où s'effectuent les transformations chimiques principales et l'absorption des aliments. Enfin, un conduit large, relativement court, le **côlon**, déshydrate et digère les résidus alimentaires et les concentre en matières fécales. [4]

Le tube digestif mesure environ **9 mètres de long**. Cependant cette longueur est mesurée en *post-mortem*, du fait du relâchement des fibres musculaires, il est plus court de moitié chez un individu vivant. [4]

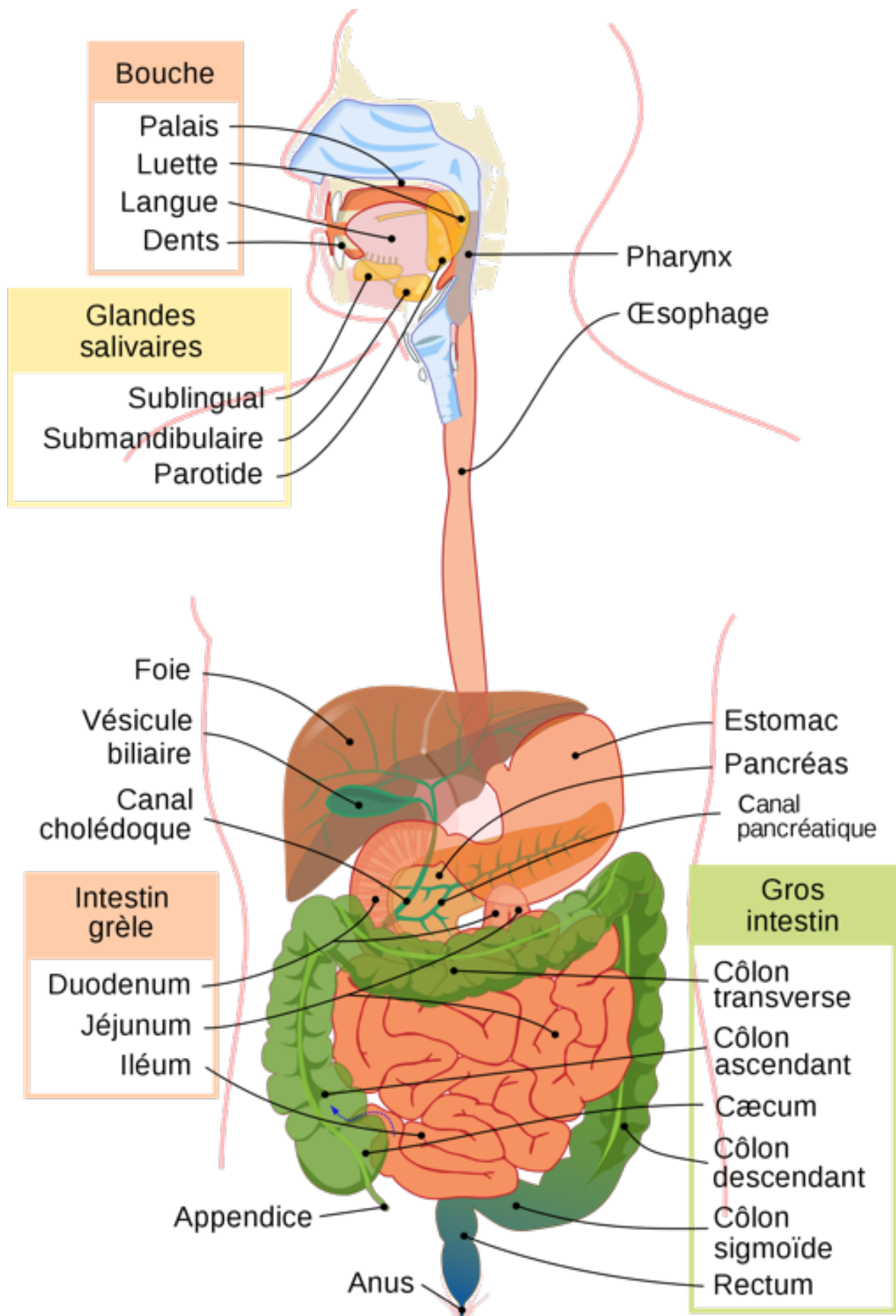


Figure 1 : L'appareil digestif [5]

I.2. Anatomie physiologique de la bouche à l'anus

I.2.1. La bouche

La bouche : peu d'organes concentrent une charge vitale, émotionnelle et relationnelle aussi forte. Celle-ci comprend deux parties, la **cavité buccale** et le **vestibule**

La cavité buccale, réceptacle des aliments, a pour fonction la **gustation** par l'intermédiaire des papilles gustatives, la **mastication** du bol alimentaire, la **déglutition**, mais aussi la **communication** par la phonation et la communication non verbale (mimique, baiser..) [6]

I.2.2. Le pharynx et l'œsophage

Ce sont deux conduits superposés ayant pour **rôle de conduire les aliments vers l'estomac**.

Le **pharynx**, appelé plus communément la gorge, se trouve dans la partie postérieure et inférieure de la bouche. Ainsi, après avoir quitté la bouche les aliments se retrouvent dans la gorge. L'**épiglotte** est un petit élément cartilagineux qui se ferme pour empêcher les aliments et les liquides de descendre le long de la trachée vers les poumons. La partie postérieure de la voûte de la bouche (**palais mou**) s'élève pour éviter que les aliments et les liquides ne remontent vers le nez. La **luette**, un petit lambeau rattaché au palais mou, contribue à empêcher les liquides de remonter dans la cavité nasale. [7]

L'**œsophage** est un long canal aux parois fines recouvert de muqueuses. Ce conduit relie la gorge à l'estomac. Les aliments descendent jusqu'à l'estomac par la gravité et le péristaltisme. Pour empêcher que les aliments ne remontent de nouveau vers l'œsophage, celui est doté de sphincters (sphincters œsophagien inférieur et supérieur). [7]

I.2.3. L'estomac

L'estomac (Figure 2) a une forme de J, il fait 25cm de long en moyenne, contient 0,5 litres à vide et peut contenir jusqu'à **4 litres une fois rempli**. Il est situé entre l'œsophage et le duodénum. [8]

L'estomac est divisé en 3 régions : le fundus, le corps et l'antré. Comme l'œsophage, l'estomac est doté de sphincters : le cardia du coté supérieur et le pylore du coté inférieur. [8]

La fonction principale de l'estomac est la **digestion du bol alimentaire** grâce aux sécrétions gastriques acides et l'action mécanique de l'estomac. Sa physiologie repose sur une musculature lisse épaisse : la musculature. Cette dernière permet aux aliments d'être mélangés et malaxés pour obtenir une bouillie assez homogène appelé le **chyme**. [8]

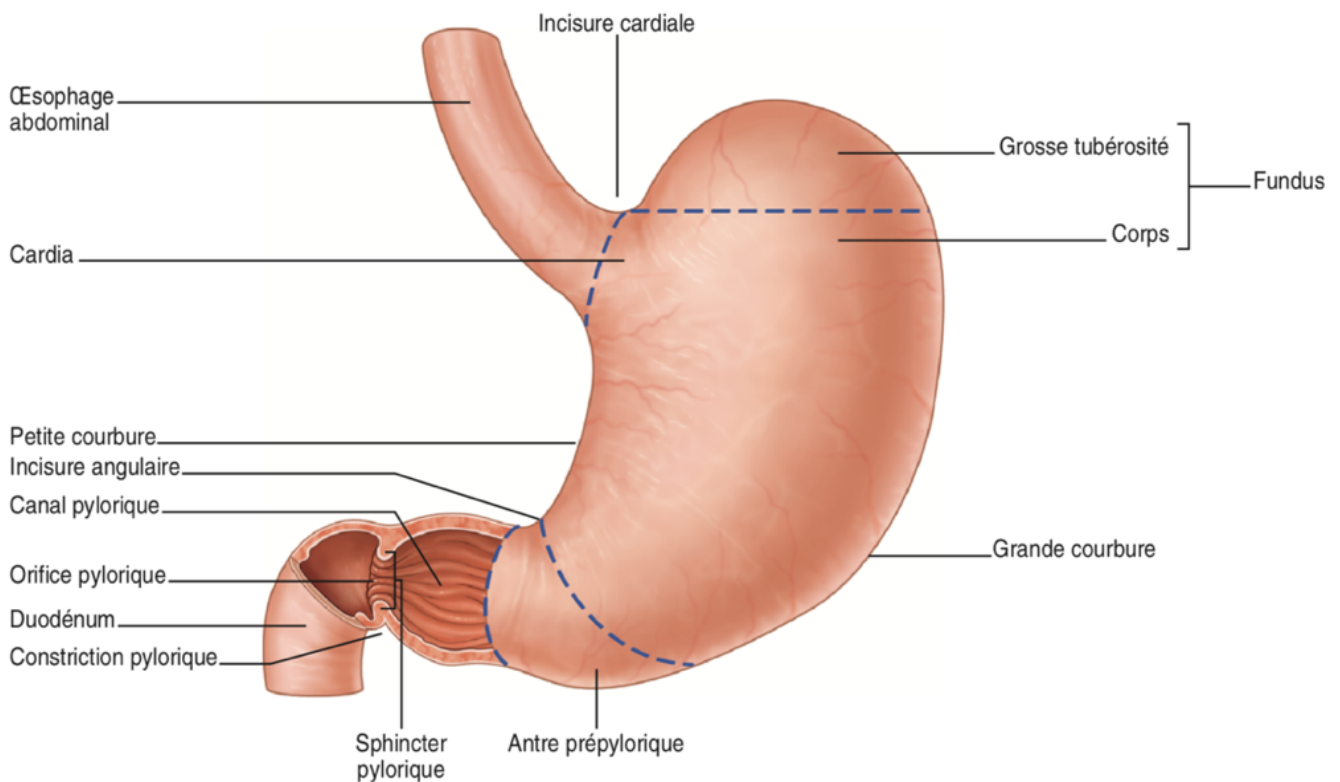


Figure 2 : L'estomac [8]

I.2.4. L'intestin

I.2.4.1. L'intestin grêle

L'intestin grêle faisant suite à l'estomac est un tube de **6 m de longueur** environ. On le subdivise en **trois parties** : le **duodénum**, le **jéjunum** et l'**iléon**. Il a pour fonction de continuer à digérer le chyme et surtout d'absorber les nutriments. Pour cela il s'appuie sur sa gigantesque surface de contact entre les nutriments et la paroi pouvant aller jusqu'à **200 m²**. [8]

I.2.4.2. Le gros intestin

Le gros intestin est le dernier segment du tube digestif avec une longueur d'**1m20** environ. Il est subdivisé en **deux parties** : le **colon** et le **rectum**. Sa fonction principale est d'**éliminer les déchets de l'organisme** et ceux issu de la digestion. C'est grâce à ses capacités motrices, de réabsorption hydrosodée, avec une déshydratation progressive de l'effluent iléal qu'on aboutit à la formation des fèces. De plus, les fonctions de fermentation et de métabolisme sont assurées par la flore intestinale. [9]

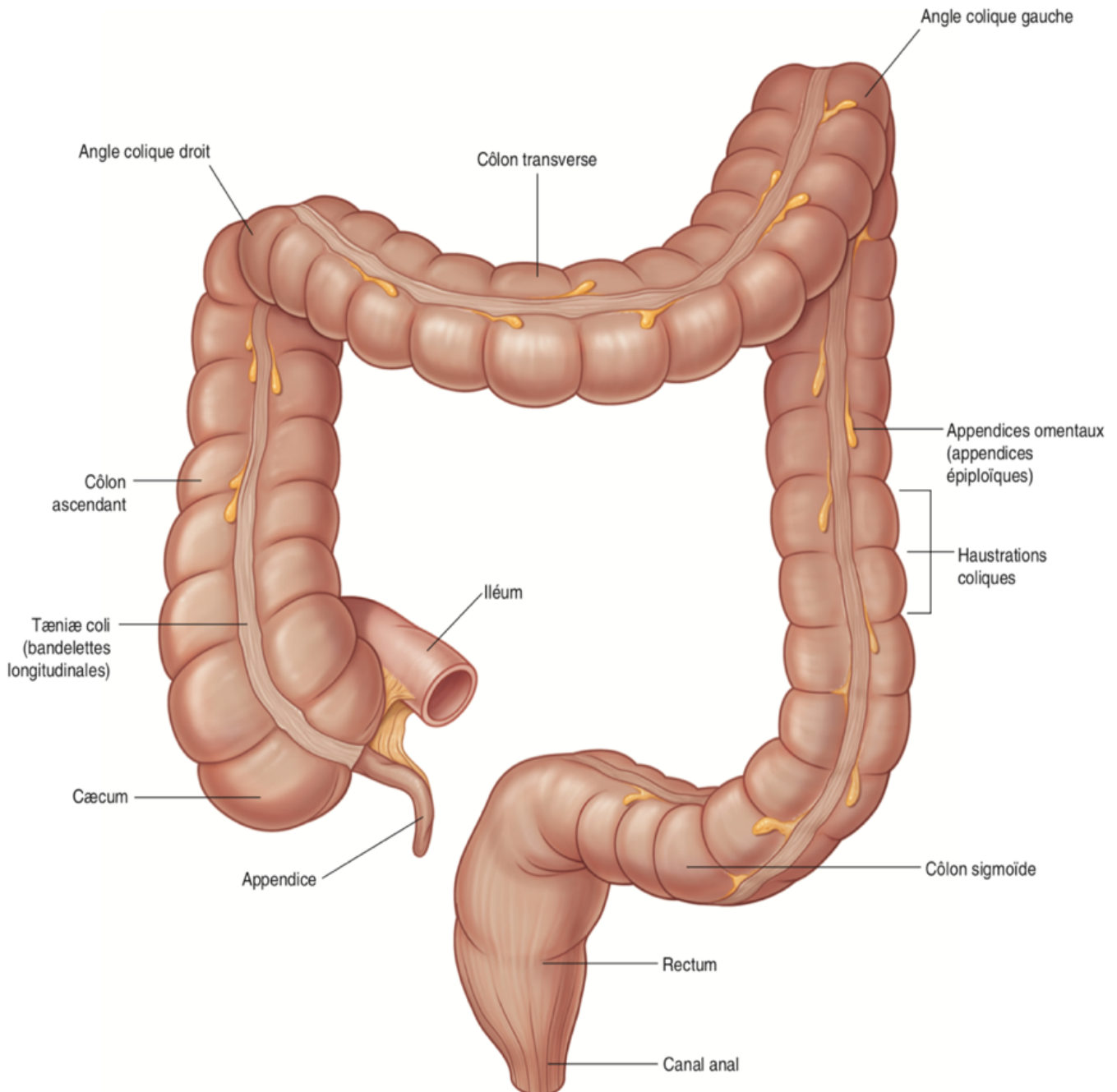


Figure 3 : Le gros intestin [9]

I.2.4.3. Le rectum et le canal anal

Le rectum correspond à la partie inférieure du tube digestif. Il fait une longueur de 15 cm environ. Il est composé de **deux parties** distinctes : l'**ampoule rectale** et le **canal anal**. Le **sphincter anal** permet de stocker dans l'ampoule rectale les matières fécales en maintenant l'anus fermé. Ce sphincter est contrôlé inconsciemment mais une partie peut-être volontairement relâchée et contractée. L'**anus** est l'ouverture situé à l'extrémité du tube digestif, par laquelle les selles vont être expulsées. [10]

Parmi les affections du **rectum**, il y a le **cancer du rectum**, la **recto-colite hémorragique**, cette dernière sera étudiée dans la partie quatre de ce manuscrit. Il y a également toutes les pathologies anales, dont les hémorroïdes. [10]

I.3. Histologie digestive

I.3.1. Histologie générale du tube digestif

Tout le long du tube digestif, la structure histologique est la même, mais on peut constater des différences de structure et de calibre selon les organes dues à leur fonction spécifique. Le tube digestif, de l'œsophage à l'anus, est composé de quatre couches individualisées, disposées dans cet ordre de l'intérieur (lumière du tube digestif) vers l'extérieur, comme illustré à la figure 4.

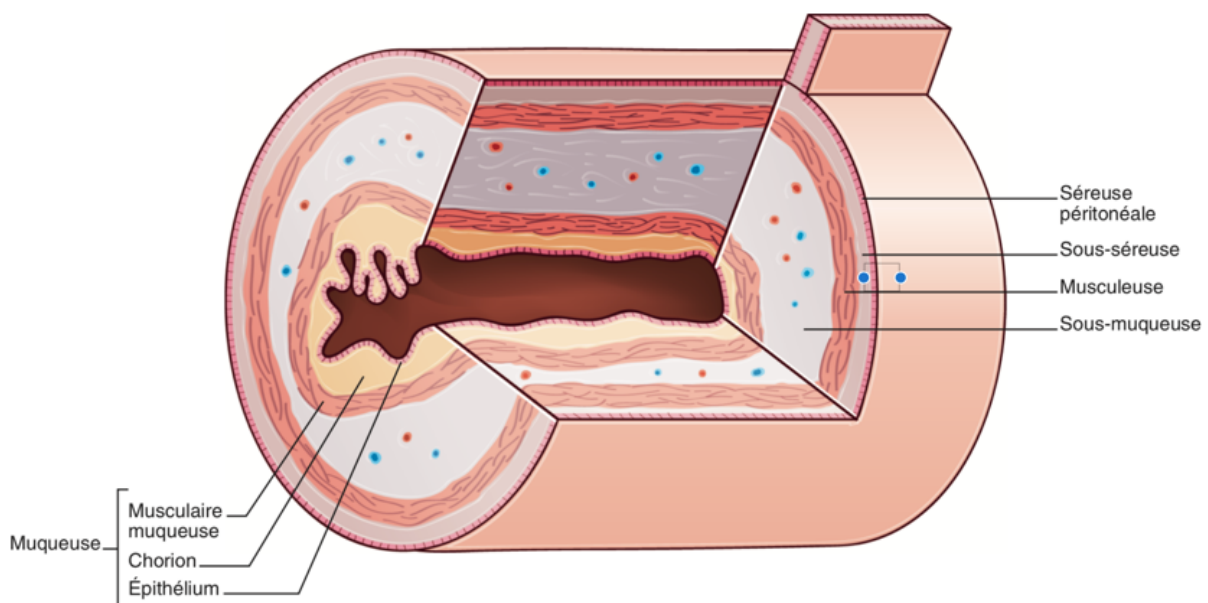


Figure 4 : Structure de la paroi digestive [10]

I.3.1.1. La muqueuse

Elle est constituée des éléments suivants :

I.3.1.1.1. L'épithélium de revêtement

Il est formé par des cellules juxtaposées et jointives. Sa nature et de structure varient selon les organes : [\[10\]](#)

- Au niveau de l'**œsophage**, il s'agit d'un **épithélium stratifiés, malphigiens non kératinisé**. Il joue un rôle **protecteur** ;
- Et un **épithélium simple de type cylindrique** pour la plus grande partie du tube digestif. Ce type de configuration permet d'assurer un rôle de **sécrétion** et d'**absorption**.

I.3.1.1.2. Le chorion

Le chorion appelé aussi **lamina propria** est constitué de tissu conjonctif. Celui-ci contient les vaisseaux sanguins par lequel est absorbé les nutriment. Des éléments lymphoïdes sont également présents. [\[10\]](#)

I.3.1.1.3. La *muscularis mucosae*

La *muscularis mucosae* est une fine couche de **muscle lisse** qui permet un mouvement léger et constant de la muqueuse. Elle va être capable de plisser la muqueuse pour lui donner une forme villose permettant une augmentation de la surface de contact dans le tube digestif, on parle de **villosités**. [\[10\]](#)

I.3.1.2. La sous-muqueuse

Cette tunique constitue une couche épaisse de **tissu conjonctif lâche**. On y trouve de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que de nombreuses glandes exocrines. La sous-muqueuse contient le **plexus nerveux de Meissner**. [\[10\]](#)

I.3.1.3. La musculuse

Il s'agit d'une couche épaisse, formée de **cellules musculaires lisses** disposées selon deux axes formant ainsi une couche circulaire interne (beaucoup plus épaisse) et une couche longitudinale externe. Entre ces deux couches, il y a le plexus myentérique (ou **plexus d'Auerbach**). Il y a un épaissement de la couche circulaire au niveau du sphincter du pylore, de la jonction iléo-caecale et du sphincter interne de l'anus. Des cellules musculaires lisses sont présentes tout le long du tube digestif sauf dans la partie oropharyngées et partie terminal (anal) où les cellules musculaires sont striées. [\[10\]](#)

I.3.1.4. La séreuse ou adventice

C'est la tunique la plus externe. Elle se compose d'une mince couche de **tissu conjonctif** recouverte d'un épithélium pavimenteux (**mésothélium**). [\[10\]](#)

I.3.2. Histologie spécifique de l'intestin grêle

La muqueuse et la sous-muqueuse forment des replis profonds pouvant aller jusqu'à 1 cm de profondeur. Ils sont appelés **plis circulaires**. Ces plis circulaires augmentent la surface de la paroi et vont permettre un déplacement en spirale du chyme afin de ralentir sa progression et permettre une absorption optimale des nutriments. [\[10\]](#)

La muqueuse présente des expansions vers la lumière en forme de doigt de gants appelés **villosités**. Elles sont recouvertes par un épithélium unistratifié. Ce dernier est constitué en grande partie de cellule absorbante en bordure en brosse : les **entérocytes**. [\[10\]](#)

Des **cellules mucosécrétantes** s'y retrouvent aussi, elles sont dites de type ouverte car on ne voit pas les limites du pôle apical. Une exocytose massive et permanente s'y opère car ce sont des cellules qui sécrètent beaucoup. Le **mucus** ainsi sécrété permet la **protection** et la **fluidification du suc digestif**. Entre les villosités, des cryptes intestinales se prolongent jusqu'aux glandes de la muqueuse dans laquelle se trouvent de nombreuses cellules endocrines et exocrines spécifiques. Citons par exemple au niveau de la base des cryptes les **cellules de Paneth** qui sécrètent des défensines et du lysosyme (enzyme bactéricide). [\[10\]](#)

Quelques particularités histologiques caractérisent les différentes parties de l'intestin grêle comme par exemple au niveau du duodénum, les **glandes de Brünner**. Elles sont présentes dans la sous-muqueuse et elles déversent un mucus alcalin dans la lumière du duodénum contribuant à neutraliser l'acidité du chyme acide déversé par l'estomac. Au niveau de l'iléon terminal, on peut observer la présence d'un imposant tissu lymphoïde sous la forme de **plaques de Peyer**, on parle d'agrégats d'amas lymphoïdes. [4]

Les entérocytes de la muqueuse présentent au niveau de la membrane apicale des **microvillosités**. Ces dernières ont pour fonction d'augmenter la surface d'absorption des cellules, et on estime qu'elles **augmentent l'absorption de 20 fois**. [4]

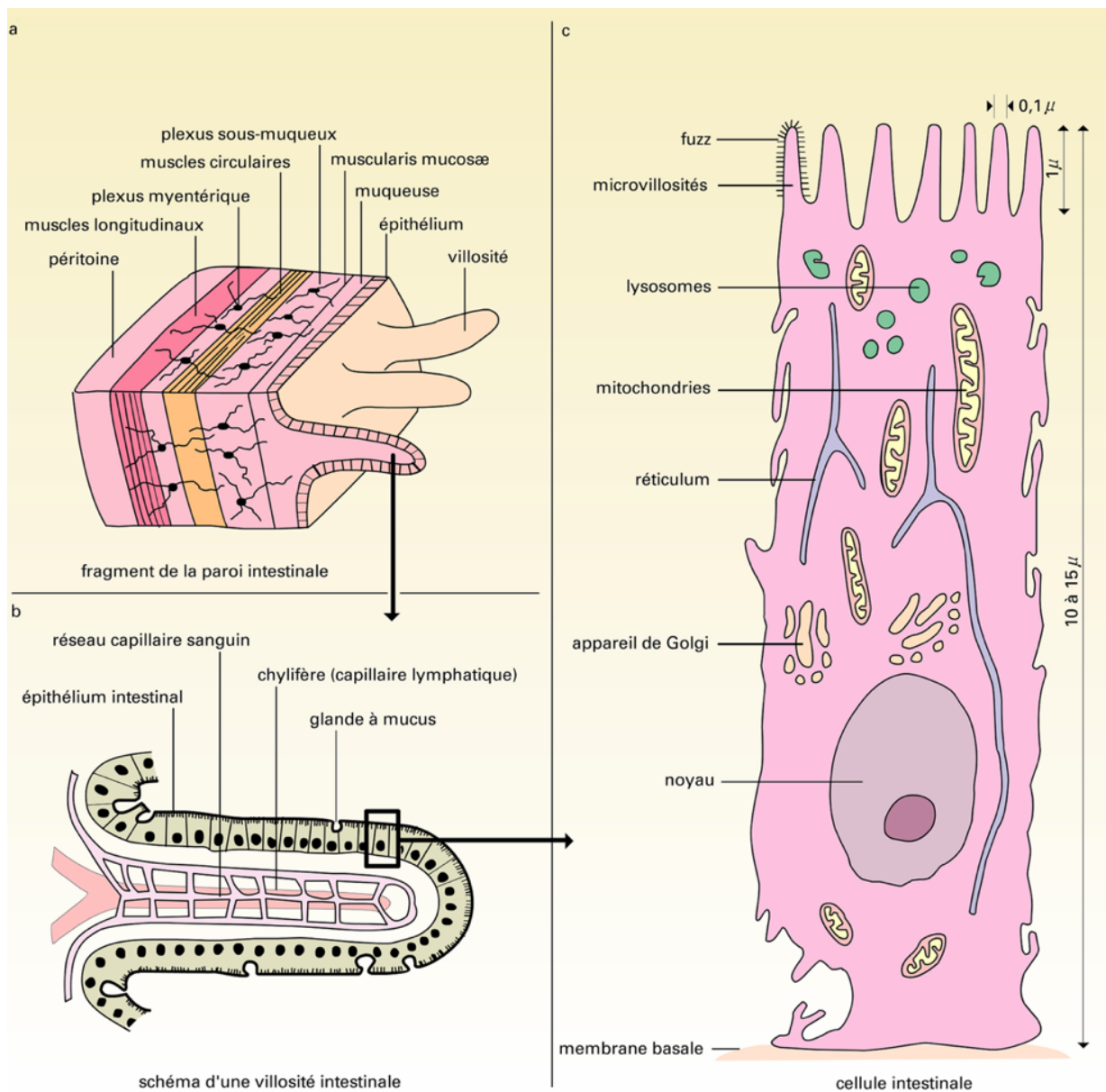


Figure 5 : Intestin grêle vue en coupe [4]

II. Le système immunitaire digestif

II.1. Présentation du système immunitaire

Il est important de comprendre comment fonctionne l'**immunité digestive** et son rôle pour mieux comprendre les dysfonctionnements digestifs. Notons toutefois que le système immunitaire est le plus complexe des appareils de notre organisme. Il est tellement élaboré, qu'à notre naissance, il est encore **inachevé**. En effet, c'est notre mère qui nous prête une immunité temporaire pendant plusieurs mois. Durant toute notre vie, notre système immunitaire sera sollicité pour combattre les agressions. Le système immunitaire intestinal comporte une grande variété de types cellulaires. Il existe deux grands groupes de réponses immunitaires : l'**immunité innée** constituée des cellules épithéliales et des cellules présentatrices de l'antigène, et une **immunité adaptative** constituée des ly (lymphocytes). La figure 6 illustre parfaitement les différences et les rôles principaux de ces deux réponses immunitaires

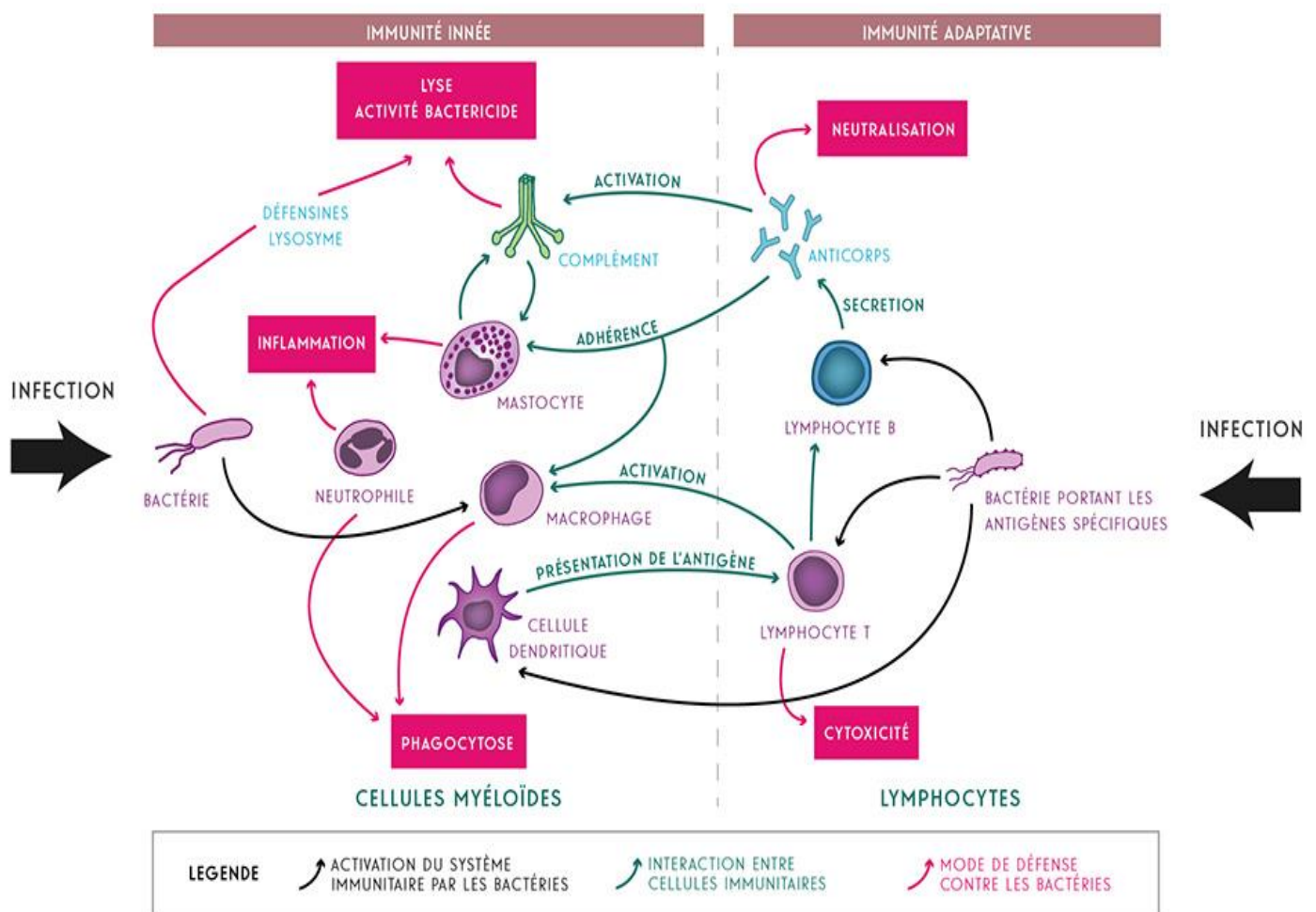


Figure 6 : Immunité innée et Immunité adaptative face à une infection bactérienne [11]

II.2. Organes et tissus muqueux du système immunitaire

La bouche grâce ses glandes salivaires produit de la salive qui contient de nombreux élément de protection agissant sur l'immunité. On distingue :

- Les **mucines** : elles sont responsables de la formation de mucus. De plus, elles fixent les lectines bactériennes en les attirant. Ce mucus va servir de protection biochimique et mécanique ;
- Les **immunoglobulines (Ig) de type A** : ce sont des anticorps spécialisés de la muqueuse, et agissent dans le cadre de l'immunité adaptative ;
- Le **lysozyme** et la **peroxydase salivaire** : enzymes antibactériennes appartenant au système immunitaire inné ;
- Les **cystatines salivaires** : protéines qui protègent contre les peptidases bactériennes ;
- Les **histatines** : petites protéines antibactériennes et antifongiques ;
- Les **β -défensines** : elles sont fabriquées à la suite d'un stimulus envoyé par la bactérie commensale *Fusobacterium nucleatum* ;
- La **cytokine EGF** (Epidermal Growth Factor) : protège la muqueuse en stimulant la production de mucus.

Dans l'estomac, l'**acide chlorhydrique** permet de protéger la muqueuse gastrique face aux agressions extérieures. En effet, il empêche la prolifération bactérienne et diminue le risque de mycoses intestinales.

Ils existent d'autres structures identifiables au niveau du tube digestif comme les **Plaques de Peyer** et l'**appendice**. D'autres structures plus petites mais très nombreuses, apparentées aux plaques de Peyer sont également présentes, on parle de nodules solitaires répartis dans tout le tube digestif, avec une prédominance dans l'iléon.

Dans tous les autres territoires muqueux (digestifs, respiratoires, génito-urinaires), on peut constater la présence de **tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)**. On parle d'organes lymphoïdes secondaire. De plus, au niveau de la sphère ORL, le terme d'**anneau de Waldeyer** regroupe les amygdales palatines, les amygdales pharyngées, les amygdales linguales, les végétations adénoïdes et le tissu lymphoïde tapissant la trompe d'Eustache de l'oreille interne.

II.3. Immunité innée

II.3.1. Généralité

Comme illustré précédemment à la figure 6, l'immunité innée est le premier mécanisme de défense du système immunitaire. Elle intervient de façon **immédiate**. Elle possède une réponse **non spécifique** contrairement à l'immunité adaptative. On retrouve une même réponse qui est utilisée contre différents pathogènes. L'immunité innée n'a **pas de mémoire**. En effet, elle repose sur plusieurs types de **cellules myéloïdes**. Cette immunité est activée lorsque des récepteurs spécialisés reconnaissent des motifs caractéristiques des bactéries présentes au sein de l'hôte. Elle conduit à la mise en place d'une multitude de mécanismes de défense comme la lyse, la mise en action de peptides et protéines antibactériennes ou encore la phagocytose.

II.3.2. La muqueuse intestinale dans l'immunité innée

La muqueuse intestinale est formée d'une couche de tissu conjonctif recouvert d'un épithélium qui fait l'interface entre l'environnement extérieur et l'intérieur de l'organisme. Il a pour tâche d'absorber les nutriments, comme précédemment évoqué, il sert aussi de ligne de défense vis-à-vis des agressions potentielles du milieu extérieur comme les infections par des micro-organismes pathogènes. La muqueuse exerce ainsi un **rôle de barrière** empêchant la colonisation des tissus par les micro-organismes qui est à la fois physique et chimique. La barrière physique est composée de deux éléments :

❖ Les **jonctions serrées**

Ces jonctions ont pour but d'assurer l'étanchéité entre deux compartiments, et ainsi empêcher ici le passage d'éléments pathogènes.

❖ La **couche de mucus**

Le mucus est sécrété par les **cellules mucipares** (ou caliciformes), et forme une couche protectrice visqueuse à la surface de l'épithélium. L'épaisseur de cette couche est variable en fonction de sa localisation dans le tube digestif. Son épaisseur est importante au niveau de l'iléon terminal et plus encore dans le côlon. Le mucus est composé de **mucines**, ce sont des glycoprotéines qui vont réduire l'accès des micro-organismes à l'épithélium. Le mucus contient également des **molécules de défense**.

La **barrière chimique** illustrée à la figure 7 se compose de molécules défensives pour lutter contre la prolifération de bactéries ou de levures. Certaines de ces molécules sont produites de manière constitutive et d'autre de façon inductible. Certaines cellules épithéliales ont un rôle de défense spécifique, comme pour les cellules de Paneth (Figure 7) situées à la base des cryptes. Les cellules de Paneth produisent des granules contenant des effecteurs de l'immunité et plus particulièrement des peptides antimicrobiens.

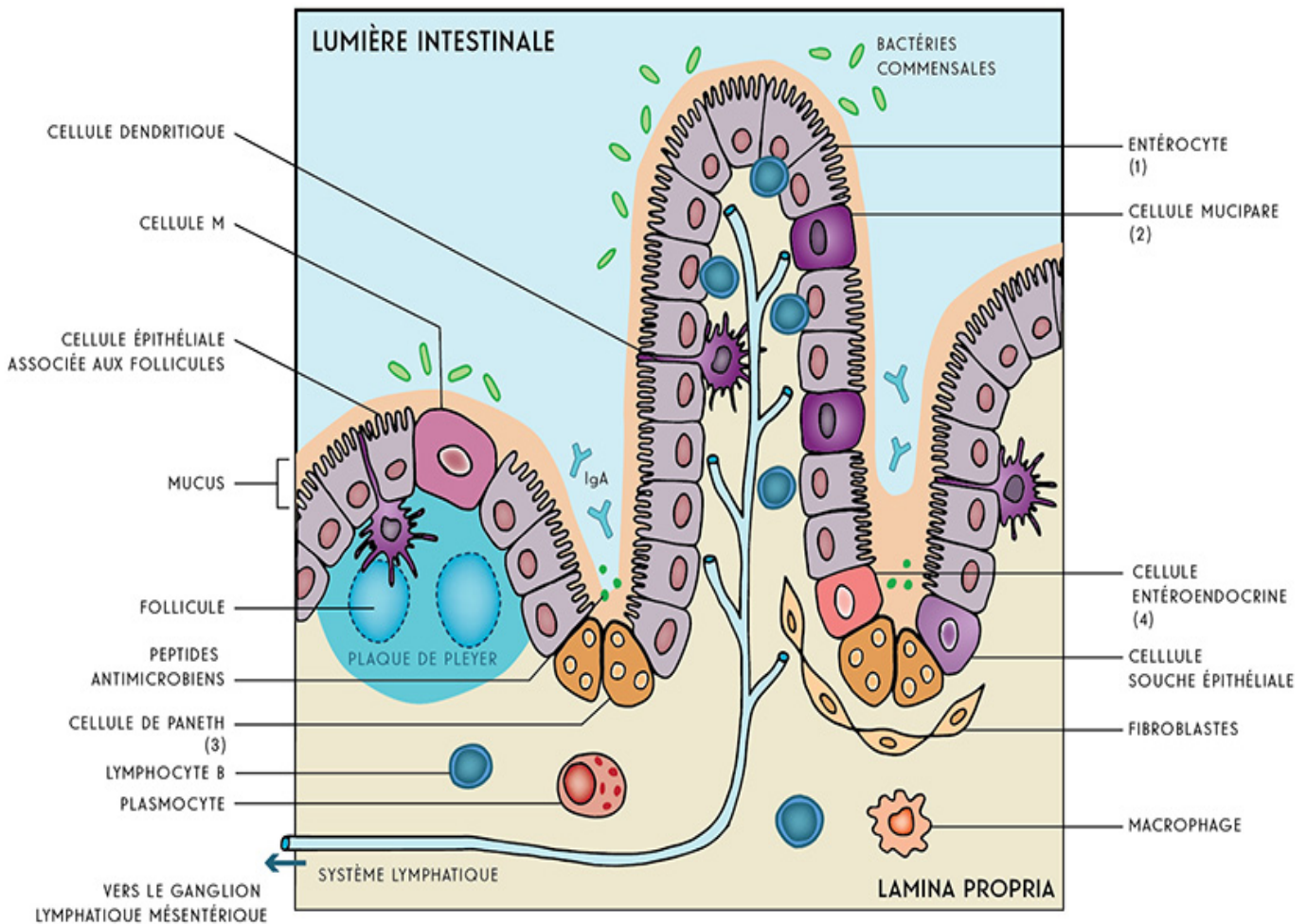


Figure 7 : Anatomie et effecteurs de l'immunité [12]

II.3.3. Cellules de l'immunité innée

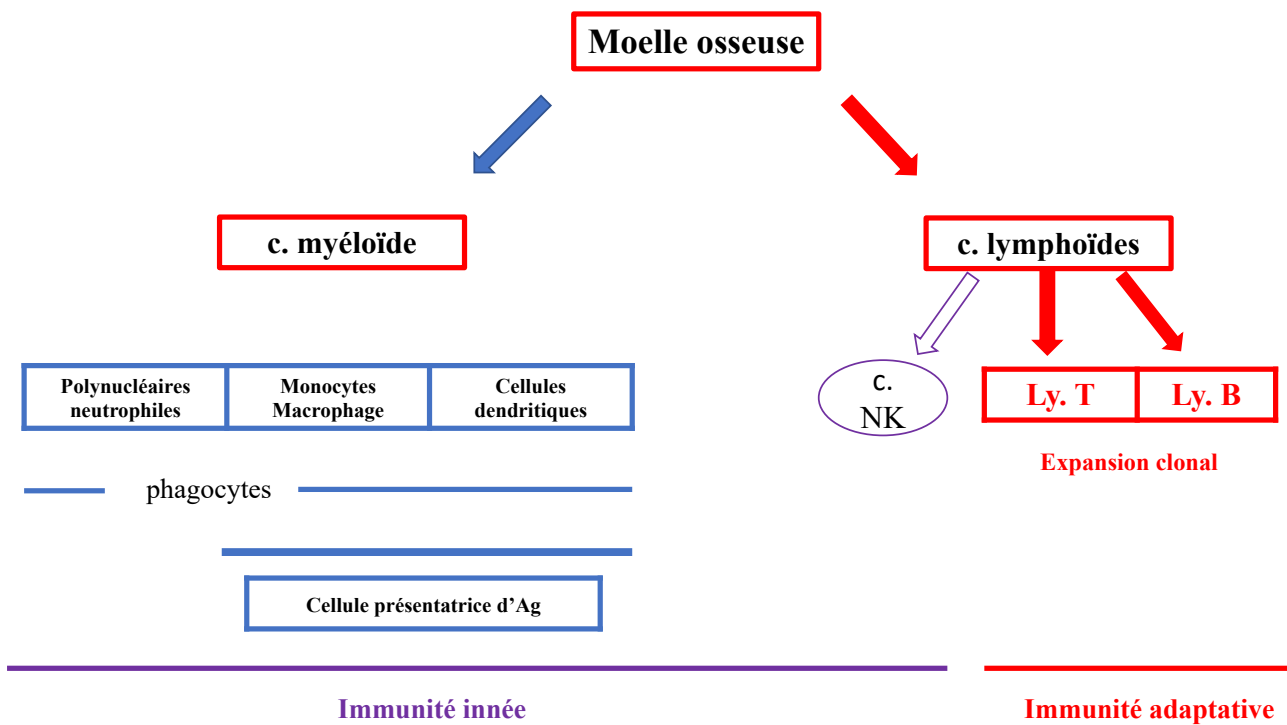


Figure 8 : Origine hématopoïétique des cellules immunitaires

Comme le montre la figure 8, les cellules de l'immunité sont produites par la moelle osseuse. On distingue les **cellules myéloïdes** et les **cellules lymphoïdes**. L'immunité innée s'appuie sur les cellules myéloïdes, notamment au niveau de l'intestin et plus particulièrement dans la lamina propria avec les **cellules présentatrices de l'antigène (CPA)**. Parmi les CPA, on distingue les cellules dendritiques et les macrophages. [13]

La séparation immunité innée/immunité adaptative est "assez artificielle". Par exemple, les CPA qui expriment le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) classe 2 ont un rôle important dans l'immunité adaptative, mais des cellules de l'immunité innée sont également des cellules présentatrices d'antigène. Il est difficile de faire une section capitale entre les deux types d'immunité. Nous pouvons dire que l'immunité innée et adaptative travaillent ensemble.

Au sein des cellules de l'immunité innée, nous retrouvons donc :

- Les **cellules phagocytaires** (phagocytes) ;
- Les **cellules Natural Killer (NK)** ;
- Les **cellules dendritiques**.

II.3.4. Récepteurs de l'immunité innée

On décrit des récepteurs que l'on appelle des **PRRs** (*Pattern Recognition Receptors*) qui vont reconnaître des motifs. Ces derniers sont situés sur des pathogènes et correspondent à des séquences répétées localisées au niveau du microorganisme non présent au niveau du soi. Ces motifs identifiés sur les pathogènes sont appelés **PAMPs** (*Pathogen Associated Molecular Patterns*) et seront présents sur les microorganismes qu'ils soient pathogènes ou non. [13]

L'immunité innée reconnaît un signal de danger, qui est le fait d'une interaction entre un PRR (récepteur inné du soi) et le PAMP (motif qu'on retrouve sur les microorganismes). L'activation des PRRs conduit une cascade de signalisation intracellulaire. Cette dernière induit l'activation et la modulation de la réponse immunitaire. Au niveau des cellules épithéliales intestinales, l'activation des PRRs mène à la **sécrétion de peptides antimicrobiens et de cytokines pro-inflammatoires**, ainsi qu'au **recrutement de polynucléaires neutrophiles (PNN)** et de **macrophages**. Les récepteurs PRR sont aussi présents dans les CPA. [13]

Il existe différents types de récepteurs PRR. Les *Toll-like receptors* (TLR) sont les mieux caractérisés. Les TLR appartiennent à la famille de récepteurs transmembranaires de type I. Ils sont présents sur quasiment toutes les cellules mais surtout sur les **macrophages** et les **cellules dendritiques** (car elles patrouillent et ont besoin « d'armes »). Les TLR ont la capacité de reconnaître souvent plusieurs ligands différents. Après la reconnaissance, les TLR envoient un signal dans la cellule et induire une réponse innée de façon rapide et quasi immédiate, comme la réponse inflammatoire. Cette réponse va favoriser la production des cytokines et de chimiokines proinflammatoires que nous allons voir dans prochaine partie de ce manuscrit. Parmi les autres réponses immunes des TLR, il y a l'activation des phagocytes. A l'image des cellules dendritiques, un lien va être établi avec la réponse adaptative puisqu'il peut donner lieu à l'activation des cellules dendritiques et l'expression de molécules de co-stimulation qui s'engagent vers la réponse immunitaire adaptative et le ly T par exemple. [13]

A l'heure actuelle, la littérature regorge de perspectives thérapeutiques possibles utilisant ces TLR. Citons notamment en immunothérapie, vaccination et auto-immunité. De plus il semblerait que les TLR pourraient expliquer mécanismes physiopathologiques comme par exemple dans le lupus, où il y a émission de corps apoptotiques avec les acides nucléiques qui peuvent être des agents reconnus par les TLR. [13]

II.3.5. Effecteurs moléculaires de l'immunité innée

II.3.5.1. Le système du complément

Il s'agit de la **ligne de base numéro un** dans l'immunité innée. C'est un système connu depuis longtemps, qui correspond à un ensemble de protéines à synthèse hépatique. On le retrouve sous forme circulante dans le plasma et sous forme de récepteurs membranaires présents à la surface de nombreux types cellulaires. C'est le premier starter quand il y a un élément étranger à éliminer. Il joue un rôle dans la physiologie puisqu'il intervient non seulement dans la destruction des agents infectieux et dans l'élimination des complexes immuns, mais aussi dans le contrôle des réponses inflammatoires et la modulation des réponses immunes spécifiques. [13]

On distingue **trois voies d'activation du complément** comme montré dans la figure 9 :

- La **voie classique** ;
- La **voie des lectines** ;
- La **voie alterne**.

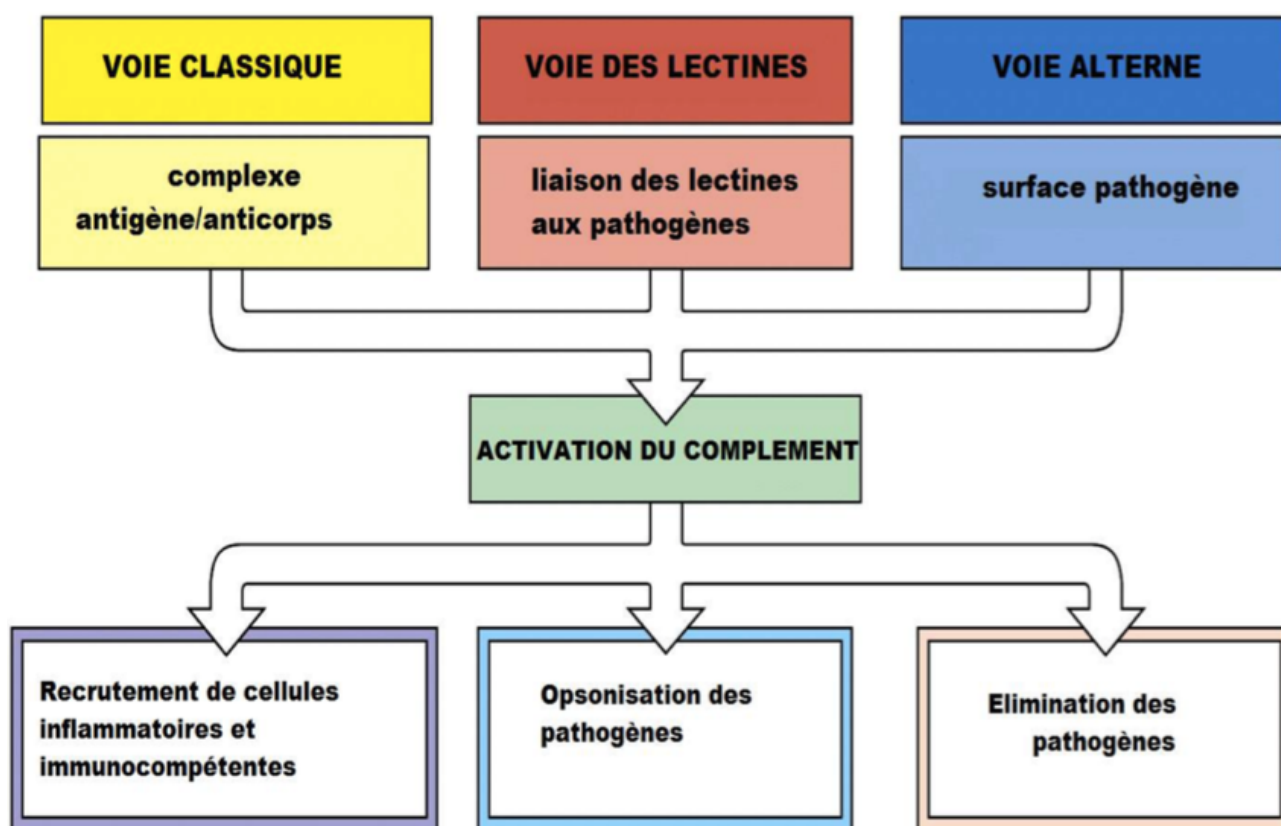


Figure 9 : Les voies d'activation du complément

Chaque voie d'activation a son activateur, car le système peut être activé de différentes façons, cela le rend efficace. Les différentes voies entraînent l'activation du complément et la formation de l'unité effectrice qui est la **formation d'un complexe lytique**. Ce dernier est un ensemble de protéines qui vont s'associer à la surface du pathogène pour perforer et le lyser. Les conséquences biologiques de l'activation du complément sont les suivantes :

❖ La réponse inflammatoire

Dans cette réponse, les produits libérés lors de l'activation du complément, sont le C3a, le C4a, le C5a. Ces dernières sont des **anaphylatoxines**, ce sont des produits actifs qui vont entraîner de nombreux phénomènes comme la contraction des cellules musculaires lisses, la dégranulation des mastocytes ou encore l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces phénomènes vont permettre la **diapédèse** qui correspond au phénomène de migration des cellules vers le site de l'inflammation, puis s'en suivra l'activation des polynucléaires et des macrophages. Cette activation se traduit par l'afflux des cellules phagocytaires vers le site de l'inflammation par chimiotactisme, cela va renforcer leur pouvoir cytotoxique, et entraîne, leur dégranulation comme décrit sur la figure 10.

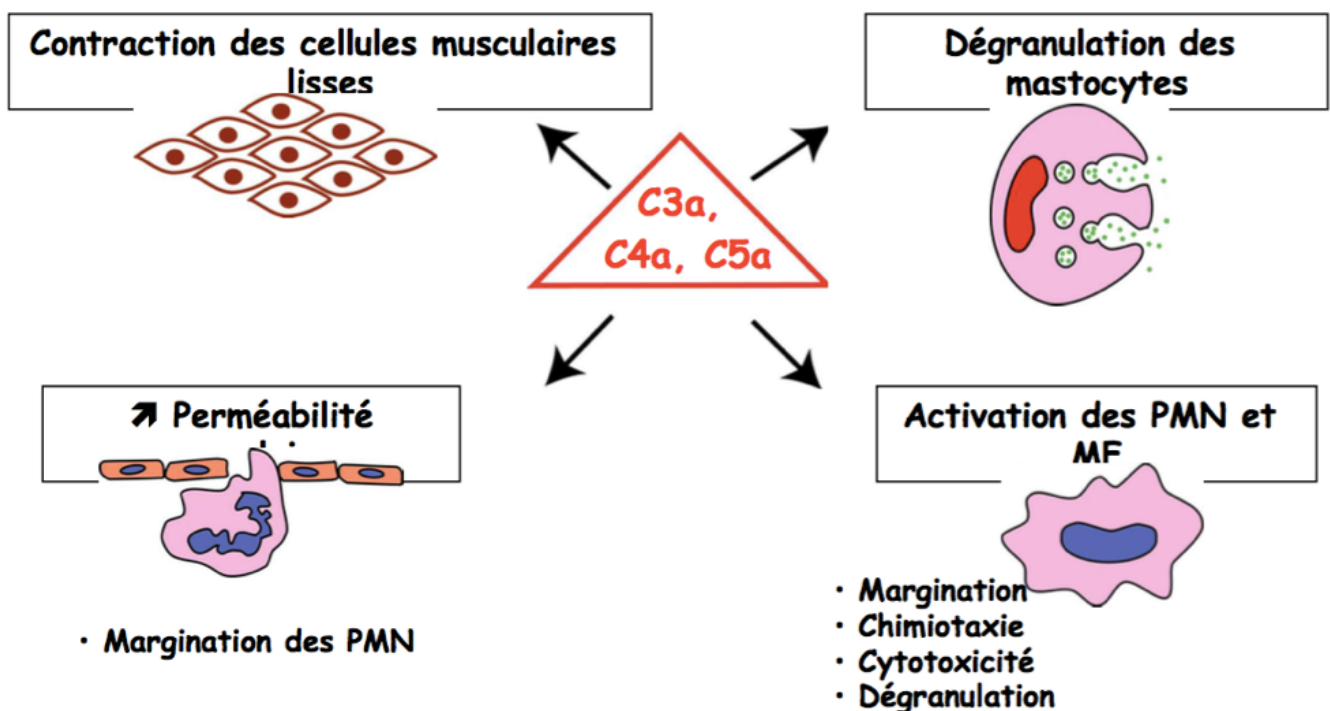


Figure 10 : Conséquence de l'activation du complément dans la réponse inflammatoire

❖ La défense anti-infectieuse

Il va avoir deux façons de lutter pour le complément. D'une part, il y a la libération d'opsonines pour terminer par une **opsonisation** (ou réaction de phagocytose) ayant pour but de détruire la bactérie. Et d'autre part, il y a le **phénomène de formation du complexe d'attaque membranaire** qui est la méthode de destruction direct par lyse des bactéries ou des cellules infectés. [13]

❖ Solubilisation et transport des complexe immuns

Lorsqu'il y a une réponse immunitaire, il peut y avoir la formation d'un complexe antigène/anticorps à éliminer. Là encore le complément va jouer un rôle important. En effet, une opsonine va trouver son contre son contre récepteur situé par exemple sur une hématie et l'ensemble va être éliminé par la rate. [13]

❖ Réponses immunitaires spécifiques

Cette conséquence biologique de l'activation du complément se traduit par l'entretien de la **mémoire immunologique**. [13]

II.3.5.2. Les Cytokines

L'ensemble des réponses et des interactions complexes entre les éléments et les cellules ont besoin d'un moyen de dialogue : les **cytokines**.

On distingue :

- Cytokines type interférons (deux types) : les cytokines de types I avec une **action antivirale** et **antiproliférative** et qui stimule l'expression des CMH I et l'activité cytotoxiques des cellules T et NK ;
- Cytokines type inflammatoires : de plusieurs types telle que, les **TNF** (*Tumor necrosis factor*). Elles ont de nombreux rôle à jouer comme par exemple une **action pro-inflammatoire**, de facteurs de croissance, une activité cytotoxique directe, une action antitumorale, une action antivirale, ou encore une action antiparasitaire ;
- Chimiokines : elles sont quant à elle impliquées dans le **chimiotactisme**.

II.3.5.3. Les Médiateurs de la réactions inflammatoires

On distingue :

- **Amines vasoactives** comme l'**Histamine**, **Sérotonine** ;
- **Protéines circulantes** comme le Complément, le système fibrinolytique et Kinines ;
- **Acide Arachidonique** comme la Cyclo-oxygénase ;
- **Activateur des Plaquettes (PAF)** ;
- **Cytokines** pro-inflammatoires et chimiokines ;
- **Produits de la phagocytose** ;
- **Oxyde Nitrique**.

II.4. Immunité adaptative

II.4.1. Généralité

L'immunité adaptative est une immunité moderne sur plan évolutif. Il y a une **reconnaissance spécifique** des déterminants sur les pathogènes. Ces déterminants sont les épitopes, ancrés sur les lymphocytes grâce à des récepteurs. Il y a également des récepteurs solubles, c'est les **anticorps**. Cette immunité adaptative se met en place en plusieurs jours suivant l'infection et dès la deuxième rencontre la production d'anticorps devient beaucoup plus importante et donc la réponse est plus efficace (principe de la vaccination) alors que la réponse innée est inchangée quel que soit le nombre de fois où elle est sollicitée.

II.4.2. La captation des antigènes dans la lumière intestinale

Il va avoir trois façons de capturé ces antigènes :

- Par les **plaques de Peyer** et les **nodules lymphoïdes** isolés ;
- Par les **cellules dendritiques** émettant des prolongements dans la lumière intestinale ;
- Directement par les **cellules épithéliales**.

Les **plaques de Peyer** et les **nodules lymphoïdes isolés** sont le moyen le plus important de capter des antigènes. Ce sont des **lieux privilégiés de la réponse immunitaire adaptative**. En effet, elles favorisent la captation sélective des antigènes et donc l'initiation de la réponse immunitaire. Les cellules M localisées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer vont, par endocytose, capter les antigènes pour les présenter aux lymphocytes B.

II.4.2.1. La réponse immunitaire adaptative de type B

C'est après l'activation des lymphocytes B que ces derniers quittent leur secteur pour coloniser les territoires muqueux et pour se transformer en plasmocytes sécrétant des Ig A spécifiques de l'antigène.

Les **Ig A** vont alors tapisser la surface de muqueuses, et ainsi pouvoir **capter les antigènes** et empêcher leur entrée dans le tissu sous-jacent. Ensemble, ils vont constituer un complexe immun avec l'antigène qui complètent ce rôle. Les Ig A, lors de leur passage dans la cellule épithéliale, sont capables de reconnaître des virus. Et de les éliminer lors de leur sortie apicale dans la lumière de la muqueuse. Enfin, si les Ig A sont reconnues dans la lamina propria un antigène ayant réussi à traverser la barrière épithéliale, elles peuvent effectuer leur transcytose sous forme d'un complexe immun, permettant là encore l'exclusion de l'antigène. Cette action est détaillée sur la figure 11.

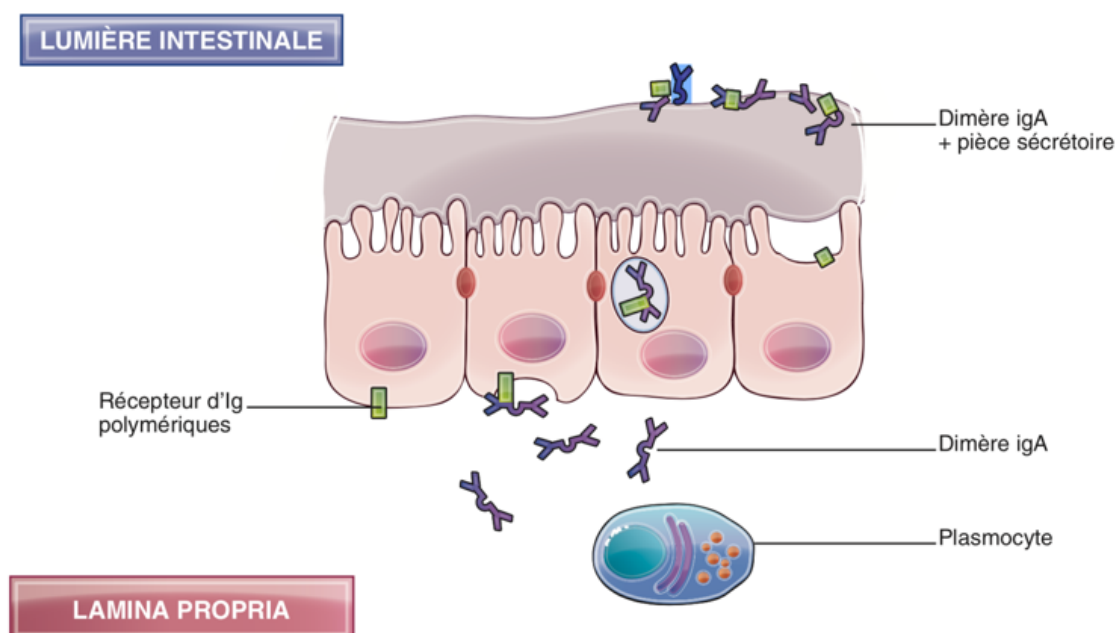


Figure 11 : Transcytose des immunoglobines A [13]

II.4.2.2. La réponse immunitaire adaptative de type T

Une fois l'antigène présente par les CPA aux ly T de la lamina propria, ces derniers sont activés. Un fois activés, ils auront soit une **activité anti-inflammatoire** soit **une activité pro-inflammatoire**, en fonction de l'environnement auquel ils seront confrontés. [\[13\]](#)

Au niveau intestinal, il y a une **activation des ly T de manière basale**, même en l'absence d'infection. Cette activation est en grande partie sous la **dépendance de bactéries du microbiote intestinal** et serait impliqué dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Lorsque cet équilibre est rompu, il peut en résulter une inflammation intestinale incontrôlée, comme c'est le cas par exemple dans la maladie de Crohn. [\[13\]](#)

III. La perméabilité intestinale

III.1. Qu'est-ce que la perméabilité intestinale ?

La **perméabilité intestinale** est un terme qui décrit le contrôle des substances passant à travers la muqueuse intestinale. Elle joue le rôle de **barrière mécanique** vis-à-vis des substances potentiellement toxiques ou antigénique. Les molécules ont deux façons de traversé l'épithélium : le passage transcellulaire et le passage paracellulaire (figure 12). [\[14\]](#)

La **voie transcellulaire** implique les transports spécifiques de solutés à travers le cytoplasme des cellules épithéliales. Elle est principalement régulée par les activités de transporteurs spécialisés qui transfèrent les électrolytes, les acides aminés, les sucres, les acides gras à chaîne courte et les autres molécules spécifiques. Cette voie comporte deux barrières physiques : la membrane apicale et la membrane basolatérale de l'entérocyte. Ces membranes sont relativement imperméables aux solutés hydrophiles. C'est pour cette raison que 85% des solutés qui traversent l'épithélium empruntent donc le passage paracellulaire. [\[15\]](#)

La **voie paracellulaire** implique quant à elle les jonctions intercellulaires. [\[15\]](#)

Ces deux voies de passage sont dans un équilibre perpétuel constituant un équilibre osmotique d'une part et d'autre de l'épithélium. [\[15\]](#)

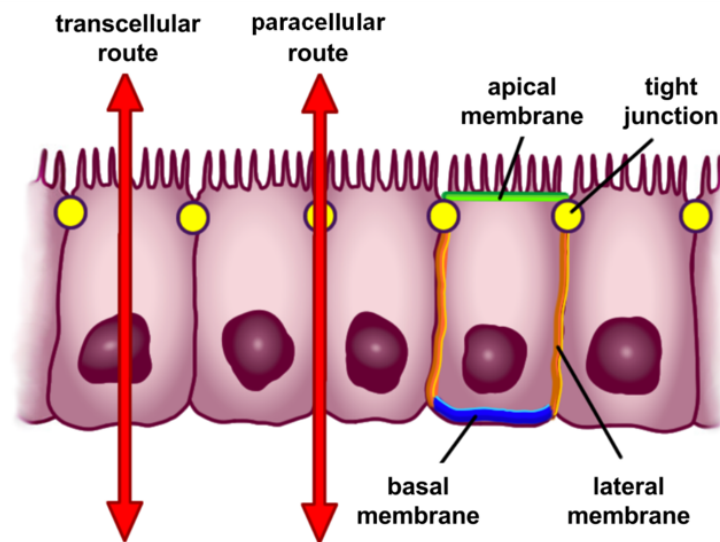


Figure 12 : Les voies de perméabilité de l'épithélium

Les cellules épithéliales interagissent entre elles grâce notamment aux **jonctions intercellulaires**. Il existe **quatre** types de jonctions intercellulaires :

- Les jonctions serrées (tight junctions) : elles assurent l'**étanchéité** des épithéliums entre deux compartiments tissulaires. Elles servent à filtrer sélectivement les substances de la lumière intestinale ;
- Les jonctions intermédiaires (adherens junctions) : elles ont un rôle de **cohésion** des tissus épithéliaux ;
- Les jonctions communicantes (gap junctions) : elles permettent la **communication** entre le cytoplasme de deux cellules voisines et assurent un couplage électrique ;
- Les desmosomes : ils assurent la **solidité mécanique** et la répartition des forces dans les épithéliums.

III.2. La modulation de la perméabilité intestinale

La perméabilité intestinale est physiologiquement régulée par le plexus nerveux entérique sous-muqueux. Nous allons voir les différentes méthodes de régulation.

III.2.1. La zonuline

Une manière de moduler la perméabilité intestinale commence par les **récepteurs CXCR3**, localisés au niveau des cellules de l'épithélium intestinal répondant aux signaux envoyés par la **zonuline**. [\[16\]](#)

Il existe des preuves croissantes que la Zonuline joue un rôle, non seulement dans le contrôle de la barrière intestinale, mais également dans le contrôle de la barrière hémato-encéphalique. L'entrée de composants antigéniques à travers ces deux barrières conduit à une meilleure compréhension du rôle joué par l'intestin dans les maladies inflammatoires et chroniques comme la sclérose en plaques et la maladie de Crohn. [\[17\]](#)

III.2.2. Récepteur TGR5 aux acides biliaires

D'après une étude réalisée chez le rat, la zonuline ne serait pas la seule impliquée. En effet, la stimulation du **récepteur TGR5** via un agoniste spécifique dérivé d'acides biliaires provoque rapidement une **diminution de perméabilité du colon** et une augmentation du flux ionique. Cet agoniste spécifique a été utilisé à des concentrations proches de celles rencontrées physiologiquement dans la lumière colique. D'après cette étude, le récepteur TGR5 participerait à la modulation par les acides biliaires de la perméabilité colique. [\[17\]](#)

III.3. Méthode de mesure de la perméabilité intestinale

Beaucoup de tests ont été utilisés pour déterminer la perméabilité intestinale. Il est très important de déterminer la perméabilité intestinale car cela permet d'orienter le patient vers une thérapie. C'est également important pour des raisons de prévention comme par exemple, prévoir l'apparition d'un diabète ou encore une augmentation de l'inflammation de l'intestin. Les patients qui présentent une perméabilité accrue sont les plus susceptibles d'avoir une augmentation de l'inflammation de l'intestin dans les mois qui suivent contrairement à ceux qui ont une perméabilité normale. [\[17\]](#)

III.3.1. Le test PI

Ce test est avant tout réservé à la recherche scientifique car celui-ci prend **plus de 6 heures** pour un diagnostic clinique. Il est très long du fait de sa réalisation complexe et des difficultés d'interprétation. Il doit être fait dans des conditions très étroitement contrôlés. Ce test consiste à administrer des substances non métabolisables par l'organisme permettant ainsi de les retrouver inchangées dans les urines. Le test va utiliser deux molécules différents : le **mannitol** et le **lactulose**. Du fait de leurs tailles différentes, ces molécules vont emprunter des chemins différents : [\[17\]](#)

- Le lactulose est un disaccharide, il s'agit donc d'une grosse molécule qui va être absorbée par **voie paracellulaire** à travers les jonctions étroites à des niveaux inférieurs à 0,5 % ;
- Le mannitol est un monosaccharide, une plus petite molécule qui va être transporté, par **voie intracellulaire**. En situation normale celle-ci est quant à elle absorbé entre 5 et 30 %.

Les deux voies différentes empruntées par ces deux molécules permettent de déterminer la taille des molécules étrangères qui entrent dans l'organisme. Ainsi, cela indique l'importance de la détérioration de la muqueuse intestinale. De plus, cela permet la détermination du **quotient lactulose/mannitol** qui sert à minimiser les différences intraindividuelles. Ces dernières sont provoquées par des facteurs comme la vidange gastrique, le transit intestinal, les urines et la difficulté dans la collecte de l'urine. [\[17\]](#)

C'est par chromatographie en phase gazeuse, du pourcentage d'éliminations des deux molécules que l'on va avoir leur pourcentage d'absorption. Pour effectuer ce test, il faut être à jeun depuis 8 heures, n'avoir aucun traitement et ne pas faire d'exercice demandant de l'effort. [\[17\]](#)

III.3.2. Dosage des peptides urinaires

Ce dosage s'intéresse aussi bien à la digestion qu'à l'absorption des aliments. Des protéines bien digérés produisent très peu de peptides. Mais quand l'intestin est irrité celui-ci ne dégrade plus très bien les protéines. Ce qui va augmenter la présence de peptides dans l'organisme. [\[17\]](#)

Ces peptides se retrouvent en premier dans le sang avant d'être éliminés par les urines. Une grande quantité de peptides dans les urines dévoile l'existence d'une mauvaise digestion des aliments mais également d'une importante perméabilité intestinale. Plus leur taux est élevé, plus la mal-digestion et les désordres intestinaux sont importants. [17]

III.3.3. Tests de selles avec l'alpha 1-antitrypsine

Il existe des tests de selles, comme celle de l'**alpha 1-antitrypsine**, qui met en évidence les hyperperméabilités intestinale mais est, utilisé plutôt dans les cas les plus grave. [17]

III.3.4. Test avec les anticorps

Il existe des tests pour les anticorps contre les composants constituant les jonctions serrées. Cependant, ce type de réponse d'anticorps n'est pas significative dans la plupart des maladies auto-immunes. [17]

III.3.5. Analyses lipopolysaccharides bactériologiques

Pour déterminer l'hyperperméabilité intestinal, on peut également analyser les **lipopolysaccharides (LPS) bactériologiques** à travers le sang. Normalement, ces LPS ne sont pas retrouvés dans le sang, mais seulement dans l'intestin. Ainsi retrouver un niveau élevé de LPS dans le sang signifie que l'intestin est poreux. [17]

III.3.6. Le nouveau test : Le test Zonuline

La **zonuline** est une protéine présentant des analogies avec la toxine *Zonula occludens* (Zot) localisée dans la membrane bactérienne externe de *Vibrio cholerae*. Elle est le seul médiateur physiologique vraiment connu pour réguler de façon réversible la perméabilité intestinale via les jonctions serrées entre les entérocytes de l'épithélium digestif. Ce biomarqueur est maintenant validé pour les tests de tache de sang séché et est **disponible pour l'utilisation courante**. [17]

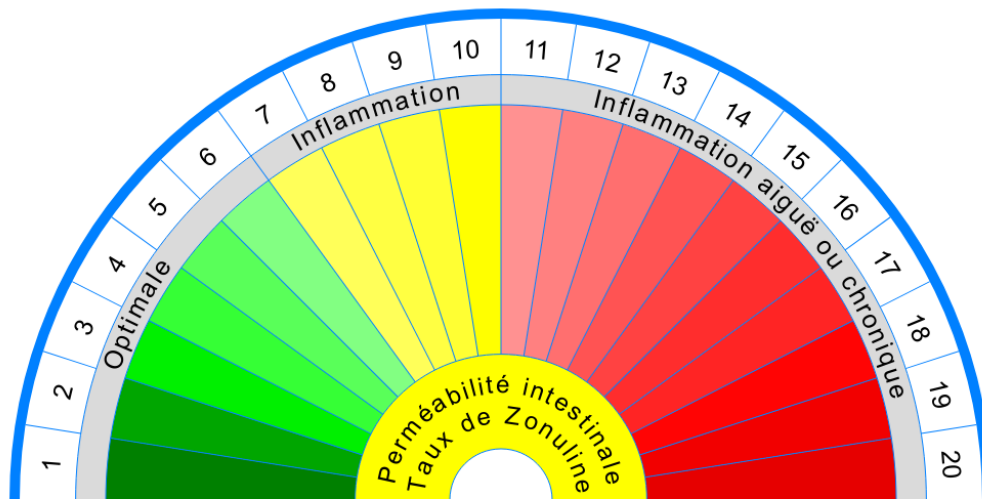


Figure 13 : Taux de Zonuline [18]

Les valeurs entre 1 et 6 sont considérées comme optimales (en vert dans la figure 14). En cas d'inflammation, les valeurs vont fluctuées entre 7 et 20. Cependant, les problèmes intestinaux ne sont pas suffisants pour avoir un effet sur la perméabilité intestinale pour les valeurs comprises entre 6 et 10 (jaune). Les effets de l'inflammation intestinales commencent à avoir un effet sur la perméabilité pour des valeurs comprises entre 10 à 20 (rouge). Dans cette zone rouge de la figure 13, on trouve des individus montrant des signes et des symptômes de carences enzymatiques, de dysbioses, de maladies inflammatoires aiguës ou chroniques et de maladies auto-immunes établies. [18]

Il a été démontré de façon expérimentale chez l'animal une corrélation entre Zonuline et les maladies auto-immunes. **Son dosage va être indispensable pour évaluer l'état de l'hyperperméabilité intestinale.**

III.4. L'hyperperméabilité intestinal

III.4.1. Généralités

L'hyperperméabilité intestinal ou nommé également Syndrome de l'intestin qui fuit ou en anglais Leaky Gut Syndrom, est une notion très importante car elle intervient dans la genèse de nombreuses maladies inflammatoires et chroniques comme la maladie cœliaque ou encore la maladie de Crohn. On a vu que la barrière intestinale est finement régulée en conditions physiologiques et donc un simple déséquilibre de ces nombreux composants peu rendre poreuse cette barrière.

III.4.2. Cause de l'hyperperméabilité intestinale

III.4.2.1. Les agents infectieux et dysbiose intestinal

Le choléra par son enterotoxine la *Zonula occludens* va activer une signalisation intracellulaire menant au désassemblage des jonctions serrées intercellulaires.

Il en résulte une augmentation de la perméabilité intestinale permettant le passage des liquides extracellulaires par libération de la voie paracellulaire conduisant in fine à la diarrhée cholérique. [\[19\]](#)

D'autres bactéries pathogènes comme les genres *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Colibacillus*, *Klebsiella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, et *Clostridium* peuvent être responsable d'une hyperperméabilité intestinale. Certains virus entériques, et des parasites intestinaux peuvent aussi moduler la structure et la fonction des jonctions serrées intestinales, provoquant ainsi des diarrhées. [\[19\]](#)

Les **gastroentérites infectieuses** augmentent la perméabilité intestinale. Cette modification peut perdurer plus de 24 mois après l'infection chez 35% des patients. Plusieurs pathogènes, tels que *E. coli*, *Salmonella typhimurium* ou encore les rotavirus, ont un impact sur la perméabilité intestinale via une altération de l'agencement des protéines des jonctions serrées. [\[19\]](#)

In vitro, l'infection de cellules épithéliales en culture par le rotavirus Rhésus (figure 14) ou par *E. coli* s'accompagne d'une perturbation des jonctions serrées caractérisée par une altération de la localisation de plusieurs protéines (ZO-1, claudine-1, occludine). La toxine A de *C. difficile* est également documentée pour sa capacité à induire la translocation de ZO-1 des jonctions serrées vers le cytoplasme des cellules [\[20\]](#)

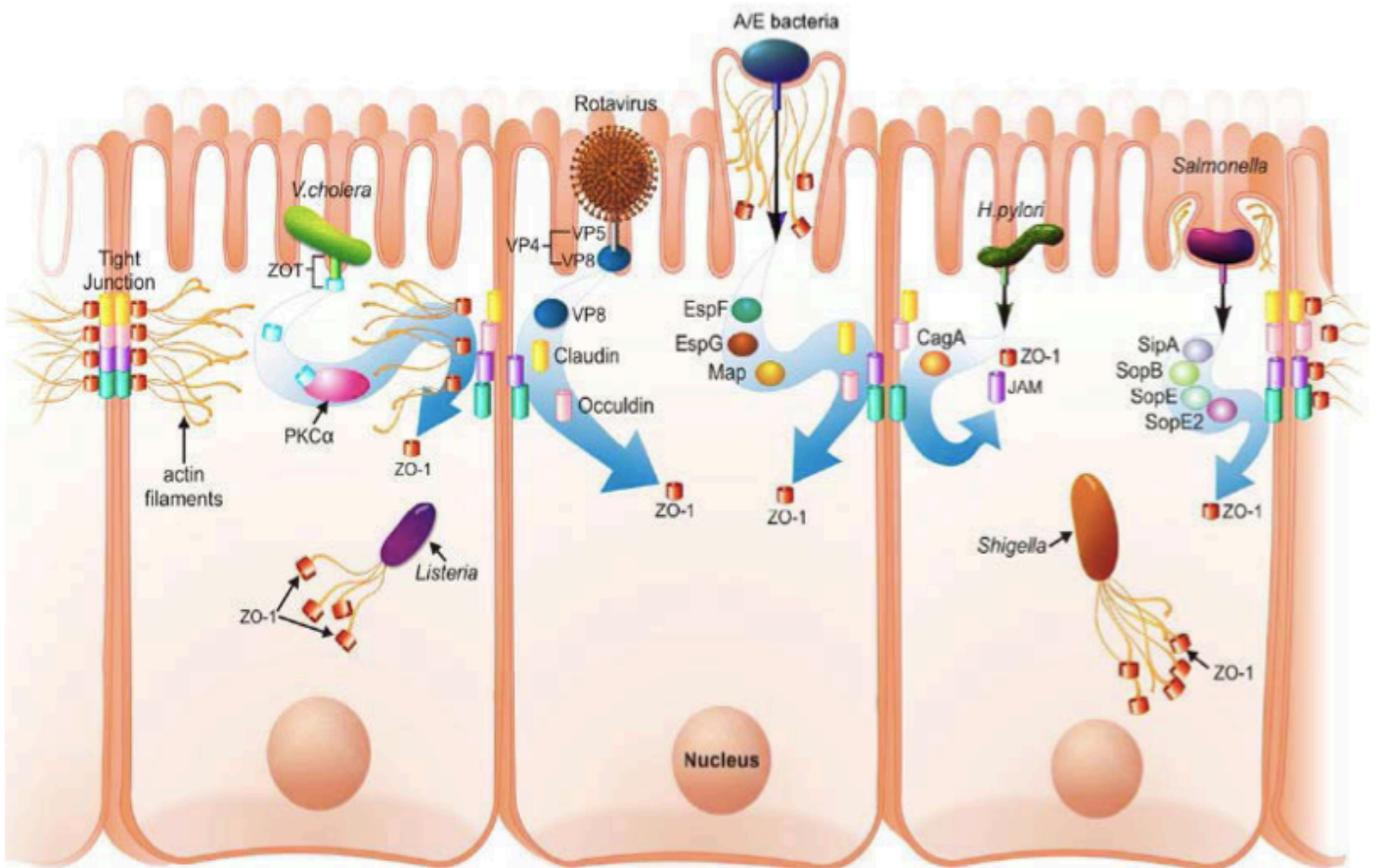


Figure 14 : Stratégies mises en place par les pathogènes bactériens et viraux pour altérer les jonctions serrées [17]

La **colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle** ou **SIBO** peut également être à l'origine d'une augmentation de la perméabilité. Celle-ci correspond à une **prolifération excessive et pathologique de bactérie au niveau de l'intestin grêle** alors qu'habituellement la majorité du microbiote intestinal se trouve au niveau colique. Les virus et bactéries se retrouvent en surnombre et ils altèrent l'architecture de cette muqueuse digestive qui doit assurer l'imperméabilité. Le GALT et le bon fonctionnement de l'épithélium est ainsi perturbé. Ces dysfonctionnements engendrent une malabsorption des nutriments, et ces nutriments non absorbés vont servir en premier lieu de substrat pour les bactéries de l'intestin grêle. Cette infection va être compliquée à éliminer et est amplifiée par les carences nutritionnelles ainsi que par une dysimmunité induite via la stimulation des ly T régulateurs. La colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle est une **pathologie très fréquente**, mais celle-ci est peu connue du milieu médical, elle est donc **peu diagnostiquée**.

SIBO est favorisée par les facteurs suivant :

- La prise répétée de médicaments comme les antiacides et les antibiotiques ;
- Une consommation excessive de sucres et le diabète ;
- Les infections comme l'infection à *Helicobacter pylori*, et certaines parasitoses ;
- Les maladies comme la maladie de Parkinson et la maladie de Crohn ou encore une insuffisance pancréatique ;
- La radiothérapie ;
- La prise de prébiotiques ;
- Un ralentissement du transit due à une hypothyroïdie, une neuropathie diabétique, une sclérodermie ou encore une maladie de Parkinson ;
- Une mastication insuffisante, via une déstructuration insuffisante des aliments, ainsi qu'un déficit d'imprégnation de la salive et de ses enzymes ;
- Le stress.

Lors d'une **dysbiose**, on constate d'une part une croissance des bactéries Gram négative, et d'autre part que celles-ci augmentent l'expression de la zonuline. Cette présence inhabituelle de bactéries Gram négative va endommager les jonctions serrées et aussi perturber les fonctions immunologiques de l'organisme comme les monocytes sanguins. Les dysbioses bactériennes, tout autant que les infections bactériennes, sont à l'origine de la majorité des intolérances au lactose, au fructose et autres FODMAP (Fermentable Oligo, Di-, Mono-saccharides And Polyols) qui se manifestent par des ballonnements et des diarrhées. Par exemples suite à une gastroentérite, il peut se déclarer un syndrome du côlon irritable ou encore une intolérance au gluten.

III.4.2.2. Les médicaments

Les **anti-inflammatoires** perturbent la perméabilité intestinale qu'ils soient stéroïdiens ou non. Les anti-acides comme les **IPP** (Inhibiteurs de pompe à proton) sont également concernés. Ceux qui perturbent le plus profondément et durablement le microbiote intestinal sont de loin les **antibiotiques**. En effet, on assiste, d'une part à une diminution de certaines souches bénéfiques pour l'hôte, et d'autre part à la prolifération bactéries Gram négatif. Rappelons que ces dernières, en libérant des quantités importantes de LPS, augmentent les taux de zonuline comme précédemment mentionné.

III.4.2.3. L'alimentation

III.4.2.3.1.1. Le gluten

En condition physiologique, les **gliadines** (prolamine, formant un ensemble de protéine présent dans le blé) activent la signalisation de la zonuline, et indépendamment de la maladie cœliaque, entraînent une **augmentation de la perméabilité intestinale** aux macromolécules. [\[16, 21\]](#)

III.4.2.3.1.2. L'alcool

L'alcool via son métabolite toxique, l'**acétaldéhyde**, augmente le taux de zonuline. En effet en présence d'une dysbiose intestinale telle qu'une SIBO, une quantité accrue d'alcool est transformée directement par le microbiote intestinal en acétaldéhyde.

III.4.2.4. Déficit en fer

Un déficit en fer va contribuer à **exacerber la perméabilité intestinale**. En effet, le fer est un composant essentiel dans la formation de la lactoferrine, protéine utilisée par le système immunitaire pour aider à combattre les infections gastro-intestinales responsables d'hyperperméabilité intestinal.

III.4.2.5. L'Ischémie et hypoxie intestinale

L'hypoxie correspond à une diminution de l'apport d'oxygène alors que l'ischémie intestinal combine en plus une diminution de l'apport de substrat aux cellules ce qui engendrant un déficit énergétique.

Dans les deux cas présents, il va y avoir une modification de l'architecture des cellules épithéliales intestinales. Par conséquent, lors d'une activité physique intense cela va engendrer une augmentation de la perméabilité intestinale. En effet une étude montre qu'après 30 minutes d'effort effectué à 40 %, et à 60 % de VO₂ max, la perméabilité intestinale augmente de manière proportionnelle à l'intensité de l'effort avec des résultats significatifs pour 80% de VO₂ max [\[22\]](#). Les données recueillies suite à un marathon indiquent également une augmentation de la perméabilité intestinale [\[23\]](#) et une endotoxémie (limite fixée à 0,1 ng/ml) chez les coureurs. [\[24\]](#)

III.4.3. Quelques conséquences de l'hyperperméabilité intestinale

III.4.3.1. L'allergie et l'intolérance alimentaire

La perméabilité intestinale, apparaît augmentée dans différentes situations allergiques telles que les allergies alimentaires, l'eczéma et l'asthme. De plus, elle est corrélée à la sévérité des symptômes chez l'enfant présentant une dermatite atopique et chez l'adulte souffrant d'allergies alimentaires.

Il est important de souligner que les aliments sont susceptibles d'engendrer deux types de réactions immunologiques :

- L'**allergie alimentaire** avec une libération majoritaire d'**Ig E** ;
- L'**hypersensibilité** avec une libération d'**Ig G**.

III.4.3.2. La malnutrition

Les entérocytes se renouvellent tous les trois à six jours. Ils ont ainsi la fréquence de régénération la plus importants de toutes les cellules de l'organisme. Ces nombreuses mitoses requièrent énormément d'énergie, dès lors si la barrière devient perméable il s'en suivra une malnutrition. Un déficit en L-glutamine conduit à l'atrophie de la muqueuse de l'intestin grêle.

La **glutamine** est le principal carburant des cellules à multiplication rapide telles que les entérocytes. Cet acide aminé est la première source d'énergie des entérocytes. Chez le rat à jeun, l'oxydation en CO₂ couvrirait 35% des besoins énergétiques de l'intestin grêle. Cette contribution s'accroîtrait à plus de 60 % en phase prandiale, lorsque la glutamine est captée aux 2 pôles, luminal et sanguin, de l'épithélium. La glutamine est un facteur essentiel à la synthèse protéique et notamment d'ARN au sein de l'entérocyte. In *vitro*, l'absence de glutamine induit une altération des activités enzymatiques des cellules épithéliales [\[25\]](#)

III.4.3.3. Endotoxine

Ce phénomène est la conséquence de l'hyperperméabilité intestinale. L'endotoxine est le résultat d'un passage de fragment de la paroi des bactéries, les LPS, dans la circulation systémique. Le corps humain va produire des cytokines, ce qui induit une réponse inflammatoire. L'endotoxine peut être à l'origine par exemple d'une insuffisance rénale.

III.4.3.4. Le passage des protéines

Les protéines qui passent au travers de la paroi intestinal, peuvent être de deux types :

- Protéines antigéniques : en cas de surexpression du système HLA (*Human Leukocyte Antigen*) du fait d'une mutation, il se produit soit une réponse auto-immune de type Th1 (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque), ou de type Th2 (lupus) ;
- Protéines non antigéniques : dans ce cas les protéines vont agir sur les récepteurs cellulaires de l'ensemble de nos organes comme les tendons, les muscles et les neurones provoquant des pathologies comme les migraines, la fibromyalgie, l'autisme ou encore la schizophrénie.

III.4.3.5. Le stress hépatique

Le stress hépatique est une des grandes conséquences de l'hyperperméabilité intestinale. En effet, en cas d'hyperperméabilité le foie dégrader plus de déchets et ainsi former plus de radicaux libres. Ces derniers vont alors endommager les hépatocytes créant un stress hépatique.

PARTIE 2 – LE MICROBIOTE

I. Définition : un organe à part entière

Il y a quelques années encore la notion de microbiote était inconnue du corps médical et un terme étrange pour le grand public. Seule le terme flore intestinal ou flore microbienne était traditionnellement utilisé.

Aujourd'hui, le microbiote humain représente la somme des microorganismes vivants qui ont colonisé le corps humain et avec lequel elle cohabite. La plupart du temps, il s'agit de bactéries la plupart du temps mais également de virus, de champignons, de levures et de protozoaires.

Il existe différents microbiotes associés au corps humain. On distingue le microbiote cutané, vaginal, urinaire, respiratoire, ORL et enfin le plus étudié d'entre eux : **le microbiote intestinal**. Ce dernier est de loin le plus imposant avec **100 000 milliards de germes**. Cependant ces connaissances restent encore à approfondir car plus de 70 % des microorganismes qui le composent ne sont pas cultivables par les méthodes classiques. Les techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux connaître le microbiote dans sa globalité en s'affranchissant des limites de la culture. [\[26\]](#)

II. Les différents microbiotes du corps

II.1. Le microbiote Pulmonaire

Le microbiote pulmonaire est resté depuis longtemps inconnu car, il était dit les poumons sains étaient stériles. Cependant, ce paradigme a été remis en question lorsque les différents microbiotes humains ont été découverts. [\[27\]](#)

Il n'existe pas un seul microbiote pulmonaire : chaque microbiote pulmonaire a sa propre composition et évolution, unique et spécifique à chaque individu. Il est à noter que le microbiote pulmonaire possède une **faible masse bactérienne** par rapport au microbiote intestinal ou cutané, avec 10 à 100 cellules bactériennes pour 1000 cellules humaines dans les biopsies pulmonaires. [\[28\]](#) La faible concentration de bactérie au niveau pulmonaire s'explique par la présence, dès la trachée, de systèmes de protection spécifiques. En effet, la trachée dispose d'un système muco-ciliaire, d'un réflexe glottique et de la toux ce qui permet d'éviter l'entrée d'organismes pathogènes. [\[27\]](#)

Chez les individus sains, les *phyla* prédominants dans les voies aériennes sont au nombre de six : *Bacteroidetes* (*Prevotella*, *Porphyromonas*), *Firmicutes* (*Streptococcus*, *Veillonella*), *Proteobacteria* (*Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Neisseria*), *Actinobacteria*, *Fusobacteria* et *Cyanobacteria*. [28] Avec la présence possible de virus et de champignons au niveau pulmonaire, il peut se produire d'éventuelles interactions *in situ* entre ces microorganismes et des bactéries, générant ainsi des pathologies. [29]

Le rôle exact du microbiote respiratoire n'est pas encore bien élucidé : on suppose qu'il serait probablement impliqué dans la défense de l'hôte vis-à-vis de certaines pathologies. De plus, ce microbiote aurait également un rôle à jouer dans l'allergie respiratoire. En effet, l'équilibre de ce microbiote peut d'ailleurs être modifié par des facteurs exogènes (sonde d'intubation, tabac, virus ou médicaments) ou endogènes (altération de la clairance mucociliaire, du réflexe glottique ou de l'immunité locale). [30]

II.2. Le microbiote Vaginal

Le microbiote vaginal est un **écosystème riche et complexe**. Il est constitué à **95 % de bactéries lactobacilles** qui apparaissent à la puberté et constituent la **flore de Döderlein** [31]. Les **lactobacilles** sont totalement dépendants de **l'imprégnation œstrogénique** et produisent de **l'acide lactique**. Cet acide lactique permet de maintenir un pH stable entre 3,8 et 4,4. [32] Ce pH acide crée ainsi un environnement néfaste à la prolifération de pathogènes opportunistes. De plus, les lactobacilles vont stimuler les processus immunitaires locaux pour permettre de lutter contre les bactéries indésirables. Le microbiote vaginal a également un rôle essentiel dans la colonisation initiale des nouveau-nés (NN). [33]

Les espèces les plus communément retrouvées sont *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii* et *L. gasseri*. Ces bactéries ont des propriétés antibactériennes, produisent des biofilms et favorisent des mécanismes immuns qui protègent la muqueuse vaginale. [34] Toutefois, on y retrouve également des bactéries anaérobies pathogènes différentes, des virus et des champignons. En effet, près de 250 espèces bactériennes ont été décrites comme par exemple les espèces anaérobies suivantes : *Prevotella*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vagiae*, mais également *Escherichia coli* et la levure *Candida albicans*. [35]

De nombreux facteurs liés à l'environnement ou au mode de vie déséquilibrent le microbiote vaginal. Parmi ces facteurs, citons par exemple une **carence œstrogénique**, une utilisation prolongée d'**antibiotiques** ou d'**antifongiques**, la prise de **contraceptifs oraux**, une **grossesse**, un **terrain immunodéprimé**, le **tabac** ou encore des **erreurs hygiéniques**. Tous ces facteurs vont favoriser l'apparition d'infections d'origine endogène comme les candidoses, les vaginoses bactériennes, les vaginites ou encore les cystites. De plus, cela peut favoriser également l'apparition d'infection exogènes comme les infections sexuellement transmissibles. [32]

II.3. Le microbiote ORL (Otho-rhino-laryngé)

Le microbiote ORL est un écosystème très riche quantitativement, en effet on estime sa diversité à au moins **700 espèces différentes**. [36]

Au **niveau oral**, on parle de microbiote **buccal**. Il contient un ensemble de microorganismes très variés. Une partie de ce microbiote est similaire aux différents microbiotes de l'organisme. En effet, on retrouve par exemple le champignon *candida albicans*, présent dans le microbiote intestinal et vaginal, ou encore la bactérie *Helicobacter pylori* retrouvé dans l'estomac. Enfin, on observe la bactérie anaérobie *Porphyromonas gingivalis* dans les poches parodontales retrouvée également dans le système vasculaire. [37]

Une autre partie des bactéries du microbiote buccal lui est spécifique, comme notamment la présence de nombreuses bactéries aérobies à cause de la proximité avec l'extérieur. Cependant, on retrouve aussi des bactéries anaérobies se cachant dans des poches difficiles d'accès et donc plus difficiles à éliminer. [37]

Les *phyla* dominants sont les *Actinobacteria*, les *Bacteroidetes*, les *Firmicutes*, les *Proteobacteria* et les *Synergistetes*, avec pour principaux genres *Streptococcus*, *Veillonella*, *Granulicatella*, *Gemella*, *Actinomyces*, *Corynebacterium*, etc. [36]

Un déséquilibre dans le microbiote buccal est à l'origine de pathologies comme les caries, les gingivites et les parodontites. [36]

Au **niveau de la cavité nasale**, on parle de microbiote nasal. Bien qu'il s'y retrouve une prédominance des *Actinobacteria* et des *Firmicutes*, on constate parfois la présence de *Proteobacteria* avec *Corynebacteriaceae* et *Propionibacteriaceae* comme familles dominantes. [36]

Des études ont été menées sur le microbiote nasal pour connaître son implication possible dans les sinusites ou dans le rhume. [36] De plus, des recherches ont été entreprises pour savoir si le microbiote nasal avait une influence sur l'odorat. Malheureusement, les résultats obtenus sont décevants et incitent les chercheurs à compléter leurs données. A l'heure où les dysfonctionnements olfactifs touchent une personne sur cinq et où les troubles ORL sont fréquents (rhinosinusite chronique...), moduler la flore du nez est une piste thérapeutique qui mérite d'être explorée. [38]

Les oreilles ont longtemps été considérées comme stérile, mais en réalité il y règne un écosystème varié de bactéries nichées dans l'oreille moyenne avec une prédominance des *Pseudomonadaceae*. [39] Des études récentes ont également mis en évidence la présence d'*Alloiooccus otitis*, de *Corynebacterium otitidis* [40] ou encore de *Turicella otitidis*. [41] Ces dernières sont retrouvées dans les infections de l'oreille moyenne, mais leur rôle chez l'individu sain reste encore toutefois à élucider.

II.4. Le microbiote Cutané

Le microbiote cutané est extrêmement diversifié et complexe avec des variations inter et intraindividuelles très importantes. La peau d'un adulte abrite en moyenne **1000 milliards de bactéries**, et **1000 espèces bactériennes**, appartenant à 19 grandes familles, la plupart résidant dans les couches superficielles de l'épiderme et dans les follicules pileux. [42, 43]

Les principales familles bactériennes contenues dans le microbiote cutané sont les Actinobactéries (comme le *Corynebacterium jeikeium*), les Firmicutes (comme le *Staphylococcus aureus*, le *Staphylococcus epidermidis* et le *Streptococcus*), les Proteobacteria (comme l'*Acinetobacter*) [44, 45] et les Bactéroidetes. Le genre *Propionibacterium* est celui qui regroupe le plus de bactéries, il est suivi par les genres *Streptococcus*, *Staphylococcus* et *Corynebacterium*. [45]

La composition du microbiote varie en fonction des **zones cutanées** et le **types de peau** (sèche, humide ou sébacée) allant de 100 micro-organismes par centimètre² pour le dos ou le bout des doigts à 10⁶ pour le front ou sous les aisselles. [45]

Le microbiote cutané se constitue **dès la naissance**, au contact de la flore vaginale après un accouchement par voie basse ou au contact de la flore abdominale en cas de césarienne, puis évolue ensuite avec l'âge. Il dépend du sexe de l'individu [47] et est influencé par l'état de santé et le mode de vie de l'individu. Le statut immunitaire, l'hygiène, la prise d'antibiotiques, la cosmétiques, le type de vêtements, la profession, le climat, la localisation géographique, ou encore l'exposition aux UV sont autant de facteurs qui influencent ce microbiote. [44, 45]

La peau est le plus large organe du corps, c'est la première ligne de défense vis-à-vis de l'environnement. Le microbiote cutané a un rôle à jouer dans la défense contre les agents infectieux environnants. Certaines bactéries du microbiote cutané sont associées à des maladies de la peau, comme par exemple le *Staphylococcus aureus* dans le cas de la dermatite atopique. On peut aussi citer le *Propionibacterium acnes*, le *Staphylococcus epidermidis* et les corynébactéries dans le cas de l'acné. Il s'agit toujours d'une variation locale, plus ou moins importante, du microbiote cutané qui est responsable d'une infection ou d'une pathologie locale. [48]

II.5. Le microbiote Urinaire

Le microbiote urinaire se situe au niveau de la **vessie**. Ce dernier est une découverte récente. En effet la présence des germes dans les urines a pu longtemps être considéré comme pathologique, on pensait autre fois que la vessie était stérile.

Les nouvelles recherches sur le microbiote urinaire visent à déterminer la façon dont il est régulé et comprendre son rôle physiologique et potentiellement pathologique. Les premières données montrent qu'il est moins abondant que le microbiote intestinal avec environ **10⁵ UFC** (Unité Formant Colonie) **par millilitre d'urine** contre 10¹² UFC par gramme de selles. Il semble par ailleurs moins diversifié que le microbiote digestif, comprenant seulement quelques dizaines d'espèces bactériennes pouvant varier selon les individus.

On identifie fréquemment les genres *Lactobacillus* et parfois *Gardnerella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* ou encore *Corynebacterium*.

L'**urobiome** pourrait avoir **un rôle protecteur** en limitant l'invasion de bactéries néfastes et susceptibles d'induire des infections urinaires comme les infections urinaires à *E. Coli*. [49] De plus, il faut noter que l'urobiome des patients souffrant d'un cancer de la vessie a une prédominance en *Streptococcus* ou même des bactéries du genre *Fusobacterium*, en comparaison avec des sujets sains. [50]

III. Le microbiote intestinal

III.1. Présentation

Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes hébergées dans le tube digestif humain et vivant en symbiose avec leur hôte. Il ne constitue pas un organe ni un tissu, mais un **supraorganisme**. On parle de **deuxième « cerveau »** et il est impliqué dans de nombreuses régulations métaboliques physiologiques. [51]

Un individu héberge **10¹⁴ bactéries** dans son tube digestif alors qu'il ne contient « que » 10¹³ cellules eucaryotes, soit **dix fois moins** de cellules eucaryotes que procaryotes. Pendant longtemps le microbiote digestif n'a été étudié, car malheureusement plus de 70 % des bactéries qui le composent ne sont pas cultivables par les méthodes classiques. [51]

La perturbation du dialogue entre les bactéries et les cellules humaines est un facteur de risque, et pouvant être à l'origine de différentes maladies. La restauration de ce dialogue constitue une nouvelle approche thérapeutique. Si son effet exact échappe encore à la compréhension scientifique, son bénéfice clinique est établi. Sa contribution à la bonne santé suscite actuellement beaucoup d'attentions de la part d'intérêts publics et privés, tant dans le domaine de la médecine que de l'alimentation.

III.2. Composition du microbiote

III.2.1. Le microbiote du nouveau-né

III.2.1.1. Établissement du microbiote intestinal du nouveau-né

L'établissement de la flore intestinal est un phénomène complexe. À la naissance le NN passe d'un milieu protégé soit stérile *in utéro* à un environnement fortement peuplé en bactérie.

Le NN, en quelques heures à peine, va se retrouver colonisé par des milliards de bactéries. Cette colonisation se fait à partir des microbiotes de sa mère et de l'environnement proche. Cependant, toutes les bactéries en contact ne vont pas s'implanter, un tri va être effectué. En effet, il a été démontré que c'est par la **flore fécale et vaginal maternel** que le NN est en premier lieu colonisé. Mais ce sont surtout les entérobactéries et bifidobactéries d'origines fécale qui s'implantent dans son tractus intestinal. [52]

Le NN sera continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées des adultes via les tétées, les caresses ou les baisers. Une flore complexe et stable, proche de celle de l'adulte, ne semble être obtenue qu'entre **2 et 4 ans**. [52]

Les chercheurs de l'INRA (Institut national de la recherche agronomique) ont observé que des rats axéniques réagissent à l'injection d'une souche d'*E. coli* en réorganisant l'épithélium intestinal. Les cellules épithéliales se multiplient rapidement et donc un épaissement de la paroi du tube digestif est observable. Ce renouvellement cellulaire a pour conséquence de stimuler la production de mucus par les cellules intestinales. Le mucus ainsi formé va servir de nourriture aux bactéries et favoriser leur développement. *E. coli* développerait donc un environnement idéal à son implantation. Cette bactérie jouerait donc un rôle prépondérant pour le NN puisqu'elle établit des relations privilégiées non pathogènes avec son hôte. [53]

Malgré les différences observées entre les études, un schéma général d'implantation se dégage. Chez l'enfant à terme, les **premières bactéries implantées** sont des organismes **aérobies-anaérobies facultatifs** : les entérobactéries (principalement l'espèce *E. coli*), les entérocoques et les staphylocoques. Ces bactéries aérobies-anaérobies facultatives s'implantent rapidement au niveau colique et leur niveau atteint 10^9 à 10^{10} UFC/g. De plus ces dernières consomment de l'oxygène, diminuant ainsi le potentiel redox de la lumière du tube digestif, ce qui permet l'implantation des genres anaérobies stricts (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*) ainsi que celle des lactobacilles. [54]

III.2.1.2. Facteurs influençant l'établissement de la flore intestinale

L'établissement de la flore intestinale est un mécanisme perturbé par de nombreux facteurs. Ces facteurs sont à prendre en compte pour que le NN puisse bénéficier d'une flore intestinal optimale.

III.2.1.2.1.1. Le mode d'accouchement

Les enfants nés par césarienne ont une flore d'implantation qui diffère des NN nés par voie basse. En effet, ils vont rencontrer en premier lieu les bactéries présentes dans l'environnement au lieu d'être colonisé par la flore de la mère. Les premières bactéries implantées sont toujours les anaérobies facultatifs (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques), mais la **flore anaérobie stricte s'implante quant à elle beaucoup plus tardivement chez les enfants nés par césarienne**. Ce retard d'implantation porte principalement sur les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Le suivi sur 6 mois d'enfant nés par césarienne a montré que ce retard de colonisation était toujours significatif à 1 mois pour le genre *Bifidobacterium* et à 6 mois pour le genre *Bacteroides*. [52]

III.2.1.2.1.2. L'environnement et les conditions d'hygiène

L'environnement est un facteur influençant la colonisation intestinale. Des chercheurs ont observé une colonisation plus abondante de bifidobactéries chez des enfants nés dans les pays en voie de développement. Ces différences de colonisation sont le résultat de conditions d'hygiène plus strictes pendant les accouchements dans les pays industrialisés, réduisant ainsi l'exposition de l'enfant aux flores fécales et vaginales de sa mère. [52]

III.2.1.2.1.3. Le mode d'alimentation

Le mode d'alimentation du NN est le facteur d'influence du microbiote le plus étudié. Les chercheurs estiment que l'allaitement maternel est indispensable à une bonne constitution du microbiote intestinal du NN. On sait que **la composition du microbiote intestinal des individus allaités au sein diffère de celle d'individus nourris au biberon**. [55]

Pour déterminer dans quelles proportions les bactéries de la mère étaient transférées à l'enfant au cours de l'allaitement. Des chercheurs américains ont étudié pendant 1 an, chez 107 groupes mères-enfants, la composition bactérienne du lait maternel, ainsi que le microbiote cutané au niveau de l'aréole de la mère et le microbiote intestinal des bébés. Dans leur premier mois de vie, jusqu'à **40 % des bactéries** du microbiote intestinal des nourrissons allaités au sein sont **issues du lait et de la peau de la mère**. [55, 56]

L'introduction d'une **alimentation solide avant 6 mois** entraîne une **évolution prématurée de leur microbiote**. Par ailleurs, la diversité bactérienne dépend de la quantité de lait bue, même après introduction d'une alimentation solide. Une observation qui conforte les recommandations de l'OMS en faveur d'un allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois, à maintenir en complément d'une nourriture solide jusqu'à 12 mois. [\[55, 56\]](#)

La flore qui s'implante chez le **NN allaité est moins diversifiée**, en effet, on observe une **colonisation dominante par le genre *Bifidobacterium***. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et se fait à un niveau moins élevé. Dès qu'une alimentation mixte est mise en place, la flore semble reprendre un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel. Cependant, certaines études ont montré que les NN nés nourris au lait artificiel peuvent être colonisés par le genre *Bifidobacterium* aussi rapidement et à un niveau aussi élevé que les nouveau-nés allaités. Cependant, les espèces dominantes semblent être différentes, comme par exemple, avec l'absence de l'espèce *Bifidobacterium bifidum* chez NN nourris au lait artificiel. [\[52\]](#)

De nombreux autres travaux ont recherché les composants du lait responsables de cette colonisation dominante du genre *Bifidobacterium*. Une plus faible concentration en protéines du lait maternel, une capacité tampon réduite, des protéines particulières telles que le lysozyme, la lactoferrine, les immunoglobulines (IgA surtout) ont été évoquées comme **facteurs bifidogènes**. Cependant, les modifications des formules infantiles prenant en compte ces différents facteurs n'ont pas favorisé l'implantation d'une flore similaire à celle du NN allaité supposée être une flore à effets bénéfiques. Toutefois, les oligosaccharides, troisième constituant du lait humain après le lactose et les lipides ce sont révélés être de véritables facteurs bifidogènes du lait maternel. Ceci s'explique par leur structure en liaisons glycosidiques β , ils ne sont pas hydrolysables par les enzymes digestives humaines et ne sont donc pas assimilés au niveau de l'intestin grêle. [\[52\]](#)

De plus, le tableau ci-dessous montre les résultats d'une étude analysant la flore fécale par culture de 10 NN allaités et 10 NN nourris avec un lait adapté. On constate que les NN nourris avec un lait infantile ont une **flore appauvrie en Staphylocoques, en Bididobactéries et en Bactéroïdes** en comparaison avec les NN allaités. De plus, on constate une **absence de colonisation à *B. bifidum*** chez les NN nourris avec un lait infantile. Et, enfin, il faut noter l'**enrichissement de flore par les Entérobactéries** chez les NN nourris avec un lait infantile. [\[52\]](#)

Dénombrement des principaux genres bactériens				
Espèces	NN allaités (N=10)		NN nourris avec un lait infantile (N=10)	
	Nombre d'enfants colonisés	Niveau bacterien en Log10 UFC/g Fécès	Nombre d'enfants colonisés	Niveau bacterien en Log10 UFC/g Fécès
Flore aérobie				
Entéroques	10	7,7 ± 1,3	10	8,6 ± 1,1
Staphylocoques	9	7,4 ± 1,4	10	5,1 ± 1,6*
Entérobactéries	8	8,4 ± 1,0	10	9,0 ± 0,5*
<i>Lactobacillus</i>	1	4,2	1	6,0
Flore anaérobie				
<i>Bifidobacterium</i>	7	9,4 ± 0,6	7	8,2 ± 1,5*
<i>Bacteroides</i>	3	8,9 ± 1,4	8	6,6 ± 2,0*
<i>Clostridium</i>	2	4,0-4,5	6	5,8 ± 1,5
Identification des espèces dominantes de Bifidobactérium				
<i>B. bifidum</i>	7		0	
<i>B. breve</i>	2		2	
<i>B. dentium</i>	1		0	
<i>B. pseudocatenulatum</i>	1		0	
<i>B. catenulatum</i>	0		2	
<i>B. species</i>	2		3	

* Différence significative avec le groupe NN allaité (P < 0,05)

Tableau 1 : Analyse de la flore fécale par culture de 10 nouveau-né allaités et 10 nouveau-nés nourris avec un lait adapté [52]

III.2.1.2.1.4. Le terme de la naissance (Prématurité)

Lorsqu'un enfant naît prématurément, on constate un **retard de colonisation important** et une **diminution du nombre d'espèces bactériennes**. La **flore aérobie** (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques) va **coloniser assez rapidement le NN** prématuré alors que **l'implantation de la flore anaérobie** (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) sera **retardée**.

Lors d'une étude, les chercheurs ont observé des prématurés d'âge gestationnel moyen de 29,5 semaines d'aménorrhée (SA). Les chercheurs ont constaté que les **bifidobactéries** apparaissent à un **âge moyen de 10,6 ± 2,7 jours** et ne deviennent dominants qu'à 19,8 ± 8,9 jours de vie. Ce **retard d'implantation** peut s'expliquer par le fait que ces enfants sont plus fréquemment nés **par césarienne**. De plus, la séparation de leur mère et le placement de ces NN prématuré dans un **environnement de soins intensifs très aseptisé** et fréquemment soumis à une **antibiothérapie** à large spectre accentueraient le retard d'implantation des bifidobactéries. [57]

III.2.1.2.1.5. L'antibiothérapie chez le NN

Le cas le plus fréquent d'**antibioprophylaxie *per partum*** chez un NN concerne **l'infection materno-fœtale précoce due au streptocoque du groupe B**. Il s'agit d'une pratique consensuelle ayant prouvé son efficacité dans la diminution de l'incidence à cette infection. [58]

Les études s'accordent à dire qu'il y a une **modification du microbiote lié à l'antibiothérapie**. En effet, il a été montré qu'une antibiothérapie précoce de 48 heures diminuait la biodiversité du microbiote implanté avec **diminution des genres bénéfiques** : les **bifidobactéries**, les **streptocoques** et les **lactobacilles**. Plus récemment, l'antibiothérapie a été associée à une **plus forte proportion d'entérobactéries, d'entérocoques** et également de **clostridium** et de **Ruminococcus**. Le microbiote ainsi modifié s'en retrouve **instable et retardé en maturité**. Comme chez l'adulte, les perturbations sur le microbiote intestinal surviennent rapidement au cours de l'antibiothérapie et ont des effets durant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. [58]

La modification de la colonisation précoce de l'intestin peut avoir des répercussions à plus ou moins long terme sur l'établissement des fonctions physiologiques de l'écosystème intestinal. À court terme, chez le NN prématuré, la diminution de la diversité du microbiote intestinal suite à un traitement antibiotique a pu être corrélée à une **augmentation de la fréquence des sepsis**. De plus, une antibiothérapie à large spectre a été associée à un risque plus élevé d'**entérococolite ulcéro-nécrosante**. À plus long terme, il a également été prouvé que l'exposition précoce à des antibiotiques peut conduire au développement de **pathologies associées à des désordres immunitaires** comme l'**asthme**, les **maladies allergiques** dont l'**eczéma**. Des liens entre une exposition précoce ou répétée aux antibiotiques et le risque de survenue de **maladies inflammatoires de l'intestin** ont été également établis. [58]

III.2.2. Le microbiote de l'Homme adulte

III.2.2.1. Composition du microbiote intestinal humain

Comme nous pouvons voir dans la figure 15, le microbiote intestinal est composé **majoritairement à 90%** de **deux *phyla*** bactériens :

- Les ***Firmicutes*** (les plus abondant) composé de bactéries appartenant aux *Clostridia* comme par exemple *Ruminococcus* ;
- Les ***Bacteroidetes***.

Les autres *phyla* bactériens présents en plus faible quantité dans l'intestin humain sont : les *Actinobacteria* (comprend les Bifidobactéries), les *Proteobacteria*, les *Verrucomicrobia*, les *Fusobacteria*, les *Cyanobacteria* et les *Spyrochaetes*. [59]

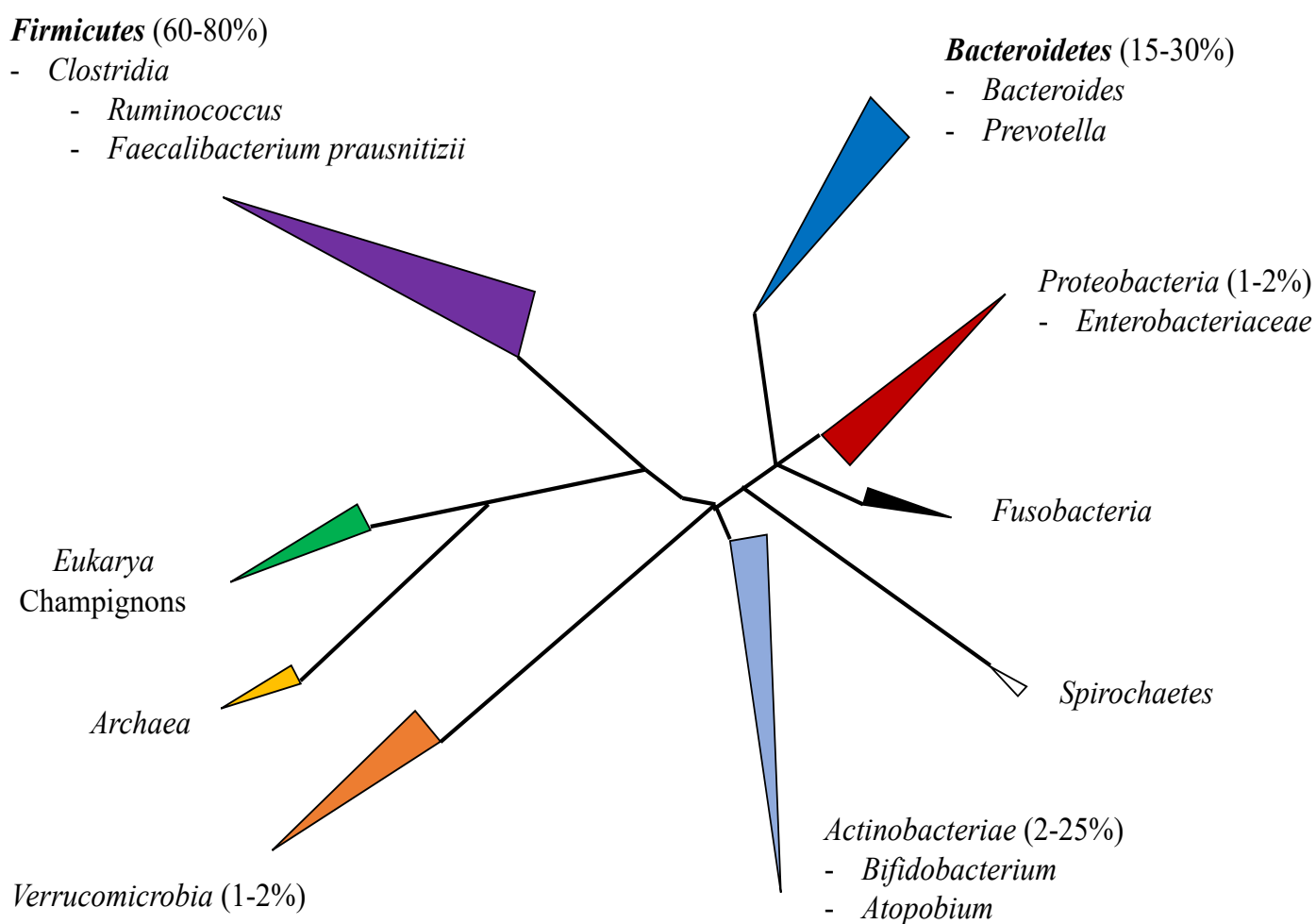


Figure 15 : Représentation schématique de la composition du microbiote intestinal

Chez l'adulte, le microbiote intestinal est **dominé par des espèces bactériennes anaérobies strictes**. Cependant, des bactéries anaérobies facultatives comme des Enterobacteries sont trouvées mais en nombre relativement faible dans le microbiote adulte. L'écosystème intestinal d'un adulte sain est généralement composé de **1000 espèces**. [59]

III.2.2.2. Le microbiome intestinal humain

Le microbiome intestinal est la **somme des génomes de ces microorganismes** retrouvé dans nos organismes, il peut être considéré comme un **organisme à part entière**. Le microbiome intestinal humain, c'est aussi les interactions fonctionnelles entre bactéries et organisme humain. En effet, les conditions environnementales intestinales de chaque individu conditionnent le développement, la diversité et les fonctions des différentes communautés microbiennes qui, elles-mêmes, impactent le fonctionnement de notre organisme. [60]

Le programme européen MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) a réalisé une étude à partir de recueil d'échantillons de selles d'environ 120 personnes d'origine européenne. Le **recueil des selles** présente l'avantage d'être une technique de recueil non invasive, applicable aux patients comme aux personnes en bonne santé, et donnant un bon reflet du tractus digestif. Le **séquençage de l'ensemble de ces génomes**, a eu pour premier objectif de constituer un **catalogue de références** du plus grand nombre de gènes des microorganismes intestinaux, soit environ **3 millions de gènes bactériens**, ce qui est environ 150 fois plus important que le génome humain. [60]

La mise au point de la **technique à très haut débit** a permis d'étudier la totalité de l'ADN extrait des selles de chaque individu. Ceci a permis de **définir de nouvelles espèces**, jusqu'ici inconnues mais « reconstituées » génétiquement. De plus, cette technique a permis également de déterminer les **profils des gènes pour chaque individu**. À la notion de profils s'ajoute les **caractéristiques individuelles de richesse en gènes**. [60]

Les différents profils peuvent être classés en trois groupes, appelés encore **entérotypes**, et il est possible également de classer les individus selon leur richesse plus ou moins grande en gènes. Il a été constaté que l'on peut stratifier les trois entérotypes par rapport à cette richesse en gènes, l'entérotype 1 par exemple étant caractérisé par une richesse faible en germes, et cette richesse en germes est elle-même directement corrélée à la diversité microbienne. [60]

III.2.3. Le microbiote des personnes âgées

Les changements physiologiques liés à l'âge, la modification du mode de vie, le comportement nutritionnel, les fonctionnalités déclinantes du système immunitaire, ainsi que les traitements médicamenteux affectent inévitablement l'écosystème intestinal au cours du vieillissement. [59]

En 2007, le **consortium Irlandais ELDERMET** (ELDERly subjects METa genomics analysis) s'est mis en place pour **étudier le rôle du microbiote intestinal** chez des **sujets âgés**. Le problème étant que la caractérisation du microbiote intestinal au cours du vieillissement est une tâche difficile du fait que la **variabilité interindividuelle** est extrêmement importante chez les personnes âgées. Par ailleurs, il semble exister des différences frappantes liées au pays d'origine. En effet, des différences liées aux **habitudes alimentaires** et au **modes de vie** ont été aussi observées. Ces derniers facteurs impactent fortement le microbiote intestinal sur le long terme. De plus, les tranches d'âge des personnes âgées étudiées sont plus ou moins larges en fonction des études. Le seuil définissant les personnes âgées varie aussi en fonction des études, certaines débutant à 60 ou 70 ans. Enfin, les personnes âgées sont des **groupes très hétérogènes en termes de santé**, de **lieu de vie** et de **traitements médicamenteux**. Ainsi, il apparaît essentiel de stratifier les populations de personnes âgées en fonction de leur âge ou de leur mode de vie comme l'on fait les études récentes en séparant les sujets âgés par tranche d'âge ou de leur lieu de résidence. [59]

Au niveau du phylum *Firmicutes*, chez les personnes âgées plusieurs études ont rapporté une **diminution des Clostridia du groupe XIVa**. Cela a été décrit chez des Japonais âgés de 74 à 94 ans, sur des italiens âgés de plus de 60 ans et sur des Finlandais âgés de plus de 70 ans. Cependant, cette réduction n'a pas été montrée chez des personnes âgées habitant en Allemagne. Plusieurs études ont constaté une **réduction** chez les personnes âgées de *Faecalibacterium prausnitzii* qui appartient aux *Clostridia* du groupe IV. *F. prausnitzii* est une bactérie très étudiée de part ses effets bénéfiques pour la santé. Cette diminution a été décrite sur une population d'italien, en revanche cette diminution de *F. prausnitzii* n'a pas été retrouvée sur les sujets français, allemand et suédois. Plus récemment, une étude menée dans le cadre du projet ELDERMET a mis en évidence une importante variabilité interindividuelle de *F. prausnitzii* chez les personnes âgées puisque le pourcentage de *F. prausnitzii* peut varier de 16 % à moins de 1 % chez certains individus. [59]

Les données concernant l'effet du vieillissement sur le phylum des *Bacteroidetes* sont tout autant controversées. Une diminution des *Bacteroidetes* a été montrée chez des italiens de plus de 60 ans et des sujets âgés d'Europe du Nord. Au contraire, plusieurs études portant sur des personnes âgées d'origine allemande, autrichienne ou finlandaise ont décrit une augmentation des *Bacteroidetes* dans ces populations.

Les **Bacteroidetes** et les **Firmicutes** étant les *phyla* dominants dans l'intestin, le **rapport entre ces deux groupes** de bactéries est souvent considéré comme un **paramètre informant sur l'état général du microbiote intestinal**. Toutefois dans ce contexte, les études se contredisent à nouveau, ne permettant pas d'affirmer qu'il existe des différences significatives concernant les rapports Firmicutes/*Bacteroidetes* entre les adultes jeunes et plus âgés [59]

Les études indiquent une **augmentation des bactéries anaérobies facultatives**, telles que les **entérobactéries**, les **entérocoques**, et les **streptocoques** au cours du vieillissement. En revanche, les données sur les Bifidobactéries restent controversées, certaines études ont rapporté que la **population de Bifidobactéries diminue avec l'âge**. [59]

L'ensemble des modifications du microbiote intestinal lié au processus de vieillissement peut aussi être amplifié par la prise en charge ou les traitements des personnes âgées. Ainsi, les **traitements antibiotiques ou médicamenteux**, une **hospitalisation** et ou une **infection par *Clostridium difficile***, par exemple, sont connus pour modifier le microbiote. En effet, cela favorise une **augmentation des Entérobactéries** et une **diminution des Bifidobactéries**, des **Clostridia du groupe XIVa**, et de *F. prausnitzii*. [59]

Chez les personnes âgées, la fonctionnalité du système immunitaire décline à la suite d'un processus connu sous le nom d'**immuno-sénescence**. Par ailleurs, l'ensemble du vieillissement de l'organisme est également caractérisé par un **état inflammatoire chronique de bas grade**. Ainsi, il est légitime de s'interroger sur le rôle du microbiote intestinal dans ce processus. Certaines études suggèrent qu'une **réponse immunitaire anormale** envers certains membres du microbiote intestinal puisse être à l'**origine des phénomènes inflammatoires** chez les personnes âgées. Cela pourrait impliquer des changements du microbiote intestinal.

De plus, une **excrétion bactérienne réduite**, en raison du ralentissement du transit intestinal peut conduire à une **charge bactérienne excessive** qu'il devient difficile de contrôler pour l'organisme. [59]

Il a aussi été montré que l'**augmentation des entérobactéries** au cours du vieillissement entraîne une **augmentation des endotoxines**, à laquelle l'hôte, déjà affaibli, **répond par une réponse inflammatoire**. [59]

Plusieurs études ont noté des **corrélations** entre modifications du microbiote intestinal et modifications de marqueurs inflammatoires. Il existe un lien entre le niveau de **Bifidobacteries** dans le microbiote intestinal des sujets âgés à celui de **taux sériques de cytokines anti-inflammatoires**. Récemment, il a été constaté que l'augmentation des **entérobactéries** semblerait être corrélée positivement à une **augmentation de signaux pro-inflammatoires**. Et, dans une autre étude le nombre d'Entérobactéries était plus abondante lorsque les personnes âgées présentaient un indice de fragilité important. [59]

Par ailleurs, il a été montré que *F. prausnitzii* possède des **effets anti-inflammatoires**. Plusieurs études suggèrent que l'**abondance relative de F. prausnitzii** peut servir d'**indicateur de la santé intestinale**. Cependant cela semble difficile à concevoir du fait de l'importante variabilité interindividuelle de *F. prausnitzii*. [59]

Améliorer le niveau de santé chez les personnes âgées et retarder les effets délétères liés au processus du vieillissement sont les défis majeurs d'aujourd'hui. La modulation du microbiote par un ajustement de l'alimentation peut être une piste intéressante pour promouvoir un vieillissement en bonne santé. L'ensemble des études portant sur l'analyse du microbiote intestinal au cours du vieillissement indique clairement que le microbiote intestinal évolue avec le grand âge sous l'influence de différents facteurs. Ainsi, dans ce contexte, la possibilité de manipuler le microbiote intestinal pour préserver la santé des sujets âgés apparaît comme une perspective séduisante et peut ouvrir de nouvelles pistes thérapeutiques ou préventives prometteuses pour les probiotiques ou les prébiotiques pour tenter de restaurer une balance normale de l'écosystème intestinal. [59]

III.3. Fonction du microbiote intestinal

Les bactéries du tube digestif exercent des **effets physiologiques positifs pour l'hôte**. Leur présence est permanente et est considéré comme un véritable organe à part entière avec des fonctions qui lui sont propres. [61]

Les **grandes fonctions du microbiote** sont décrites dans la figure 16. On peut citer la **fermentation colique**, l'**effet barrière à la colonisation** par les micro-organismes pathogènes, et le **développement et la maturation du système immunitaire intestinal**. [61]

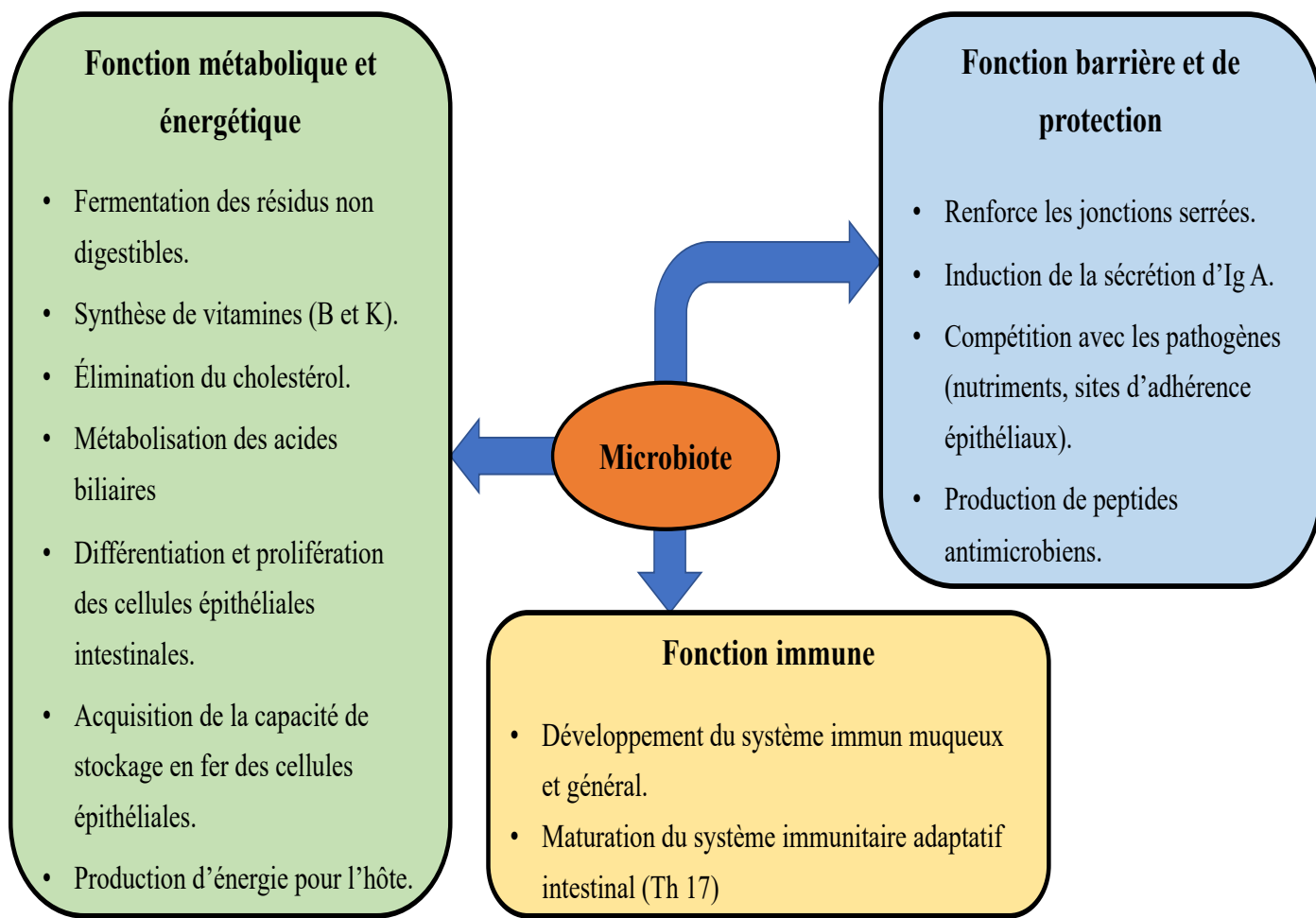


Figure 16 : Principales fonctions du microbiote vis-à-vis de l'hôte [61]

III.3.1. Activité métabolique et énergétique

L'influence principale du microbiote sur le métabolisme de l'hôte provient de l'activité métabolique et énergétiques bactériens. [62]

Les principales sources d'énergie pour ces bactéries vont être les **glucides** et les **protéines** d'origine alimentaire. Ces protéines sont issues des fibres alimentaires non digérés dans la partie supérieure du tractus digestif. De plus, les **sécrétions endogènes** telles que les mucopolysaccharides, les débris cellulaire, les enzymes et les stérols vont également servir de sources d'énergie pour ces bactéries. [62]

La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent des individus et de leur régime alimentaire. L'alimentation constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. [62]

La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique permet, d'une part, aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur **croissance** et, d'autre part, génère la **production d'une diversité de métabolites** qui sont pour la plupart **absorbés et utilisés par l'hôte**. [62]

III.3.1.1. Métabolisme des glucides

Selon les individus et leur régime alimentaire, la quantité totale de **glucides fermentescibles** parvenant au côlon varie de **10 à 60 g** par jour. [63]

La dégradation des glucides fermentescibles se réalise en **anaérobie** et différents groupes bactériens du microbiote colique humain sont à l'œuvre. Par leur activités complémentaires, ces groupes bactériens forment une **chaîne trophique** conduisant à la transformation des glucides en métabolites fermentaires. [61]

Les **bactéries hydrolytiques** sont les premières à intervenir dans la chaîne. Ces bactéries dégradent les polymères en fragments plus petits grâce à l'action de leurs hydrolases notamment leur **polysaccharidases** et leurs **glycosidases**. Les principales espèces bactériennes possédant une activité hydrolytique appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Ruminococcus* ainsi qu'à quelques espèces des genres *Enterococcus* et *Clostridium*. [61]

Les **bactéries glycolytiques** peuvent ensuite participer à la deuxième phase consistant à transformer ces fragments plus petits de glucides en **pyruvate** via la **glycolyse**. Le pyruvate est le métabolite central de ces processus fermentaires. [61]

Le pyruvate est ensuite transformé en **acides gras à chaîne courte**. Ces derniers sont les produits finaux de la fermentation. Il s'agit de l'**acétate** produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon comme les *Bacteroides*, et les *Clostridium*. Il y a également le **propionate** synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du **butyrate** produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus* et *Faecalibacterium*. [61]

L'acétate, le propionate et le butyrate sont ensuite rapidement absorbés au niveau de l'épithélium intestinal et métabolisés dans différents organes. Ils apportent de **l'énergie à l'organisme** et stimulent l'absorption colique de sodium. Le **butyrate** est le principal nutriment des colonocytes, il exerce des **propriétés d'immunomodulation locale**. Les **acides gras à chaîne courte** participent à la **stimulation des lymphocytes T régulateurs** dans la muqueuse intestinale. [61]

Toutefois, un certain nombre d'espèces produisent également des métabolites intermédiaires, comme le succinate, le lactate, l'éthanol. Ces derniers sont métabolisés par d'autres espèces bactériennes en produits finaux de la fermentation. [64]

III.3.1.2. Métabolisme des gaz

Lors de ces processus fermentaires, des quantités importantes d'**hydrogène** sont produites chaque jour dans le côlon soit environ **300 ml/g de substrat fermenté**. [65]

L'élimination de l'hydrogène est essentielle à l'efficacité du processus fermentaire. Il peut être **excrété par voie anale** par l'émission de gaz rectaux ou par **voie pulmonaire**. Cependant, la majeure partie de l'hydrogène est **transformée *in situ*** par des **bactéries hydrogénotrophes**. Il existe **trois** principaux types de transformation possibles [65] :

- Production de **méthane** par les **archæa méthanogènes**, présents dans le microbiote colique de 30 à 50 % des adultes ;
- Production d'**acétate** par les **bactéries acétogènes** via l'acétogenèse réductrice à partir d'hydrogène et de dioxyde de carbone
- Production de **sulfures** par les **bactéries sulfatoréductrices** (*Desulfovibrio*) via la sulfato-réduction. Les sulfures produit sont délétères pour les colonocytes.

III.3.1.3. Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines est plus faible que celle des glucides. La quantité totale de protéines présentes dans le côlon est estimée à **6 à 18 g par jour**. Les protéines sont la principale source d'azote dans le côlon pour les bactéries. [62]

Certaines espèces des genres *Veillonella*, *Fusibacterium* et *Clostridium* ne fermentant pas les glucides, les acides aminées sont alors utilisés comme source principale d'énergie. [62]

Les **bactéries protéolytiques**, appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*, sont capables par leur activité protéasique d'hydrolyser les protéines en petits peptides. Certaines espèces bactériennes peuvent assimiler ces peptides, ce qui s'accompagne fréquemment de la libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler directement des peptides. La fermentation des acides aminés utilise plusieurs réactions chimiques aboutissant à la formation d'acides gras à chaînes courtes (acétate, propionate, butyrate) ainsi que l'ammoniac.

Les **composés phénoliques et indoliques**, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques sont **potentiellement toxiques** pour l'hôte. En particulier, une augmentation de la formation des phénols et des indoles, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques, a été trouvée associée à diverses pathologies chez l'homme, notamment dans le cas du cancer colique. [61]

L'**ammoniac** est aussi une source majeure d'azote pour un grand nombre de bactéries du microbiote colique qui l'utilise pour la synthèse d'acides aminés. [62] Dans les situations cliniques de défaillance hépatique comme dans la cirrhose décompensée, le foie ne métabolise plus l'ammoniac. Il va donc se retrouver dans la circulation sanguine systémique et générer des effets toxiques notamment sur le **système nerveux central**. En effet, l'ammoniac serait en partie responsable de l'**encéphalopathie hépatique**. [61]

III.3.1.4. Métabolisme des lipides

Chez l'homme, la quantité de lipides totaux qui parviennent dans le côlon en conditions normales a été évaluée entre **5 et 8 g par jour**. [66]

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés dans le côlon par les bactéries du microbiote. De nombreuses espèces bactériennes possèdent des **lipases** permettant d'hydrolyser les **triglycérides à chaînes longues**. [67]

Le côlon reçoit par ailleurs jusqu'à **1 g par jour de cholestérol**. Le cholestérol colique provient pour la **majorité de la bile (70%)** et pour le reste de l'**alimentation (20 %)** et de la **desquamation des cellules épithéliales intestinales (10%)**. Il est converti par le microbiote en **coprostanol** qui n'est pas absorbé et donc est **éliminé dans les fèces**. [67]

L'efficacité de cette transformation en coprostanol est très variable d'un sujet à l'autre. Ce métabolisme pourrait ainsi limiter l'absorption du cholestérol et donc diminuer le risque de maladies cardiovasculaires et de cancer colique. Ce n'est que très récemment qu'une souche bactérienne convertissant le cholestérol et issue d'un microbiote fécal humain a été isolée et caractérisée. [67]

Seuls **5 % des acides biliaires sécrétés** dans la bile parviennent dans le côlon où ils sont métabolisés par les bactéries du microbiote en **acides biliaires secondaires**. La déconjugaison est réalisée par les espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, et *Clostridium*. Cette transformation rend les acides biliaires plus hydrophobes et favorise donc leur absorption passive. Il faut noter que les acides biliaires secondaires pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique. [67]

III.3.1.5. Métabolisme du fer

Dans l'intestin, les bactéries et les cellules intestinales ont besoin du fer pour survivre. L'intestin est l'entrée unique du fer alimentaire dans l'organisme. En cas de besoin, son absorption est favorisée par les cellules intestinales et, quand les besoins diminuent, ces cellules diminuent leurs capacités d'absorption. Ces mécanismes fins de régulation répondent à l'**hepcidine**. [68]

Des recherches récentes de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) associé à l'INRA et au CNRS (centre national de la recherche scientifique) ont observé l'effet du microbiote sur l'absorption intestinale du fer. Pour cela, ils ont comparé des rongeurs axénique (caractérisés par une absence totale de bactéries donc stériles et sans microbiote) avec des rongeurs au microbiote normal. Les cellules intestinales des **rongeurs axéniques** présentent des **stocks de fer très faibles** et les systèmes de transport vers l'organisme sont très peu abondants. Cependant, dès que le microbiote s'installe dans l'intestin, les cellules intestinales acquièrent une très grande capacité de stockage du fer et favorisent son transport vers l'organisme. Les cellules intestinales adaptent donc l'absorption et le stockage du fer à la présence des bactéries du microbiote. [69, 70]

De plus l'**hepcidine inhibe la circulation du fer dans le plasma afin d'empêcher l'accès au fer à des pathogènes** lors d'infection. [71]

III.3.1.6. Synthèse de vitamines

Le microbiote intestinal participe très largement aux synthèses des **vitamines K et B** (comme la Vitamine B2, B5, B6, B8, B12) et il intervient dans le **métabolisme du calcium** et du **magnésium**.

Nous avons vu que les **patients âgés sous antibiotiques** ont une altération du microbiote. De plus, leur hémostasie est également perturbée. L'ensemble de ces perturbations font apparaître une **subcarence** chez ces patients âgés.

Certaines personnes souffrant du **syndrome de l'intestin irritable** (SII) peuvent voir leur taux de **vitamine B12 sérique fortement augmenté** s'il est associé à une SIBO. Pour rappel dans la SIBO, la flore de l'intestin grêle se surdéveloppe qualitativement et quantitativement ressemblant ainsi à celle du côlon. Cette surpopulation se compose essentiellement de bactéries telles *Pseudomonas* et *Klebsiella*. Ces dernières jouent un rôle dans la synthèse de la vitamine B12. Cette synthèse accrue peut rester asymptomatique ou devenir l'élément déclencheur de nombreux symptômes. Le rééquilibrage du microbiote intestinal, avec l'apport de probiotiques, aide à rétablir des taux normaux en vitamines supprimant ainsi toutes plaintes chez les patients. [72]

III.3.2. Rôle de barrière et de protection

Le microbiote a un rôle de **barrière** et de **protection**. Cet effet protecteur du microbiote intestinal se fait vis-à-vis des microorganismes pathogènes exogènes mais également avec nos bactéries et champignons commensaux. Ces organismes commensaux sont présents en faible quantité mais sont potentiellement délétères en cas de déséquilibre. Le microbiote est un **redoutable compétiteur** par son **abondance**, sa **diversité** et sa **stabilité**. Il occupe en effet toutes les zones colonisables de notre corps et s'accapare les ressources nutritives. De plus, il se défend grâce à la sécrétion de **molécules antimicrobiennes**. [61]

Les **mécanismes de l'effet barrière** sont multiples. On peut citer la **compétition pour les nutriments** et les sites d'**adhérence épithéliaux** entre les bactéries pathogènes et les bactéries commensales. Cependant, ces dernières sont plus adaptées à l'écosystème intestinal. Par ailleurs, il y a aussi la production de **peptides antimicrobiens** par les cellules épithéliales induite par le microbiote. Les bactéries du microbiote produisent également des **bactériocines** aux propriétés antibiotiques. Enfin, le microbiote **stimule la production des IgA sécrétoires** et **renforce les jonctions serrées** entre les cellules épithéliales. [61]

III.3.3. Rôle dans le système immunitaire

III.3.3.1. Généralité

Le microbiote est étroitement lié aux processus d'immunité de son hôte. La plupart des informations sur les fonctions immunitaires du microbiote proviennent des études comparatives entre des souris axéniques et des souris gnotobiotiques (colonisés par une ou plusieurs espèces bactériennes déterminées). Ces travaux ont démontré le **rôle essentiel joué par le microbiote** dans le **développement** et la **maturation du système immunitaire**, et donc sur ses fonctions. [73]

Les souris axéniques montrent une muqueuse intestinale **faiblement vascularisée**, des **tissus lymphoïdes peu développés**, une **hypoplasie des plaques de Peyer**, ainsi qu'une **faible quantité de lymphocytes T activés**, de **cytokines**, d'**anticorps** et de **peptides antimicrobiens**, par rapport aux **animaux contrôles** (Figure 17). Ces observations suggèrent un rôle majeur du microbiote dans la maturation du système intestinal et la mise en place de son système immunitaire. [73]

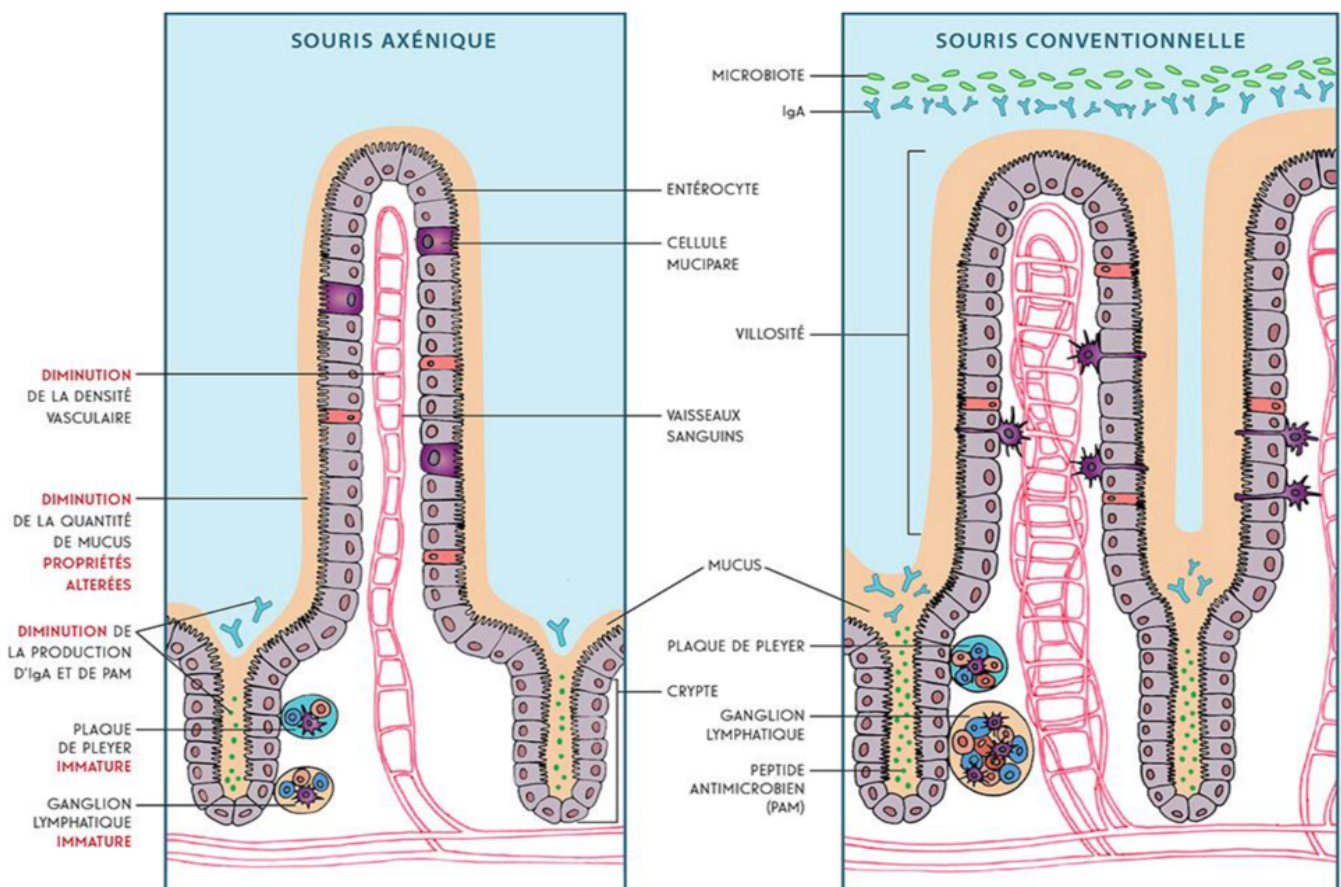


Figure 17 : Rôle du microbiote dans la maturation du système intestinal [74]

Les anomalies observées ne se limitent cependant pas à l'épithélium intestinal puisque la **rate** et les **ganglions lymphatiques** des animaux axéniques sont **non structurés** et présentent des **zones lymphocytaires atrophiées**. L'ensemble de ces anomalies peuvent être rétablies en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques. [61]

III.3.3.2. Immunité innée

Une étude a montré que la **modification de la nature** et de la **quantité du mucus**, ainsi que la **production de peptides microbicides** chez une souris gnotoxéniques résulte d'une **régulation dynamique de la réponse épithéliale**. Ceci est contrôlé par de nombreux récepteurs pour des motifs microbiens, tels que les récepteurs Toll-like et NOD-like. [75]

Le passage par la **voie NF-κB** stimulent la **production de peptides anti-microbiens** et aussi la **production de chimiokines et de cytokines**. Ces dernières favorisent le recrutement et l'activation de phagocytes, de cellules dendritiques et de lymphocytes qui renforcent et complètent la barrière épithéliale. Cette signalisation fait l'objet d'une régulation très précise. En effet, l'**inactivation de la voie NF-κB** dans les cellules épithéliales, tout comme son activation excessive, provoquent des **colites inflammatoires**, aggravées ou déclenchées par le microbiote. [75]

Cependant, certaines bactéries commensales, produisent des facteurs solubles comme des **acides gras à chaîne courte**. Ils vont permettre de **freiner l'activation de la voie NF-κB** dans les cellules épithéliales afin d'**éviter l'emballement des réponses inflammatoires délétères** tant pour l'hôte que pour les bactéries. Une **réponse inflammatoire excessive** peut en effet **favoriser la sélection de bactéries pathogènes au détriment des bactéries commensales**, réduire leur diversité et **induire une dysbiose**. On peut donc affirmer que le recrutement et l'activation de l'ensemble des cellules de l'immunité innée sont très dépendants des signaux provenant du microbiote. [75]

III.3.3.3. Immunité adaptative

La **maturation finale du système immunitaire intestinal** s'effectue durant la période postnatale. Elle est caractérisée notamment par le peuplement de la muqueuse en lymphocytes mûres effecteurs, et plasmocytes à IgA. Ceci se fait **sous l'influence des antigènes intraluminaux** et des **bactéries du microbiote**. Les plaques de Peyer et les follicules lymphoïdes isolés se développent en postnatal en réponse aux signaux du microbiote. [75]

L'étude de souris gnotoxéniques montre que la colonisation par un microbiote complexe induit une forte réponse IgA et un large éventail de réponses T, à la fois pro-inflammatoires et régulatrices qui s'équilibrent. Ainsi, il y a apparition d'une inflammation physiologique qui renforce la barrière intestinale innée. Les IgA induites en réponse aux bactéries sont produites dans le chorion par les plasmocytes. Ils sont ensuite transportées à travers l'épithélium et sont libérées sous forme d'IgA sécrétoires dans la lumière intestinale. Une fois dans la lumière intestinale, elles peuvent se fixer aux bactéries et favoriser leur liaison au mucus. Les **IgA complètent ainsi très efficacement les mécanismes immuns innés pour circonscrire les bactéries dans la lumière intestinale**. [75]

Une particularité de la réponse T intestinale induite lors de la colonisation intestinale est **l'induction de lymphocytes TH17 produisant de l'IL-17**. Ceux-ci sont en effet totalement **absents dans l'intestin des souris axéniques**. Ces ly sont importants pour contenir les bactéries dans l'intestin. En effet, **l'IL-17 stimule la production de peptides antimicrobiens** par l'épithélium et **favorise le recrutement de polynucléaires neutrophile**. En outre, **l'IL-17 favorise ainsi la transcytose efficace des IgA**. [75]

D'autres sous-populations de lymphocytes T, pro-inflammatoires ou régulateurs, recrutées en réponse à la colonisation, synthétisent elles aussi des cytokines. Ces dernières sont notamment de **l'IFN γ qui favorise l'activité phagocytaire des macrophages**. Et il y a également la synthèse de **l'IL-10** (les lymphocytes T régulateurs) qui joue un **rôle clé pour éviter l'emballement des réponses pro-inflammatoires**. [75]

L'ensemble de ces données illustre la **multiplicité des mécanismes** mis en place pendant notre longue histoire co-évolutive avec les bactéries pour construire une barrière immune intestinale dynamique et maintenir les conditions nécessaires à la coexistence des deux partenaires. Comme **les réponses innées** qui les contrôlent, les réponses T et IgA **s'ajustent en permanence à la composition et à la densité des communautés bactériennes intestinales**. Elles s'intensifient en cas d'agression ou de franchissement de l'épithélium par des bactéries pathogènes. À l'inverse, elles sont profondément réduites lors d'un traitement antibiotique. [75]

III.3.3.4. La bactérie segmentée filamenteuse

L'étude de souris gnotoxéniques montre aussi que la nature et l'intensité des réponses immunes adaptatives dépendent de la composition du microbiote et particulièrement de la présence de la **bactérie segmentée filamenteuse (SFB)**.

La SFB joue un rôle privilégié dans la **maturation post-natale des réponses immunes innées et adaptatives** chez son hôte. Cette bactérie, cultivable seulement récemment, est **apparentée au genre des Clostridium**. La SFB colonise la partie distale de l'intestin grêle en s'ancrant à la surface des cellules épithéliales des villosités et des plaques de Peyers. Cette adhérence, généralement associée aux bactéries pathogènes, pourrait être nécessaire à la SFB pour obtenir de son hôte les nutriments indispensables à sa croissance. [75]

Les contacts intimes développés par la SFB avec l'épithélium semblent aussi indispensables au rôle de cette bactérie dans la stimulation du système immunitaire intestinal de son hôte. Ainsi, la SFB stimule fortement les réponses innées et favorise le développement post-natal du tissu lymphoïde local. Elle induit la **production d'IgA** et l'**activation d'un éventail complet des réponses T**, aussi bien **pro-inflammatoires** que **régulatrices**. La colonisation par SFB est en particulier indispensable pour reproduire la stimulation de la réponse TH17 induite par un microbiote complexe. [75]

De façon intéressante, les effets de la SFB sur la maturation des réponses immunes intestinales murines s'accompagnent d'un **effet de barrière vis-à-vis de la colonisation par des bactéries pathogènes**, non seulement dans l'intestin mais aussi dans les poumons. Cet effet protecteur a été attribué à l'**induction de la réponse TH17**. Néanmoins, les processus qui sous-tendent les **effets très immunostimulants de la SFB** ne sont pas entièrement élucidés. [75]

Cependant, l'effet adjuvant du microbiote sur les réponses périphériques est complexe et peut aussi avoir des conséquences sur le développement de maladies auto-immunes ou inflammatoires très dépendantes du mécanisme de la maladie. Le microbiote, et notamment la SFB, peuvent **favoriser l'inflammation dans des modèles d'arthrite**. Ainsi, la SFB peut **exacerber la production d'auto-anticorps délétères**. La réponse TH17 et la génération de sous-populations T favorisant la **stimulation des lymphocytes B sécréteurs d'anticorps** ont été impliquées. Néanmoins, les mécanismes de l'effet adjuvant de la SFB et plus généralement du microbiote, à distance de l'intestin, restent à élucider. [75]

III.4. Les outils d'étude du microbiote intestinal

Les bactéries ont longtemps été classées selon des critères morphologiques et fonctionnels. Cependant, ce type de classification est inadapté à l'étude du microbiote car elle nécessite la culture *in vitro* des bactéries, alors qu'à peine **30 % des bactéries du microbiote sont cultivables**. Plus récemment, l'analyse phylogénétique des bactéries du microbiote intestinal a permis de développer une nouvelle taxonomie. Cette dernière se base sur l'ARN de la petite sous-unité du ribosome bactérien (**ARNr 16S**). [61]

La molécule d'ARNr 16S est **ubiquitaire** et donc **naturellement amplifiée**. Par conséquent, ceci lui a permis de conserver une relation structure/fonction stable au cours de l'évolution. Cette propriété a ainsi permis la comparaison entre toute la diversité du monde vivant. [61]

Afin de déterminer la composition du microbiote intestinal, dans un premier temps, il est primordial de **collecter des selles humaines** et d'en **extraire l'ADN**. Ces étapes souvent négligées sont pourtant essentielles pour une analyse optimale du microbiome. Deux stratégies sont ensuite possibles pour obtenir des données à partir d'échantillons d'ADN métagénomique. [76]

La plus utilisée et la plus accessible est l'**approche ciblée**. Elle consiste à amplifier par **PCR** (polymerase chain reaction) la région du gène codant l'ARNr 16S. [76]

La seconde stratégie, appelée **métagénomique globale**, consiste à **séquencer directement l'ensemble de l'ADN** de l'échantillon **sans cette amplification ciblée**. Cette approche permet d'accéder à l'ensemble des gènes dominants présents dans l'échantillon et donc d'accéder aux fonctions du microbiome. [76]

Le **principe de la métagénomique quantitative** (figure 18) consiste à générer à partir d'un échantillon d'ADN initial une multitude de courte séquence de ce dernier. En moyenne, 30 à 50 millions séquences seront obtenues. Celles-ci seront ensuite comparées au référentiel correspondant à un catalogue annoté des gènes potentiellement présents. Cette technique permettra d'identifier et de quantifier ceux qui sont présents dans l'échantillon. Une matrice de comptage sera ainsi générée pour chaque échantillon/individu permettant une définition fine du microbiome de chaque individu d'une cohorte. [76]

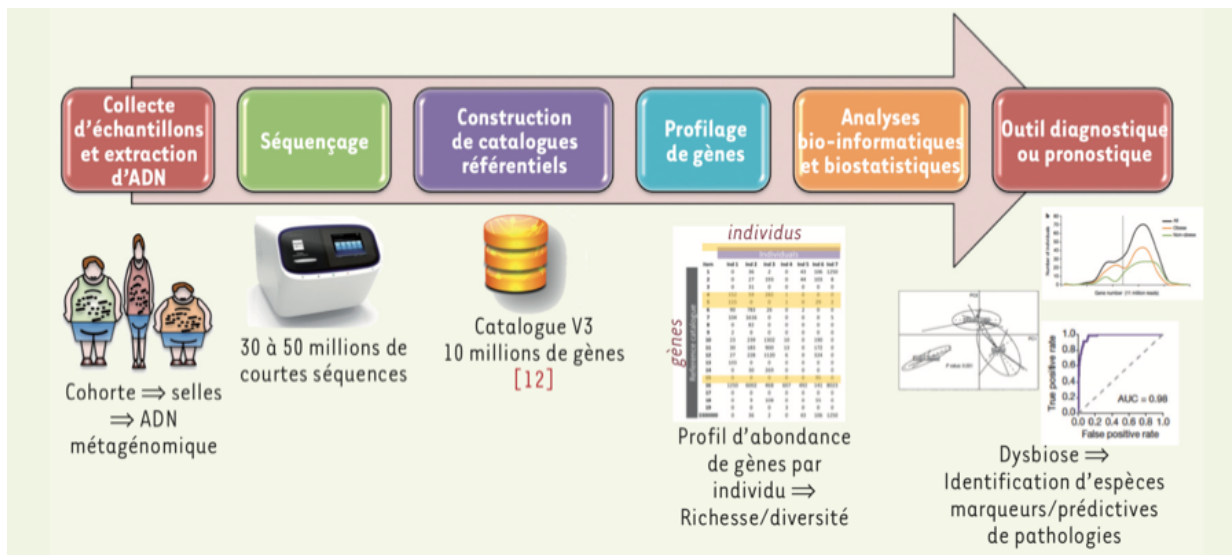


Figure 18 : Pipeline de la métagénomique quantitative [76]

Les études de cohortes indiquent que la richesse en gènes bactériens (et donc en espèces) caractérise l'écosystème intestinal. Certains individus ont un **microbiome pauvre** comptant moins de **300 000 gènes**, tandis que d'autres, au contraire, ont un **microbiome riche** de plus de **800 000 gènes dominants**. Cette richesse est associée aux entérotypes. Ainsi, les individus ayant un microbiote dominé par les *Bacteroides* ont plus fréquemment un microbiome moins riche en gènes. [76]

Le point fort de cette technique de métagénomique quantitative est de pouvoir reconstituer des entités génomiques entières, dont, pour la plupart, des espèces non-cultivées ou encore inconnues. [76]

III.5. L'équilibre de la flore intestinale

En principe, une fois le microbiote installé, la **composition des groupes bactériens dominant** est **relativement stable**, contrairement aux populations sous dominantes. Cependant, cette stabilité du microbiote peut être influencée par des facteurs biotiques ou abiotiques et induire des dysbioses.

III.5.1. Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal

III.5.1.1. Sécrétions digestives

La **sécrétion gastrique** constitue un **moyen de défense** majeur du fait de son acidité. Elle empêche la colonisation des pathogènes, par exemple, certaines espèces bactériennes ne survivent pas au passage dans l'estomac. [77]

Les **sécrétions biliaires** vont apporter un avantage pour les souches bactériennes capables de métaboliser les acides biliaires. De plus, ces derniers ont des **propriétés antimicrobiennes importantes**. [77]

III.5.1.2. Motricité intestinale

Le côlon a un péristaltisme intestinal beaucoup moins prononcé que l'intestin grêle ce qui explique sa richesse en bactérie. La **réduction du péristaltisme** est un **facteur favorisant l'apparition de troubles fonctionnels intestinaux**.

III.5.1.3. Le pH

Un **pH neutre** est la condition préalable pour avoir une bonne homéostasie microbienne. La fermentation induit des variations de pH influençant la stabilité du microbiote intestinal. Par exemple, une production excessive de lactate fait diminuer le pH. Il faut noter que le pH est différent selon les parties du côlon. Il est plus élevé dans la partie distale (6,6 à 6,9) que dans la partie proximale (5,4 à 5,9).

III.5.1.4. Le potentiel redox

Un **potentiel redox bas règne dans le côlon**, de ce fait, il y a une majorité des bactéries anaérobies strictes. En général, les bactéries anaérobies facultatives du microbiote ont la capacité d'éliminer l'oxygène et protègent ainsi les communautés aérobies strictes de sa toxicité. La **présence d'oxygène** dans l'écosystème digestif permet l'**émergence d'espèces bactériennes pathogènes** qui trouvent dans un milieu oxydé des conditions favorables à leur croissance. [78]

III.5.1.5. Système immunitaire

L'homéostasie microbienne peut s'expliquer aussi par le système immunitaire. A l'état physiologique, on retrouve un **phénomène de tolérance entre les bactéries du microbiote et le système immunitaire intestinal**. Il y a un certain équilibre entre les mécanismes effecteurs et régulateurs, ce qui permet de maintenir l'homéostasie intestinale.

III.5.1.6. Alimentation

L'alimentation est un facteur essentiel influençant l'homéostasie microbiennes du tube digestif. Une bonne alimentation conditionne l'apport de nutriments et d'énergie pour le microbiote. La biodégradation des nutriments conditionne les paramètres tel que le pH, le potentiel redox et les concentrations des métabolites.

Un **changement de régime alimentaire** ne semble **pas modifier les espèces du microbiote**. Des auteurs américains ont montré qu'un régime alimentaire drastique de 10 jours ne modifiait pas l'appartenance à l'entérotipe, alors que le microbiote d'un individu peut, sur une période d'un an, présenter séquentiellement les caractéristiques de chacun des 3 entérotypes (cfr pg 62). [\[79\]](#)

Cependant, les **fonctions du microbiote semblent affectées par un changement de régime alimentaire**. En effet, ce dernier influence significativement certaines activités enzymatiques bactériennes. Par exemple, la **production de gaz** par le microbiote est liée à la consommation d'**aliments riches en FODMAP**. De même, de fortes doses d'hydrates de carbone sont responsables jusque dans le côlon distal d'un effet osmotique, c'est-à-dire d'un risque de diarrhée. [\[79\]](#)

De plus, le microbiote de nourrissons nourris au lait maternel est sensiblement différent de celui des nourrissons allaités avec des préparations lactées. Par ailleurs, la **diversification alimentaire** chez le nourrisson est une période importante dans l'établissement du microbiote. [\[79\]](#)

III.5.1.7. Antibiotiques

La **prise d'antibiotiques** par voie orale entraîne une **modification quasi systématique du microbiote intestinal**. Les perturbations vont dépendre du spectre d'action de l'antibiotique et de la pharmacocinétique de celui-ci qui conditionne les concentrations obtenues dans le côlon. La concentration en antibiotique est particulièrement importantes lorsque la cible d'action est présente au niveau intestinal.

L'administration d'antibiotiques peut avoir plusieurs conséquences [\[80\]](#) :

- **Altération du métabolisme des acides biliaires.**
- **Altération du métabolisme des carbohydrates** dans le côlon donc une **diminution de la capacité de fermentation.**
- Une **diminution de l'effet de barrière**, responsable d'un risque accru d'émergence de pathogènes, au premier rang desquels *Clostridium difficile* à l'origine de diarrhées pouvant évoluer en colite pseudo-membraneuse.
- L'apparition puis la dissémination d'une **résistance aux antibiotiques.**

III.5.1.8. Antiacides

La prise d'antiacides comme les **IPP**, **augmente le risque infectieux intestinal** car le nombre de bactéries nécessaires pour déclencher une infection est alors aussi réduit. [\[81\]](#)

III.5.2. La dysbiose

Le terme de dysbiose qualifie le déséquilibre de l'écosystème bactérien, ici donc de l'équilibre du microbiote intestinal. La dysbiose intestinale peut être **à l'origine de nombreuses affections intestinales** comme des **diarrhées**, des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI), des **troubles fonctionnels intestinaux** ou encore un **cancer du côlon**. Cependant, la dysbiose pourrait être une conséquence plutôt qu'une cause. En agissant sur les facteurs de contrôle du microbiote, il est possible de restaurer ou de maintenir l'homéostasie de celui-ci.

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

IV. Différence du microbiote selon l'époque, la géographie et l'ethnicité

IV.1. Modification du Microbiote humain au fil des époques

Il semble qu'il y ait eu une **transition progressive** dans la structure de **composition du microbiote**. En effet, il y a eu **une diminution de la diversité du microbiome humain**, en particulier dans le microbiote intestinal. [80]

Les populations humaines sont passées par **trois étapes** (figure 19) : **Chasseur-cueilleur**, **Agriculteur** et **Urbain industrialisé**. Une **plus grande diversité microbienne** chez les **chasseurs-cueilleurs nomades** les avait probablement dotés d'une plus **grande stabilité** et **flexibilité**, leur permettant de faire face à une **écologie difficile**. Les changements apportés au régime alimentaire, au mode de vie et aux traditions humaines par la révolution néolithique se sont reflétés dans le microbiome intestinal des agriculteurs traditionnels. Avec le temps, **l'urbanisation** et **l'industrialisation** ont progressivement conduit les peuples modernes des pays développés à s'adapter aux modes de vie sécurisés en intérieur, à la consommation d'aliments raffinés à haute teneur en protéines, à un assainissement amélioré, à une exposition moindre au sol, aux animaux domestiques ou forestiers et à l'usage habituel d'antibiotiques. Ces facteurs ont eu un **impact dramatique sur le rôle fonctionnel du microbiome occidental**. [80]

La tendance la plus apparente est une **diversité microbienne significativement plus élevée chez les chasseurs-cueilleurs**. Et, au contraire, une réduction progressive de la diversité microbienne avec l'occidentalisation de la population. Par exemple, les profils de microbiome de la population d'agriculteurs bantous montrent un état intermédiaire entre les microbiomes de Scapygmées et ceux d'individus américains. Il a été proposé que la grande diversité taxonomique chez les chasseurs-cueilleurs aurait conféré à leur écosystème gastro-intestinal une stabilité et une flexibilité fonctionnelle accrues, leur permettant de résister à la présence perpétuelle d'agents pathogènes et de réagir aux fluctuations de l'alimentation dues à des variations imprévisibles et saisonnières d'approvisionnement alimentaire. [80]

Agriculteur

Diversité du microbiote : Élevé

Enrichi : *Prevotella*, *Treponema*, *Ruminococcus*, *Bacteroides*, *Succinivibrio*
+ *Clostridiaceae*, *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Rickenellaceae*
Appauvri : Mais *Prevotella* moins abondant que chez les chasseurs-cueilleurs



Chasseurs-cueilleurs

Diversité du microbiote : Très élevé

Enrichi : *Prevotella*, *Treponema*,
Succinivibrio, *Cyanobacteria*, *Tenericutes*, *Clostridium*,
Catenibacterium, *Eubacterium*, *Lachnospira*, *Salmonella*
+ *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Firmicutes*,
Proteobacteria, *Spirochaetes*, *Euryarchaeota*
Appauvri : *Lachnospiraceae*, *Bacteroidales*

Urbain industrialisée

Diversité du microbiote : Pauvre

Enrichi : *Bacteroides*, *Bifidobacterium*,
Ruminococcus, *Blautia*, *Dorea*
+ *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Rickenellaceae*
Appauvri : *Prevotella*, *Xylanibacter*, *Treponema*

Figure 19 : Transition progressive de la composition du microbiote intestinal avec modifications des stratégies de subsistance de l'hôte [80]

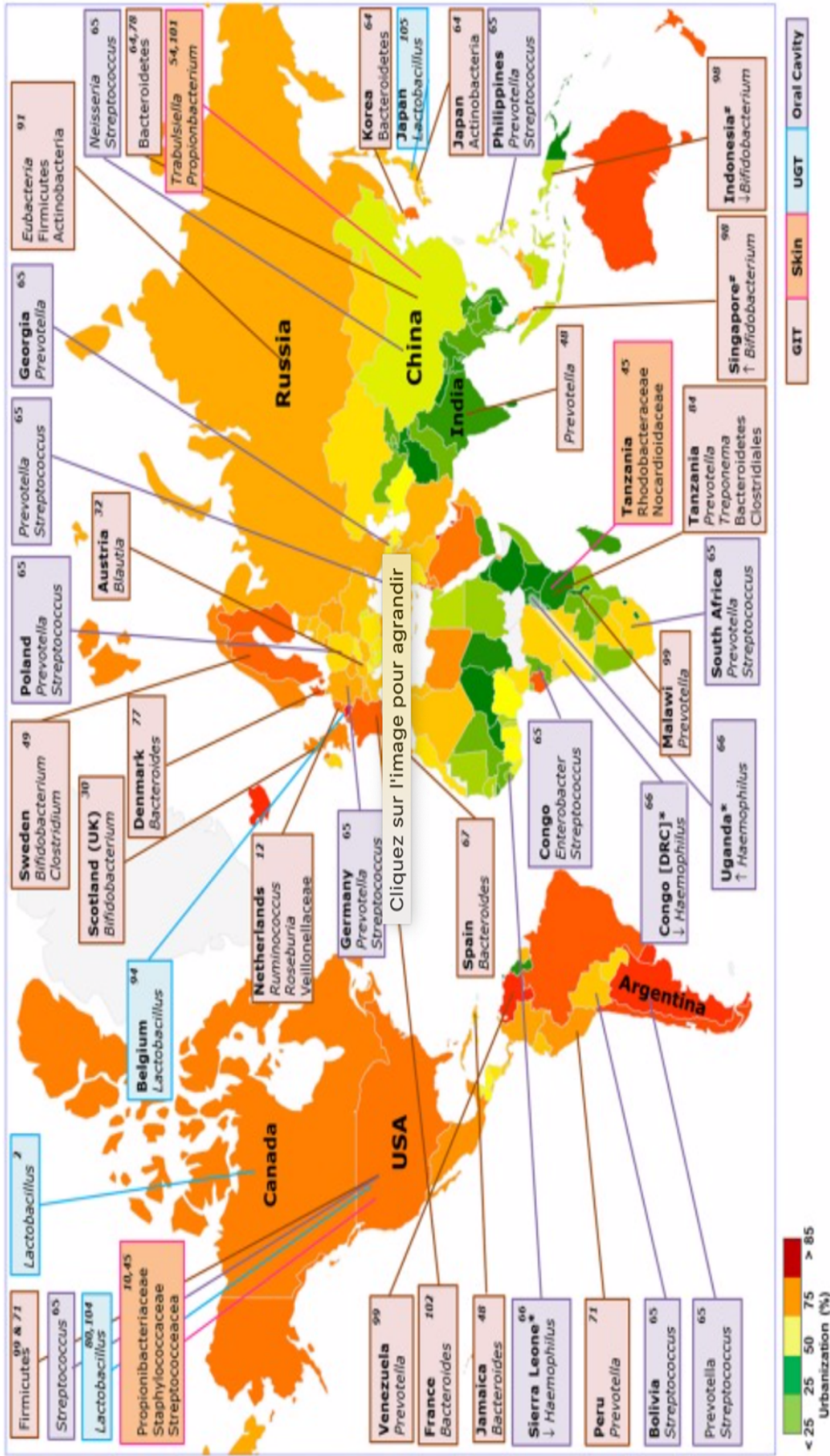
La **divergence dans la composition du microbiote** (figure 19), entre les **chasseurs-cueilleurs** et les **occidentaux**, est souvent attribuée à leur **spécialisation alimentaire**. On voit une divergence, en particulier avec *Bacteroides* **appauvrie** chez les **chasseurs-cueilleurs** et **enrichie chez les occidentaux**. Il y a également une divergence avec *Prevotella* **enrichie chez les chasseurs-cueilleurs** et **appauvrie chez les occidentaux**. On pense que *Prevotella* améliore la capacité de digérer et d'extraire une valeur nutritive précieuse d'aliments végétaux fibreux. On retrouve aussi *Treponema* **enrichie** chez les **chasseurs-cueilleurs**. Cette dernière pourrait également être avantageuse pour l'acquisition nutritionnelle des peuples traditionnels en raison de ses spécialisations fibrinolytiques. Comparés aux populations chasseurs-cueilleurs, les **agriculteurs** et les **populations urbaines industrialisées** enregistrent un **enrichissement appréciable en traitement des glucides et des xénobiotiques** probablement dû à leur accès à des sucres plus digestibles et à des médicaments thérapeutiques. [80]

IV.2. Variation de la composition et de la diversité du microbiote en fonction des différences géographiques et ethniques.

La composition du microbiote intestinal est propre à chaque individu, nous allons voir que celui-ci **diffère** selon l'**origine ethniques** et la **géographie**. Ce constat **remet en question l'universalité des stratégies thérapeutiques basées sur le microbiome** et recommandent des approches adaptées à la communauté géographique en matière d'ingénierie du microbiome. [80]

La variation du profil du microbiome en fonction de la population dépend de divers facteurs liés à la population, par exemple, les néerlandais consomment beaucoup de lait et peu d'antibiotiques par rapport à d'autres populations d'Europe. Par conséquent, la variation du profil microbien chez les individus en bonne santé en fonction de la population doit être prise en compte pour identifier les biomarqueurs basés sur le microbiome de maladies particulières.

La figure 20 ci-dessous caractérise les différents microbiotes d'origine géographique dans différents habitats corporels de l'homme. La **géographie** représente un ensemble de **facteurs génétiques, environnementaux et culturels**. La question de connaître dans quelle mesure le microbiome est façonné par chacun de ces facteurs reste encore à débattre. On ne sait pas encore quels facteurs jouent un rôle dominant dans la formation du microbiome : nature ou culture, génétique de l'hôte ou son environnement, traditions et mode de vie ? Actuellement, les facteurs responsables des modifications des communautés microbiennes fondées sur la géographie ont été identifiés. [80]



Flèche vers le haut : Abondance dominante de Phylum / Genre par rapport à la population respective; Flèche vers le bas: Faible abondance de Phylum / Genre / Famille par rapport à la population respective. Ne pas tenir compte du nombre dans les cases respectives qui sont des citations de l' article sélectionné.

Figure 20 : Taxons enrichis dans diverses niches du corps humain dans diverses populations du monde.

Des chercheurs (Tableau 2) ont confronté la composition des différents microbiotes dans différentes populations, de l'africains autochtones à l'afro-africains en passant par une confrontation entre les enfants du Burkinafaso et les enfants européens. Il a été également comparé une communauté de chasseurs cueilleur de Tanzanie avec des italiens adultes.

Populations étudiées	Régimes alimentaire	Observations importantes		
		Composition différentielle des microbiotes (Niveaux phylum/genre/famille)	Enrichissement prévu des gènes / voies	Remarques
Africains autochtones (AN)	Des apports plus élevés en protéines animales, en matières grasses et en fibres par les AA par rapport aux AN.	Dominance de <i>prevotella</i> et des groupes producteurs de butyrates.	Gènes pour la production d'hydrogène sulfuré, la fermentation saccharolytiques, la butyrogénèse et la méthanogénèse.	
Afro-africains (AA)		Plus grande abondance de <i>bactérioides</i> .	Gènes pour la production d'acide biliaire secondaire.	Risque accru du cancer du côlon.
Enfants du Burkina Faso (BF) d'un village rural	Faible teneur en graisses et en protéines animales, riche en polysaccharides d'amidon et en fibres. Régime principalement végétarien.	Plus grande abondance d'actinobactéries et de bactériodes, présence exclusif de <i>Prevotella</i> , <i>Treponema</i> .	Gène de la cellulose, de l'hydrolyse du xylane et des acides gras à chaîne courte.	Richesse microbienne et biodiversité plus élevé.
Enfants européen (UE)	Riche en protéines animales, en sucre, en amidon et en graisse et pauvre en fibres.	Plus grande abondance de <i>Firmicutes</i> , Protéobactérie et entérobactéries.		
Le Hadza – une communauté de chasseurs cueilleur de Tanzanie	Gibier, miel, baobab, baie, tubercule.	Enrichi en <i>Treponema</i> , en <i>Prevotella</i> , <i>Bactériodes</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteries</i> et <i>Clostridiales</i> .	Producteurs de propionate.	Richesse microbienne et biodiversité plus élevé.
Italien adulte	Régime occidental.	Plus grande abondance de <i>Bifidobactérium</i> .	Producteurs de butyrate.	

Tableau 2 : Variations géographiques / raciales dans la composition de l'adiversité du microbiome intestinal [81]

Une autre étude a décrit la composition du microbiote intestinal chez des individus ayant des **origines ethniques différentes mais vivant dans une même ville**. L'ethnicité s'est révélée un facteurs de différences de composition du microbiote intestinal entre les individus. En effet, les **individus de même ethnicité** possédaient une **forte similarité dans la composition de leur microbiote intestinale**. Cependant aucune séparation claire n'a été notée. [81]

De plus, une autre étude a décrit que l'**état de santé métabolique inégal** entre les groupes ethniques (par exemple, une prévalence plus importante de diabète chez les surinamais sud-asiatiques, moindre prévalence d'obésité chez les néerlandais), est potentiellement associé au microbiote intestinal. [81]

Une étude a confronté le microbiote intestinal des surinamais sud-asiatiques avec le microbiote intestinal des néerlandais. Les principales différences de composition de microbiote intestinal chez ces populations reposent sur les **gradients d'abondance inverses** entre bactéries de type *Prevotella* et *Bacteroides* complétés par le type **Clostridiales**. Ces **3** taxons caractéristiques, correspondant aux **entérotypes**, ont typiquement été observés dans d'autres populations et sont **associés à l'origine ethnique**. Il a été observé des abondances différentielles entre groupes ethniques pour les *Christensenellaceae* (néerlandais : enrichies ; surinamais sud-asiatiques : appauvries) et *Bifidobacterium* (surinamais sud-asiatiques : enrichies ; néerlandais : appauvries). *Christensenellaceae* est une famille hautement héréditaire associée à la **minceur**. L'abondance de *Bifidobacterium* est le résultat d'une interaction entre la **capacité de l'hôte à digérer le lactose** (persistance de la lactase, un trait déterminé par une mutation du gène *LCT*, sélectionné dans les communautés consommatrices de lait) et la consommation de produits laitiers. Une moindre abondance de *Bifidobacterium*, utilisant le lactose comme substrat, serait alors liée à de plus faibles quantités de lactose atteignant le côlon après consommation de produits laitiers dans le cas d'une persistance de la lactase (chez les néerlandais) par rapport à une non-persistance. [81]

L'ensemble de ces études révèle que l'**ethnicité** pourrait être un **facteur important** à prendre en compte dans de futures études portant sur le lien entre profils du microbiote et santé, en particulier compte tenu des disparités de santé observées entre groupes ethniques. [81]

PARTIE 3 – LES PROBIOTIQUES

I. Généralité

I.1. Développement du concept des probiotiques

I.1.1. Histoire

L'observation des bénéfices apportés par la fermentation d'aliments et de boissons (kéfir, fromages, bières, etc...) d'un point de vue organoleptique, de conservation ou d'effets bénéfiques sur la santé, a conduit à l'utilisation empirique de ferments dans l'alimentation. Les traces de ces usages remontent à plusieurs millénaires. Des peintures rupestres datées de 2500 av. J-C témoignent de l'utilisation par les sumériens d'inoculum pour faire cailler le lait. Dans l'Ancien Testament, il est rapporté qu'« Abraham doit sa longévité à la consommation de lait fermenté ». Plin l'Ancien recommande en 76 ap. J-C la consommation de produits laitiers fermentés dans le traitement de la gastro-entérite. [82]

Ce n'est qu'au **XIX^{ème} siècle** que **Pasteur** démontra de façon rigoureuse l'**origine microbienne de ces processus fermentaires** (1850-1860). [82] Ensuite, il y a un peu plus d'un siècle, le scientifique ukrainien **Elie Metchnikoff** naturalisé français ayant travaillé à l'Institut Pasteur et prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur la phagocytose, a été le premier à observer l'effet positif de certaines bactéries sur l'Homme. C'est à ce monsieur que l'on doit le concept de **bactéries bénéfiques**. Il a déduit que la consommation régulière de bactéries lactiques qu'il nomme « Bacille bulgare » dans les produits fermentés, comme les yaourts, est associé à une meilleure santé et longévité chez les populations bulgares. [83] Metchnikoff supposa alors que « la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore de nos corps et remplacer les microbes dangereux par les microbes utiles ». [84,79] A la même époque, en 1906, le pédiatre français **Henry Tissier** (de l'Institut Pasteur) a **isolé pour la première fois une Bifidobactérie** à partir d'un enfant nourri au sein. Il la nomma *Bacillus bifidus communis* (maintenant appelé *Bifidobacterium bifidum*). Il recommanda d'administrer ces bifidobactéries aux patients atteints de diarrhée pour les aider à restaurer un microbiote intestinal sain. **Tissier** affirma que « **la bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée** ». [85]

C'est sans doute **Ferdinand Vergin** qui a introduit en 1954 le terme de « **probiotique** ». Ce terme est apparu dans son écrit intitulé « *Anti-und Probiotika* ». [86] Dans les années 1950-1960, de nombreux médicaments probiotiques ont été développés et commercialisés. Mais l'absence de données rigoureuses sur l'efficacité clinique de beaucoup d'entre eux a conduit à leur disparition progressive quelques années plus tard, à l'exception de quelques-uns dont les propriétés furent confirmées. Les scientifiques dénonçaient aussi la qualité microbiologique médiocre de certains produits. [79]

Par la suite, **Roy Fuller** a complété la définition du terme probiotique à partir des études chez l'animal. Il a inclus la notion « d'effet bénéfique sur la croissance par un effet sur la flore de l'hôte ». Cependant, cette définition est peu utilisable faute de marqueurs adéquats de l'effet du microbiote. De plus, elle était très limitative, car les microorganismes peuvent agir par d'autres moyens que leur action sur la flore. [84,86]

I.1.2. Définition institutionnelle

En 2001, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont donné une définition officielle des probiotiques qui sont des « **micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels** » [86]

I.2. Autres définitions

I.2.1. Prébiotiques

Les **prébiotiques** doivent être bien distingués des probiotiques, car ce ne sont pas des micro-organismes. Ce sont des **substances fermentescibles** qui possèdent un **effet bénéfique sur la flore intestinale en stimulant la croissance** et/ou **l'activité** d'une ou plusieurs espèces bactériennes. Ces produits sont en fait de simples molécules, souvent des petits sucres comme les fructo et galacto-oligosaccharides, mais aussi des fibres, de l'inuline, du lactulose, des polyols, etc. [86]

Les prébiotiques représentent une source d'énergie métabolisable par la microflore intestinale. Ces molécules peuvent être ajoutées à un aliment ou produites *in situ*, à l'instar des oligosaccharides qui sont produits par certaines bactéries lors de la fermentation lactique. Les prébiotiques doivent agir comme substrat sélectif d'une ou d'un nombre restreint de souches bactériennes bénéfiques qui résident dans le côlon. Les bifidobactéries et les lactobacilles sont les microorganismes du microbiote intestinal les plus fréquemment ciblés. [86]

I.2.2. Symbiotiques

Un **symbiotique** est une **association de probiotiques et de prébiotiques**. Cette association permet de stimuler sélectivement le développement du probiotique, ce qui potentialise les effets bénéfiques de ce dernier sur la santé.

I.2.3. Métabiotique

Les **métabiotiques** correspondent aux **métabolites produits par les bactéries probiotiques**. Exemples : La bactérie probiotique *Bacillus subtilis* produit un antibiotique l'amicoumacin A qui inhibe la prolifération de *Helicobacter pylori* [87]

I.3. Aspects Réglementaires

Les probiotiques jouissent d'une bonne image auprès du public. Leur présence dans les pharmacies est dorénavant indispensable. Des études montrent un effet très positif de leur utilisation, notamment en ce qui concerne la prévention de la diarrhée et des infections pulmonaires. Néanmoins, toutes les allégations santé ont, à ce jour, été refusées aux aliments contenant des pré- et probiotiques. Les probiotiques en France souffrent d'une réglementation visiblement trop stricte dans le domaine des allégations santé chez l'homme. [88]

La majorité des probiotiques sont des **aliments fonctionnels** mais aussi des **compléments alimentaires**. Ces « aliments santé » se situent entre le médicament et l'aliment traditionnel et sont régis par la législation alimentaire (Figure 21). [89]

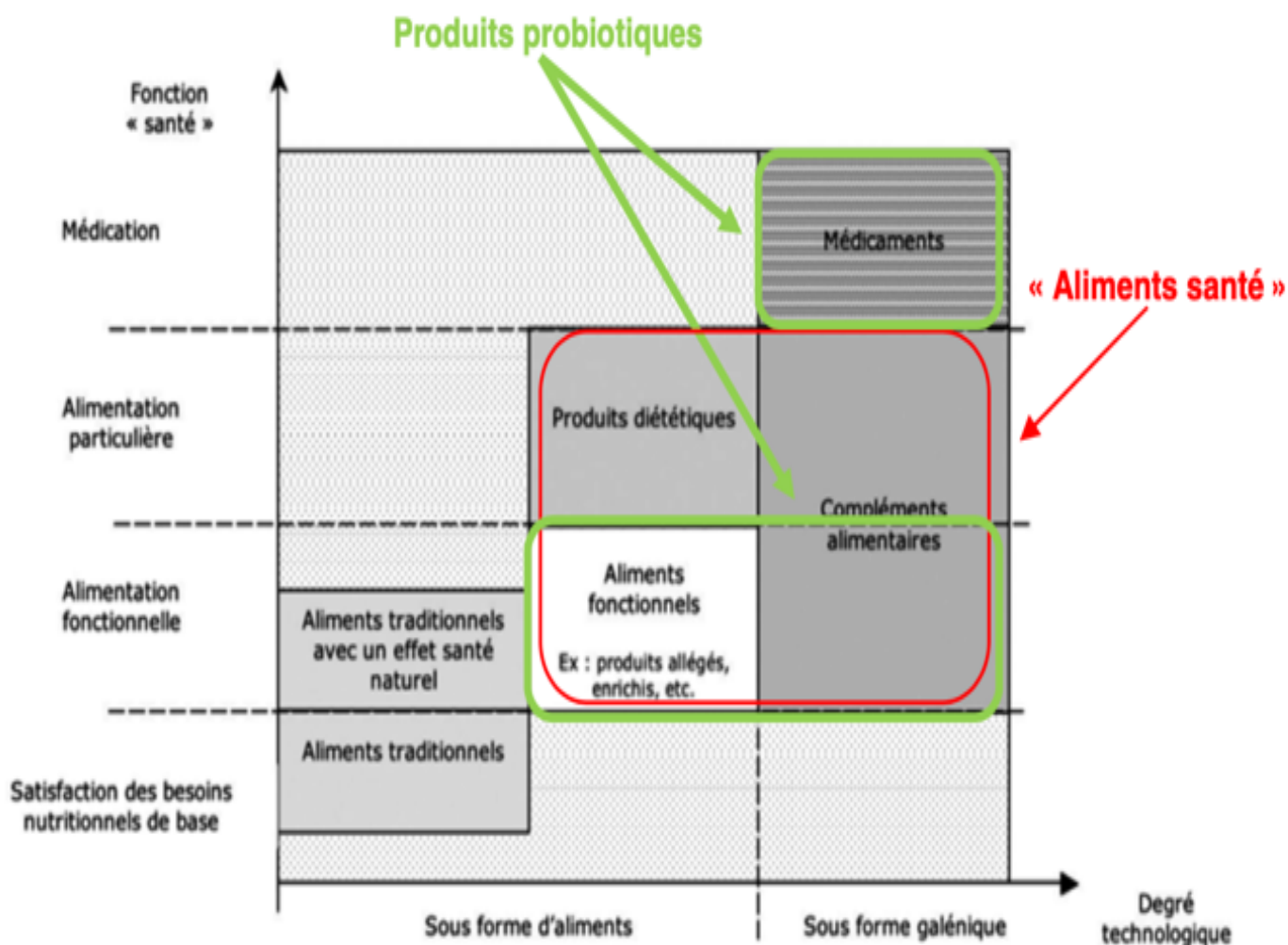


Figure 21 : Place des probiotiques [89]

I.3.1. Médicaments probiotiques

Un médicament est défini comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être utilisé chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique ». [90]

En France, peu de probiotiques ont une AMM, on peut citer :

- **Ultra-levure®** : Il est indiqués dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée ;
- **Carbolevure®** : Il est composé d'une levure probiotique et de charbon activé. Il est indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales et dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée ;
- **Florgynal®** : Il s'agit de gélules vaginales indiquées dans certaines affections gynécologiques.

Ces trois médicaments ont reçu l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ou par l'EMA (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments), après évaluation rigoureuse de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité, sur la base des résultats d'essais pharmaceutiques, pré-cliniques et cliniques. [\[90\]](#)

I.3.2. Aliments probiotiques

Le concept d'**aliment fonctionnel** est né au Japon dans les années 1980. Dans un contexte d'accroissement des maladies liées à l'alimentation chez les personnes âgées, de nombreuses recherches ont été menées par le gouvernement japonais pour identifier les fonctions physiologiques des aliments. Le terme " aliment fonctionnel " a donc vu le jour grâce à la mise en évidence de fonctions biomodulantes des aliments, et par l'identification de composés bioactifs qui améliorent la santé. [\[90\]](#)

Les aliments probiotiques définis comme « destinés à être ingérés par l'être humain », donc sont considérés comme des denrées alimentaires au même titre que les compléments alimentaires et sont régis par la législation concernée. Ils doivent à ce titre répondre aux exigences de sécurité alimentaire fixées par le Règlement (CE) n°178/2002. Les nouveaux aliments et ingrédients alimentaires, dont ceux composés de micro-organismes, pour lesquels la consommation humaine est jusqu'ici « restée négligeable » dans la communauté, doivent préalablement satisfaire aux exigences du Règlement (CE) n°258/97. [\[90\]](#)

I.4. Sécurité: La liste QPS

En Europe, il existe une **liste QPS** (Qualified presumption of safety), qui inventorie les espèces de micro-organismes (bactéries, levures, moisissures) pouvant être utilisées dans la production d'aliments, et donc considérées comme sans danger. [88]

Le but de l'approche QPS est d'**harmoniser l'évaluation des risques**. Elle a également pour but de se concentrer sur les **agents biologiques** pouvant présenter des risques importants, en considérant les critères suivants :

- Définition du groupe taxonomique ;
- Corpus de connaissances disponibles ;
- Éventuels problèmes de sécurité connus (pathogénicité de l'espèce) ;
- Utilisation de l'agent biologique prévue.

L'évaluation se déroule selon la procédure suivante :

- Évaluation de la possibilité de l'agent biologique notifié à l'EFSA (European Food Safety Authority) à être inclus ou pas dans la liste QPS ;
- Inclusion des agents biologiques recommandés pour le statut QPS dans la liste du même nom et publication sur le site internet de l'EFSA ;
- Examen de toute nouvelle information scientifique disponible afin de déterminer si des agents biologiques déjà inclus dans la liste sont toujours adaptés à un statut QPS.

Si un groupe taxonomique spécifique ne soulève pas de problème de sécurité, l'approche QPS peut s'appliquer et ce groupe être ajouté à la liste. Dans certains cas, des conditions supplémentaires doivent être remplies et faire l'objet d'une évaluation distincte additionnelle.

En utilisant cette méthode, l'EFSA a ainsi communiqué une liste de bactéries reconnues comme QPS. Ces bactéries sont présentées dans le tableau 3 ci-dessous :

Bactéries Gram + non sporulantes	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>
<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	
<i>Corynebacterium glutamicum</i>	
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus brevis</i>
<i>Lactobacillus amylolyticus</i>	<i>Lactobacillus buchneri</i>
<i>Lactobacillus amylovorus</i>	<i>Lactobacillus casei</i>
<i>Lactobacillus alimentarius</i>	<i>Lactobacillus crispatus</i>
<i>Lactobacillus aviaries</i>	<i>Lactobacillus curvatus</i>
<i>Lactobacillus farciminis</i>	<i>Lactobacillus delbrueckii</i>
<i>Lactobacillus fermentum</i>	<i>Lactobacillus helveticus</i>
<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>Lactobacillus hilgardii</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>	<i>Lactobacillus johnsonii</i>
<i>Lactobacillus panis</i>	<i>Lactobacillus kefiranofaciens</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Lactobacillus kefiri</i>
<i>Lactobacillus paraplantarum</i>	<i>Lactobacillus mucosae</i>
<i>Lactobacillus pentosus</i>	<i>Lactobacillus sakei</i>
<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus pontis</i>	<i>Lactobacillus sanfranciscensis</i>
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<i>Lactobacillus zeae</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	
<i>Lactococcus lactis</i>	
<i>Leuconostoc citreum</i>	<i>Leuconostoc lactis</i>
<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	
<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>Pediococcus dextrinicus</i>	
<i>Propionibacterium. freudenreichii</i>	
<i>Streptococcus thermophilus</i>	
Bacillus	
<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	<i>Bacillus megaterium</i>
<i>Bacillus atrophaeus</i>	<i>Bacillus mojavensis</i>
<i>Bacillus clausii</i>	<i>Bacillus pumilus</i>
<i>Bacillus coagulans</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Bacillus fusiformis</i>	<i>Bacillus vallismortis</i>
<i>Bacillus lentus</i>	<i>Geobacillus stearothermophilus</i>
<i>Bacillus licheniformis</i>	

Tableau 3 : Liste des bactéries reconnues pour leur statut QPS. [84]

Pour conclure, si les souches bactériennes figurent dans la liste QPS, ces dernières seront reconnues comme sûres par l'EFSA et donc garantissent la sécurité du produit pour le consommateur.

II. Critère de sélection des souches probiotiques

Pour être considéré comme souches probiotiques, les micro-organismes doivent **survivre, résister au tractus digestif** et leur **activité doit se traduire par des effets bénéfiques pour l'hôte**. Cependant, ces propriétés sont propres à chaque souche et ne peuvent être extrapolées à une autre souche de la même espèce. Les micro-organismes potentiellement probiotiques doivent donc être sélectionnés selon différents critères décrit ci-dessous.

II.1. Critère de sécurité

II.1.1. Identification de la souche

II.1.1.1. Méthodes phénotypiques et génotypiques

L'utilisation d'un micro-organisme comme probiotique suppose que la souche utilisée soit parfaitement identifiée. Les **méthodes phénotypiques** sont, historiquement, les premières méthodes mises en œuvre pour caractériser les microorganismes. La figure 22 ci-dessous est un exemple de méthode d'identification. Elle présente une réaction permettant la mise en évidence d'une enzyme caractéristique de *Bifidobacterium*.

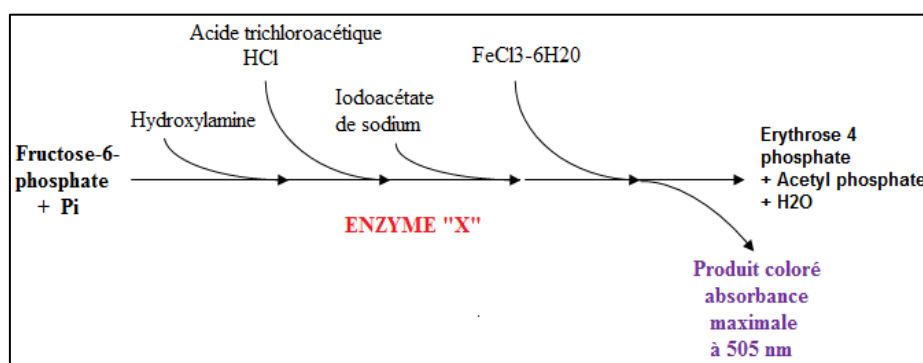


Figure 22 : Test d'identification biochimique du genre *Bifidobacterium*

Les méthodes phénotypiques ont été progressivement substituées par les **méthodes génotypiques** fiables. Pour spécifier l'appartenance d'une souche à une espèce, l'**hybridation ADN-ADN** est la méthode de référence, mais il en existe d'autres comme le **séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S**. Il s'agit d'une technique tout aussi pertinente. L'identification de la souche doit ensuite être réalisée avec une méthode génétique reconnue telle que l'**électrophorèse en champ pulsé**. [79]

L'organigramme (figure 23) ci-dessous présente les étapes nécessaires au contrôle d'un produit commercialisé et étiqueté : le *Bifidobacterium bifidum*.

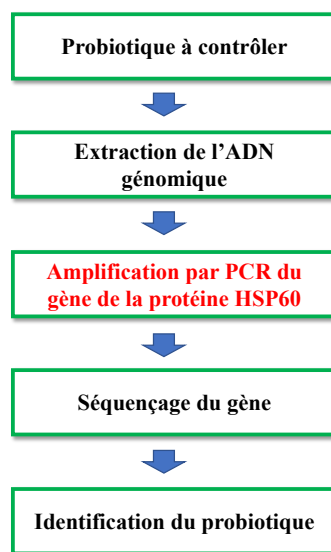


Figure 23 : Étapes nécessaires pour le contrôle d'un probiotique commercialisé

II.1.1.2. Classification des souches probiotiques

Les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les **règles du Code International de Nomenclature des Bactéries** pour une compréhension universelle (Nom du genre / nom de l'espèce / identifiant de la souche). D'une manière générale, la classification des êtres vivants est hiérarchisée avec le domaine, phylum, classe, sous-classe, ordre, famille, genre et espèce comme par exemple dans le tableau 4. A chaque niveau taxonomique, on utilise un suffixe différent.

Taxon	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>
Domaine	<i>Bacteria</i>	<i>Bacteria</i>
Phylum	<i>Actinobacteria</i>	<i>Firmicutes</i>
Classe	<i>Actinobacteria</i>	<i>Bacilli</i>
Sous-Classe	<i>Actinobacteridae</i>	<i>Actinobacteridae</i>
Ordre	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Lactobacillales</i>
Famille	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Lactobacillaceae</i>
Genre	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus/Paralactobacillus/Pediococcus</i>
Espèce	<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Lactobacillus acidophilus/casei</i>

Tableau 4 : Exemples de classification de deux bactéries probiotique
Bifidobacterium et *Lactobacillus*

En plus de cela, une souche est caractérisée par des **caractères alphanumériques**. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée, par exemple *Lactobacillus casei* DN-114001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Ce code alphanumérique d'identification est choisi par le laboratoire ou la collection.

II.1.2. Innocuité pour l'hôte

Aujourd'hui, les souches probiotiques utilisées ont une **sécurité d'emploi excellente**. D'ailleurs leur consommation de longue date témoigne de leur sûreté. Cependant, quelques effets secondaires à l'administration de probiotiques ont été rapportés ces dernières années dans la littérature internationale comme de rares cas d'infections, des transferts possibles de gènes, une immunostimulation excessive, des activités métaboliques nocives, la production de toxines et une activité hémolytique. [91]

II.1.2.1. Absence de caractère infectieux

Pour être sélectionné, le microorganisme doit être **exempt de toute pathogénicité**. Ce critère est essentiel, surtout si la souche probiotique ne fait pas partie du microbiote normal de l'hôte. Le risque d'infection liée à l'ingestion de probiotiques par des adultes en bonne santé est considéré comme négligeable, puisque, par définition, les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi des micro-organismes pathogènes. [92]

Cependant, de **rares cas d'infections** ont été rapportés avec des souches de **lactobacilles**, mais touchant essentiellement des populations à risque, comme, par exemple des **patients immunodéprimés** ou présentant des pathologies sous-jacentes. [92] Un cas d'infection est survenu chez un homme de 67 ans porteur d'une insuffisance mitrale minime et consommant régulièrement un mélange de probiotiques contenant *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus* et *Enterococcus faecalis*. Cet homme a subi une extraction dentaire associée à un traitement antibiotique par amoxicilline. Il a développé une endocardite à *Lactobacillus rhamnosus* dont la souche isolée dans son sang était similaire en tous points à la souche présente dans le mélange. [91] Des cas d'infections ont également été décrits chez des enfants souffrant du syndrome du grêle court ou d'une cardiopathie congénitale. [92]

Les bifidobactéries ont également été associées à des infections, mais, là encore chez des personnes immunodéprimés. Un seul cas de bactériémie a été rapporté, depuis ce manuscrit, chez un NN de très petit poids de naissance recevant un mélange de deux souches probiotiques. [92]

La levure *Saccharomyces boulardii* a été quant à elle responsable d'une **trentaine de cas de fongémies**. Mais, il s'est avéré que tous les patients étaient **porteurs d'un cathéter veineux central**. Après investigations, la contamination serait due à un portage manuel suite à la manipulation de sachets ou de gélules contenant *Saccharomyces boulardii*. La fongémie régressait spontanément à l'arrêt du portage manuel ou après un traitement antifongique. Dans certains cas, l'ablation du cathéter était nécessaire. Suite à ces observations, l'utilisation de la levure *Saccharomyces boulardii* est **contre-indiquée** chez tout patient porteur d'un cathéter veineux central. [91]

Le risque d'infection due à la consommation de probiotiques est donc très bas et il n'a pas été mis en évidence, à ce jour, que ces micro-organismes présentent un risque d'infection plus élevé que les bactéries de la flore commensale. [91]

II.1.2.2. Absence de résistance aux antibiotiques

Pour être de bonnes candidates, les souches probiotiques ne doivent pas être porteuses ou en mesure d'acquérir facilement des **gènes de résistances aux antibiotiques**. Un des risques par exemple serait que la souche probiotique transfère des gènes de résistance aux antibiotiques vers les microorganismes du microbiote commensal. Il faut noter que selon une hypothèse ces gènes pourraient être transférable du microbiote aux probiotiques. [92]

L'**absence de résistance aux antibiotiques** est un critère incontournable pour le choix d'un bon probiotique. En effet, dans le contexte actuel de l'importance de la résistance aux antibiotiques, ce risque a été inclus dès 2008 dans la réflexion des experts de l'EFSA pour établir la liste des souches probiotiques QPS. Malgré tous, certain nombre de bactéries probiotiques contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques, tels que des gènes tet et erm chez les bactéries lactiques et tet dans le genre *Bifidobacterium* y compris chez des souches « sensibles » à ces antibiotiques. Cela pose le problème des concentrations critiques pour les bactéries lactiques qui doivent permettre de séparer les souches sauvages des souches ayant potentiellement acquis un gène de résistance. D'autres genres bactériens comme les entérocoques ou les entérobactéries sont utilisés comme probiotiques, genres connus pour leur capacité à être des réservoirs de gènes de résistance transférables. Le transfert de ces gènes a été montré possible vers des bactéries à Gram positif comme à Gram négatif et peut donc se faire dans le tube digestif lors de l'ingestion de ces souches probiotiques. [92]

Des chercheurs ont testé la résistance aux antibiotiques de 50 souches de bifidobactéries isolées chez l'homme, les animaux et dans l'alimentation. L'ensemble de ces souches ont montré une faible résistance à un ensemble de 30 antibiotiques. Ces bactéries n'étant pas porteuses de gènes de résistance aux antibiotiques, cette étude confirme que le risque lié à l'utilisation de ces bactéries en alimentation humaine est négligeable. [91,93] Puis d'autres chercheurs ont testé la résistance aux antibiotiques de quatre souches de probiotiques : *Lactobacillus rhamnosus* HN001, *Lactobacillus rhamnosus* HN067, *Lactobacillus acidophilus* HN017 et *Bifidobacterium lactis* HN019. Les auteurs ont conclu que ces quatre souches montrent peu de résistance aux 18 antibiotiques testés. [91,94]

Il ne faut pas oublier que, depuis une vingtaine d'années, des articles scientifiques ont démontré l'existence de plasmides codant pour la résistance aux médicaments et que plusieurs publications ont attesté la présence de gènes de résistance aux antibiotiques chez les lactobacilles et certaines bifidobactéries, mais dans une moindre proportion. [91]

II.1.2.3. Absence d'effet immunologique délétère

L'**absence d'effet immunologique délétère** est un critère à prendre en compte même si à l'heure actuelle, **un seul cas d'effet indésirable** d'ordre immunologique a été répertorié chez l'homme. Il s'agissait d'une **hépatite auto-immune aggravée** par l'**ingestion massive de yaourt**. Toutefois, cet effet doit être approfondi avant d'affirmer un risque réel en cas de maladies auto-immune. [95]

II.1.2.4. Absence d'effet métabolique délétère

L'**absence d'effet métabolique délétère** est également un critère à prendre en compte. En effet, certaines souches produisent des métabolites, comme le **D-lactate** lors de la fermentation bactérienne responsable d'une **acidose lactique**. Chez des enfants souffrant du syndrome du grêle court un microbiote anormalement riche en lactobacilles où l'administration de souches probiotiques de lactobacilles a été associé à une acidose avec pour conséquence une hyperventilation ou une encéphalopathie. Cependant, chez des enfants sains aucune acidose lactique n'a été rapportée. [92]

D'autres souches peuvent agir en déconjugant les sels biliaires. Une **déconjugaison excessive des sels biliaires** peut induire une **lyse cellulaire**. Pour les souches potentiellement probiotiques qui possèdent cette activité, il est donc essentiel de s'assurer que la déconjugaison dans l'intestin grêle n'est pas accrue et qu'aucun changement ne survient au niveau du côlon. De plus, il a été montré que certaines bactéries étaient capables de **déshydroxyler les acides biliaires déconjugés**, ce qui semble provoquer plusieurs effets néfastes, notamment une augmentation des **risques de cancer du côlon et de calculs biliaires**. Cependant, cette capacité n'est attribuée qu'aux espèces de *Clostridium* et d'*Eubacterium*, qui, par conséquent, ne doivent pas être utilisées en tant que probiotiques. [79]

II.1.3. Origine naturelle des souches

De nombreux scientifiques ont conseillé qu'il était **préférable d'isoler les souches probiotiques à partir du tractus digestif humain** pour une meilleure efficacité d'utilisation et surtout pour une sécurité supplémentaire. Cependant cette suggestion reste à prouver. En effet, le fait que les bactéries étaient présentes sur Terre des millions d'années avant l'homme et que tractus digestif est stérile à la naissance, les probiotiques ne peuvent donc être d'origine humaine au sens strict. Cependant, certaines bactéries probiotiques ont une capacité à survivre chez l'homme plus que d'autres et donc à s'y implanter. [79]

Les souches d'origine humaine se multiplient à **37°C** et sont **résistantes aux acides et aux sels biliaires**. En général, ces souches peuvent s'établir au moins transitoirement dans l'intestin humain. Il a également été démontré que la **muqueuse intestinale** et son **microbiote** partagent des **épitopes antigéniques communs**. Ce lien étroit est sans doute responsable de la **tolérance immunologique** de l'hôte vis-à-vis de ses bactéries résidentes. Les souches probiotiques d'origine humaine sont considérées comme les plus compatibles avec le tractus intestinal humain. [79]

Néanmoins, les souches bactériennes peuvent également être d'origine **alimentaire, animale, végétale** ou **minérale**, si les données attestent une innocuité pour leur hôte. [79]

II.2. Critères fonctionnels

II.2.1. Résistance au sein de l'organisme

Pour que la souche probiotique ait la possibilité d'agir au niveau du colon, il faut que celle-ci soit en **capacité de survivre au transit** (pH acide de l'environnement gastrique, résistance aux sels biliaires, résister aux autres enzymes digestives) et donc de résister aux divers mécanismes de défense de l'hôte. La capacité à rester en vie varie d'une souche à l'autre selon leur résistance propre, mais aussi en fonction de la quantité ingérée, de facteurs liés à l'hôte et du facteurs alimentaires ou galéniques avec ou dans lesquels ils sont ingérés. Certains probiotiques sont **détruits dès leur passage dans l'estomac** alors que d'autres traversent l'intestin grêle et parfois le côlon à hautes concentrations. [96]

Les bactéries probiotiques doivent survivre aux conditions gastriques caractérisées par un pH 1.5-2.0 pendant le jeûne et de 4.0-5.0 après un repas. Et, certaines souches peuvent rester totalement cultivables après 1h30 à pH=2, alors qu'il ne reste qu'une bactérie sur un milliard en moins de 30 minutes, pour d'autres. Il a été démontré que cette **résistance était augmentée** par l'**ingestion de nourriture** en même temps que celle du probiotique. [84,97]

II.2.2. Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus

Les souches probiotiques doivent **coloniser l'intestin au moins temporairement** en adhérant à la muqueuse intestinale grâce à des **adhésines** sur la surface des bactéries (protéines, polysaccharides et composants de paroi de cellules).

Une bonne **capacité d'adhésion** à la muqueuse intestinale est un critère à ne surtout pas négliger parce qu'elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation et la croissance de la bactérie. L'effet voulu serait maximal si les souches probiotiques adhèrent aux cellules intestinales. Toutefois, il y a **peu de chance que les probiotiques puissent adhérer**, on les retrouve en grande partie dans les selles. Ainsi, selon plusieurs études pharmacocinétiques cliniques, il semble que la culture probiotique doit être **continuellement ingérée** pour qu'un effet probiotique exogène continu soit obtenu. L'adhésion des bactéries à la muqueuse de l'intestin peut être influencée par plusieurs paramètres comme la présence de bactéries mortes ou vivantes, l'état de santé de la muqueuse, etc. [96]

Des études ont montré que les probiotiques sont nichés dans le **mucus intestinal**. Ces bactéries possèdent un **chimiotactisme pour ce mucus** où elles trouvent les sucres qui constituent leur **source d'énergie**. Elles se développent donc à proximité de la muqueuse intestinale, puisque la quantité de sucre y est importante. Cette position favorise donc les interactions avec la paroi intestinale. Il ne s'agit donc pas d'adhésion au sens strict. [91]

Il faut aussi noter que les probiotiques qui réussissent à adhérer vont être en contact direct avec les cellules immunes épithéliales, induisant donc une immunomodulation. De plus, l'adhésion des probiotiques permettrait de prévenir l'implantation de pathogènes sur les cellules épithéliales intestinales par des mécanismes de compétition. [79].

II.2.3. Colonisation

À l'heure actuelle, il a été démontré que les probiotiques ne colonisent pas le tube digestif comme dit précédemment. Ils transitent dans le tube digestif jusque dans les selles, parfois sans avoir adhéré ou s'être multipliés. Leur **défaut de colonisation** s'explique notamment par la présence d'un grand déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote, quantitativement plus important.

Les probiotiques colonisent donc **temporairement** le tractus digestif. Leur persistance est plus ou moins longue, de **deux à vingt jours** en moyenne selon les souches sélectionnées. Les souches ayant une durée de persistance élevée sont donc à privilégier. [87]

II.2.4. Activité antimicrobienne

Un probiotique se doit d'améliorer ou maintenir une bonne hygiène du tube digestif. Il est donc indispensable qu'il soit en mesure d'**inhiber le développement des germes indésirables**. Pour cela, plusieurs mécanismes d'action sont envisageables :

- Sécrétion de **substances bactéricides** ou **bactériostatiques** ;
- **Stimulation le système immunitaire** ;
- **Inhibition de l'adhésion** des germes pathogènes aux cellules de la paroi intestinale ;
- **Compétition pour les nutriments**, entraînant ainsi une diminution de la quantité de substrats disponibles pour les germes indésirables. [87]

II.2.5. Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé

La capacité des probiotiques à induire des effets bénéfiques sur la santé est encore compliquée à évaluer *in vivo*. En effet, les mécanismes à l'origine de l'action bénéfique des probiotiques ne sont pas totalement connus. La médecine fondée sur les preuves exige que toute affirmation scientifique soit démontrée par un niveau de preuve satisfaisant. C'est pourquoi dans un premier temps, des **études *in vitro* efficaces** doivent être menées. Si les résultats sont satisfaisants, ils devront alors être confirmés par des **essais cliniques randomisés** chez l'Homme, en double aveugle contre placebo, et menés sur des populations cibles. Ces essais permettant de juger l'efficacité du produit probiotique doivent être réalisés sur un **nombre suffisant de sujets** pour que les résultats puissent être **statistiquement significatifs**. [87]

II.2.6. Notion de dosage

La **dose nécessaire à administrer pour une efficacité** du produit est différente selon la souche. La majeure partie des probiotiques vendus en officine contiennent **10⁹ UFC/dose**. Certaines souches nécessitent des concentrations plus élevées alors que d'autres, à doses plus basses, sont tout aussi efficaces. Il n'est donc **pas possible d'établir une dose standard à administrer** pour toutes les souches probiotiques. D'une manière générale, les doses généralement recommandées se situent entre **10⁹ et 10¹¹ microorganismes probiotiques par jour** et devraient permettre d'atteindre les concentrations voulues au niveau des cibles d'action intestinales. [98]

II.3. Critères technologiques

Sans de bons critères technologiques, les souches deviennent inutiles, il s'agit d'un des critères de sélection les plus importants. On peut avoir une souche probiotique avec des critères fonctionnels intéressants mais si celle-ci est altérée, par exemple durant les procédés de production, cela ne sert à rien.

II.3.1. Résistance au procédé de production

Les souches de probiotiques doivent être **stable durant les procédés de fabrication** car ces dernières peuvent **altérer les caractéristiques des bactéries**, voir même avoir **un effet négatif sur leur survie**. [96]

Les probiotiques doivent être capable de **résister à diverses conditions de stress** tel que le **séchage**, le **chauffage**, la **congélation**, la **lyophilisation**, la **centrifugation** et les **variations de températures**. Cette **tolérance au stress** est d'une importance capitale sinon elles deviendront totalement inutiles au sein de l'organisme. C'est pour cela que des **études sur la viabilité des souches** est donc **indispensable tout au long de la chaîne de fabrication**. Ce qui rend le **système de contrôle-qualité obligatoire**. [96]

II.3.2. Viabilité et stabilité lors de la conservation du produit fini

Les souches probiotiques doivent rester stables au cours du temps, de plus leur **condition et durée de stockage doivent être défini**. Des études, doivent être ainsi menées pour **déterminer la date limite d'utilisation sans diminution ou perte des propriétés**. [96]

III. Classification des principales souches probiotiques

On peut classer les probiotiques en **trois** catégories : les **bactéries lactiques** qui sont le plus traditionnellement utilisées et appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, les **bactéries non lactiques** et enfin les **levures**. Nous allons voir en détails, quelques dizaines de souches les plus utilisées en ce moment.

III.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont appelées ainsi car elles peuvent transformer le lactose contenu dans le lait en acide lactique. Les bactéries lactiques sont des bactéries à Gram positif, anaérobies, partiellement tolérantes à l'oxygène, ne produisant pas en général de spores, et se présentant sous formes de coques ou de bâtonnets. Elles regroupent **12 genres** bactériens dont les plus étudiés sont : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Pediococcus*. [99]

Les bactéries lactiques sont utilisées dans la plupart des procédés industriels de fermentation agroalimentaire. Certains genres comme les lactobacilles ou les bifidobactéries sont des bactéries commensales qui font partie du microbiote intestinal. Lorsqu'elles sont administrées vivantes en quantités suffisantes, elles peuvent survivre dans le tube digestif de l'hôte. Ainsi elles vont exercer diverses actions bénéfiques. [99]

Les bactéries lactiques sécrètent de nombreux métabolites aux **propriétés antimicrobiennes** tels que les **acides organiques**, le **peroxyde d'hydrogène**, le **dioxyde de carbone**, la **reutérine**, le **diacétyl** et les **bactériocines**. Les bactériocines sont des peptides antimicrobiens inhibant la croissance de bactéries pathogènes. Il faut noter que les souches les produisant sont utilisées dans les produits non fermentés en tant que culture protectrice. [\[100\]](#)

III.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles forment un groupe hétérogène de bactéries, ubiquistes et très répandues que ce soit dans l'environnement végétal, animal et humain. Il y a beaucoup d'espèces et elles sont **compliquées à caractériser et identifier**. Elles sont **naturellement présentes dans le tractus gastro-intestinal**, la **bouche** et le **vagin** et sont **rarement pathogènes** chez l'homme. Néanmoins, elles ont été mis en cause dans des endocardites et des suppurations buccales et pulmonaires. De plus, elles participent à de nombreuses préparations alimentaires, notamment par fermentations lactiques, dans la fabrication de fromages et yaourts. [\[101\]](#)

Les lactobacilles sont caractérisées comme étant des bactéries à Gram positif, de type anaérobie, non sporulées et non mobiles. Elles s'observent sous forme de bâtonnets longs et fins, ou très courts, ou incurvés ou même ovoïdes. La formation de chaînes de cellules est courante. Les températures pour que la plupart se multiplie correctement se trouve entre 15 °C et 42 °C. [\[101\]](#)

Leur métabolisme est exclusivement **saccharolytique** et le **lactate** généralement non fermenté, représente au moins **50 % des métabolites finaux** produits à partir des sources de carbone assimilées. Ces bactéries ont également besoin d'acides aminés, de nucléotides et de vitamines pour vivre. Certaines espèces de lactobacilles ont un métabolisme homofermentaire strict, c'est-à-dire qu'elles vont produire du lactate uniquement à partir du glucose fermenté. D'autres vont quant à elles avoir un métabolisme hétérofermentaire et vont donc synthétiser des métabolites différents comme l'acétate, l'éthanol, le formiate, le succinate et le CO₂. [\[101\]](#)

Concernant leur classification, les lactobacilles entrent dans le phylum des **Firmicutes**, puis dans la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. [\[101\]](#)

Grace aux méthodes génotypiques, **3 grands groupes** ont été constitué [\[101\]](#) :

- Le groupe *Lactobacillus delbrueckii*
- Le groupe *Lactobacillus casei* / *Pediococcus*
- Le groupe *Weissella paramesenteroides*

III.1.1.1. Le groupe *Lactobacillus delbrueckii*

Il s'agit du groupe le plus homogène avec des espèces homofermentaires strictes. Les espèces les plus connues contenues dans ce groupe sont :

❖ *Lactobacillus acidophilus*

Le *Lactobacillus acidophilus* (figure 24) est une souche probiotique qui entre dans la composition de certains laits fermentés tels que le **yaourt**, le **kéfir**, de compléments diététiques en poudre et dans des produits pour bébés. De plus, c'est une souche naturellement présente dans le tractus digestif de l'homme et présente dans la flore fécale de l'enfant.

D'un point de vue thérapeutique, il a été montré que cette souche avait un effet bénéfique sur les **maladies inflammatoire chronique de l'intestin**. En effet, elle possède une protéine de surface SlpA qui **activerait les lymphocytes T régulateur** via les cellules dendritiques. Cette activation permet un contrôle de l'inflammation intestinale. De plus, la protéine de surface SlpA permet le maintien de la barrière intestinale et prévient les dysbioses associées à des colites expérimentales induites. [\[102\]](#)

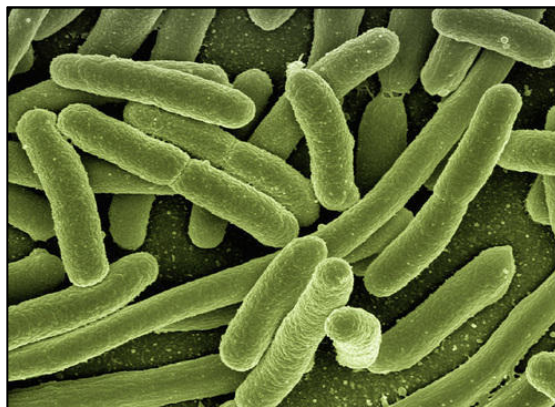


Figure 24 : *Lactobacillus acidophilus* [\[103\]](#)

❖ *Lactobacillus helveticus*

La souche *Lactobacillus helveticus* est utilisée dans plusieurs produits fermentés comme les fromages suisses (**Emmental, Comté**), les fromages italiens (Parmigiano Reggiano, Grana Padano, Provolone) et le **lait fermenté**. Elle est reconnue comme une bactérie possédant l'un des **pouvoirs protéolytiques** les plus puissants des bactéries lactiques. [104]

En thérapeutique, selon une étude, le probiotique *L. helveticus* R389 pourrait protéger contre l'**inflammation** causée par *E. coli* et pourrait servir de traitement complémentaire pour prévenir l'inflammation anormale dans le tractus gastro-intestinal. [104]

❖ *L. delbrueckii subsp. Lactis*

Elle est également utilisée dans la fabrication des fromages à pâte pressée cuite. [104]

❖ *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*

Il s'agit de l'une des deux bactéries des yaourts et des laits fermentés avec *Streptococcus thermophilus*. [104]

III.1.1.2. Le groupe *Lactobacillus casei* / *Pediococcus*

C'est un groupe particulièrement hétérogène. La majorité des espèces sont hétérofermentaires strictes ou facultatives, mais quelques espèces homofermentaires strictes comme *Lactobacillus ruminis* appartiennent aussi à ce groupe. Parmi les espèces **hétérofermentaires facultatives**, on cite les plus connues et les plus utiles en thérapeutique [105] :

❖ *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*

Le *Lactobacillus rhamnosus GG* est sans doute le probiotique le plus étudié et un des plus importants en thérapeutique. *Lactobacillus rhamnosus GG* a été isolé en 1983 dans le tube digestif d'un être humain en bonne santé par Sherwood Gorbach et Barry Goldin. Son nom *Lactobacillus rhamnosus GG* vient des deux initiales des patronymes des découvreurs. Ce n'est qu'en 2009 que le génome complet de cette souche a été séquencé. [105]

Le *Lactobacillus rhamnosus*, malgré sa **capacité à adhérer** au mucus intestinal, n'est que de **passage** quand il est ingéré. C'est ce qui a été démontré avec une étude où le *Lactobacillus rhamnosus* ne **persistait pas au-delà de 7 jours** une fois que la consommation du produit cessait chez 33% des patient. Au bout de 14 jours la bactérie n'était plus présente dans les selles mais persistait au niveau de la muqueuse jusqu'à **21 jours**. [105]

L'utilisation de cette souche comme complément alimentaire est très répandue. On peut citer ça présence dans de nombreux produits de Pilège comme le **Lactibiane ATB®** composé uniquement de *Lactobacillus rhamnosus* dosé à **12 milliards par gélule**. Ce probiotique est **sans danger pour la santé**. Cependant, il a été décrit un cas de patiente diabétique qui a développé une septicémie à *Lactobacillus rhamnosus* alors qu'elle prenait des probiotiques. [105]



Figure 25 : *Lactobacillus rhamnosus* [106]

❖ *Lactobacillus casei*

Le *Lactobacillus casei* est également une bactérie très connue, véritable bactérie vedette de l'**Actimel de Danone**. C'est une souche retrouvée dans les selles des nourrissons et des adultes. Cette souche probiotique est une candidate idéale pour être un bon probiotique. D'après une étude, elle exercerait un effet **anti-inflammatoire** en inactivant Cox-2 et NF-kB dans la **polyarthrite rhumatoïde**. [107]

Dans ce groupe, on retrouve également le *Lactobacillus plantarum* et le *Lactobacillus paracasei*.

Les lactobacilles sont sans doute les probiotiques les plus intéressants du fait de leur longue utilisation dans la fermentation des aliments et des données anciennes concernant leur sécurité d'emploi. Ils font l'objet d'un intérêt croissant depuis quelques années, notamment dans l'industrie alimentaire.

III.1.2. Les bifidobactéries

Le nom de genre *Bifidobacterium* dérive du latin *bifidus* « partagé en deux » qui fait référence à leur morphologie. C'est en 1899 que les bifidobactéries furent pour la première fois observés dans les selles d'un nourrisson par le pédiatre Henri Tissier de l'Institut Pasteur. [108]

Les bifidobactéries sont des bacilles de type **anaérobies** à Gram positif. Ces bactéries sont constituées de bacilles de **morphologie bifide**, non sporulées, non acido-résistantes, très polymorphes, immobiles, non capsulées et non productrice de gaz. Leurs particularités par rapport aux lactobacilles, est leur production d'**acide acétique**, en plus de l'acide lactique et de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol [108]

Les bifidobactéries appartiennent au phylum et à la classe des *Actinobacteria*, à la sous-classe des *Actinobacteridae*, à l'ordre des *Bifidobacteriales* et à la famille des *Bifidobacteriaceae*. Les bifidobactéries représentent aujourd'hui **34 espèces**, isolées principalement du TGI d'hommes ou d'animaux. Les espèces reconnues ainsi que leur origine sont listées ci-dessous dans le tableau 5 :

<i>Bifidobacterium breve</i>	TGI Humain	<i>Bifidobacterium thermophilus</i>	TGI Animal
<i>Bifidobacterium bifidum</i>		<i>Bifidobacterium psychraerophilum</i>	
<i>Bifidobacterium pseudocatenulatum</i>		<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>	
<i>Bifidobacterium longum biotype infantis</i>		<i>Bifidobacterium thermacidophilum</i>	
<i>Bifidobacterium longum biotype longum</i>		<i>Bifidobacterium longum biotype suis</i>	
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>		<i>Bifidobacterium choerinum</i>	
<i>Bifidobacterium catenulatum</i>		<i>Bifidobacterium animalis subsp. Animalis</i>	
<i>Bifidobacterium angulatum</i>		<i>Bifidobacterium cuniculi</i>	
<i>Bifidobacterium gallicum</i>		<i>Bifidobacterium magnum</i>	
<i>Bifidobacterium dentium</i>	Cavité Orale	<i>Bifidobacterium saeculare</i>	
<i>Bifidobacterium tsurumiense</i>		<i>Bifidobacterium ruminantium</i>	
<i>Bifidobacterium scardovii</i>	Sang humain	<i>Bifidobacterium merycinum</i>	
<i>Bifidobacterium coryneforme</i>	Insecte	<i>Bifidobacterium boum</i>	
<i>Bifidobacterium indicum</i>		<i>Bifidobacterium gallinarum</i>	
<i>Bifidobacterium asteroides</i>		<i>Bifidobacterium pullorum</i>	
<i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis</i>	Alimentation	<i>Bifidobacterium minimum</i>	Ensillage
		<i>Bifidobacterium thermacidophilum subsp. thermacidophilum</i>	

Tableau 5 : Répartition écologique des bifidobactéries dans les différentes niches écologiques [108]

Les bifidobactéries représentent chez l'homme une des **populations dominantes** de la flore colique. De par leurs caractéristiques chimiques et leurs propriétés, de nombreuses espèces de *Bifidobacterium* sont employées comme probiotiques. Nous allons citer les plus utilisées :

❖ *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*

En thérapeutique, il s'agit d'une souche intéressante en effet une étude a montré l'effet du lait fermenté avec *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 sur l'amélioration des symptômes chez des sujet atteint du **côlon irritable**. [109]

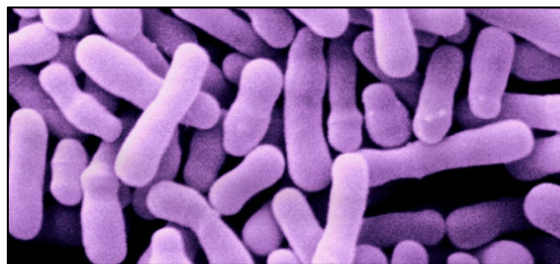


Figure 26 : *Bifidobacterium animalis* [110]

❖ *Bifidobacterium longum*.

Le *Bifidobacterium longum* est une souche probiotique contenant trois sous-espèces : *longum*, *infantis* et *suis*. Elle est reconnue pour son potentiel probiotique en effet elle a un effet positif sur la muqueuse intestinale lorsque les patients souffrent de **diarrhée** suite à un traitement aux **antibiotiques**. Il faut noter qu'il y a eu un cas de septicémie en 1987 à *Bifidobacterium longum* se qui révéle que le genre *Bifidobacterium* peut se révéler un pathogène opportuniste. [111]



Figure 27 : *Bifidobacterium longum* [112]

❖ *Bifidobacterium bifidum*

Il s'agit d'une des souches les **plus spécifique de l'homme**. Pour pouvoir exercer un effet bénéfique sur la santé, le *Bifidobacterium bifidum* doit pouvoir atteindre le tube digestif dans une forme viable et être capable d'y persister. Les difficultés les plus notables pour utiliser *Bifidobacterium bifidum* dans une forme de probiotique commerciale réside donc dans sa grande **sensibilité au stress gastrique**, de la **bile** et de l'**oxygène**.

En thérapeutique, cette souche semble être une bonne candidate. En effet prenons l'exemple d'une étude où *Bifidobacterium bifidum* a pu être identifié comme un probiotique capable d'**inhiber *H. pylori* in vitro et in vivo**. [\[113\]](#)

❖ *Bifidobacterium breve*

Il s'agit d'une bactérie qui colonise principalement le gros intestin du nourrisson. C'est pour cela que *Bifidobacterium breve* est utilisées à des fins thérapeutiques et de prévention pour prévenir de nouvelles complications de maladie dans le **secteur pédiatrique**. [\[114\]](#)

III.1.3. Les coques

Un coccus est une bactérie de forme sphérique, par opposition à la forme allongée en bâtonnet des bacilles. Les coques sont généralement groupées en paires, en chaînettes ou en tétrades. Les coques regroupent les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc*. Parmi ces genres seuls les ***Streptococcus***, les ***Enterococcus*** et les ***Lactococcus*** sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*. [\[115\]](#)

III.1.3.1. Streptococcus

Les streptocoques regroupent un vaste ensemble de micro-organismes ubiquitaires comprenant diverses espèces. En raison de leur nombre, on distingue les espèces pathogènes des espèces commensales et saprophytes. Il s'agit de coques à Gram positif, regroupées en chaînettes, immobiles et dépourvues de spores. Elles sont anaérobies facultatives. [\[115\]](#)

Dans ce genre, on peut citer la bactérie *Streptococcus thermophilus* (figure 28) utilisée dans de nombreux produits probiotique et présente dans les **produits laitiers**. D'après une étude, il y aurait un effet bénéfique de la consommation de *S. thermophilus* pour la **digestion du lactose** si cette bactérie est vivante au moment de la consommation. Les effets « santé » de *S. thermophilus* seraient liés à son **activité glycolytique** ainsi qu'à sa capacité à produire du **L-lactate** dans le tractus digestif. La présence de lactose dans les produits consommés augmente les propriétés fonctionnelles et probiotiques de *S. thermophilus*. Cette souche pourrait également avoir un rôle de protection digestive en augmentant le nombre de cellules à mucus. [115]



Figure 28 : *Streptococcus thermophilus* [116]

III.1.3.2. Lactococcus

Les lactocoques sont des bactéries mésophiles, à Gram positif, sans activité catalase, non mobiles et se présentant sous forme de coques, de 0,5 à 1 µm. Ils ne sont **pas pathogènes** et sont d'ailleurs retrouvés dans les produits laitiers et végétaux. Ces bactéries peuvent se révéler **opportunistes**, c'est notamment le cas de la souche *Lactococcus lactis*. [117]

Le *Lactococcus lactis* est seule espèce utilisée en thérapeutique. De nombreux cas d'infection ont été recensés dans la littérature. Cette souche a pour terrain de prédilection une immunodépression sous-jacente. De plus, il peut y avoir un risque d'infection en cas de consommation de produits laitiers non pasteurisés, provenant souvent de fermes particulières. Par ailleurs, on peut dire que les cas sont extrêmement rares, au regard de la large utilisation de cette bactérie. Le *Lactococcus lactis* fait partie des organismes les plus importants dans l'industrie agroalimentaire, puisqu'il entre dans la composition des **levains** utilisés dans la plupart des fabrications fromagères. Il est aussi retrouvé dans les produits végétaux (haricots, pommes de terre, pois...) et les céréales. [117]

III.1.3.3. Enterococcus

Les entérocoques sont des coques à métabolisme aéro-anaérobie, dites cocci à Gram positif, observable la plupart du temps sous forme de chaînettes. Ce sont des **pathogènes opportunistes** causant des **septicémies**, des **infections urinaires** ou encore des **infections intestinales**. Ils sont la cause de plus de **10 % des infections nosocomiales**. Leur résistance à certains antibiotiques et leur profil de virulence varie selon les souches isolées. Signalons aussi que les patients peuvent aussi y être plus ou moins vulnérables. Elles sont présentes dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers.

Les espèces *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. *E. faecalis* est une bactérie commensale à Gram positif, habitant le tube digestif des humains et d'autres mammifères.

III.2. Les bactéries non lactiques

Il s'agit de bactérie ne produisant pas d'acide lactique. Certaines peuvent avoir un intérêt en tant que probiotique.

On peut citer :

❖ Bactérie *E. coli* Nissle 1917

La **bactérie *E. coli* Nissle 1917** est un probiotique administré par voie orale dans certains pays européens. Ce probiotique constitue un traitement thérapeutique alternatif pour espacer les périodes de « poussée » observées chez les patients atteints de **MICI**. [\[118\]](#)

On peut également citer le genre **Bacillus** en tant que probiotique. Le genre *Bacillus* peut se retrouver de façon transitoire dans l'intestin suite à la consommation de légumes par exemple. Toutefois, il ne peut pas être considéré comme un résident permanent du tractus digestif, même s'il est consommé régulièrement, en supplément de l'alimentation. On peut citer **trois** batteries appartenant au genre **Bacillus** comme *Bacillus clausii*, *Bacillus cereus* et enfin *Bacillus subtilis* décrites ci-dessous. [\[119\]](#)

❖ *Bacillus subtilis*

Il s'agit d'une bactérie à Gram positif, isolée du sol, que l'on peut retrouver dans des écosystèmes variés comme des environnements marins ou encore dans le tractus digestif des animaux. Son ubiquité résulte, en particulier, des processus de différenciation cellulaire que cette bactérie peut initier. [120]

Bacillus subtilis est utilisée depuis plusieurs années comme probiotique, notamment dans le produit commercialisé **Biosporin**[®] (souche 2335, Biofarm, Ukraine). On la retrouve également en combinaison avec *Bacillus licheniformis* 2336, pour limiter les infections aiguës ou chroniques chez l'Homme. [121]

III.3. Les levures

Les levures sont des **champignons unicellulaires** retrouvées dans les produits fermentés comme la **bière**, les **dérivés du lait** et les **yaourts**. Les levures de type **Saccharomyces** ne font **pas partie du microbiote** mais sont utilisées comme probiotique. On peut notamment citer la célèbre levure probiotique *Saccharomyces cerevisiae var boulardii*.

Saccharomyces cerevisiae var boulardii (figure 29) est **non pathogène**, elle est indiquée pour lutter contre les **diarrhées post-antibiotiques**. Il s'agit d'un médicament probiotique disponible en France. Le plus connu est l'**Ultra-levure**[®] commercialisé par le laboratoire Biocodex.



Figure 29 : *Saccharomyces cerevisiae var boulardii* [121]

IV. Principaux modes d'action des probiotiques

IV.1. Modulation métabolique

IV.1.1. Amélioration de la digestion du lactose et du saccharose

Les probiotiques sont reconnus pour faciliter la digestion grâce à leur activité enzymatique. Les effets des probiotiques sur la digestion sont les plus faciles à étudier. L'amélioration de l'intolérance au lactose est un des effets qui est le plus reconnu et démontré chez l'homme.

Chez l'**adulte déficient en lactase**, le **yaourt** contenant *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* **augmente la digestion du lactose** dans l'intestin grêle, par comparaison par exemple à un lait standard où les bactéries sont affectées par un traitement thermique. Les probiotiques du yaourt augmentent la digestion du lactose chez des sujets hypolactasiques de 6 % à 33 % selon les études. De plus, le yaourt améliore aussi la tolérance clinique au lactose. De nombreux autres probiotiques, tel *L. acidophilus* peut avoir un effet favorable, bien qu'en général quantitativement moins prononcé. L'effet favorable des probiotiques sur la digestion du lactose s'explique principalement par l'ajout intra-luminal de la **lactase d'origine bactérienne**. Cette dernière est libérée dans le grêle proximal par lyse cellulaire sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires et/ou produite par les bactéries encore vivantes et en transit. [\[122\]](#)

Il a été aussi démontré que l'administration de *Saccharomyces cerevisiae* contenant une saccharase aide à la **digestion du saccharose** chez des **enfants déficients en saccharase**.

IV.1.2. Diminution du cholestérol par modification des sels biliaires

Des **produits laitiers fermentés** contenant des **bactéries lactiques peuvent réduire le taux de cholestérol sérique**. Il existe de nombreux rapports sur la capacité d'élimination du cholestérol par les probiotiques. Plusieurs mécanismes possibles d'élimination du cholestérol par les probiotiques seraient possible comme l'assimilation du cholestérol par les cellules en croissance, la liaison du cholestérol à la surface cellulaire, l'incorporation du cholestérol dans la membrane cellulaire, la déconjugaison de la bile via l'hydrolase de sel biliaire, la coprécipitation du cholestérol avec la bile déconjuguée, l'action de liaison de la bile par fibre et la production d'acides gras à chaîne courte par oligosaccharides. [\[123\]](#)

Une étude a montré via une expérimentation *in vitro* que quelques souches probiotiques avaient la capacité de réduire le niveau de cholestérol. **Sept probiotiques potentiels** ont été trouvés : *Lactobacillus fermentum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus bovis*, *Enterococcus durans*, *Enterococcus gallinarum* et *Enterococcus faecalis*. Une évaluation comparative concernant les capacités de réduction du cholestérol *in vitro* de ces souches ainsi que des probiotiques commerciaux a été entreprise. L'isolat humain *L. fermentum* a pu maintenir sa viabilité pendant 2 heures à pH 2 et croître dans un milieu contenant 4 000 mg d'acides biliaires par litre. Cette souche a également été en mesure d'éliminer un maximum de 14,8 mg de cholestérol par g de cellules du milieu de culture et a donc été considérée comme un probiotique candidat. [\[124\]](#)

Une étude a été effectuée *in vivo* sur **17 patients diabétiques**. Ces derniers buvaient 200 ml de lait fermenté enrichi en *Lactobacillus acidophilus* pendant 4 semaines. Il a été observé une diminution de plus de 20% du cholestérol total. [\[124\]](#)

Le *Lactobacillus acidophilus* CL1285^{MD} contenue dans les produits Bio-K+, produisent une enzyme appelée **hydrolase des sels biliaires** (BSH). Cette enzyme a pour effet d'**empêcher la réabsorption des sels biliaires dans la circulation**. Sans la réabsorption, le foie doit utiliser davantage de cholestérol pour produire de nouveaux sels biliaires, **abaissant ainsi les taux de cholestérol sanguin**. [\[125\]](#)

Malgré les études cliniques menées sur l'homme au cours des dernières décennies, on ne peut toujours pas affirmer avec certitude leur bienfait sur le cholestérol. Des études complémentaires semblent donc nécessaire. De plus, le mécanisme exact d'élimination du cholestérol est encore mal connu. [\[123\]](#)

IV.2. Immunomodulation

Il faut distinguer deux types distincts d'effets sur l'immunité, selon que l'on s'adresse à l'individu sain ou à des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. En effet, s'il est assez bien prouvé que chez l'individu sain, les probiotiques ont un effet **immunostimulant**, chez les individus atteints de pathologies digestives inflammatoires, certains probiotiques atténuent l'inflammation. Cette thématique sera abordée dans la partie suivante de ce manuscrit. [\[126\]](#)

IV.2.1. Stimulation de l'immunité innée chez l'Homme sain

De nombreuses études ont démontré une stimulation de l'immunité innée par certains probiotiques. En effet, c'est le cas du *Lactobacillus rhamnosus* GG qui induit un **effet immunostimulant** chez des **sujets sains** (augmentation de récepteurs de phagocytose et récepteurs aux IgG et IgA). Il faut noter que chez des sujets présentant une hypersensibilité aux protéines du lait, on observe au contraire une inhibition de l'expression anormalement élevée de ces récepteurs. Ce qui souligne la **notion d'effets opposés** des probiotiques selon la situation. [126]

Un essai clinique en double aveugle contre placebo comportant 25 sujets (60–83 ans) ayant consommé pendant six semaines du lait supplémenté ou non avec *Bifidobacterium lactis* ($1,5 \times 10^{11}$ UFC/jour) montre une **sécrétion accrue d'IFN α** dans le sang périphérique. Il a également été observé une augmentation de la **phagocytose par les PNN** et une **activité bactéricide accrue** dans les 3, 6 et 12 semaines après la fin de l'intervention. [126]

Chez 52 volontaires sains recevant *L. rhamnosus* HN001 (5×10^{10} UFC/jour), **l'activité phagocytaire des PNN a été augmentée de 15 %** et **l'activité tumoricide NK de plus de 70 %**. Cependant, l'effet bénéfique ne semble pas perdurer après arrêt du traitement. Des résultats similaires sont obtenus chez 30 volontaires sains consommant du lait écrémé ou du lait écrémé enrichi en *B. lactis* HN019. Dans le groupe *B. lactis*, une augmentation d'une part du nombre des cellules T activées et des cellules NK et d'autre part une augmentation de la phagocytose et de l'activité NK ont été observées. L'effet stimulant de l'activité NK n'est cependant pas retrouvé pour toutes les souches probiotiques. [126]

La plupart de ces études suggèrent un renforcement de l'immunité innée par certains probiotiques. Une étude a analysé l'impact d'une supplémentation en probiotique pendant la survenue d'épisodes infectieux. Ils ont étudié 360 personnes âgées, divisées en deux groupes, supplémentés ou non, pendant trois semaines par un lait fermenté (*S. thermophilus*, *L. bulgaricus* et *L. casei* DN- 114001). Dans le groupe supplémenté, le même taux d'infections hivernales a été observé par rapport au groupe témoin. Cependant la durée des épisodes infectieux était plus courte (7 vs 8,7 jours) chez les individus supplémentés. Cette notion d'**effet positif sur la durée de l'infection** plus que sur la résistance à sa survenue, semble donc être actuellement confirmée. [126]

IV.2.2. Stimulation de l'immunité acquise chez l'Homme sain

Il faut tout d'abord rappeler que l'immunité acquise est spécifique d'un antigène et met plus de temps à se mettre en route que l'immunité innée. Cette immunité acquise est à la fois locale pour protéger les muqueuses et périphérique pour une réponse générale. Lorsque des antigènes infectieux pénètrent par voie orale, une réponse Ig A sécrétoire est induite, ce qui permet de bloquer les antigènes et les agents pathogènes dans la muqueuse. Il a donc été suggéré que l'administration de probiotiques par voie orale pourrait être utilisée pour activer l'immunité sécrétoire.

Dans une étude pédiatrique, la prise du probiotique *L. rhamnosus* GG dans les diarrhées à rotavirus a provoqué une augmentation de la sécrétion d'IgA antirotavirus plus importante. De plus, chez des adultes en bonne santé, l'ingestion de lait fermenté par *Lactobacillus johnsonii* LA1 et de bifidobactéries durant 28 jours, accompagnée de l'ingestion d'une bactérie infectieuse (*Salmonella typhi* atténuée) a conduit à une augmentation de la concentration des IgA sériques spécifiques de Salmonella. Cette sécrétion IgA s'est révélée quatre fois supérieure par rapport à celle observée chez des sujets ne recevant pas de lait fermenté. [126]

Les résultats obtenus par les études indiquent que l'ingestion de certains probiotiques permet le renforcement de l'**immunité sécrétoire IgA** au niveau de la muqueuse intestinale, lorsque celle-ci est agressée par des virus ou des bactéries.

IV.3. Modulation du microbiote intestinale

Les probiotiques permettent si elles sont consommées de façon régulière une modification du microbiote vers une homéostasie entre les mauvais microorganismes et les bactéries bénéfiques. Cet état d'équilibre est maintenu grâce aux bonnes bactéries qui entrent en compétition avec les mauvaises de la façon suivante :

- Production de substances inhibitrices telles que les bactériocines, le Peroxyde d'hydrogène et l'acide lactique ;
- Acidification du colon *via* la sécrétion d'acides organiques comme l'acide lactique ;
- Compétition pour les nutriments ;
- Compétition pour les sites d'adhérence.

IV.4. Autres effets

IV.4.1. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale

Ce mode d'action des probiotiques est très intéressant pour les personnes souffrant d'hyperperméabilité intestinale. Un renforcement de la fonction barrière par différents mécanismes sera mis en place.

- Modifications des jonctions entre les cellules épithéliales

Une étude a montré la capacité de *L. fermentum* CECT 5716 à renforcer la barrière épithéliale intestinale en condition normale et en réponse à un stress. Cette souche semble exercer son effet en régulant l'expression des molécules des jonctions serrées. [\[127\]](#)

D'autres travaux ont été menés *in vivo* afin de mesurer les modifications de perméabilité paracellulaire ou transcellulaire, induites par l'administration de probiotiques chez des animaux en situation physiopathologique. Chez le rat, une infection par *E. coli* a fait augmenter la perméabilité paracellulaire mais le niveau basal a été restauré grâce au traitement par *L. brevis*. Une autre étude a montré que l'administration de la souche probiotique *L. plantarum* 299v chez le rongeur permettait de réduire l'augmentation de perméabilité induite également par une infection à *E. coli*. De plus, l'administration de *L. acidophilus*, dans un modèle de rat ayant une infection abdominale, se traduit par une augmentation de l'expression de l'occludine au sein du tissu. [\[128\]](#)

La co-administration de *L. rhamnosus* et *L. helveticus*, chez des rats soumis à un stress pendant 10 jours consécutifs a été étudiée. Cette administration n'a cependant pas permis de diminuer la perméabilité paracellulaire intestinale, à la fois dans l'iléon et le côlon. En revanche, la sécrétion ionique accrue induite par le stress au niveau de l'épithélium iléal a été réduite par ce mélange de probiotiques. [\[128\]](#)

D'autres mécanismes permettent un renforcement de la fonction barrière :

- Augmentation de la production de mucus ;
- Prévention de l'apoptose épithéliale ;
- Augmentation de la production de défensines ;
- Amélioration de la réponse des IgA muqueux ;
- Amélioration de la production de molécules cytoprotectrices.

IV.4.2. Accélération du transit intestinal

Des études ont également démontré que quelques souches étaient capables d'accélérer le transit intestinal et donc pouvaient avoir des effets bénéfiques pour la santé et être utilisées en thérapeutique pour lutter contre la constipation.

Les effets de *Bifidobacterium animalis* sur le transit intestinal ont été majoritairement étudiés. Chez des volontaires sains, âgés de 21 à 42 ans, l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *B. animalis* pendant 11 jours a diminué le temps de transit colique d'environ 20 %. Une seconde étude menée sur 200 volontaires âgés de 50 à 75 ans a également montré que l'ingestion quotidienne d'un ou de deux pots de yaourt enrichi en *B. animalis* diminuait le temps de transit de façon dose-dépendante. Cet effet pouvait même persister 6 semaines après l'arrêt de l'ingestion des probiotiques. [\[122\]](#)

Les mécanismes sous-tendant l'effet accélérateur des probiotiques ne sont pas connus. Ils pourraient agir par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique. Cette hypothèse est étayée par les effets accélérateurs de certaines fibres alimentaires sur le transit, notamment les fibres fermentescibles qui peuvent modifier la flore colique. [\[122\]](#)

IV.5. Résumée des effets bénéfiques des probiotiques

La figure 30 met en évidence les nombreux effets bénéfiques des probiotiques.

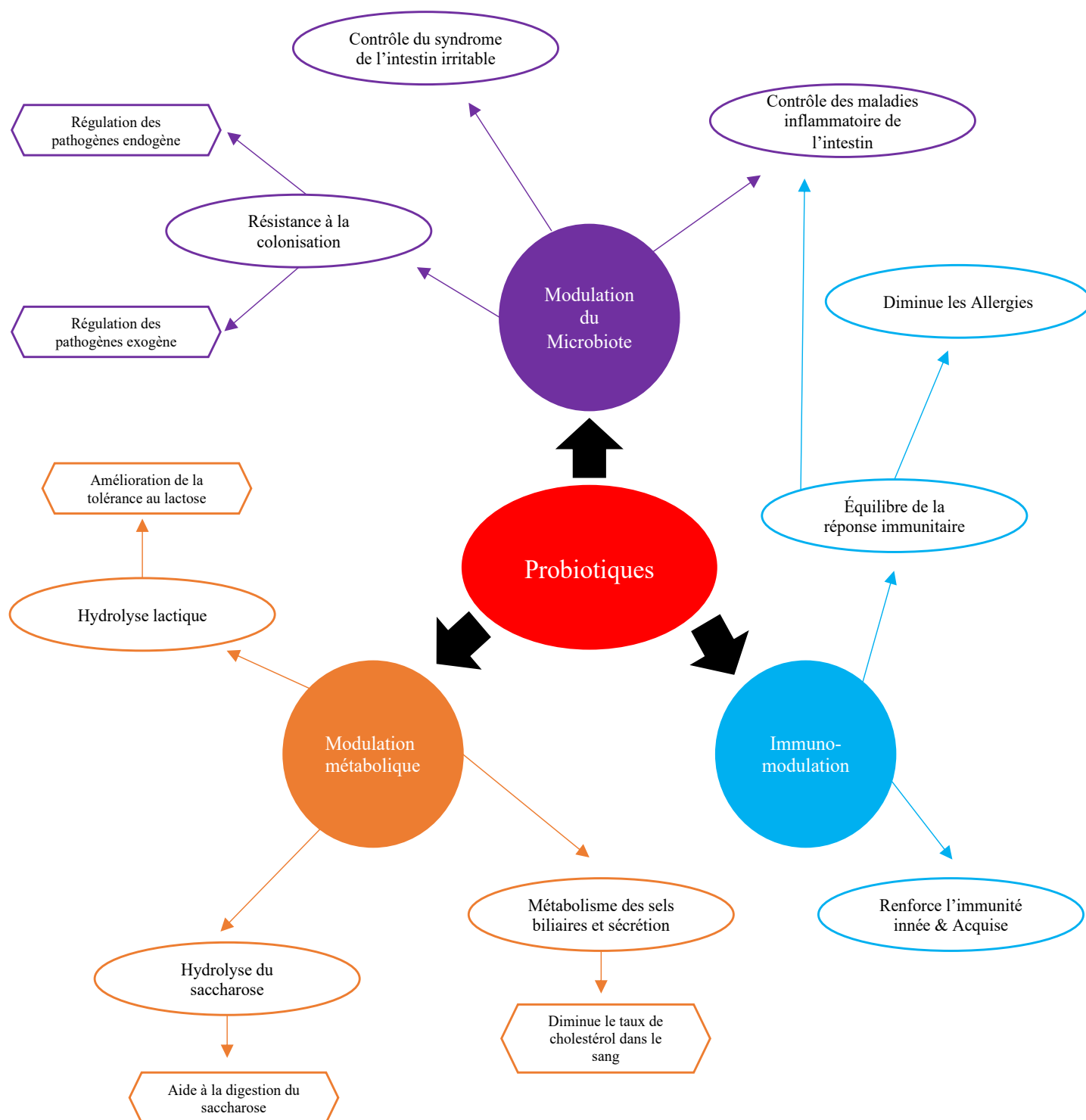


Figure 30 : Résumé des effets bénéfiques des probiotiques

V. Effets indésirables potentiels des probiotiques

On peut considérer que la sécurité d'emploi des probiotiques a fait ces preuves. Le profil d'innocuité est propre à chaque probiotique, mais il est difficile de révéler les effets indésirables de chaque souche. C'est pourquoi nous allons nous attarder sur quelques effets indésirables qui méritent d'être analysés.

V.1. Effets indésirables mineurs les plus fréquents

Ce sont ces effets indésirables qui engendrent des désagréments pour les patients. Il s'agit surtout de symptômes gastro-intestinaux tels que : les flatulences, les ballonnements, la constipation, la diarrhée, les selles molles, les crampes abdominales et la nausée.

V.2. Effets indésirables rares mais dangereux

V.2.1. Les infections

Nous avons vu que les probiotiques n'étaient pas sélectionnés parmi les bactéries pathogènes donc le risque d'être infecté est infime. Cependant, des cas de bactériémie et de fongémie ont été retrouvés dans la littérature. [\[129\]](#)

V.2.1.1. Fongémie

Le traitement à base *Saccharomyces cerevisiae* est considéré comme sûr mais nous allons voir que plusieurs cas d'infections ont cependant été observés.

Cette fongémie à *Saccharomyces cerevisiae* survient le plus souvent chez les patients immunodéprimés. Par exemple prenons le cas d'une patiente adulte diabétique qui présente une infection urinaire à *S. cerevisiae*. La maladie a débuté par des brûlures mictionnelles associées à une pollakiurie sans fièvre. Le diagnostic a révélé une infection à des levures et les résultats biologiques ont permis l'identification de *S. cerevisiae*. La patiente a été mise sous fluconazole avec bonne évolution. Cette observation rappelle que *S. cerevisiae* est une levure opportuniste chez les patients immunodéprimés. [\[129\]](#)

L'immunosuppression, la présence d'un accès veineux central et un traitement préalable à base de *Saccharomyces cerevisiae* prédisposent à ces infections. Les sources de contaminations sont soit une translocation intestinale, soit une contamination directe de l'accès veineux central. [130]

Le premier cas d'infection invasive à *S. cerevisiae* a été décrit au Maroc. Il s'agissait d'un patient âgé de 77 ans sans antécédents pathologiques notables, qui était hospitalisé pour une sténose digestive. Son histoire était marquée par la survenue d'un état de choc septique dont le bilan étiologique a permis l'isolement de *S. cerevisiae*. L'identification de l'espèce a été confirmée par l'étude des caractères biochimiques de la levure isolée. [131]

Les caractéristiques des cas de fongémies sont rapportées ci-dessous (tableau 6). En 10 ans, 11 décès ont été rapporté dans le monde.

Germes	Infection	Nombre de cas	Age moyen	Nombre de Voie veine centrale (%)	Traitement par probiotique (%)	Nombre de décès (directement liés aux probiotiques)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Fongémie	31	58 ans	25 (80%)	21 (68%)	11 (1)
<i>Lactobacillus</i>	Bactériémie	19	51 ans	7 (37%)	1 (5%)	0
Tous		50	56 ans	32 (64%)	22 (44%)	11 (1)

Tableau 6 : Cas des fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* et de bactériémie à *Lactobacillus* décrits dans la littérature depuis 1997 jusqu'à 2007 chez l'adulte [130]

V.2.1.2. Bactériémies

D'après la littérature, seules des bactériémies aux lactobacillus ont été rapportées dans les cas de bactériémies. Mais la prévalence de ces dernière reste négligeable, soit 1%, et n'a pas progressé malgré son introduction comme complément alimentaire depuis plus de vingt ans. Une revue portant sur 241 cas d'infection aux lactobacillus relève 129 cas de bactériémies, 74 cas d'endocardites et 39 infections localisées, entre 1950 et 2003. Le taux de décès a été évalué à 30% pour les bactériémies ce qui semblent très important par rapport aux bactériémies aux lactobacillus publiées entre 1997 jusqu'à 2007 rapportées dans le tableau 6 ci-dessus. Les décès de bactériémies liées directement aux probiotiques semblent peu probable. [130]

V.2.1.3. Les activités métaboliques délétères

Les probiotiques, comme étudié précédemment, modulent le métabolisme intestinal de manière bénéfique mais il se pourrait que des effets métaboliques délétères se produisent chez l'hôte même si celle-ci sont rare.

Il a pu être observé une acidose entraînant une hyperventilation ou une encéphalopathie chez des enfants ayant le syndrome de l'intestin court, du fait d'un microbiote anormalement riche en lactobacilles par l'administration de lactobacilles probiotiques. Cette **acidose lactique** pourrait être la conséquence d'une production en excès de l'acide lactique. [\[132\]](#)

Il a été également observé une déconjugaison excessive et une déshydroxylation des acides biliaires dans l'intestin grêle par les probiotiques. [\[132\]](#)

V.2.1.4. L'immunomodulation excessive

Dans la littérature **un seul cas** d'immunomodulation excessive a été observé, nous avons vu ce cas dans la partie de sélection de souche de probiotique par rapport à l'innocuité. Cet effet indésirable bien que rare mériterait des études.

Les cas observés dans la littérature montrent qu'exceptionnellement les probiotiques peuvent s'avérer potentiellement dangereux et mortels. Cependant, il s'agissait le plus souvent de cas avec des pathologies sous-jacentes.

PARTIE 4 – APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE DES PROBIOTIQUES

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires. On peut regrouper ces affections sous le terme d'**IMID** (Maladie Inflammatoire à Médiation Immunitaire) comprenant selon une revue [133] :

- Les **maladies auto-immunes** ;
- Les **maladies auto-inflammatoires**.

Selon le concept « séparateur » de cette revue (figure 32), les affections auto-inflammatoires peuvent se caractériser par une « signature » cytokinique soit de **type IL-1**, soit de **type TNF**, ce qui correspond aux mécanismes moléculaires de ces maladies. Les affections auto-immunes pourraient aussi se caractériser par une « signature » cytokinique reposant essentiellement sur une **balance TNF/IFN de type 1**.

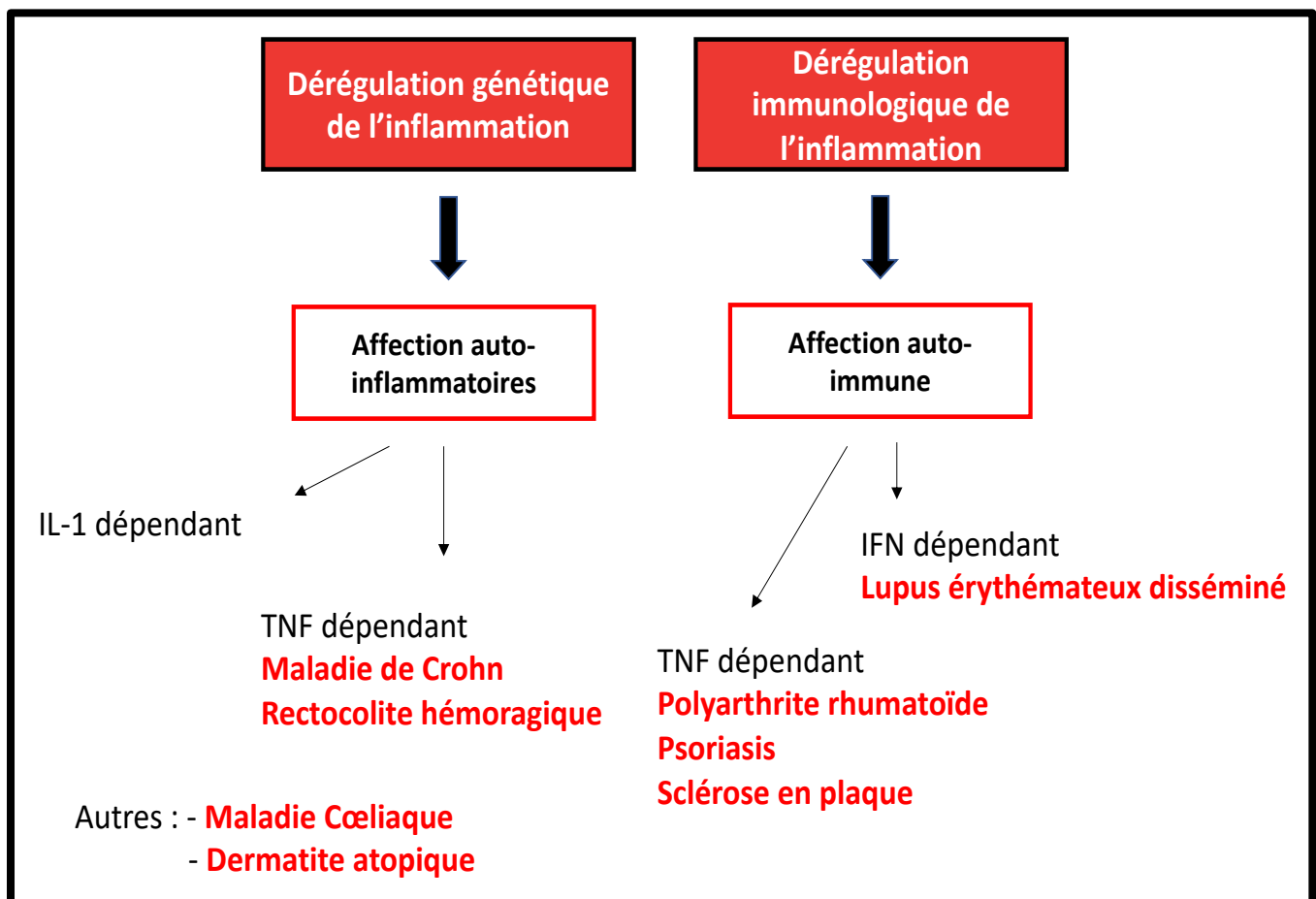


Figure 31 : Le concept « séparateur » de la classification nosologique des IMID [133]

I. Maladies inflammatoires et chroniques intestinales

Les MICI comme la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), se caractérisent par l'inflammation de la paroi du colon. Cette inflammation est provoquée par une hyperactivité du système immunitaire digestif. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de traitement curatif pour ces maladies, cependant les médicaments disponibles permettent un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées. Nous allons voir comment les probiotiques peuvent être utile dans ce type de pathologie. [\[134\]](#)

I.1. Maladie de Crohn

I.1.1. La maladie

I.1.1.1. Définition

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission. [\[135\]](#)

I.1.1.2. Physiopathologie

Nous allons aborder la physiopathologie selon une chaîne de causalité. Celle-ci commence avec les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques qui regroupent ce que nous appellerons les **causes distales**. Ensuite, nous aborderons les **causes proximales** qui sont les fonctions biologiques impliquées dans la pathologie. [\[136\]](#)

I.1.1.2.1.1. Causes distales

Les causes distales correspondent aux **causes probabilistes** les plus éloignées du mécanisme biologique qui contribuent à définir un terrain à risque qui va augmenter la prévalence de la maladie.

❖ *Facteurs environnementaux*

Encore aujourd'hui, l'étiologie environnementale prédisposant à la MC n'est pas réellement connue. Il est toutefois certain que notre **mode de vie occidental moderne** est en cause car la MC est fréquente dans les pays développés et plus rare dans les pays en voie de développement. [\[137\]](#)

Cependant la localisation intestinale de l'inflammation suggère que l'**alimentation** joue un rôle dans cette maladie. L'efficacité d'un régime alimentaire d'exclusion dans le traitement des poussées de la MC pédiatrique renforce considérablement cette hypothèse. Des substances alimentaires se sont révélées néfastes et pouvant donc favoriser l'inflammation intestinale. Citons par exemple, les microparticules (contaminants) et les additifs alimentaires comme les carraghénanes ou la carboxyméthylcellulose. [\[137\]](#)

L'usage des **antibiotiques** modifie l'équilibre du microbiote intestinal, ce qui en fait un facteur environnemental favorisant les MICI. [\[137\]](#)

L'excès d'**hygiène** dans notre société serait également un facteur favorisant. En effet, une théorie expose le fait qu'une diminution de l'exposition aux infections intestinales pourrait favoriser le développement de la MC. [\[137\]](#)

Il est donc certain que la MC ne dépend pas uniquement d'un seul facteur de risque environnemental mais doit plutôt être considérée comme **multifactoriel**. [\[137\]](#)

❖ *Facteurs génétiques*

Des études ont confirmé que la prédisposition aux MICI était en partie génétique. Le nombre de gènes impliqués dans ces pathologies seraient supérieur à 160. Par contre, ces **variations génétiques**, si elles sont prises individuellement n'ont qu'un effet faible et ne sont donc pas utiles pour la prise en charge des patients. Cependant il existe deux exceptions : les gènes **NOD2** et **IL23R**. Ces derniers vont être utiles en thérapeutique et vont servir de marqueur diagnostique. En effet, en cas de déficit de NOD2, il va y avoir un excès de perméabilité intestinale ce qui prédispose aux MICI. Les variations génétiques associées aux MICI ont été également associées à d'autres maladies comme la spondylarthrite ankylosante. [\[136\]](#)

Pour résumé, nous pouvons dire que la maladie de Crohn serait d'origine multifactorielle mêlant facteurs de risques génétiques et facteurs de risques environnementaux.

I.1.1.2.1.2. Causes proximales

❖ *Perméabilité intestinale*

L'augmentation de la perméabilité intestinale est une cause proximale majeure dans la MC. Comme il a été dit précédemment, la perméabilité intestinale est associée aux mutations du gène **NOD2** mais également à certaines bactéries commensales.

❖ *Système immunitaire*

Le système immunitaire a un rôle central dans la mise en place de la MC. En effet, on observe la présence de follicules lymphoïdes au niveau des lésions de la MC. On constate également de ce fait une **réponse immunitaire exagérée** avec la présence d'allo-anticorps de type **IgA** dirigés contre de nombreux éléments microbiens.

De plus, un **excès de lymphocytes T-CD4+** activés est noté. Ces derniers produisent deux cytokines inflammatoires : TNF α et de l'IFN γ . Cela correspondrait à la levée d'inhibition de NOD2 sur la voie d'activation TH17 à l'état normal. De plus, ces deux cytokines sont connues pour augmenter la perméabilité intestinale ce qui engendrerait un véritable **cercle vicieux** entre activation du système immunitaire muqueux et augmentation de la perméabilité intestinale. En effet, cette dernière laisse passer les antigènes et produits bactériens activant en retour la réponse immune.

La perméabilité intestinale et la réponse immunitaire locale apparaissent donc comme deux paramètres intimement liés et le gène NOD2 participe à maintenir la barrière intestinale. [\[136\]](#)

I.1.1.3. Manifestations cliniques

Les symptômes sont peu spécifiques dans la MC, ce qui mène souvent à un retard de diagnostic de plusieurs mois. Les symptômes de la MC sont principalement **digestifs** avec des douleurs abdominales et des diarrhées chroniques parfois abondantes et liquides. Il y a aussi la présence de douleurs anales et des écoulements de sang par l'anus. Il a aussi des symptômes plus généraux tels que la fatigue, l'amaigrissement, la perte d'appétit, la fièvre et la pâleur liée à une anémie par carence en fer ou en vitamine B12. Chez l'enfant et l'adolescent, une cassure de la courbe de poids et de taille est souvent présente. [\[142\]](#)

I.1.1.4. Traitement classique

Il n'existe pas de traitement curatif de la MC, mais les traitements actuels obtiennent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante. En fonction de chaque cas, plusieurs types de médicaments peuvent être prescrits dans la MC [143]:

- Les **corticoïdes** peuvent être utilisés dans le traitement d'induction de la rémission des poussées de la MC, ainsi que dans le traitement de maintien de la rémission ;
- Les **5-ASA** (Acide 5-aminosalicylique) comme la mésalazine et sulfasalazine exercent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses intestinales et coliques. Leur efficacité est actuellement remise en question ;
- L'**azathioprine** a une AMM dans le traitement des formes modérées à sévères de la MC chez les patients pour lesquels une corticothérapie est nécessaire. L'effet thérapeutique de ce médicament ne se manifeste qu'après quelques semaines ou quelques mois de traitement ;
- **Anticorps monoclonaux** : quatre anticorps monoclonaux qui ont une AMM dans la MC :
 - L'infliximab et l'adalimumab (**anti-TNF**) : Ils ont l'AMM chez les patients chez lesquels le traitement conventionnel (corticoïde et/ou immunosuppresseur) est inadapté ;
 - Le védolizumab (**anti-intégrine**) et l'ustékinumab (**inhibiteur des interleukines**) : Ils ont une AMM dans la MC active modérée à sévère, chez les adultes chez lesquels le traitement conventionnel ou par anti-TNF est inadapté ;
- Le **méthotrexate** : agent antifolique ayant des propriétés anti-inflammatoires et immunodépressives.

I.1.2. Microbiote

La MC est associée à une dysbiose dont l'origine est mal connue. Cette dysbiose jouerait un rôle dans l'inflammation intestinale.

Une étude observationnelle qui a duré 2 ans, et où ont été suivis 45 patients en phase de rémission de la maladie a confirmé que les patients atteints de la MC ont un indice de dysbiose plus élevé que des patients sains. Parmi les 45 patients suivis, 27 d'entre eux ont souffert d'une crise pendant les deux années et cette phase inflammatoire a été précédée d'une diminution considérable de certaines bactéries (familles *Christensenellaceae*) et d'une hausse d'autres (*Gemellaceae*), par rapport aux autres malades. Les résultats statistiques ont montré qu'un microbiote instable dans la phase de repos avait **11 fois plus de risque** d'exposer le malade à une poussée avenir. [\[139,140\]](#)

Une autre étude a démontré que les niveaux de *Candida tropicalis*, ainsi que ceux d'*Escherichia coli* et de *Serratia marcescens*, sont significativement plus élevés chez les patients atteints de la MC. En effet, des biofilms polymicrobiens (PMB) sont formés par *C. tropicalis* avec *E. coli* et *S. marcescens*. [\[141\]](#)

De plus, des chercheurs ont constaté la présence d'***E. Coli* adhérent invasif** dans la muqueuse iléale de **20-30 %** de malades atteints de MC chronique (vs 5 % de témoins). Cependant, ces bactéries n'ont pas les facteurs de virulence retrouvés dans les souches provoquant des diarrhées aiguës infectieuses. La présence d'*E. Coli* adhérent invasif au sein de la muqueuse intestinale des malades atteints de MC pourrait être un **marqueur d'une perméabilité intestinale anormalement élevée**. Une défaillance de la fonction macrophagique pourrait y être associée ce qui expliquerait la persistance de ces bactéries au sein de la muqueuse intestinale. [\[155\]](#)

Une dysbiose marquée semble précéder les crises. Le constat suppose que le microbiote a un véritable rôle à jouer dans la pathogénèse des poussées. C'est pourquoi un traitement par probiotique semble être une solution pour lutter contre cette dysbiose. Nous allons le voir dans la partie suivante.

I.1.3. Traitement par probiotique

Aujourd'hui, de nombreuses d'études ont permis d'analyser l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la MC. Nous allons voir les souches de probiotiques les plus intéressantes en thérapeutique.

❖ *Saccharomyces boulardii* : une bonne perspective d'avenir

Le rôle possible de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn a été évalué. Dans une étude, 32 patients atteints de la maladie de Crohn en rémission clinique ont été traités au hasard pendant six mois avec de la mésalazine 1g trois fois par jour ou de la mésalazine 1g deux fois par jour plus une préparation de *Saccharomyces boulardii* 1g par jour. Des **rechutes cliniques évaluées** par les valeurs ont été observées chez **37,5%** des patients recevant de la **mésalazine seule** et **chez 6,25%** des patients du groupe traités par la **mésalazine avec *Saccharomyces boulardii***. Les résultats suggèrent ainsi que *Saccharomyces boulardii* pourrait représenter un **outil utile dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn**. [\[143\]](#)

❖ *VSL#3* : une déception qui reste à approfondir

Les gélules de VSL#3 contiennent 900 milliards de bactéries/sachet de 3 grammes. Ces bactéries sont lyophilisées et issues de trois colonies de lactobacilles (*L.casei*, *L.plantarum*, *L.acidophilus*, *L.delbrueckii spp. Bulgaricus*). Il y a également trois espèces de bifidobactéries (*B.longum*, *B.breve*, *B.infantis*) et une colonie de *Streptococcus salivarius spp. thermophilus*. [\[144\]](#)

Dans une étude menée avec du VSL#3, il n'y avait aucune différence statistique dans les taux de récurrence endoscopique au jour 90 entre les patients ayant reçu le VSL#3 et les patients ayant reçu le placebo. Cependant, il a été remarqué des taux plus faibles de cytokines inflammatoires dans la muqueuse et un taux de récurrence plus faible lorsque le VSL#3 était pris de manière précoce. Les résultats montrent que ce probiotique devrait être étudié d'avantage pour découvrir son effet sur la prévention de la récurrence de la maladie de Crohn. [\[144\]](#)

❖ *Escherichia coli* Nissle 1917 : un candidat prometteur

Il existe une spécialité suisse qui porte le nom de Mutaflor® contenant du **E. coli Nissle 1917**. Une étude a été menée sur 28 patients souffrants de MC active du gros intestin pendant un an. Il leur a été administré de la prednisolone à posologie décroissante et la spécialité Mutaflor® comme traitement adjuvant, comparativement à un placebo. Une fois les patients en rémission, les récurrences ont été moins fréquentes de **33,3%** dans le groupe traité par Mutaflor® contre **63,6%** dans le groupe placebo (figure 32). [\[145,146\]](#)

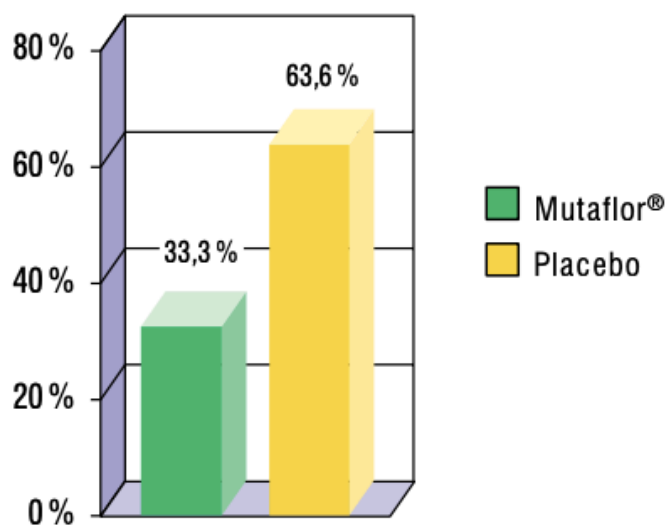


Figure 32 : Taux de récurrences sous *Mutaflor*® comparative à un placebo [\[145\]](#)

Diverses études ont également été menées sur d'autres souches de probiotique tels que *Lactobacillus johnsonii* et LGG, cependant les résultats ne se sont pas révélés très concluants. D'autres études semblent nécessaires afin d'étayer les résultats actuels. [\[147,148,149,150, 151\]](#)

Actuellement, il n'existe aucune preuve solide qui appuie l'utilisation des probiotiques pour le traitement de la maladie de Crohn active ou pour son maintien en rémission, même si quelques souches comme *Saccharomyces boulardii*, ou encore *Escherichia coli* Nissle 1917 présentent de bons potentiels.

I.2. La rectocolite hémorragique

I.2.1. La maladie

I.2.1.1. Définition

La rectocolite hémorragique (RCH) se caractérise par une inflammation chronique de la muqueuse intestinale. On observe des lésions continues qui débutent dans le rectum et peuvent s'étendre sur l'ensemble du colon.

La RCH est une affection qui évolue par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de calme sans symptôme. Elle peut également s'accompagner de manifestations extra intestinales (articulaires, cutanées, hépatiques...). [\[152,153\]](#)

I.2.1.2. Physiopathologie

Nous allons aborder la physiopathologie selon une chaîne de causalité comme nous l'avons fait avec la maladie de Crohn.

I.2.1.2.1.1. Causes distales

❖ *Facteurs environnementaux*

L'augmentation de la RCH dans les pays en cours d'industrialisation laisse à penser que l'environnement jouerait un rôle dans le déclenchement de la maladie. La **pollution** serait un facteur déclenchant. [\[153\]](#)

Les chercheurs prennent aussi en compte le régime alimentaire, mais son influence reste encore à prouver.

Le stress psychologique n'est pas, à ce jour, reconnu comme un facteur de risque indépendant même si le stress émotionnel peut favoriser les poussées.

Paradoxalement, le **tabagisme actif** protège de la RCH, en effet le tabagisme diminue le risque de RCH qui est cependant maximum chez les anciens grands fumeurs dans les cinq ans suivant l'arrêt du tabac. [\[153,154\]](#)

❖ *Facteurs génétiques*

De nombreuses preuves épidémiologiques en font un facteur incontestable. Par exemple, les juifs ashkenazes ont un risque plus élevé de RCH. De plus, certains marqueurs comme les anticorps anti-cytoplastes des granulocytes et l'allèle DR2 du CMH 2 sont associés à la maladie. En effet, certaines **prédispositions génétiques** concernent notamment le **CMH**. Il faut noter aussi que l'haplotype HLA DRB*0103 a été clairement identifié comme facteur de risque. [\[155\]](#)

En utilisant des outils de recherche génétique, 47 loci ont été identifiés pour la RCH dont 20 communs avec la MC. Ainsi, on retrouve certains gènes impliqués dans l'adhésion tels que *HNF4A*, *CDHI* ou *LAMB*. La mutation du gène codant pour la E-cadhérine est la première mutation identifiée montrant un lien entre RCH et cancer colique. On retrouve également des gènes impliqués dans la voie de l'IL-10. [\[155\]](#)

I.2.1.2.1.2. Causes proximales

❖ *Perméabilité intestinale*

Des troubles de la perméabilité ont été rapportés chez les patients RCH en rapport avec différentes altérations. Citons par exemple un défaut de sulfatation des mucines de sous-type 2 au niveau colique et encore la dérégulation des jonctions serrées entre les cellules. [\[155\]](#)

Cette perméabilité accrue facilite le passage d'antigènes luminaux. Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de distinguer si cette altération de la barrière épithéliale est la cause ou la conséquence de l'inflammation chronique. [\[155\]](#)

❖ *Système immunitaire*

On définit la RCH comme secondaire à une **réaction immunitaire adaptative de type Th2 atypique** médiée par des lymphocytes NK. En effet, une augmentation de la population de NK a été retrouvée au niveau de la lamina propria colique. Ces lymphocytes NK produisent une quantité importante de cytokines de type 2 telles que les interleukines (IL) 5 et 13. L'IL13 a un rôle cytotoxique via une action proapoptotique ou une altération des jonctions serrées induisant ainsi une augmentation de la perméabilité intestinale. De plus, une **TNF alpha** qui est une importante cytokine pro-inflammatoire, serait impliqué dans la genèse de la maladie comme en atteste notamment l'efficacité des traitements anti-TNF. [\[155\]](#)

I.2.1.3. Manifestations cliniques

La RCH se manifeste principalement au début de l'âge adulte, avec un pic d'incidence entre 30 et 40 ans. Ces dernières années, on assiste néanmoins à une ascension du nombre de cas gériatriques. [\[156\]](#)

Les symptômes dépendent de l'étendue et de la gravité de la maladie. Ils comprennent des **diarrhées sanglantes**, des douleurs abdominales, des ténésmes et, parfois, une incontinence fécale. [\[156\]](#)

Bien que la RCH soit une maladie digestive, elle peut se manifester de manière parfois bruyante en extradiigestif. On estime, en effet, qu'environ un tiers des patients aura au minimum une atteinte extradiigestive. Les atteintes articulaires sont les plus fréquentes, suivies de la stomatite aphteuse et de l'uvéïte. Ces manifestations peuvent précéder l'apparition de l'atteinte digestive dans environ 25 % des cas. [\[156\]](#)

I.2.1.4. Traitement classique

Il n'existe pas de traitement curatif pour la RCH mais les traitements actuels obtiennent la plupart du temps un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en permettent le plus souvent d'éliminer les symptômes sur de longues périodes.

Les médicaments sont utilisés pour le traitement des poussées de la RCH et également en traitement d'entretien continu ou prolongé pour prévenir les rechutes. [\[157\]](#)

Différents types de médicaments peuvent être prescrits selon l'évolution de la maladie [\[158\]](#) :

- Les **5-ASA** : Ils agissent sur les poussées d'intensité faible à modérée de la RCH mais ils ne sont pas assez puissants pour traiter les poussées de forte intensité ou les formes graves de la maladie.
- **Corticoides** : Ils peuvent être utilisés dans le traitement de la RCH.
- Thiopurines : **Azathioprine** (Imurel®) a une AMM dans le traitement des formes modérées à sévères de RCH chez les patients pour lesquels une corticothérapie est nécessaire. L'effet thérapeutique de ce médicament ne se voit qu'après quelques semaines ou quelques mois de traitement.

- Les **Anti-TNF** : ce sont des molécules issues de la biothérapie qui agissent en réduisant l'inflammation à long terme. Ils sont prescrits en deuxième intention chez les personnes pour lesquelles le traitement standard n'est pas efficace. Parmi les anti-TNF, seul 3 molécules ont une AMM dans la RCH : Infliximab (Remicade[®]), Adalimumab (Humira[®]), Golimumab (Simponi[®]).
- Védolizumab : Il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé, plus précisément un anti-intégrine de certains lymphocytes du tractus gastro-intestinal impliqués dans l'inflammation de la rectocolite hémorragique.
- Tofacitinib : Il s'agit d'un inhibiteur des JAK, enzymes qui jouent un rôle clé dans la production de cytokines intervenant dans l'inflammation et l'immunité.

I.2.2. Microbiote intestinal

Dans des modèles génétiques animaux, il a été retrouvé une inflammation intestinale chronique après **colonisation par des bactéries commensales** tandis que la muqueuse restait saine en l'absence de ces mêmes bactéries. Des études chez l'homme sont également en faveur du rôle du microbiote dans la physiopathologie et la sévérité de la maladie. La composition du microbiote pourrait, en outre, influencer l'évolution vers l'une ou l'autre des deux MICI : RCH ou MC. [\[155\]](#)

Nous avons vu que la maladie est liée à une interaction entre des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux. Il est malgré tout impossible de déterminer l'étiologie de la RCH, mais il est devenu évident qu'elle résulte d'une réponse immunitaire dérégulée contre le microbiote intestinal dans un contexte de prédisposition génétique. L'activation chronique du système immunitaire inné et adaptatif par un microbiote intestinal déséquilibré conduit, en effet, à la production excessive de molécules proinflammatoires entraînant une inflammation qui altère la structure et la fonction de la muqueuse colique. [\[156\]](#)

I.2.3. Traitement par probiotique

De nombreuses études ont analysé l'utilisation de probiotiques dans le traitement de la RCH. Nous allons voir par souche quel probiotique serait intéressant en thérapeutique.

❖ *Lait fermenté avec Bifidobacterium spp. et Lactobacillus acidophilus*

Pour ces deux souches, il y a eu un essai randomisé contrôlé par placebo dans laquelle une supplémentation en lait fermenté avec *Bifidobacterium spp.* et *L. acidophilus* avait été ajouté au traitement à base de 5-ASA. L'essai a duré trois mois en incluant 20 patients avec une RCH légère à modérée. Cet essai a démontré que la supplémentation avec ce produit laitier fermenté par des bifidobactéries est plus efficace que le traitement conventionnel seul. Il s'agit d'une étude pilote et d'autres études sont donc nécessaires pour confirmer le résultat de ces résultats préliminaires. Globalement, les **scores d'activité clinique** avaient tous été **significativement améliorés** chez les patients ayant reçu cette supplémentation. [\[147,159\]](#)

❖ *Lait fermenté avec B. bifidum, B. breve et L. acidophilus*

Pour ces trois souches, un essai sur leur efficacité dans la prévention de la rechute de la RCH a été réalisé. Cet essai de 12 mois comparait 11 patients atteints de RCH recevant un lait fermenté contenant du *Bifidobacterium bifidum* YIT 4007, du *Bifidobacterium breve* YIT 4065 et du *Lactobacillus acidophilus* YIT 0168, à 10 patients atteints de RCH ne recevant pas de traitement. Les résultats de cet essai ont été concluants. En effet, 12 mois plus tard, **63,4 %** des patients recevant le lait fermenté étaient en rémission contre seulement **10 %** des patients n'ayant pas eu de traitements probiotiques. [\[160\]](#)

❖ *Saccharomyces boulardii* : des effets prouvés

Plusieurs études ont montré que *Saccharomyces boulardii* avait un effet bénéfique sur la RCH. C'est le cas d'une étude comprenant 25 patients avec une poussée clinique légère à modérée de RCH. Chacun de ces patients a reçu un traitement supplémenté avec 250 mg de *S. boulardii* trois fois par jour pendant 4 semaines pendant le traitement d'entretien avec la mésalazine. Dans cette étude, les résultats préliminaires suggèrent que *S. boulardii* peut être efficace dans le traitement de la RCH. [\[147,161\]](#)

De plus, une autre étude aurait montré les **effets anti-inflammatoires** de *Saccharomyces boulardii* médiés par les cellules dendritiques myéloïdes de patients atteints de RCH. [\[162\]](#)

❖ *VSL#3 : Une efficacité probable*

Une étude comparative randomisée comprenant 147 patients avec une RCH légère à modérée a comparé le VSL#3 2 x/jour pendant douze semaines avec un placebo. Le taux de rémissions dans le groupe VSL#3 était de 42,9% comparé à 15,7% dans le groupe placebo. [163] Une autre étude, cette fois-ci pédiatrique, portant sur 29 patients a comparé le VSL#3 avec mésalazine à un placebo avec mésalazine pendant un an. Cette étude avait montré que 92,8% des patients avait une induction de la rémission vs 36,4% des patients placebo. Cette dernière étude confirmerait l'efficacité de VSL#3. Cependant ce dernier doit être encore étudié sur un échantillon plus large pour conclure sur son efficacité. [164]

❖ *Escherichia coli Nissle 1917 : Efficacité similaire à la Mésalazine*

Il y a eu trois études menées en double aveugle qui ont permis d'évaluer le maintien de la rémission par *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor[®]) chez les patients souffrant de RCH. Cette souche s'est révélée équivalente à celle de la Mésalazine. De plus, la 3^{ème} étude avait testé chez 327 patients le probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 vs mésalazine pour le maintien en rémission. Il n'avait pu être constaté aucune différence notable en terme de taux de rechutes et d'effets secondaires n'a été mise en évidence. [147]

❖ *Lactobacillus rhamnosus : Augmente l'intervalle entre chaque poussée*

Une étude a évalué les effets du LGG sur l'induction de la rémission chez 187 patients atteints de RCH. Ces patients avaient été randomisés entre LGG, mésalazine (2,4 g) ou une combinaison des deux traitements pour douze mois. Il n'avait pu être constaté aucune différence dans les taux de rechutes entre les trois groupes de traitement après six ou douze mois de suivi. Cependant, l'intervalle sans rechute était plus long chez les patients ayant reçu le probiotique seul ou en combinaison. [147,165]

❖ *Lactobacillus reuteri en Topique : Diminue l'inflammation*

Le probiotique *Lactobacillus reuteri* a été testé en lavement vs placebo. Les scores d'activité endoscopique et histologique ainsi que les cytokines inflammatoires étaient significativement améliorés dans le groupe probiotique. [147,166]

Certains probiotiques pourraient donc être potentiellement utiles pour maintenir la rémission dans la RCH, avec une efficacité équivalente à celle de faibles posologies de mésalazine. Des études plus nombreuses, réalisées de préférence contre placebo, utilisant d'autres probiotiques que ceux testés jusqu'ici et sur de plus larges effectifs, sont cependant nécessaires avant de pouvoir conclure à un réel bénéfice. Dans les prochaines années, un panel de probiotiques spécifique pour la RCH devrait voir le jour.

I.3. La pochite

I.3.1. La pochite en quelques lignes

La **colo-proctectomie totale** avec anastomose iléo-anale est le traitement chirurgical de référence de la RCH. La pochite est l'**inflammation non spécifique du réservoir**, il s'agit de la plus fréquente complication au long cours. [\[167\]](#)

Cliniquement, la pochite est définie comme un syndrome associant diarrhées, épisodes de rectorragies et douleurs abdominales pendant plus de 48 h, et disparaissant après un traitement par le métronidazole. Des manifestations extra-digestives sont observées dans environ 15 % des cas, elles peuvent comporter une fièvre et des arthralgies. Les signes cliniques ne suffisent pas à porter le diagnostic de pochite par manque de spécificité. [\[168\]](#)

I.3.2. Traitement par probiotiques

Les **probiotiques** peuvent être **utilisés dans le traitement des pochites chroniques**. C'est d'ailleurs dans la **seule MICI** où l'**effet probiotique a été montré de manière convaincante** et où l'indication est bien documentée. [\[167\]](#)

❖ *VSL # 3 : Efficacité convaincante*

Chez les malades traités par VSL#3, on observe une augmentation de la concentration tissulaire d'**IL10** (cytokine anti-inflammatoire) et au contraire une diminution de la concentration d'IL1 et de **TNF alpha** (cytokines inflammatoires). Il y a également une action anti-inflammatoire par diminution de la concentration de monoxyde d'azote et des métallo-protéinases qui jouent un rôle dans l'induction de la production de TNF alpha. [\[169\]](#)

De plus, des chercheurs ont étudié le VSL#3 vs placebo pour la prévention de la survenue d'une pochite durant la première année après la confection de la poche iléo-anale. Cette étude portant chez 40 patients s'est révélée concluante. En effet, **20%** du groupe VSL#3 vs **40%** du groupe placebo ont présenté un épisode de pochite. [\[147,170\]](#) Dans un essai, les mêmes chercheurs ont montré que VSL#3 permettait d'induire une rémission chez **69%** des patients. [\[147,171\]](#)

I.4. Maladie Cœliaque

I.4.1. La maladie

I.4.1.1. Définition

La maladie cœliaque est une maladie inflammatoire du tube digestif, auto-immune, caractérisée par une **intolérance au gluten** (constituant protéique majeur des farines de céréales, en particulier de blé, seigle et orge). Cette pathologie se définit selon trois critères :

- **Syndrome de malabsorption intestinale** déclenché par le gluten ;
- **Atrophie vilositaire** de la muqueuse intestinale ;
- Une guérison des signes cliniques et histologiques (visible en biopsie) sous **régime stricte sans gluten**.

I.4.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie de la maladie est illustrée dans la figure 33, même si elle demeure encore en partie inconnue. Le gluten apporté par l'alimentation est transformé. La **gliadine** (protéine du gluten responsable de l'intolérance) est coupée en peptides. Les peptides de la gliadine sont transportés au travers de l'épithélium intestinal par voie paracellulaire via le récepteur CD71, récepteur de la transferrine. Ensuite la transaminase tissulaire désamine les peptides de la gliadine. Les peptides désaminés sont présentés par le HLA DQ2 aux Ly T CD4 induisant un largage de cytokines (interféron- γ et IL 21). Cette sécrétion de cytokines cause, d'une part une atrophie des villosités intestinales, et d'autre part la création d'**auto-AC** contre la **transglutaminase tissulaire** via une coopération avec LyB.

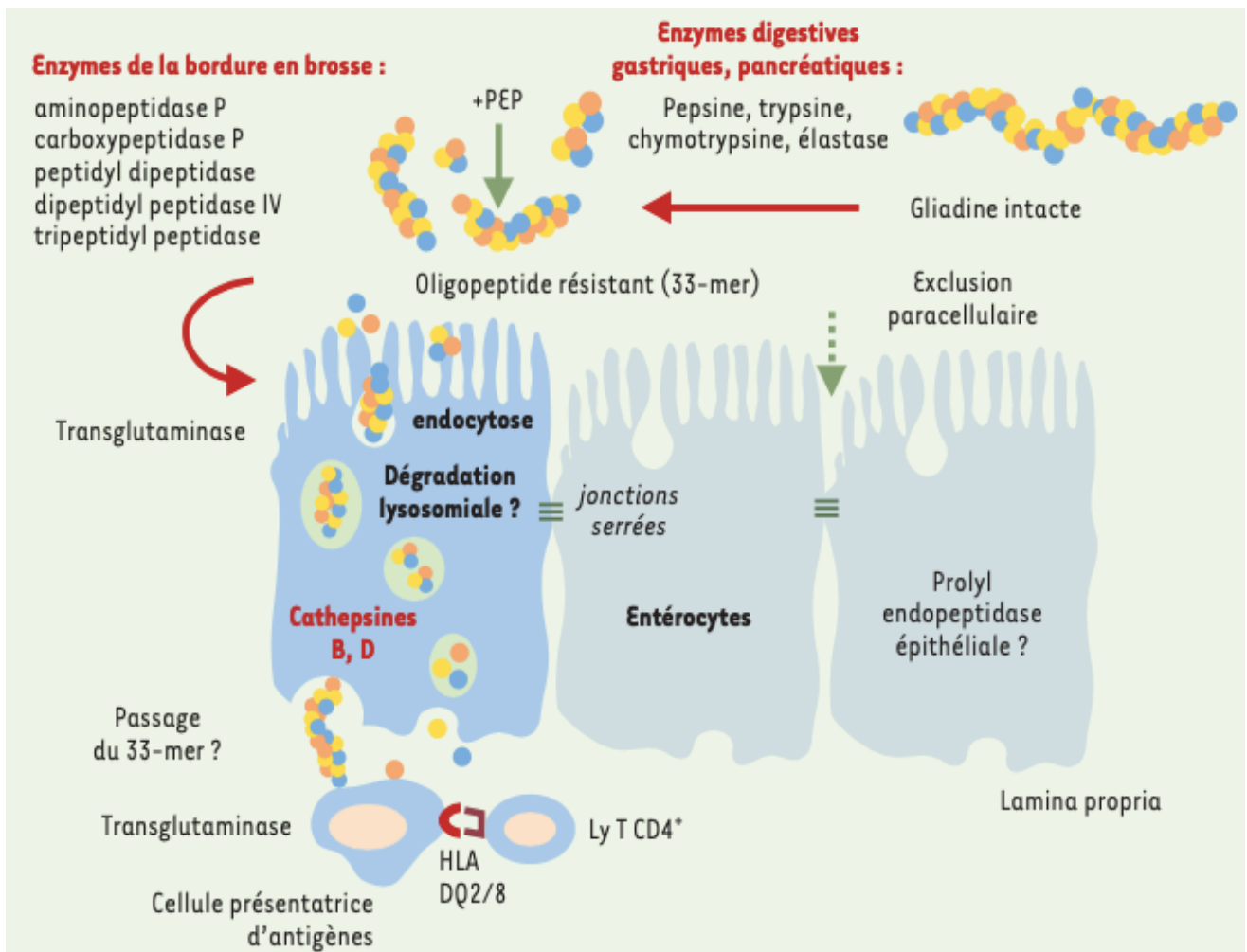


Figure 33 : Schéma hypothétique de la physiopathologie de maladie Cœliaque [173,174]

I.4.1.3. Manifestation clinique

C'est une maladie beaucoup plus fréquente que l'on ne le pense, avec une forme classique minoritaire (10-20%) et des formes frustes ou asymptomatiques (>80%).

Les signes cliniques de la forme classique sont : la diarrhée, les douleurs abdominales et un syndrome de malabsorption chez l'enfant. Il y a aussi les signes biologiques de malabsorption : carences en fer, en calcium, en magnésium, en vitamines comme les vitamine A, D, E, K, B9 et B12. De plus, on observe chez l'enfant un retard de croissance staturo-pondéral. La carence en folates et B12 peut se traduire également par des anémies.

Dans la formes frustes ou asymptomatiques, il y a de nombreux signes hétérogènes, très diversifiés : anémie, diabète, troubles neurologiques, troubles de la reproduction, intestin irritable, maladies auto-immunes, hémopathie, cardiomyopathie et lymphome. Le diagnostic est ainsi difficile à poser.

I.4.1.4. Traitement classique

Le traitement classique est le **régime sans gluten strict**. Ce régime quotidien est très strict, il ne peut être établi que par une diététicienne spécialisée. Ce régime est extrêmement contraignant car le gluten est présent en quantité parfois infime, dans de nombreux aliments, plats préparés, additifs et enrobages de médicaments.

I.4.2. Le microbiote

Nous allons voir que la maladie cœliaque est une maladie également associée à une **dysbiose**. Cette dysbiose aurait un **rôle dans l'inflammation intestinale**.

Une étude s'est donnée pour objectif d'identifier les bactéries intestinales spécifiques associées à la maladie cœliaque au moment du diagnostic et après traitement avec un régime sans gluten dans une population pédiatrique.

L'étude a été faite sur 30 échantillons fécaux de patients atteints de maladie cœliaque (PMC) non traités et 18 traités et 8 échantillons de biopsie de PMC traités et 25 non traités, respectivement. De plus, 30 échantillons fécaux et 8 échantillons de biopsie provenant d'enfants témoins ont été évalués à titre de comparaison.

Les groupes bactériens intestinaux ont été quantifiés par PCR en temps réel. Les résultats ont montré que les groupes *Bacteroides* et *Clostridium* étaient plus abondants dans les fèces et les biopsies des PMC que chez les témoins, quel que soit le stade de la maladie. Les souches d'*E. coli* et de *Staphylococcus* étaient également plus élevés dans les fèces et les biopsies des PMC non traités que dans ceux des témoins. Toutefois, leurs niveaux ont été normalisés après un régime sans gluten. Les niveaux de *Bifidobacterium* étaient plus faibles dans les fèces des deux groupes de PMC et dans les biopsies de PMC non traités par rapport aux témoins. Des groupes bactériens similaires étaient liés à la maladie cœliaque dans les biopsies et les fèces, ce qui indique que le microbiote fécal reflète en partie celui de l'intestin grêle chez les PMC, et pourrait constituer un indice biologique pratique de ce trouble. Il en résulte que le microbiote intestinal est déséquilibré chez les enfants atteints de maladie cœliaque non traités et n'est que partiellement restauré après un traitement à long terme. [\[175\]](#)

Une autre étude plus récente confirme la dysbiose dans la maladie cœliaque. Ils ont démontré que des **bactéries en forme de bâtonnet** étaient présentes sur l'épithélium de l'intestin grêle proximal chez les PMC mais pas chez les témoins. Dans cette étude, ils ont caractérisé le microbiote de l'intestin grêle proximal chez les PMC et de témoins et identifié les bactéries en forme de bâtonnets associées aux maladie cœliaque. Cette étude a observé les biopsies de l'intestin grêle proximal de 45 enfants avec maladie cœliaque et 18 témoins cliniques. Les bactéries ont été identifiées par séquençage d'ADNr 16S dans de l'ADN. Les résultats ont montré que le microbiote normal associé à la muqueuse de l'intestin grêle proximal était réduit. Il était dominé par les genres *Streptococcus* et *Neisseria* et contenait également *Veillonella*, *Gemella*, *Actinomyces*, *Rothia* et *Haemophilus*. Le microbiote proximal de l'intestin grêle dans les biopsies de PMC ne différait que légèrement de celui des témoins, et une seule biopsie avait des bactéries en forme de bâtonnets. Ainsi, les bactéries en forme de bâtonnets, constitueraient une fraction importante du microbiote proximal de l'intestin grêle chez ses enfants et pourraient être un facteur de risque important de la maladie cœliaque contribuant à la multiplication par quatre de l'incidence de la maladie chez les enfants de moins de 2 ans pendant cette période. [176]

Dans ces deux études, nous pouvons voir qu'un réel changement de microbiote s'opère lorsque les patients sont atteints de maladie cœliaque.

I.4.3. Traitement par probiotiques

De nombreuses études, ont analysé l'utilisation de probiotiques dans la maladie cœliaque. Nous allons voir quelles souches probiotiques seraient intéressantes en thérapeutique.

❖ *Saccharomyces boulardii* KK1 : Diminution de l'inflammation

Une étude a montré que *Saccharomyces boulardii* KK1 pourrait avoir une utilité en thérapeutique. En effet, chez des souris elle a permis d'**hydrolyser l' α -gliadine** et d'améliorer les manifestations cliniques. *S. boulardii* a **diminué la production de cytokines pro-inflammatoires** et régulé l'expression du récepteur CD71. [177] Cette étude fait de *S. boulardii* un candidat idéal pour diminuer l'inflammation dans la maladie cœliaque.

❖ *Lactobacillus casei* : Diminue l'inflammation chez l'animal

Le *Lactobacillus casei* a permis de diminuer la production de TNF- α et de réparer les lésions intestinales lors de l'administration de gliadine chez des souris transgéniques HLA-DQ8. [178]

❖ *Lactobacillus rhamnosus GG* : Restauration de la barrière intestinale

Dans une étude, on a administré de gliadine à des cellules Caco-2¹. Cette administration a provoqué une altération de la perméabilité paracellulaire. L'administration de *Lactobacillus rhamnosus GG* a permis une **restauration de la barrière épithéliale** ainsi qu'une augmentation de l'expression des gènes codant pour la ZO-1, la claudine-1 et l'occludine. [179]

❖ *Bifidobacterium lactis* : Protection de la barrière intestinale

Dans une étude, il a été montré que *Bifidobacterium lactis* avait la **capacité d'inhiber l'augmentation de perméabilité induite par la gliadine**. Elle a également **protégé les jonctions serrées** des cellules Caco-2 contre les effets de la gliadine. Ce probiotique démontre donc une capacité à protéger les cellules épithéliales contre les dommages causés par l'administration de gliadine et ceci grâce à un ensemble de peptidases permettant d'hydrolyser la gliadine en peptides inoffensifs.

B. lactis pourrait ainsi être un bon candidat de probiotique pour **protéger la muqueuse intestinale** contre les traces de gluten dans certains plats et accélérer le rétablissement de cette muqueuse après l'adoption d'un régime sans gluten. [180]

❖ *VSL#3* : Réduction de la perméabilité intestinale

Une étude a montré que la préparation *VSL#3* avait la **capacité de réduire la toxicité des farines à base de blé durant le processus de fermentation**. En effet, *VSL#3* a permis d'hydrolyser complètement les deux épitopes toxiques dérivés de la gliadine. [181]

De plus, lorsque la gliadine est traitée avec *VSL#3*, il y a une diminution de la libération de zonuline et de la réorganisation des filaments d'actines ce qui permet de réduire la perméabilité intestinale. [181]

¹ Cellules tumorales qui dans certaines conditions se différencient en cellules intestinales permettant de mimer une barrière épithéliale fonctionnelle

❖ Cas de l'élafine

Des chercheurs ont découvert le rôle d'une protéine humaine appelée élafine. Cette protéine est présente naturellement dans l'intestin mais se retrouve diminuée dans la maladie cœliaque. Les chercheurs ont montré que sa présence provoque une réduction de la toxicité digestive du gluten. Cette protéine serait capable d'empêcher certains éléments immunitaires de devenir actifs. Ceci bloquerait donc en partie les phénomènes inflammatoires impliqués dans la maladie cœliaque, et protégerait la barrière intestinale.

Les chercheurs ont mis au point un **OGM** (organisme génétiquement modifié) à partir d'une souche de bactérie inoffensive : le *Lactococcus lactis*. Ils lui ont fait produire de l'élafine permettant ainsi une production ciblée et localisée. L'administration de cette OGM chez la souris intolérante au gluten a permis d'observer une diminution de la réaction inflammatoire et une restauration des fonctions de la barrière intestinale. Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives dans le développement d'un traitement visant à protéger la muqueuse intestinale non seulement pour les personnes atteintes de maladie cœliaque mais également d'autres pathologies intestinales. L'INRA a déposé un brevet en mai 2013 sur cette stratégie thérapeutique prometteuse. L'étape suivante consistera à préciser le mécanisme de l'élafine dans la maladie cœliaque. [\[182\]](#)

II. Dermatoses inflammatoires et chroniques

Le psoriasis et l'eczéma constituent les dermatoses inflammatoires chroniques les plus fréquentes et concernent des millions de Français. Ces maladies de la peau détériorent la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. En effet, au-delà de leur aspect inesthétique, les démangeaisons et autres symptômes ont un impact négatif important au niveau physique, fonctionnel, psychologique et social. Nous allons voir comment venir en aide à ses patients grâce aux probiotiques, du fait que dans ces pathologies la dysbiose peut être un facteur favorisant.

II.1. Psoriasis

II.1.1. La maladie

II.1.1.1. Définition

Le psoriasis est une **maladie auto-inflammatoire cutanée**, de type immunologique, chronique, marquée par des poussées se traduisant par des plaques rouges et squameuses, entrecoupées de rémissions. Selon sa forme et son étendue, le psoriasis peut entraîner des douleurs articulaires et avoir des répercussions psychologiques et sociales. [\[183\]](#)

II.1.1.2. Physiopathologie

Le psoriasis est le résultat de l'interaction entre les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T. Ces trois types de cellule s'activent réciproquement pour induire et maintenir la maladie. Un véritable cercle vicieux s'installe. Les cytokines inflammatoires telles que le **TNF α** , l'**IL-17** et l'**IL-23** et produites par ces trois types cellulaires, sont au centre de la maladie. D'ailleurs, ces cytokines inflammatoires sont la cible de nombreux traitements immunologiques. [\[184\]](#)

II.1.1.3. Manifestation clinique

Le **psoriasis en plaques** est la forme clinique la plus fréquente (90%). Il s'agit de plaques arrondies, érythémato-squameuses bien limitées. Leur distribution est habituellement symétrique, située au niveau des faces d'extension des coudes et des genoux, le cuir chevelu, la région lombosacrée et l'ombilic. [\[184\]](#)

La cause précise du psoriasis reste toujours inconnue. Cependant, les cellules épidermiques se renouvellent de façon anormalement rapide due à une dysimmunité. Dans 30% des cas, il s'agirait d'une affection familiale, la génétique aurait donc un rôle à jouer dans l'apparition de la maladie. Il y a aussi les facteurs environnementaux comme le stress ou la consommation de tabac. [\[183\]](#)

II.1.2. Traitement classique

Le traitement du psoriasis est symptomatique et poursuivi sur une longue durée. Il est, le plus souvent, local par application sur la peau de pommades, crèmes ou lotions à base de dermocorticoïdes ou à base d'analogues de la vitamine D3 notamment. Un traitement complémentaire par voie générale est nécessaire dans les formes les plus graves.

Nous allons voir rapidement les principaux traitements utilisés pour traiter le psoriasis :

- Les **dermocorticoïdes** : ils constituent le traitement local de référence ;
- Les **analogues de la vitamine D** : ils mettent plus temps à être efficace que les dermocorticoïdes. Au long cours, ils sont bien supportés et représentent une alternative comme traitement d'entretien ;
- Le **méthotrexate** : Il a l'AMM dans les formes sévères de psoriasis résistant aux thérapies conventionnelles ;
- La **ciclosporine** : c'est un médicament immunosuppresseur, qui a une efficacité rapide, comparable au méthotrexate ;
- Les **Anti-TNF** : on peut citer certains anticorps monoclonaux (adalimumab, infliximab) ou récepteur soluble du TNF-alpha (étanercept) ;
- Les **inhibiteurs des IL** : ils ont l'AMM chez l'adulte dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère. Il y a brodalumab, ixékizumab, (inhibiteurs de l'IL-17), ustékinumab (inhibiteur des IL-12 et IL-23) ;
- **Léflunomide** : c'est un médicament immunosuppresseur, qui dispose d'une AMM chez l'adulte dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif. [\[188\]](#)

II.1.3. Le microbiote

Le psoriasis est difficilement infecté grâce à l'expression accrue de peptides antimicrobiens. Ce serait le microbiote cutané qui induirait l'expression de peptides antimicrobiens dans la peau. Le microbiote jouerait également un **rôle dans l'induction des réponses Th17**. Ce qui pose la question de l'impact d'une dysbiose dans la pathogenèse du psoriasis. De nombreuses études ont observé une augmentation des **β -protéobactéries** dans le microbiote des lésions psoriasiques de la peau. [\[185\]](#)

Dans une étude, il a été révélé la composition du microbiome intestinal des patients psoriasiques avec une étude prospective incluant un groupe de patients atteints de psoriasis en plaques, analysant leur microbiome intestinal et la relation entre la composition du microbiome et la translocation bactérienne. Le microbiome d'une cohorte de 52 patients psoriasiques a été obtenu par séquençage massif d'ARNr 16s.

L'étude du microbiome intestinal et de l'entérotype montre un **microbiome intestinal spécifique** pour le psoriasis qui diffère clairement de celui présent dans une population saine. De plus, les patients psoriasiques avaient tendance à subir une translocation bactérienne plus fréquente et un **statut inflammatoire plus élevé (71%)** que les patients avec d'autres entérotypes. Le microbiome psoriasique obtenu dans cette étude a été défini par une présence accrue de *Faecalibacterium* et une diminution de *Bacteroides*. Les genres *Akkermansia* et *Ruminococcus* ont montré des valeurs plus élevées chez les patients psoriasiques. Les espèces de *Faecalibacterium* ont été montrées à des niveaux d'environ 5% dans la population bactérienne intestinale. De plus, son augmentation dans microbiote intestinal a été associée à une régulation immunitaire. Des travaux antérieurs ont analysé le rôle de *Faecalibacterium prausnitzii* dans l'inflammation, avec une corrélation entre l'abondance de ce groupe et le syndrome du côlon irritable, la maladie cœliaque, et les maladies inflammatoires telle que la maladie Crohn.

Tous ces résultats suggèrent que la translocation bactérienne dans le psoriasis n'est pas induite par un groupe microbien spécifique mais par un déséquilibre microbien entre les différents groupes dans l'intestin. Cette translocation bactérienne va altérer le fonctionnement normal du colon, et donc va provoquer un état d'inflammation conduisant ensuite à d'autres translocation bactérienne, un cercle vicieux s'installe. Ainsi, d'après cette étude, la translocation de l'ADN bactérien stimule la réponse pro-inflammatoire, ce qui favoriserait l'inflammation de la peau et, par conséquent, ces patients peuvent nécessiter un traitement plus agressif.

II.1.4. Traitement par probiotiques

Un mélange de probiotiques à base *B. lactis*, *L. rhamnosus* et *B. longum* a été sélectionné dans un essai. Le stress oxydant a été associé au psoriasis or la souche *B. lactis* et *L. rhamnosus* ont montré des propriétés antioxydantes dans le modèle *Caenorhabditis elegans*. La souche *B. longum* a quant à elle un profil anti-inflammatoire et module le microbiote intestinal.

Dans cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 12 semaines, le but était de **déterminer l'efficacité et l'innocuité de ce mélange probiotique dans la réduction de la sévérité du psoriasis**. Ainsi, 90 adultes de 18 à 70 ans atteints de psoriasis en plaques ont été randomisés en groupes probiotiques vs placebo. A la fin des 12 semaines de suivi, **66,7%** des patients du groupe probiotique et **41,9%** du groupe placebo ont montré une réduction de la zone et de l'indice de gravité du psoriasis allant même jusqu'à **75%**. Une

différence cliniquement pertinente a été observée dans l'indice d'évaluation globale du médecin : **48,9%** dans le groupe probiotique ont obtenu un score de 0 ou 1, contre **30,2%** dans le groupe placebo. Les résultats du suivi 6 mois après la fin de l'étude ont montré un **risque moindre de rechute après la prise du mélange probiotique**. L'analyse du microbiote intestinal a confirmé l'efficacité du probiotique dans la modulation de la composition du microbiote. [\[189\]](#)

D'autres études complémentaires sont indispensables pour affirmer l'efficacité des probiotiques dans le psoriasis.

II.2. Dermatite atopique

II.2.1. La maladie

II.2.1.1. Définition

La dermatite atopique (DA) est une **maladie chronique inflammatoire** de la peau. Elle se développe préférentiellement chez le nourrisson et l'enfant, mais peut persister ou apparaître parfois chez l'adolescent et l'adulte. Elle est caractérisée par une sécheresse cutanée associée à des lésions de type eczéma évoluant par poussées. [\[190\]](#)

II.2.1.2. Physiopathologie

D'un point de vue physiopathologique, son développement fait intervenir trois composantes :

- ❖ La **prédisposition génétique** : les enfants de parents allergiques ont plus de risque d'avoir une dermatite atopique. La sécheresse cutanée est liée à un **déficit en filaggrine**, il s'agit d'une protéine qui participe à l'hydratation et à la cohésion de l'épiderme. A cause de cette désorganisation, l'épiderme n'assure plus sa fonction de protection contre les allergènes ;
- ❖ Le **mécanisme immunologique** : en effet, une réponse immunitaire excessive en présence d'un allergène est observée, avec surproduction d'IgE ;
- ❖ Les **facteurs environnementaux** : le stress et les sources d'irritation sont associés aux poussées inflammatoires. [\[191\]](#)

II.2.1.3. Manifestation clinique

La DA se traduit par des lésions érythémateuses, œdémateuses et squameuses. Elle est toujours associée à un prurit important et une xérose. Les localisations lésionnelles évoluent en fonction de l'âge. On les observe majoritairement au niveau des plis de flexion chez l'adulte (coude, poignet, genou). Elles apparaissent sur le visage et les parties du corps convexes chez l'enfant (joues, front, menton, ventre). [\[191\]](#)

La sévérité de la dermatite peut être évaluée avec des échelles d'évaluation telles que le **SCORAD** (Scoring of Atopic Dermatitis). [\[191\]](#)

II.2.1.4. Traitement classique

La stratégie thérapeutique comprend un traitement aigu et un traitement de fond.

Les poussées inflammatoires sont prises en charge localement par les **dermocorticoïdes** et, dans certains cas, du **tacrolimus** en application topique. En cas d'échec de ces traitements, la photothérapie ou un traitement par ciclosporine peuvent être envisagés. Les antihistaminiques H1 sont utilisés pour soulager les démangeaisons. En cas de surinfection, un antiseptique local et des antibiotiques sont nécessaires. [\[191\]](#)

Un traitement de fond est important pour limiter les crises et les espacer dans le temps. Il repose principalement sur l'**application quotidienne d'émollients**, afin de compenser la xérose. [\[191\]](#)

II.2.2. Le microbiote

II.2.2.1. Cutanée

La dysbiose cutanée se caractérise par une **réduction de la diversité microbienne** qui a pour conséquence une colonisation de la peau par *Staphylococcus aureus*. Ce dernier est un facteur pathogène lors des poussées inflammatoires de la dermatite atopique.

L'origine de cette dysbiose est multifactorielle :

- Une **barrière épidermique défectueuse** diminue la protection et permet une colonisation accrue par *Staphylococcus aureus* ;
- Une **réponse immunitaire biaisée vers Th2** diminue la production de peptides antimicrobiens, provoquant une moins bonne défense contre *Staphylococcus aureus* ;
- Un **microbiome déficient** acquis tôt au cours de la vie engendre une protection diminuée contre les bactéries pathogènes (par exemple : pendant l'accouchement par césarienne). [\[185\]](#)

La dysbiose cutanée a des implications cliniques importantes. Il faut garder à l'esprit qu'une réduction de la flore microbienne cutanée provoque une augmentation du risque d'infections et des poussées inflammatoires. [\[185\]](#)

Les **traitements antibiotiques** ciblant *Staphylococcus aureus* peuvent temporairement améliorer la maladie pendant les poussées. Cependant, les antiseptiques et antibiotiques topiques ne devraient pas être utilisés pendant les périodes de rémission en tant que mesure préventive puisqu'ils perturbent le microbiome et augmentent le risque d'infections et de poussées sur le long terme. En revanche, les émoullients devraient être utilisés puisqu'il a été démontré qu'ils permettent de réduire la présence de *Staphylococcus aureus* en améliorant la déficience de la barrière cutanée sans pour autant affecter le microbiote. [\[185\]](#)

II.2.2.2. Intestinal

La raison de la relation entre microbiote et DA a été longtemps un mystère. Récemment plusieurs études ont mis en lumière ce lien.

Pour ce faire, une flore intestinale déséquilibrée a été transférée à des souris dont le microbiote est équilibré. Ce microbiote déséquilibré provenait de souris dépourvues du gène MAVS. Ce dernier est responsable de la détection des virus par le système immunitaire. Les résultats observés étaient que les rongeurs sains ont eux aussi développé une réaction allergique cutanée. Ainsi, la transplantation fécale a révélé que le microbiote dysbiotique des souris MAVS - / - conférait un phénotype proallergique transmissible aux souris de type sauvage. De plus, cette altération du microbiote génère une augmentation de la perméabilité intestinale. Ce qui a pour conséquence une délocalisation de certaines bactéries intestinales vers la rate et les ganglions et ainsi une augmentation de la sévérité de la réaction allergique cutanée. [\[186\]](#)

Une équipe sud-coréenne a exploré le rôle du microbiote intestinal dans la DA chez 129 bébés âgés de six mois, dont 63 atteints, en fonction du **type de lait consommé** (maternel ou mixte). L'analyse de la composition bactérienne par séquençage de l'ARN 16S n'a pas permis de trouver de différence significative entre nourrissons sains et atopiques (seul le mode d'alimentation permettait de stratifier les nourrissons atopiques). En revanche, l'approche métagénomique fonctionnelle a révélé que les gènes associés à l'immunité étaient moins abondants et différents selon le mode d'alimentation chez les bébés atopiques. Chez les enfants atteints ayant reçu une alimentation mixte, ces différences étaient associées à une diminution de bactéries dégradant les mucines, telles que *Akkermansia muciniphila* ou *Ruminococcus gnavus*, lesquelles permettraient de fournir des nutriments aux bactéries colonisatrices lors de la mise en place du microbiote. De plus, les quantités de cellules bactériennes dans les fèces étaient plus faibles chez les nourrissons atteints de DA que chez les nourrissons témoins. Chez les nourrissons DA, une **diminution de ces bactéries** conduirait à un retard dans la colonisation bactérienne et une **altération de la maturation du système immunitaire**. [187]

Nous allons voir maintenant si les probiotiques ont une utilité dans la prévention et le traitement de la DA.

II.2.3. Traitement par probiotiques

II.2.3.1. Probiotiques cutanés

Peu d'études ont évalué les probiotiques cutanés pour traiter la DA. Une seule étude a été menée, sur une cohorte de 25 patients souffrant de DA, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec une crème contenant un lysat à 5% de *Vitreoscilla filiformis*. Les résultats obtenus sont positifs. En effet, comparé au placebo, le lysat de *V. filiformis* a significativement **diminué les taux de SCORAD** et de **prurit**. De plus, la crème a également diminué la perte de sommeil du jour 0 au jour 29. Une évaluation qualitative et quantitative de la colonisation microbienne cutanée a révélé que le lysat de *V. filiformis* réduisait la colonisation cutanée de *Staphylococcus aureus*. La barrière cutanée s'est également améliorée de manière significative avec la crème seule.

Le lysat de *V. filiformis* a donc considérablement amélioré la DA. Cela peut être dû en partie à la **réduction de *Staphylococcus aureus***, mais aussi à un **effet immunomodulateur direct** sur les réponses immunitaires associées à la peau. [192]

II.2.3.2. Probiotiques intestinaux

II.2.3.2.1.1. Prévention primaire de la DA chez les nourrissons par les probiotiques

Une étude a montré que la supplémentation en probiotiques en début de vie peut être efficace pour prévenir l'eczéma chez les nourrissons à haut risque. Il s'agissait d'un essai en double aveugle, contrôlé par placebo, portant sur 241 paires mère-enfant. Les mères souffrant de maladies allergiques et de sensibilisation atopique ont été assignées au hasard, et trois groupes ont été distingués. Le groupe 1 a reçu du *Lactobacillus rhamnosus* avec du *Bifidobacterium longum*. Le groupe 2 du *L. paracasei* avec du *B. longum*, et enfin le groupe 3 a reçu un placebo. Ces groupes ont reçu ces probiotiques à partir de 2 mois avant l'accouchement et pendant les 2 premiers mois de l'allaitement. Les nourrissons ont été suivis jusqu'à l'âge de 24 mois. Des tests de piqûre cutanée ont été effectués à l'âge de 6, 12 et 24 mois. Au total, 205 nourrissons sur les 241 initialement ont terminé le suivi et ont été inclus dans les analyses. Les résultats ont montré que le **risque de développer un eczéma au cours des 24 premiers mois de la vie** était **significativement réduit chez les nourrissons du groupe 1 et du groupe 2**. En revanche, les probiotiques n'ont eu aucun effet sur le risque de sensibilisation atopique chez les nourrissons. Pour conclure, d'après cette étude, l'administration de probiotiques spécifiques administrés à la mère enceinte et allaitante, serait **sûr et efficace pour réduire le risque d'eczéma** chez les nourrissons dont la mère allergique est positive au test cutané. [193]

Une autre étude a examiné si **seul le traitement prénatal en probiotique** pouvait influencer le risque d'eczéma pendant la petite enfance. Ils ont choisi d'utiliser seulement une souche, soit le *Lactobacillus rhamnosus* GG. Pour cela, ils ont recruté 250 femmes enceintes portant des nourrissons à haut risque de maladie allergique. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé de supplémentation en LGG ($1,8 \times 10^{10}$ UFC / jour) de 36 semaines de gestation jusqu'à l'accouchement. Les nourrissons ont été évalués au cours de leur première année pour l'eczéma ou la sensibilisation allergique. Dans cette étude, les résultats illustrent qu'un traitement probiotique prénatal ne réduit pas le risque d'eczéma. De plus, aucun changement dans les marqueurs immunitaires du sang de cordon n'a été observé. Cependant, une diminution des taux de CD14 et d'IgA solubles dans le lait maternel et donc, une immunomodulation, a été notée. Cette autre étude montre donc que le traitement prénatal avec *Lactobacillus rhamnosus* GG n'est **pas suffisant pour prévenir l'eczéma chez le nourrisson**. Ainsi pour prévenir l'eczéma, un traitement probiotique post-natal semble nécessaire. Toutefois pour confirmer cette hypothèse, des études complémentaires sont nécessaires avec d'autres souches probiotiques que le LGG. [194]

Une étude différente encore a suggéré que certains probiotiques **administrés aux mères et aux enfants à risque d'atopie réduisent l'incidence de la dermatite atopique à l'âge de 2 ans**. Dans cette étude il a été administré des probiotiques cette fois-ci à des **femmes enceintes dans une population non sélectionnée**. Dans cet essai randomisé, en double aveugle, avec enfants d'une population maternelle non sélectionnée, les femmes ont reçu du lait probiotique ou un placebo pendant 36 semaines de gestation jusqu'à 3 mois postnatals pendant l'allaitement. Le **lait probiotique** contenait *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. acidophus*, et *Bifidobacterium animalis subsp. lactis*. Les enfants atteints d'une éruption cutanée avec démangeaisons pendant plus de 4 semaines ont été évalués pour la DA. À 2 ans, tous les enfants ont été évalués pour la sensibilisation atopique, la DA, l'asthme et la rhinoconjonctivite allergique. Les résultats ont révélé que les probiotiques administrés aux mères non sélectionnées ont réduit l'**incidence cumulative de la DA**, mais n'ont eu aucun effet sur la sensibilisation atopique. [195]

II.2.3.2.1.2. Prise en charge des poussées d'eczéma atopique par les probiotiques

Les études n'ont **pas démontré un véritable avantage** du bienfait des cures de probiotiques dans la DA une fois qu'elle a été diagnostiquée. Dans aucune des études il a été observé, une amélioration du SCORAD ou de la qualité de vie. Les preuves actuelles sont plus convaincantes et encourageantes pour l'efficacité des probiotiques dans la **prévention** que le traitement de la DA. [196]

Toutefois, conseiller la prise d'un probiotique, associé à un prébiotique pour augmenter significativement les bénéfices du traitement, chez l'enfant ou l'adulte semble opportun pour **diminuer la sévérité des poussées d'eczéma**.

III. Autres maladies inflammatoires et chroniques

III.1. La polyarthrite rhumatoïde

III.1.1. La maladie

III.1.1.1. Définition

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une **maladie articulaire inflammatoire et chronique**. Elle se manifeste par des poussées de durée variable et des périodes d'accalmie. C'est une maladie auto-immune caractérisée par la fabrication d'auto-anticorps dirigés contre la membrane synoviale des articulations. [197]

III.1.1.2. Physiopathologie

Le siège inflammatoire de la PR est la membrane synoviale. Une surproduction de liquide synovial au niveau de l'articulation est observée. Ce phénomène génère son gonflement et une douleur, ayant pour origine une multiplication anormale des cellules et entraîne un épaissement de la membrane synoviale. [198]

La PR est liée à des **anomalies de l'immunité à médiation cellulaire**, avec activation des lymphocytes T. Plusieurs phases caractérisent l'évolution de la synovite rhumatoïde :

- Phase d'initiation : Réponse inflammatoire non spécifique, avec accumulation locale de macrophages qui produisent des cytokines pro-inflammatoires ;
- Phase de recrutement et d'inflammation : L'initiation de l'inflammation se fait par les macrophages. Ensuite ces derniers contribuent au recrutement non spécifique des ly T et des polynucléaires sanguins. Ce recrutement s'exerce par l'action de leur cytokines à activité chimiotactique et à l'augmentation de l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales par les $TNF\alpha$;
- Phase de réparation : Elle est responsable de la fibrose articulaire, elle fait participer des facteurs de croissance. [198]

III.1.1.3. Manifestation clinique

En premier lieu les petites articulations des mains et des pieds sont touchées, les douleurs articulaires et les gonflements articulaires se font rapidement ressentir. La localisation préférentielle des manifestations cliniques sont les poignets, les chevilles, mais aussi les épaules, les coudes, les hanches et les genoux. [199]

Les douleurs articulaires occasionnent des réveils en fin de nuit et une sensation de blocage des articulations le matin au lever, pouvant durer pendant plusieurs heures. Les douleurs et les gonflements articulaires survenant au début de la maladie sont totalement réversibles grâce à un traitement précoce et incisif. Après plusieurs mois ou années d'évolution, des **déformations articulaires irréversibles** peuvent s'installer. Les déformations articulaires et la perte fonctionnelle qui en résulte sont le plus souvent prévenues par les traitements. [199]

III.1.1.4. Traitement classique

Le traitement de la polyarthrite rhumatoïde repose sur la prescription de médicaments. On distingue deux types de traitements médicamenteux contre la polyarthrite rhumatoïde :

- Les traitements de crise
 - **Antalgiques**
 - **Anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS)** : ils traitent la douleur et la raideur matinale.
 - **Corticoïdes** si nécessaire, en association avec le traitement de fond.
- Les traitements de fond
 - **Méthotrexate** : immunosuppresseur utilisé fréquemment en première intention
 - **Anticorps monoclonal anti TNF**
 - **Inhibiteur enzymatique des Janus kinases** : Tofacitinib pris par voie orale en association avec le méthotrexate [\[200,201\]](#)

III.1.2. Microbiote

III.1.2.1. Intestinal

Dés 1993, une équipe suédoise a mis en évidence une **fréquence élevée de prolifération bactérienne** chez les patients atteints de PR, associée à une activité élevée de la maladie et observée chez les patients souffrant d'hypochlorhydrie ou d'achlorhydrie. [\[202\]](#)

Par la suite, une étude a été menée pour observer la nature de la dysbiose retrouvée dans la PR. Dans ce but un séquençage 16S a été effectué sur 114 échantillons de selles de patients atteints de PR et de témoins. La présence de *Prevotella copri* a été identifiée comme étant fortement corrélée à la maladie chez les nouveaux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde non traitée (NORA). L'augmentation de l'abondance de *Prevotella copri* était corrélée à une réduction des *Bacteroides* et à une perte de bactéries censément bénéfiques chez les sujets NORA. Ce travail identifie un rôle présumé de *P. copri* dans la pathogenèse de la PR. [\[203\]](#)

Plus tard, encore une autre étude est venue prouver que *P. copri* joue un rôle immunopertinent dans la pathogenèse de la PR. En effet, dans cette étude il a été observé que des patients atteints de PR avaient une réactivité immunitaire IgG ou IgA avec *P. copri*, qui semblerait être spécifique de cette maladie. [\[204\]](#)

III.1.2.2. Buccale

Le microbiote de la bouche est également impliqué dans la PR. L'**association entre la PR et la parodontite** est actuellement bien établie et fait intervenir des mécanismes physiopathologiques communs. La bactérie impliquée dans cette inflammation est le *Porphyromonas gingivalis*. Dans une étude, les **anticorps dirigés contre *P. gingivalis*** sont **plus fréquents chez les sujets atteints de PR** que les témoins, bien que inférieurs à ceux atteints de parodontite. Cette étude suppose également que l'infection par cet organisme joue un rôle dans la survenue et la progression de la PR. [205]

Plus récemment, une étude menée chez la souris a montré que *P. gingivalis* administré par voie orale modifiait le microbiome intestinal avec une élévation concomitante d'endotoxine sérique et de marqueurs inflammatoires. De plus, une altération de la fonction de la barrière intestinale était observée. Il faut toutefois noter que cette administration a participé à l'aggravation de l'inflammation articulaire dans le modèle animal. [206]

Porphyromonas gingivalis est donc impliqué dans l'étiologie de la PR, principalement en raison de l'expression de la peptidyl arginine déiminase (PAD) qui génère des auto-antigènes liés à la PR. Cependant, le rôle précis de *P. gingivalis* dans la PR reste encore à être étudié et déterminé. [206]

III.1.2.3. Résumé des hypothèses pathogéniques impliquant la dysbiose dans la PR

Comme illustré à la figure 34, la génétique associée à un environnement délétère peuvent générer une dysbiose comme nous avons vu avec la prédominance de *Prevotella copri*. Cette dysbiose entraîne une dysfonction et une altération de la muqueuse, ainsi qu'une inflammation locale, stimulant une réponse Th17 au détriment d'une réponse Treg. La perte de la tolérance qui en résulte aboutirait à une réponse immune adaptative à l'origine de la PR.

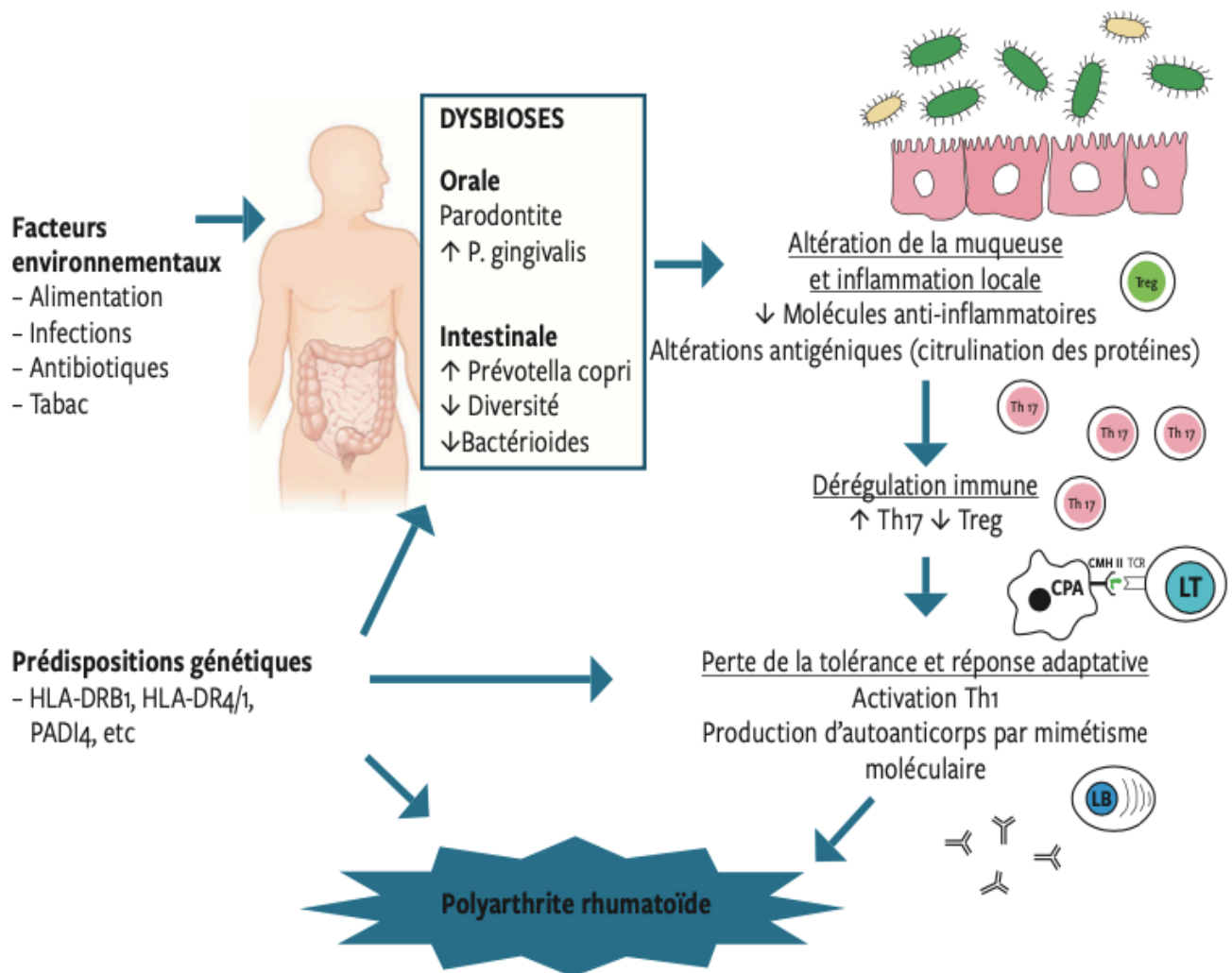


Figure 34 : Résumé des hypothèses pathogéniques impliquant la dysbiose dans la PR [207]

III.1.3. Traitement par probiotiques

Plusieurs essais cliniques ont été effectués avec des patients souffrant de PR dans le but d'observer les effets de probiotiques sur les scores d'activité de la maladie et les marqueurs de l'inflammation.

III.1.3.1. Supplémentation en *Lactobacillus casei*

Une étude randomisée contrôlée en double aveugle a montré les effets de la supplémentation en *Lactobacillus casei* sur les symptômes et biomarqueurs inflammatoires de la PR.

Cette étude a été effectuée sur 46 patientes de 20 à 80 ans, souffrant de PR. Elles ont été randomisées pour recevoir soit un placebo soit 10^8 UFC / jour de la souche *L. casei*, pendant 8 semaines. Les résultats ont été satisfaisants. En effet, la supplémentation en *L. casei* a **diminué les taux sériques de protéine C réactive** à haute sensibilité et le **nombre d'articulations sensibles et enflées**. À la fin de l'étude, une différence significative a été observée entre les deux groupes, les taux de certaines cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-12) ont été diminués alors que les IL-10 ont été augmenté par la supplémentation en probiotique.

Ainsi, d'après cette étude, la supplémentation probiotique de *Lactobacillus casei* peut être un traitement d'appoint approprié pour les patients atteints de PR. En effet, le probiotique **aiderait à soulager les symptômes** et à **améliorer le taux des cytokines inflammatoires**. [208]

III.1.3.2. Supplémentation en *Lactobacillus casei*, *B. bifidum*, *L. acidophilus*

Un autre essai randomisé en double aveugle réalisé sur 60 patients atteints de PR âgés de 25 à 70 ans s'est montré prometteur. En effet, il a été observé une **amélioration significative des scores d'activité de la maladie** après 8 semaines de traitement consistant en une association de trois souches : *L. acidophilus* (2×10^9 UFC/g), *L. casei* (2×10^9 UFC/g) et *B. bifidum* (2×10^9 UFC/g) en comparaison à un placebo. Dans cette étude, il a été constaté une **diminution des concentrations sériques en protéine C réactive**. [209]

Les résultats de cet essai semble montrer que **les probiotiques permettent de diminuer l'inflammation** chez les patients atteints de PR. Ils pourraient être utilisés pour **améliorer la rémission dans les formes légères** de PR. Toutefois des études supplémentaires et sur des échantillons plus grands d'individus sont nécessaires pour confirmer les premiers résultats actuels afin de mettre en place un traitement prometteur pour les patients atteints de PR. [209]

III.2. Sclérose en plaques

III.2.1. La maladie

III.2.1.1. Définition

La sclérose en plaques (SEP) est une **maladie inflammatoire et auto-immune** de l'adulte jeune touchant le **système nerveux central** (SNC). Des facteurs génétiques associés à des facteurs environnementaux prédisposent à la maladie. Son évolution se manifeste le plus souvent par des poussées et est source de handicap à long terme. [211]

III.2.1.2. Physiopathologie

Dans la SEP, la myéline contenue dans la fibre nerveuse, est cible d'un processus pathologique. Les plaques de démyélinisation sont réparties au sein de toutes les zones myélinisées du SNC, on observe donc une diversité des signes cliniques. Elles peuvent évoluer vers la sclérose ou régresser grâce à une remyélinisation. [212]

La physiopathologie précise de la SEP demeure inconnue. Elle fait intervenir un **mécanisme immunopathologique** au sein du SNC **ciblant des antigènes de la myéline**. C'est pendant l'enfance, que certains clones lymphocytaires semblent pouvoir se « préarmer » pour attaquer plus tard la myéline du SNC. Puis c'est à l'âge adulte, que ces clones lymphocytaires sont activés dans le sang circulant, et vont entrer dans le SNC via la barrière hémato-encéphalique. La réaction immunitaire s'effectue pour aboutir à une dégradation de la myéline. [212]

III.2.1.3. Manifestation clinique

Les premiers signes clinique de la SEP sont variables, les plus fréquents sont les troubles moteurs. Les symptômes sont souvent intenses, et contrastent avec la discrétion des signes constatés à l'examen clinique. Le **signe de Lhermitte** se traduit par des sensations de décharges électriques le long de la colonne vertébrale, qui apparaissent à la flexion de la tête. [212]

La baisse de la vision est le plus souvent unilatérale et douloureuse. Il s'agit, dans la majeure partie des cas d'une neuropathie optique à fond d'œil normal. La baisse de la vision débute progressivement par un flou visuel qui s'aggrave en quelques heures ou quelques jours, évoluant rarement vers la cécité. Certains symptômes plus généraux sont constatés dès le début de la maladie : difficultés de concentration et de l'attention, troubles de la mémoire, syndrome anxio-dépressifs, fatigue. [212]

III.2.1.4. Traitement classique

Malheureusement, à l'heure actuelle les traitements classiques ne permettent toujours pas de guérir la SEP. Toutefois, ces derniers préviennent de mieux en mieux la récurrence des poussées ainsi que la survenue d'un handicap définitif.

On distingue [\[211,212\]](#) :

- Le traitement des symptômes ;
- Le traitement de la poussée : on utilise les **corticoïdes**. Ils permettent de réduire la durée de la poussée et de récupérer plus rapidement. Toutefois, ils ne préviennent pas la survenue d'une nouvelle poussée ;
- Le traitement de fond avec deux classes thérapeutiques :
 - Les **immuno-modulateurs** : Ils sont indiqués dans la SEP avec poussées. Deux classes sont actuellement disponibles : les **interférons** et l'**acétate de glatiramère** ;
 - Les **immuno-suppresseurs** : Ils sont destinés aux formes agressives.

III.2.2. Microbiote

Le rôle du microbiote intestinal dans l'émergence de la sclérose en plaque se confirme. Plusieurs études ont permis de découvrir une **dysbiose** dans le microbiote intestinal d'individus atteints de SEP en comparaison à des individus sains. Nous allons voir ces différentes études.

Une étude a observé le microbiote intestinal altéré de la SEP chez 31 patients à celui de 36 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe. Des profils de phylotype des populations microbiennes intestinales ont été générés à l'aide du séquençage du gène de l'ARN ribosomal 16S. Les analyses détaillées du microbiome fécal ont révélé que les patients atteints de SEP avaient un profil de communauté microbienne distinct par rapport aux témoins sains. Ils ont observé une **augmentation de l'abondance des genres *Pseudomonas*, *Mycoplana*, *Haemophilus*, *Blautia* et *Dorea*** chez les patients atteints de SEP, tandis que le groupe témoin a montré une abondance accrue des genres *Parabacteroides*, *Adlercreutzia* et *Prevotella*. Ainsi, cette étude est cohérente avec l'hypothèse stipulant que les patients atteints de SEP ont une dysbiose intestinale microbienne. [\[213\]](#)

De plus, une étude japonaise confirme également cette hypothèse. Pour déterminer si le microbiote intestinal chez les patients atteints de SEP est altéré, ils ont comparé le microbiote intestinal de 20 patients japonais avec une SEP avec celui de 40 sujets japonais sains et 18 autres sujets sains supplémentaires. L'analyse du gène bactérien de l'ARN ribosomal 16S a fourni la preuve d'une dysbiose modérée dans la structure du microbiote intestinal chez les patients atteints de SEP. De plus, ils ont trouvé 21 espèces présentant des différences significatives d'abondance relative. Ces taxons comprenaient principalement des espèces clostridiennes appartenant aux grappes de *Clostridia* des *Bacteroidetes*. L'analyse de l'arbre phylogénétique a révélé qu'aucune des **espèces clostridiales, significativement réduites** dans le microbiote intestinal des patients atteints de SEP, ne chevauchait avec d'autres espèces clostridiennes sporulées capables d'induire des lymphocytes T régulateurs coliques (Treg), qui empêchant l'auto-immunité et les allergies. Cela suggère que de nombreuses espèces clostridiennes associées à la SEP pourraient être distinctes de celles largement associées aux conditions auto-immunes. [\[214\]](#)

Pour résumer, les individus atteints de SEP présentent un **microbiote appauvri**, notamment en *Bacteroides*, *Prevotella*, *Lactobacillus* et *Clostridium*. Or des espèces de ces taxons produisent des molécules aux **propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires**. A l'inverse, des **micro-organismes producteurs de composés pro-inflammatoires** sont **présents en plus grand nombre** chez ces individus. La correction de la dysbiose et du microbiote intestinal altéré pourrait mériter d'être considérée comme une stratégie potentielle pour la prévention et le traitement de la SEP, comme nous allons le voir ci-après. [\[215\]](#)

III.2.3. Traitement par probiotiques

Précédemment nous avons remarqué dans les autres pathologies auto-immunes et inflammatoires, que le fait d'agir sur le microbiote intestinal pouvait avoir des répercussions positive sur la SEP. De plus, certaines souches probiotiques pourraient avoir des propriétés immunomodulatrices. Ainsi les traitements actuels combinés à des stratégies qui modulent le microbiote commensal constitueraient une approche immunothérapeutique plus large et amélioreraient les résultats cliniques pour les patients atteints de SEP. Il n'existe pas de probiotiques particulièrement conçus pour la SEP, et il y a encore eu peu de recherche sur ce sujet. Analysons cependant quelques candidats prometteurs :

❖ *Lactobacillus, Bifidobacterium et Streptococcus* : Des résultats prometteurs

Une étude a observé les effets des probiotiques suivant : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus*, en prise deux fois par jour et pendant deux mois. Cette étude a été faite sur un échantillon de 9 patients atteints de SEP et de 13 témoins.

L'administration de probiotiques a augmenté l'abondance de plusieurs taxons connus pour être réduit dans la SEP, comme le *Lactobacillus* et a diminué l'abondance des taxons précédemment associés à la dysbiose dans la SEP. Au niveau immunitaire, l'administration de probiotiques a induit une réponse immunitaire périphérique **anti-inflammatoire** caractérisée par une diminution de la fréquence des monocytes inflammatoires, une diminution de l'intensité moyenne de fluorescence (MFI) du CD80 sur les monocytes classiques ainsi qu'une diminution du HLA-DR MFI sur les cellules dendritiques. L'administration de probiotiques a également été associée à une **diminution de l'expression de la SEP**. [216]

❖ *Lactobacillus plantarum et Bifidobacterium animalis* : Une bonne efficacité

Une étude a révélé les mécanismes moléculaires et cellulaires à l'effet de *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium animalis*, sur l'**atténuation de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale** (EAE), sur 6 femelles de souris. Elles ont reçu un mélange de ces deux souches par voie orale pendant 22 jours, débutant simultanément avec l'induction de l'EAE. Les paramètres cliniques ont été enregistrés quotidiennement.

Les résultats ont montré que le traitement avec un mélange des deux souches entraînait un **retard plus significatif dans le temps d'apparition de la maladie** et un bon score clinique par rapport au moment où les souches étaient utilisées seules. Les caractéristiques pathologiques de la maladie, telles que l'infiltration des mononucléaires dans le SNC, ont également été inhibées de manière plus significative. Les résultats ont également révélé que le traitement avec une combinaison des deux souches augmentait la population de lymphocytes T exprimant CD4 +, CD25 +, Foxp3 +, dans les ganglions lymphatiques et la rate. De plus, les **cytokines associées à la maladie ont été considérablement inhibées**, tandis que les **cytokines anti-inflammatoires ont été augmentée**. De plus, *L. plantarum* A7 et *B. animalis* ont amélioré la condition EAE en favorisant la différenciation Th2 et Treg dans le cerveau et la rate et ont également inhibé la différenciation des cellules Th1 et Th17. [217]

❖ *L. Acidophilus, L. Casei, B. bifidum et L. fermentum*

Un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo a été mené auprès de 60 patients atteints de SEP. Cet essai a été élaboré pour évaluer les effets de l'apport de probiotiques contenant du *L. acidophilus*, *L.casei*, *B. bifidum* et du *L. fermentum* sur le handicap, la santé mentale et l'état métabolique chez les sujets atteints de SEP. Le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) et les paramètres de santé mentale ont été enregistrés au départ et 12 semaines après l'intervention.

Les résultats ont montré que par rapport au placebo, l'apport de probiotiques a amélioré l'EDSS, diminué la dépression, et amélioré l'échelle d'anxiété et du stress dépressif. De plus, la protéine C-réactive dans le groupe probiotique était significativement différente. La consommation de probiotiques a également significativement diminué l'insuline sérique, le rapport cholestérol total / HDL et augmenté significative la sensibilité à l'insuline et les niveaux de HDL-cholestérol par rapport au placebo.

Cette étude a donc démontré que l'administration de probiotiques pendant 12 semaines chez les sujets atteints de SEP avait des **effets favorables sur l'EDSS**, les **paramètres de santé mentale**, les **facteurs inflammatoires**, les **marqueurs de la résistance à l'insuline**, les **taux de HDL**, et de **cholestérol total / HDL**. [\[218\]](#)

En résumé, davantage d'études sont nécessaires, toutefois les probiotiques montrent un potentiel encourageant pour le traitement de la SEP.

III.3. Lupus érythémateux disséminé

III.3.1. La maladie

III.3.1.1. Définition

Le lupus érythémateux disséminé (LED), également appelé lupus érythémateux systémique ou lupus systémique, est une **maladie chronique auto-immune et inflammatoire** dite systémique car elle atteint plusieurs organes. Le terme de lupus évoque un symptôme caractéristique de cette affection : une éruption cutanée sur le visage, en forme de masque appelé loup (du latin lupus).

On estime que **5 millions** de personnes à travers le monde ont une forme de lupus. Il touche surtout les femmes en âge de procréer (15-44 ans). Toutefois, les hommes, les enfants, les adolescents peuvent également développer un lupus. [\[219,220\]](#)

III.3.1.2. Physiopathologie

Le LED est une maladie d'**origine immunologique** dont les causes précises restent inconnues. La survenue d'un LED résulte d'un terrain génétique favorisant et de l'exposition à un environnement particulier. Il est caractérisé par la **production d'anticorps anti-nucléaires** (ANA) dirigés en particulier contre l'ADN natif. Les auto-anticorps antinucléaires sont présents chez pratiquement tous les patients. L'apoptose semble être la source principale des auto-antigènes. Le **système immunitaire inné et adaptatif** sont tous les deux impliqués. En effet, les interactions entre auto-antigènes, cellules dendritiques, lymphocytes B et lymphocytes T aboutissent à la production d'anticorps et de lymphocytes T délétères pour l'organisme. Diverses boucles d'amplification entretiennent ensuite la réaction auto-immune. [\[221\]](#)

III.3.1.3. Manifestation clinique

Le fait que le LED puisse affecter plusieurs organes différents, un large éventail de symptômes est possible. Les symptômes varient beaucoup d'une personne à l'autre, et changent au cours de l'évolution de la maladie.

Le LED est caractérisée par une évolution prolongée pendant plusieurs années, marquée par des poussées et des périodes d'accalmies (rémissions). Les périodes de rémission peuvent durer des semaines, des mois, et même des années. Des rémissions définitives surviennent parfois. Il est cependant impossible de prédire l'évolution de la maladie chez un individu donné. [\[222\]](#)

Comme nous l'avons dit, le LED est maladie systémique, et il peut y avoir les manifestations suivantes : articulaires, cutanées, pulmonaires, vasculaire, rénales, hématologiques, neurologiques et digestives.

Les symptômes les plus communs du lupus sont les suivants : fatigue intense, maux de tête, articulations gonflées ou douloureuses, fièvre, anémie, gonflement dans les pieds, les jambes, les mains ; éruption cutanée sur les joues et le nez en forme de papillon, sensibilité à la lumière, chute des cheveux... [\[223\]](#)

III.3.1.4. Traitement classique

Même si à l'heure actuelle, on ne guérit pas définitivement d'un LED, les traitements existants prennent en charge les poussées et les complications, et préviennent leur apparition.

Les traitements classiques reposent sur les classes de médicaments suivantes [\[224\]](#) :

- Les **AINS** ;
- Les **antipaludéens de synthèse** : Hydroxychloroquine ou chloroquine ;
- Les **corticoïdes** ;
- Les **immunosuppresseurs** : méthotrexate, azathioprine ;
- Les **anticorps monoclonaux**.

III.3.2. Le microbiote

Ces dernières années, plusieurs études ont observé une **dysbiose** dans le LED prouvant une fois de plus le rôle majeur du microbiote dans les maladies inflammatoire et chroniques.

Un premier rapport sorti en 2014, a décrit une dysbiose intestinale associée au LED. Il était observé un rapport *Firmicutes* / *Bacteroidetes* significativement plus faible chez un groupe de 20 patients en rémission que chez les sujets sains. [\[225\]](#)

La dernière étude, parue en 2019, met clairement en lumière le rôle des déséquilibres bactériens de l'intestin dans le LED. L'étude a inclus 61 patientes, toutes atteintes de LED, mais différentes par la localisation, l'activité de la maladie, le profil immunitaire et l'ethnie. Le microbiote fécal de ces patientes a été analysé, à la recherche d'un **pathobionte** qui pourrait être impliqué dans une relation particulière avec l'immunité de l'hôte. Il a été comparé avec le microbiote de 17 femmes non atteintes de lupus.

Les résultats sont particulièrement intéressants, puisqu'il apparaît que le microbiote intestinal des patientes atteintes de lupus présente une dysbiose dont le profil varie en parallèle avec l'activité de la maladie. Comparé à celui des témoins, le microbiote des patientes atteintes de lupus est **moins riche en termes de diversité des espèces**, et cela est d'autant plus prononcé que l'indice de sévérité de la maladie est élevé. Les *Ruminococcus gnavus* notamment, bactéries commensales généralement peu abondantes du microbiote, sont **5 fois plus représentées** dans le microbiote des patientes atteintes de lupus que dans celui des sujets témoins. Leur abondance est plus grande au moment des poussées et plus particulièrement chez les malades atteintes de néphropathie lupique. Ces résultats suggèrent un nouveau paradigme dans lequel des souches spécifiques d'un commensal intestinal pourraient contribuer à la pathogenèse immunitaire de la néphrite lupique. [\[226\]](#)

III.3.3. Traitement par probiotiques

Certains **probiotiques immunomodulateurs** se sont avérés **réguler les réponses immunitaires dans le LED**. Les cellules dendritiques et les lymphocytes Treg, IL-6, IFN- γ , IL-17 et IL-23 peuvent être considérés comme les médiateurs de dysrégulation. Comme l'ont démontré des essais expérimentaux et cliniques documentés sur les IMID, un certain nombre de souches bactériennes probiotiques peuvent restaurer la tolérance chez l'hôte par la modification de ces médiateurs dérégulés. Étant donné qu'il existe peu de rapports concernant l'impact de la supplémentation en probiotiques chez les patients atteints de LED, un examen prédéfini visant à suggérer un certain nombre de bactéries probiotiques, principalement des souches de **bifidobactéries** et de **lactobacilles**, capables d'améliorer les réponses immunitaires, a été entrepris.

❖ *B.bifidum*, de *Ruminococcus obeum*, de *Blautia coccooides* et de *L. casei*

Les essais expérimentaux et cliniques ont révélé que les souches de *B.bifidum*, de *Ruminococcus obeum*, de *Blautia coccooides* et de *L. casei* **améliorent l'inflammation et rétablissent la tolérance** chez les modèles et les patients atteints de LED. [227]

❖ *L. rhamnosus* et *L. delbrueckii*

Une étude a évalué les effets du *L. rhamnosus* et du *L. delbrueckii* sur les cellules Th17 et leurs médiateurs apparentés dans un modèle de souris. Les souris ont été divisées en groupes de prétraitement, et ont reçu des probiotiques ou de la prednisolone au jour 0, et des groupes de traitement, qui ont reçu des probiotiques et de la prednisolone 2 mois après l'injection. La présence d'ANA, d'ADN anti-double brin (anti-dsDNA), anti-ribonucléoprotéine (anti-RNP) et lipogranulome a été évaluée. Ensuite, il a été également observé, la population de cellules Th1-Th17 ainsi que les niveaux d'IFN- γ , IL-17 et IL-10, et l'expression des récepteurs gamma (ROR γ t) et IL-17 liés aux récepteurs orphelins liés à RAR ont été déterminés.

Les résultats ont montré que les probiotiques et la prednisolone **pouvaient retarder le LED** dans les groupes de souris de pré-traitement et de traitement, avec une réduction de l'ANA, de l'anti-ADNdb, de l'anti-RNP et de la masse des lipogranulomes. Les probiotiques et la prednisolone ont **diminué la population de cellules Th1-Th17** et **réduit l'IFN - γ et l'IL - 17** en tant que **cytokines inflammatoires** dans les groupes de prétraitement et de traitement par rapport aux souris induites par le LED. Les résultats ont indiqué qu'en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et de la réduction des cellules Th17, Th1 et des lymphocytes T cytotoxiques, l'utilisation de ces probiotiques pourrait probablement représenter un nouvel outil pour une meilleure gestion du LED. [228]

CONCLUSION GENERALE

De nombreuses études ont montré que le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans l'organisme humain et le maintien en bonne santé. Le microbiote est indispensable dans l'homéostasie intestinale, les fonctions métaboliques, la mise en route du système immunitaire, la lutte contre les agents pathogènes, etc... autant de fonctions clairement établies par des études récentes. Le microbiote est ainsi un véritable écosystème qui, lorsqu'il est perturbé, peut accentuer, voire engendrer, des pathologies inflammatoires et chroniques telles que la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, la dermatite atopique ou encore la polyarthrite rhumatoïde.

C'est alors dans ce contexte de dysbiose, que les chercheurs ont réfléchi à l'intérêt d'utiliser des probiotiques naturellement présents dans le microbiote pour rétablir au moins temporairement cette dysbiose. Les probiotiques utilisés sont principalement les Lactobacilles, les Bifidobactéries ainsi que la levure *Saccharomyces*. Parmi ces trois classes de probiotiques, il existe un nombre très élevé d'espèces différentes avec des caractéristiques propres à chacune.

Chaque espèce possède un mécanisme d'action différent ce qui rend ce sujet très complexe. De nombreuses études ont été référencées dans cette thèse, au sujet des effets des probiotiques dans les différentes pathologies inflammatoire et chronique. Cependant, le mécanisme d'action des probiotiques n'est pas encore clairement établi et des études complémentaires doivent encore être faites pour sélectionner les souches les plus efficaces dans une pathologie donnée. L'efficacité des probiotiques dépend de plusieurs variables : la pathologie en elle-même, la souche probiotique utilisée, la probable synergie entre les souches probiotiques et la dose utilisée. La démonstration de l'efficacité d'une souche probiotique est donc à élucider au cas par cas dans les études cliniques comme il a été fait dans cette thèse. Dans l'ensemble, même si d'avantage de preuves scientifiques sont nécessaires pour attester de leur efficacité, les probiotiques présentent un véritable bénéfice thérapeutique dans la prise en charge de pathologie comme dans le maintien en rémission des maladies inflammatoires chroniques intestinales et surtout dans la prévention des poches. Cependant, l'efficacité de certains compléments alimentaires présents sur le marché à base de probiotiques sont à prendre avec précaution. En effet, les résultats obtenus par certaines études ne sont pas significatifs pour attester de leur efficacité dans la plupart des maladies testées. Même si les laboratoires prônent leur efficacité, il en va du rôle du pharmacien de garder un esprit critique.

Pour acquérir cet esprit critique sur le sujet, des connaissances supplémentaires sont indispensables aux pharmaciens d'officines. En effet, ils vont guider et donner le bon conseil aux patients lors de la délivrance des probiotiques. Ce conseil ainsi permettra de délivrer le bon probiotique pour la bonne indication afin d'éviter le mésusage. De plus, les probiotiques sont de plus en plus prescrits par le médecin, le pharmacien a donc un véritable rôle à jouer dans cette nouvelle thérapie. Il faut également garder à l'esprit que les probiotiques doivent être considérés comme une thérapie adjuvante dans les maladies inflammatoires et chroniques et pas seulement comme un traitement unique.

Dans l'avenir, nous pouvons espérer voir apparaître d'autres OGM que celui présenté dans partie I.4 de la maladie Cœliaque. Ces OGM seront pourvu de propriétés technologiques telles que véhiculer des activités biologiques nouvelles dans l'intestin, assurer une synthèse et une libération régulière de molécules thérapeutiques. L'avenir des probiotiques semble donc incontestablement très prometteur.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vergin F - 1954 - Anti-und Probiotika. *Hippokrates*, 35 : 16-119.
- [2] Marteau P - 2013 - Microbiote intestinal, *Gastro-entérologie*, 8 (2) : 1-8.
- [3] Guarner F & Schaafsma G.J - 1998 - Probiotics, *Int J Food Microbiol*, 39 : 237-238.
- [4] Gillot C, Freslon J-L et Bernier J-J, « Digestif appareil », *Encyclopædia Universalis*. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/appareil-digestif> (Consulté le 24/03/2020).
- [5] Ruiz M - 2006 - Schéma du système digestif humain. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:Digestive_system_diagram_fr.svg (Consulté le 14/06/2019).
- [6] Samimi - 2016 - « La bouche, un monde inconnu ? », *Presse Med*, 45 : 194-195.
- [7] Atenodoro Ruiz R - 2014 - « Pharynx et œsophage - Troubles digestifs ». Manuels MSD, The Medical City, Pasig City, Metro-Manila, Philippine.
- [8] Richard L.D - 2011 - Gray's Anatomie pour les étudiants - Elsevier Masson, 2e édition, Issy-les-Moulineaux, France, Figure 4.6.
- [9] Richard L.D - 2011 - Gray's Anatomie pour les étudiants - Elsevier Masson, 2e édition, Issy-les-Moulineaux, France, Figure 4.74.
- [10] Société nationale Française de Gastroentérologie - 2014 - Les Fondamentaux de la pathologie digestive, Histologie digestive. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf (Consulté le 14/06/2019).
- [11] Playfair J.H.L & Chain B.M - 2009 - Immunology at a glance, 9th Edition, *Wiley-Blackwell* : 10-11.
- [12] Zirah S - 2018 - Muséum national d'Histoire naturelle, l'immunité intestinale. Disponible sur : <http://edu.mnhn.fr/mod/page/view.php?id=10691> (Consulté le 21/06/2019).
- [13] Société nationale Française de Gastroentérologie - 2014 - Les Fondamentaux de la pathologie digestive, Partie II : Chapitres de synthèse - Chapitre 13 : Microbiote et immunité intestinale : 3-13.
- [14] Groschwitz K.R & Hogan S.P - 2009 - « Intestinal Barrier Function: Molecular Regulation and Disease Pathogenesis », *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124 (1) : 3-22.
- [15] Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM), Prise en charge nutritionnelle des hyperperméabilités intestinales.
- [16] Fasano A - 2011 - Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer, *Physiol. Rev* : 91 (1) : 151-75.
- [17] Duboc H, Larauche M, Mulugeta M et Taché Y - 2011 - Société nationale Française de Gastroentérologie, Les JFHOD. Disponible sur : <https://www.snfge.org/content/modulation-de-la-permeabilite-intestinale-par-1> (Consulté le 25/06/2019).
- [18] Subtil - 2019 - Biomètre : Taux de Zonuline test de perméabilité intestinale Disponible sur : <https://www.subtil.net/fr/view/6be0f363-0eb9-427f-b602-1046990c43fa> (Consulté le 25/06/2019).
- [19] Guttman J.A & Finlay B.B - 2009 - Tight junctions as targets of infectious agents. *Biochim Biophys Acta*, 1788, (4) : 832-841.
- [20] Chen M.L, Pothoulakis C et Lamont J.T - 2002 - Protein kinase C signaling regulates ZO-1 translocation and increased paracellular flux of T84 colonocytes exposed to Clostridium difficile toxin A. *J Biol Chem*, 277, (6) : 4247-4254.
- [21] Rapin J.R - 2010 - « Possible links between intestinal permeability and food processing: A potential therapeutic niche for glutamine », *Clinics (Sao Paulo)*, 65 (6) : 635-43.
- [22] Pals K.L, Chang R.T, Ryan A.J et Gisolfi C.V - 1997 - Effect of running intensity on intestinal permeability. *Journal of Applied Physiology*, 82 (2) : 571-576.

- [23] Oktedalen O, Lunde O.C, Opstad P.K, Aabakken L et Kvernebo K - 1992 - Changes in the gastrointestinal mucosa after long-distance running. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27 (4) : 270-274.
- [24] Brock-Utne J.G, Gaffin S.L et Wells M.T - 1988 - Endotoxaemia in exhausted runners after a long distance race. *S Afr Med J*, 73 (9) : 533-536.
- [25] Panigrahi P, Gewolb IH, Bamford P et Horvath K - 1997 - Rôle of glutamine in bacterial transcytosis and epithelial cell injury. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 21 (2) : 75-80.
- [26] Les microbiotes, Biocodex Microbiote institut. Disponible sur : https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/lesmicrobiotes?gclid=CjwKCAjwx_boBRA9EiwA4kIeLo6t1BcJabN2fOvwSYedJ0yChyh15dxMf_kOSbJB8UF7QT4nQD1yhoC6DEQAvD_BwE (Consulté le 04/07/2019).
- [27] Le microbiote pulmonaire, Biocodex Microbiote institut. Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/pro/pulmonaire> (Consulté le 04/07/2019).
- [28] Marsland B.J, Gollwitzer E.S - 2014 - Host-microorganism interactions in lung diseases. *Nat Rev Immunol*, 14 : 827-35.
- [29] Beck J.M, Young V.B et Huffnagle G.B - 2012 - The microbiome of the lung. *Transl Res* : 160 (4) : 258-66.
- [30] Nembrini C, Sichelstiel A, Kisielow J, Kurrer M, Kopf M et Marsland B.J - 2011 - Bacterial-induced protection against allergic inflammation through a multi-component immunoregulatory mechanism. *Thorax*, 66 (9) : 755-763.
- [31] Le microbiote vaginal, Laboratoire Pilège. Disponible sur : <https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-vaginal-agir-equilibre> (Consulté le 04/07/2019).
- [32] Le microbiote vaginal, Biocodex Microbiote institut. Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/pro/vaginal> (Consulté le 04/07/2019).
- [33] Dominguez-Bello M.G, Costello E.K, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N et Knight R - 2010 - Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, 107 : 11971-11975.
- [34] Schwartz A - 2016 - Microbiota of the Human Body. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 902 : 83-93.
- [35] Li J, McCormick J, Bocking A et Reid G - 2012 - Importance of vaginal microbes in Reproductive health. *Reprod Sci*, 19 : 235-242.
- [36] Le microbiote ORL, Biocodex Microbiote institut. Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/pro/orl> (Consulté le 04/07/2019).
- [37] Dumonteil D - Mieux connaître le microbiote buccal : Entretien, Laboratoire Pilège. Disponible sur : <https://www.pileje.fr/revue-sante/mieux-connaître-microbiote-buccal-entretien-danielle-dumonteil> (Consulté le 05/07/2019).
- [38] Le microbiote du nez, Institut national de la recherche agronomique (INRAE). Disponible sur : <http://www.jouy.inra.fr/Toutes-les-actualites/Microbiote-du-nez> (Consulté le 05/07/2019).
- [39] Liu C.M, Cosetti M.K, Maliha Aziz M.S, Buchhagen J.L, Contente-Cuomo T.L, Price L.B - 2011 - The otologic microbiome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 137 (7) : 664-668.
- [40] Franck DN, Spiegelman G, Davis W, Wagner E, Lyons E et Pace R.N - 2003 - Culture-independent molecular analysis of microbial constituents of the healthy human outer ear. *J Clin Microbiol*, 41 (1) : 295-303.
- [41] Stroman DW, Roland PS, Dohar J et Burt W - 2001 - Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope*, 111 : 2054-9.
- [42] Microbiote cutané, Laboratoire Biose, La santé par le microbiote. Disponible sur : https://www.biose.com/fr/le-microbiote-cutane/#findley_k (Consulté le 07/07/2019).
- [43] Martel J, Ko Y-F, Chang C-J, Lai H-C, Ojcius D et Young J« Microbiome et santé », Encyclopædia Universalis. Disponible sur : <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/microbiome-etsante/> (Consulté le 07/07/2019).

- [44] Dunyach-Remy C, Sotto A et Lavigne J-P - 2015 - Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité, *revue Francophone des Laboratoires*, 469 : 51-58.
- [45] Schwiertz A - 2014 - Microbiota of the Human Body. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 902 : 61-81.
- [46] Chiller K, Selkin B.A et Murakawa - 2001 - Skin microflora and bacterial infections of the skin. *Investing Dermatol Symp Proc* 6 : 170-4.
- [47] Fierer N, Hamady M, Lauber C L et Knight R - 2008 - The influence of sex, handedness and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105 : 17994-9.
- [48] Le microbiote cutané, Biocodex Microbiote institut. Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/pro/cutane> (Consulté le 07/07/2019).
- [49] Le microbiote urinaire, Biocodex Microbiote institut. Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/pro/urinaire> (Consulté le 07/07/2019).
- [50] Santarelli R, Quoi, nos urines pas stériles ? Oui, nous avons un microbiote urinaire ! Le quotidien du patient. Disponible sur : <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/recherche/innovation/2019/05/22/microbiote-urinaire/> (Consulté le 07/07/2019).
- [51] Société nationale Française de Gastroentérologie, les Fondamentaux de la pathologie digestive, digestion. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf (Consulté le 09/07/2019).
- [52] Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C et Butel M-J - 2007 - Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 31 (5) : 533-542.
- [53] L'institut national de recherche agronomique, Disponible sur : [http://presse.inra.fr/Dossiers-de-presse/Microbiote-la-revolution-intestinale/Comment-le-microbiote-evolue-t-il-au-cours-de-la-vie/\(key\)/6](http://presse.inra.fr/Dossiers-de-presse/Microbiote-la-revolution-intestinale/Comment-le-microbiote-evolue-t-il-au-cours-de-la-vie/(key)/6) (Consulté le 09/07/2019).
- [54] Ducluzeau R - 1993 - Installation, équilibre et rôle de la flore microbienne chez le nouveau-né. *Ann Pédiatre*, 40 : 13-22.
- [55] Biocodex Microbiote institut - 2017 - L'allaitement, indispensable à la formation du microbiote intestinal. Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiota.institute.com/publications/lallaitement-indispensable-la-formation-du-microbiote-intestinal> (Consulté le 12/07/2019).
- [56] Pia S.P, Li F, Cerini C, Bender J.F, Yang S, Rollie A, Adisetivo H, Zabih S, Lincez P.J, Bittinger K, Bailey A, Bushman F, Sleasman J et Aldrovandi G - 2017 - Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatrics*, 171 (7) : 647.
- [57] Sakata H, Yoshioka H, Fujita K - 1985 - Development of the intestinal flora in very low birth weight infants compared to normal full-term new-borns. *Eur J Pediatr*, 144 : 186-90.
- [58] Aires J - 2017 - Microbiote intestinal du nouveau-né : impact des antibiotiques. *Archives de Pédiatrie*, 24 : S1-S4.
- [59] Cherbuy C, Thomas M, Langella P - 2013 - Le microbiote intestinal : une composante santé qui évolue avec l'âge. *Innovations Agronomiques*, 33 : 37-46.
- [60] Leblanc R-M - 2013 - Flore intestinale : notre 2ème génome ?
- [61] Société nationale Française de Gastroentérologie, Les Fondamentaux de la pathologie digestive, Digestion. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf (Consulté le 21/07/2019)
- [62] Landman C - 2016 - Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de médecine interne* : 37 : 418-423. Disponible sur : <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/le-microbiote/pdf/1-s2-0-s0248866315011273-main.pdf> (Consulté le 21/07/2019).
- [63] Cummings J.H & Macfarlane G.T - 1991 - The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol*, 70 : 443-59.

- [64] Gérard P - 2011 - Phytothérapie, 9 : 72. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10298-011-0615-8#citeas> (Consulté le 21/07/2019).
- [65] Christl SU, Murgatroyd PR, Gibson GR et Cummings JH - 1992 - Production, metabolism, and excretion of hydrogen in the large intestine. *Gastroenterology*, 102 : 1269-77.
- [66] Juste C - 2005 - Acides gras alimentaires, flore intestinale et cancer. *Bull Cancer*, 92 : 708-21.
- [67] Gérard P, Lepercq P, Leclerc M, Gavini F, Raibaud P et Juste C - 2007 - Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol*, 73 : 5742-9.
- [68] CNRS - 2015 - Microbiote : les bactéries de l'intestin régulent l'absorption du fer. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/actualites/medecine-microbiote-bacteries-intestin-regulent-absorption-fer-59794/> (Consulté le 21/07/2019).
- [69] INSERM - 2015 - Le microbiote intestinal : acteur incontournable de la régulation du fer dans notre organisme. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/le-microbiote-intestinal-acteur-incontournable-de-la-regulation-du-fer-dans-notre-organisme/20611/> (Consulté le 21/07/2019).
- [70] Deschemin J, Noordine M, Remot A, Willemetz A, Afif C, Canonne-Hergaux F et Nicolas G - 2015 - The microbiota shifts the iron sensing of intestinal cells. *The FASEB Journal*, 30 (1) : 252-261.
- [71] Dref G.L - 2019 - Inflammation, Pour que la roue tourne. Disponible sur : <http://www.pourquelarouetourne.com/tag/inflammation/> (Consulté le 21/07/2019).
- [72] Colarelli M. - 2010 - Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle. Thèse de doctorat, Université Toulouse III Paul Sabatier. Disponible sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/749/1/2015TOU32008.pdf> (Consulté le 21/07/2019).
- [73] Zirah S - 2018 - Microbiote intestinal humain et immunité. Muséum national d'Histoire naturelle. Disponible sur : http://edu.mnhn.fr/pluginfile.php/23121/mod_page/content/54/6_Diversite_du_microbiote_intestinal_humain.pdf (Consulté le 21/07/2019).
- [74] Sommer F & Bäckhed, F - 2013 - The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology*, 11 : 227-238.
- [75] Gaboriau-Routhiau V & Cerf-Bensussan N - 2016 - Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*, 32 (11) : 961-967.
- [76] Blottière H.M & Doré J - 2016 - Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine. *médecine/sciences*, 32 (11) : 944-951.
- [77] Fonty G & Chaucheyras-Durand F - 2007 - Les écosystèmes digestifs. *Tec & Doc.Paris* : 311.
- [78] Marteau P - 2004 - Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques ». Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. *Montrouge* : 37-58.
- [79] Piquepaille C - 2013 - Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. Thèse de doctorat, Université de Limoges. Disponible sur : <http://aurora.unilim.fr/theses/nxfile/default/ec5b9581-c073-4431-9bc8-bfe52ac4e6f2/blobholder:0/P20133354.pdf>. (Consulté le 21/07/2019).
- [80] Gupta VK, Paul S et Dutta C - 2017 - Geography, Ethnicity or Subsistence-Specific Variations in Human Microbiome Composition and Diversity. *Frontiers in Microbiology* : 8.
- [81] Deschasaux M, Zwinderman K et Nieuwdorp M - 2019 - Origine ethnique et composition du microbiote intestinal. *médecine/sciences*, 35 (5) : 401-404.
- [82] Grimoud J - 2010 - Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques et prévention des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : proposition d'un crible de sélection in vitro. Thèse de doctorat, Université de Toulouse. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2010ISAT0043> (Consulté le 21/07/2019).
- [83] Bultel A - 2017 - Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ? Thèse de doctorat, Université de Lille 2. Disponible sur : <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b1c39013-f249-4bc7-8e78-10096fae46bc> (Consulté le 21/07/2019).

- [84] Larguèche N - 2012 - Identification de nouvelles souches probiotiques à propriétés immuno-modulatrices et anti-oxydantes. Thèse de doctorat, Université Paris Sud. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2012PA112059> (Consulté le 22/12/2019)
- [85] Guarner F, Khan A.G, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A et Kim N - 2012 - World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et Prébiotiques. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46 (6) : 468-481.
- [86] Bourlioux P - 2007 - Cahier de Nutrition et de diététique, 42 (2) : 9-14.
- [87] Ezzariga N - 2015 - Probiotiques : applications thérapeutiques et effets secondaires. Thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat. Disponible sur : <http://ao.um5.ac.ma/jspui/bitstream/123456789/14823/1/P-17-2015.pdf> (Consulté le 22/12/2019).
- [88] Pot B & Grangette C - 2015 - Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation. *Pratiques en nutrition*, 11 (43) : 10-16.
- [89] Boudouhi R, Ferreira C, Morel E, Szymanski A et Tizaoui S - 2005 - Aliments fonctionnels : « réalité et/ou allégation ». Disponible sur : http://pfeda.univ-lille1.fr/iaal/docs/qualimapa2005/allegations/pro_fin_rap.pdf (Consulté le 22/12/2019).
- [90] Ninane V, Mukandayambaje R et Berben G - 2009 - « Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir ». *BASE*, 13 (3) : 459-466.
- [91] Malbezin C - 2017 - Place des probiotiques dans la prise en charge de pathologies humaines. Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01997103/document> (Consulté le 22/12/2019).
- [92] Butel M-J - 2014 - Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, 16 (2) : 33-43.
- [93] Moubareck C, Gavini F, Vaugien L, Butel M-J et Doucet-Populaire F - 2005 - Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *J Antimicrob Chemother*, 55 : 38-44.
- [94] Zhou J.S, Pillidge C.J, Gopal P.K et Gill H.S - 2005 - Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains. *Int J Food Microbiol*, 98 (2) : 211-7.
- [95] Chaiken B.H - 1994 - Yogurt and autoimmune liver disease. *Am J Gastroenterol*, 89 : 1916-1917.
- [96] Roy D - 2006 - Innocuité, qualité et efficacité des probiotiques. Disponible sur : <http://www.aisa-ahif.org/fileadmin/iccocuite.pdf> (Consulté le 22/12/2019).
- [97] Corcoran B, Stanton C, Fitzgerald G et Ross R - 2005 - Survival of probiotic lactobacilli in acidic environments is enhanced in the presence of metabolizable sugars. *Applied and Environmental Microbiology*, 71 (6) : 3060-3067.
- [98] Francisco Guarner & Aamir G.K - 2011 - Probiotiques et Prébiotiques, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Disponible sur : <http://www.worldgastroenterology.org> (Consulté le 22/12/2019).
- [99] Bermúdez-Humarán L.G & Langella P - 2009 - Utilisation des bactéries lactiques comme vecteurs vaccinaux. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009 (417) : 79-89.
- [100] Dortu C & Thonart P - 2009 - Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *BASE*, 13 (1) : 143-154.
- [101] Tailliez - 2004 - Les lactobacilles propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*, 6 (1) : 35-41.
- [102] Thomas M, Langella P et Neyrolles O - 2015 - Lactobacillus acidophilus, un futur outil thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires et chroniques de l'intestin ? *médecine/sciences*, 31 (8-9) : 715-717.

- [103] Lactobacillus Acidophilus. Disponible sur : <https://www.indiamart.com/proddetail/lactobacillusacidophilus-18134252255.html> (Consulté le 22/12/2019).
- [104] Mallet J-F - 2011 - Modulation de NF- κ B par Lactobacillus helveticus R389. Thèse, Université de Moncton (Canada). Disponible sur : <https://search-proquest-com.lama.univ-amu.fr/docview/909937127/previewPDF/992B747A92A34CC9PQ/1?accountid=15337>. (Consulté le 22/12/2019).
- [105] Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L et Salminen S - 1992 - Survival of Lactobacillus species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 37 : 121-128.
- [106] Lactobacillus Rhamnosus. Disponible sur : <https://www.indiamart.com/proddetail/lactobacillus-rhamnosus-gg-20681955933.html> (Consulté le 22/12/2019).
- [107] Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P et Kumar A - 2010 - Lactobacillus casei reduces the Inflammatory Joint Damage Associated with Collagen-Induced Arthritis (CIA) by Reducing the Pro-Inflammatory Cytokines. *Journal of Clinical Immunology*, 31 (2) : 147-154.
- [108] Ebel B - 2012 - Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, Bifidobacterium bifidum, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. Thèse de doctorat, Université de Bourgogne. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00967552/document> (Consulté le 22/12/2019).
- [109] Agrawal A, Houghton L.A, Morris J, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, et Whorwell P.J - 2009 - Effets d'un lait fermenté avec le probiotique Bifidobacterium lactis DN-173 010 sur la distension abdominale, le temps de transit gastrointestinal et les symptômes digestifs chez des sujets atteints du syndrome de l'intestin irritable avec constipation. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 (3) : A15.
- [110] Bifidobacterium animalis. Disponible sur : <https://fineartamerica.com/featured/2-bifidobacterium-animalis-sciemat.html?product=hand-towel> (Consulté le 22/12/2019).
- [111] Darbas H, Jean-Pierre M, Riviere M et Boyer G - 1991 - Septicémie Bifidobacterium longum. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 21 (11) : 707-709.
- [112] Bifidobacterium longum. Disponible sur : <https://www.equisalud.com/es-es/componentes/bifidobacterium-longum/> (Consulté le 22/12/2019).
- [113] E. Chenoll, Casinos B, Bataller E, Astals P, Echevarría J, Iglesias J.R et Genovés S - 2010 - Novel Probiotic Bifidobacterium bifidum CECT 7366 Strain Active against the Pathogenic Bacterium Helicobacter pylori. *Applied and Environmental Microbiology*, 77 (4) : 1335-1343.
- [114] Bozzi Cionci N, Baffoni L, Gaggia F, et Di Gioia D - 2018 - Therapeutic Microbiology : The Role of Bifidobacterium breve as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. *Nutrients*, 10 (11) : 1723.
- [115] Wrzosek L, Rul F et Thomas M - 2011 - Adaptation et métabolisme de la bactérie lactique du yaourt streptococcus thermophilus dans le tractus digestif de rats gnotobiotiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 46 : S36-S37.
- [116] Streptococcus thermophilus. Disponible sur : <https://www.indiamart.com/proddetail/streptococcusthermophilus-15066729455.html> (Consulté le 22/12/2019)
- [117] Mofredj A, Bahloul H et Chanut C - 2007 - Lactococcus lactis un pathogène opportuniste. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 37 (4) : 200-207.
- [118] Presse info, in probiotique toxique pour les cellules intestinales. Disponible sur : <https://www6.toulouse.inra.fr/toxalim/content/download/3477/35449/version/1/file/Fichepresseinfodecembre2012.pdf> (Consulté le 22/12/2019).
- [119] Villéger R - 2014 - Étude in vitro des propriétés probiotiques de bactéries du genre Bacillus. Thèse de doctorat, Université de Limoge. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01589104> (Consulté le 22/12/2019).

- [120] Germain E - 2012 - Mise en évidence du rôle central joué par la régulation. Thèse de doctorat, Université Aix-Marseille. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2012AIXM4044> (Consulté le 22/12/2019).
- [121] Saccharomyces boulardii. Disponible sur : <https://www.indiamart.com/proddetail/saccharomyces-boulardii-effective-anti-diarrheal-4767870162.html> (Consulté le 22/12/2019).
- [122] Flourié B et Nancey S - 2007 - Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42 : 38-44.
- [123] Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A et Yadav H - 2012 - Cholesterol-Lowering Probiotics as Potential Biotherapeutics for Metabolic Diseases. *Experimental Diabetes Research* : 1-14.
- [124] Pereira D.I.A et Gibson G.R - 2002 - Cholesterol Assimilation by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria Isolated from the Human Gut. *Applied and Environmental Microbiology*, 68 (9) : 4689-4693.
- [125] Nielsen D - 2019 - La controverse du cholestérol, comment les probiotiques peuvent vous aider, Biokplus. Disponible sur : https://www.biokplus.com/blog/fr_CA/sante-intestinale/la-controverse-cholesterol--comment-probiotiques-peuvent-vous-aider (Consulté le 23/12/2019).
- [126] Heyman M et Heuvelin E - 2006 - Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 20 (2) : 85-94.
- [127] Vanhaecke T, Grohard P-A, Jaulin J, Chevalier J, Durand T, Boudin H, Naveilhan P, Ligneul A, Fressange-Mazda C, Le Ruyet P et Neunlist M - 2017 - Renforcement de la barrière épithéliale intestinale par la souche probiotique *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 chez le raton nouveau-né. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 31 (1) : 48.
- [128] Da Silva S - 2013 - Conséquences d'un stress chronique sur la barrière de mucus intestinal chez le rat : effet du probiotique *Lactobacillus farciminis*. Thèse de doctorat, Université de Toulouse. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2013ISAT0035> (Consulté le 23/12/2019).
- [129] Elkhihal B, Elhalimi M, Ghfir B, Mostachi A, Lyagoubi M et Aoufi S - 2015 - Infection urinaire à *Saccharomyces cerevisiae* : levure émergente ? *Journal de Mycologie Médicale*, 25 (4) : 303-305.
- [130] Graf C et Sarasin F - 2007 - Probiotiques : efficacité et dangerosité. *Rev Med Suisse*, 3, 32635.
- [131] Maleb A, Sebbar E, Frikh M, Boubker S, Moussaoui A, El Mekkaoui A, Khannoussi W, Kharrasse G, B. Belefquih B, Lemnouer A, Ismaili Z et M. Elouennass - 2017 - Infection invasive à *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal de Mycologie Médicale*, 27 (2) : 266-270.
- [132] Lorot F - 2016 - La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Thèse de doctorat, Université de Rouen. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01410423/document> (Consulté le 05/01/2020).
- [133] Sibilis - 2007 - Comment définir et classer les maladies inflammatoires ? *Revue du Rhumatisme*, 74 (8) : 714-725.
- [134] INSERM - 2016 - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici> (Consulté le 05/01/2020).
- [135] HAS - 2008 - Guide - Affection longue durée, Maladie de Crohn. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medicin_crohn_web.pdf (Consulté le 05/01/2020).
- [136] Hugot J-P & Viala J - 2015 - Physiopathologie de la maladie de Crohn. Disponible sur : https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/physiopathologie-de-la-maladie-de-crohn-lindispensable-pour-le-clinicien/ (Consulté le 05/01/2020).
- [137] Hviid A, Svanström H et Frisch M - 2010 - Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*, 60 (1) : 49-54.
- [138] Jostins L, Ripke S, Weersma R.K, Duerr R.H, McGovern D.P, Hui K.Y et Cho J.H - 2012 - Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491 (7422) : 119-124.

- [139] Braun T, Di Segni A, BenShoshan M, Neuman S, Levhar N, Bubis M, Picard On Sosnovski, Efroni G, Sarit F B, Efrat GS, Lahad A, Weiss Batia, Yablecovitch D, Lahat A, Eliakim R, Kopylov U, Ben-Horin S et Haberman Y - 2019 - Individualized Dynamics in the Gut Microbiota Precede Crohn's Disease Flares. *Am J Gastroenterol*, 114 (7) : 1142-1151.
- [140] Biocodex Microbiote Institut - 2019 - Maladie de Crohn : une dysbiose intestinale précéderait la crise Disponible sur : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/publications/maladie-de-crohn-une-dysbiose-intestinale-precederait-la-crise>, Consulté le (05/01/2020).
- [141] Hager CL, Isham N, Schrom K.P, Chandra J, McCormick T, Miyagi M, et Ghannoum M.A - 2019 - Effects of a Novel Probiotic Combination on Pathogenic Bacterial-Fungal Polymicrobial Biofilms. *mBio*, 10 (2) : e00338-19.
- [142] Ameli - 2019 - Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>, (Consulté le 05/01/2020).
- [143] Vidal - 2020 - Maladie de Crohn. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/3751/crohn_maladie_de/traitements/ (Consulté le 06/01/2020).
- [144] Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N - 2015 - The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13 (5) : 928-35.
- [145] Mutaflor. Disponible sur : http://scienceouverte.fr/IMG/pdf/mutaflor_fr.pdf (Consulté le 07/01/2020).
- [146] Klinikum Leverkusen, Medizinische Klinik - 1997 - Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease ? *Journal of Clinical Gastroenterology*, 25 (4) : 653-658.
- [147] Girardin M, Frossard J-L - 2012 - Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Suisse*, 8 :1674-1678.
- [148] Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadot G, Soulé JC, Bourreille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S et Mary JY- 2006 - Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut*, 55 (6) : 842-7.
- [149] Van Gossum A, Dewit O, Louis E, Hertogh G, Baert F et Fontaine F - 2007 - Multicenter randomized-controlled clinical trial of probiotics (Lactobacillus johnsonii, LA1) on early endoscopic recurrence of Crohn's disease after ileo-caecal resection. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13 (2) : 135-142.
- [150] Prantera C, Scribano M.L, Falasco G, Andreoli A et Luzi C - 2002 - Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease. *Gut*, 51 (3) : 405-409.
- [151] Bousvaros A, Guandalini F, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V, Zholudev A, Vanderhoof JA et Hibberd PL - 2005 - A Randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 11 (9) : 833-839.
- [152] Delmotte S, La rectocolite hémorragique (RCH). Disponible sur : <https://www.digestscience.com/fr/pathologies/rectocolite-hemorragique-rch> (Consulté le 07/01/2020).
- [153] Ameli, La rectocolite hémorragique (RCH). Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants> (Consulté le 07/01/2020).
- [154] Jantchou P, Clavel-Chapelon F, Racine A, Kvaskoff M, Carbonnel F et Boutron-Ruault M.C - 2006 - Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 30 (6-7) : 859-867.
- [155] Buisson A, Bommelaer G et Peyrin-Biroulet L - 2012 - Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *EMC - Gastro-entérologie*, 7 (4) : 1-19.

- [156] Moschouri E, Hessler R, Pittet V, Velin D, Conrad C, Hahnloser D, Gié O, Michetti P, Schoepfer AM et Maillard MH - 2017 - Mise au point sur la rectocolite ulcéro-hémorragique, *Rev Med Suisse* : 1480-1486.
- [157] Ameli, Rectocolite hémorragique : traitement. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/traitement> (Consulté le 13/01/2020).
- [158] Vidal, Rectocolite hémorragique : traitement. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/4021/rectocolite_hemorragique/traitements/#d5328e298 (Consulté le 13/01/2020).
- [150] Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma, Kurihara, Iwasaki A et Arakawa Y - 2004 - Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20 (10) : 1133-41.
- [160] Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A et Otani T - 2003 - Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*, 22 : 56-63.
- [161] Guslandi M, Giollo P et Testoni P.A - 2003 - A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15(6) : 697-8.
- [162] Thomas S, Metzke D, Schmitz, J, Dörffel Y, et Baumgart D.C - 2011 - Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301 (6) : G1083-G1092.
- [163] Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P et Tandon R.K - 2009 - The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 7 (11) : 1202-1209.
- [164] Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta, L, Baldassano R.N et Staiano A - 2009 - Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 104 (2) : 437-443.
- [165] Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M et Gasbarrini A - 2006 - Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23 (11) : 1567-74.
- [166] Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G et Stronati L - 2011 - Randomised clinical trial : The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*, 35(3) : 327-34
- [167] Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-Entérologie - 2004 - Pochites : prise en charge. Disponible sur : <https://www.fmccgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/pochites-prise-en-charge/> (Consulté le 13/01/2020).
- [168] Abitbol V et Chaussade S - 1997 - Pochite après anastomose iléo-anale avec réservoir. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 21 (4) : 299.
- [169] Ulisse S, Gionchetti P, D'Alo S, Russo FP, Pesce I, Ricci G, Rizzello F, Helwig U, Cifone MG, Campieri M et Simone C - 2001- Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(9) : 2691-2699.
- [170] Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M et Campieri M - 2003 - Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 124(5) : 1202-1209.
- [171] Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, Brigidi P, Vitali B, Straforini G et Campieri M - 2007 - High- dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 50(12) : 2075-82.
- [172] Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M et Farkkila M - 2003 - Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ilial pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther*, 17 (4) : 509-15.
- [173] Shan L - 2002 - Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science*, 297 (5590) : 2275-2279.
- [174] Cerf-Bensussan - 2003 - Administration orale de prolyl-endopeptidase: un traitement rationnel de la maladie cœliaque ? *médecine/sciences*, 19 (3) : 285-287.

- [175] Collado MC, Donat E, Risbes-Koninckx C, Calabuig M et Sanz Y - 2009 - Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *Journal of Clinical Pathology*, 62 (3) : 264-269.
- [176] Ou G - 2009 - Proximal small intestinal microbiota and identification of rod-shaped bacteria associated with childhood celiac disease. *American Journal of Gastroenterology*, 104 (12) : 3058-3067.
- [177] Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidaki M, Kontana A, Berthelot L, Berthelot L, Moura IC, Monteiro RC et Yiangou M - 2012 - Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Laboratory Investigation*, 92(4) : 625-635.
- [178] Pozo-Rubio T, Olivares M, Nova E, De Palma G, Mujico JR, Ferrer MD, Marcis A et Sanz Y - 2012 - Immune development and intestinal microbiota in celiac disease. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012, 1-12.
- [179] Thomas M - 2016 - Place de la micronutrition dans la prise en charge a l'officine des patients pour lesquels le gluten est deconseille - Thèse de doctorat, Université de Lorraine. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733243/document> (Consulté le 13/01/2020).
- [180] Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M et Kaukinen K - 2008 - Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clinical and experimental immunology*, 152 (3) : 552-8.
- [181] Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, Clemente MG, Simone CD, Silano M, De Vincenzi M, Losito I et Gobbetti M - 2006 - VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease*, 1762 (1) : 80-93.
- [182] Galipeau HJ, Wiepjes M, Motta JP, Schulz JD, Jury J, Natividad JM, Pinto-Sanchez I, Sinclair D, Rousset P, Martin-Rosique R, Bermudez-Humaran L, Leroux JC, Murray JA, Smecuol E, Bai JC, Vergnolle N, Langella P et Verdu EF - 2014 - Novel Role of the Serine Protease Inhibitor Elafin in Gluten-Related Disorders. *American Journal of Gastroenterology*, 109 (5) : 748-756.
- [183] Le Gall J.L - 2015 - Le psoriasis. *L'Aide-Soignante*, 29 (163) : 24-25.
- [184] Nicolas J-F - 2014 - Psoriasis : physiopathologie. Comment l'épithélium peut orienter la réponse immunitaire ou un « ménage à trois » : épithélium, cellule dendritique et lymphocyte T. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198 (1) : 17-30.
- [185] Jeremy Di Domizio, Alessandra Pagnoni, Marcel Huber, Daniel Hohl et Michel Gilliet - 2016 - Le microbiote cutané : le poids lourd sort de l'ombre. *Rev Med Suisse*, 12 : 660-664.
- [186] Plantamura E, Dzutsev A, Chamailard M, Djebali S, Moudombi L, Boucinha L et Michallet M.C - 2018 - MAVS deficiency induces gut dysbiotic microbiota conferring a proallergic phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(41) : 10404-10409.
- [187] Lee Kang M.J, Lee S.Y, Lee E, Kim K, Won S et Hong S.J - 2018 - Perturbations of gut microbiome genes in infants with atopic dermatitis according to feeding type. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 141 (4) : 1310-1319.
- [188] Vidal - 2020 - Psoriasis, traitements. Disponible sur : https://www.vidal.fr/recommandations/1625/psoriasis_en_plaques_de_l_adulte/traitements/ (Consulté le 10/02/2020).
- [189] Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez M et Chumillas-Lidón S - 2019 - Efficacy and Safety of Oral Administration of a mixture of probiotic strains in patients with psoriasis : a randomized controlled clinical trial. *Acta Dermato Venereologica*, 0.
- [190] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/dermatite-atopique-eczema-atopique> (Consulté le 10/02/2020).
- [191] INSERM - 2016 - Physiopathologie de la Dermatite atopique. Disponible sur : https://www.lequotidiendu-pharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2017/09/14/physiopathologie-de-la-dermatite-atopique_267848 (Consulté le 10/02/2020).

- [192] Gueniche A, Knaudt B, Schuck E, Volz T, Bastien P, Martin R et Biedermann T - 2008 - Effects of nonpathogenic gram-negative bacterium *Vitreoscilla filiformis* lysate on atopic dermatitis : a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *British Journal of Dermatology*, 159 (6) : 1357-1363.
- [193] Rautava S, Kainonen E, Salminen S, et Isolauri E - 2012 - Maternal probiotic supplementation during pregnancy and breast-feeding reduces the risk of eczema in the infant. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 130 (6) : 1355-1360.
- [194] Boyle RJ, Ismail IH, Kivivuori S, Licciardi PV, Robins-Browne RM, Mah LJ et Tang MLK - 2011 - Lactobacillus GG treatment during pregnancy for the prevention of eczema: a randomized controlled trial. *Allergy*, 66 (4) : 509-516.
- [195] Dotterud CK, Storrø O, Johnsen R et Øien T - 2010 - Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease : a randomized, double-blind trial. *British journal of dermatology*, 163 (3) : 616-623.
- [196] Lee J, Seto D, et Bielory L - 2008 - Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121 (1) : 116-121.
- [197] Ameli, Polyarthrite rhumatoïde. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/comprendre-polyarthrite-rhumatoide> (Consulté le 10/02/2020)
- [198] Pillon F et Michiels Y - 2013 - Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*, 52 (531) : 1-2.
- [199] CHU Toulouse - 2013 - Polyarthrite rhumatoïde. Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/-la-polyarthrite-rhumatoide-> (Consulté le 10/02/2020).
- [200] Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/appareil-locomoteur/polyarthrite-rhumatoide.html?pb=soigner> (Consulté le 10/02/2020).
- [201] Ameli, Polyarthrite rhumatoïde, traitements. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/polyarthrite-rhumatoide/traitement> (Consulté le 10/02/2020).
- [202] Henriksson AE, Blomquist L, Nord CE, Midtvedt T, et Uribe A - 1993 - Small intestinal bacterial overgrowth in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 52 (7) : 503-510.
- [203] Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, Segata N, Ubeda C, Bielski C et Littman DR - 2013 - Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, 2 : 1-2.
- [204] Pianta A, Arvikar S, Strle K, Drouin EE, Wang Q, Costello CE et Steere AC - 2017 - Evidence for Immune Relevance of *Prevotella copri*, a Gut Microbe, in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 69 (5) : 964-975.
- [205] Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, Thiele GM, Maziarz E, Cannella AC et O'Dell JR - 2009 - Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International Immunopharmacology*, 9 (1) : 38-42.
- [206] Sato K, Takahashi N, Kato T, Matsuda Y, Yokoji M, Yamada M et Yamazaki K - 2017 - Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered *Porphyromonas gingivalis* through modulation of the gut microbiota and gut immune system. *Scientific Reports*, 7(1) : 6955.
- [207] Jarlborg M, Alpizar-Rodriguez D, Baillet A et Finckh A - 2018 - Microbiotes et rhumatismes inflammatoires. *Rev Med Suisse*, 14 (597) : 538-541.
- [208] Alipour B, Homayouni-Rad A, Vaghef-Mehrabany E, Sharif SK, Vaghef-Mehrabany L, Asghari-Jafarabadi M et Mohtadi-Nia J - 2014 - Effects of *Lactobacillus casei* supplementation on disease activity and inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis patients : a randomized double-blind clinical trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*.
- [209] Zamani B, Golkar HR, Farshbaf S, Emadi-Baygi M, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P et Asemi Z - 2016 - Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(9) : 869-879.

- [210] Mohammed AT, Khattab M, Ahmed AM, Turk T, Sakr NM, Khalil A et Huy NT - 2017 - The therapeutic effect of probiotics on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Clinical Rheumatology*, 36 (12) : 2697-2707.
- [211] Ameli, Sclérose en plaques. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sclerose-en-plaques/comprendre-sclerose-plaques> (Consulté le 20/02/2020).
- [212] Tourbah A, « sclérose en plaques », Encyclopædia Universalis. Disponible sur : <http://www.universalis-edu.com.lama.univ-amu.fr/encyclopedie/sclerose-en-plaques/> (Consulté le 20/02/2020).
- [213] Chen J, Chia N, Kalari K R, Yao JZ, Novotna M, Paz Soldan MM et Mangalam AK - 2016 - Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls. *Scientific Reports*, 6 (1) : 28484.
- [214] Miyake S, Kim S, Suda W, Oshima K, Nakamura M, Matsuoka T et Yamamura T - 2015 - Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLOS ONE*, 10 (9) : e0137429.
- [215] Luxia scientific, Microbiote et sclérose en plaque. Disponible sur : <https://www.luxia-scientific.com/fr/blog/microbiote-et-sclerose-en-plaque> (Consulté le 26/02/2020).
- [216] Tankou SK, Regev K, Healy BC, Tjon E, Laghi L, Cox LM et Weiner HL. - 2018 - A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*, 83 (6) : 1147-1161.
- [217] Salehipour Z, Haghmorad D, Sankian M, Rastin M, Nosratabadi R, Soltan Dallal MM. et Mahmoudi M - 2017 - Bifidobacterium animalis in combination with human origin of Lactobacillus plantarum ameliorate neuroinflammation in experimental model of multiple sclerosis by altering CD4+ T cell subset balance. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 95 : 1535-1548.
- [218] Kouchaki E, Tamtaji OR, Salami M, Bahmani F, Daneshvar Kakhaki R, Akbari E et Asemi Z - 2017 - Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 36 (5) : 1245-1249.
- [219] Ameli, Lupus érythémateux. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/lupus-erythemateux/comprendre-definition-facteurs-favorisants> (Consulté le 26/02/2020).
- [220] CHU nimes, Federation des maladies dysimmunitaires, Le Lupus érythémateux systémique. Disponible sur : http://www.chu-nimes.fr/federation_maladies_dysimmunitaires/patients-le-lupus-erythemateux-systemique.html (Consulté le 26/02/2020).
- [221] Mathian A, Arnaud L et Amoura Z - 2014 - Physiopathologie du lupus systémique le point en 2014. *La Revue de Médecine Interne*, 35 (8) : 503-511.
- [222] Orpha, Le Lupus érythémateux systémique Disponible sur : <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/LupusErythemateuxSystemique-FRfrPub124v01> (Consulté le 26/02/2020)
- [223] CHU nimes, Federation des maladies dysimmunitaires. Disponible sur : http://www.chu-nimes.fr/federation_maladies_dysimmunitaires/patients-le-lupus-erythemateux-systemique.html (Consulté le 26/02/2020).
- [224] Ameli, Le Lupus érythémateux systémique. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/lupus-erythemateux/traitement> (Consulté le 26/02/2020).
- [225] Hevia A, Milani C, López P, Cuervo A, Arboleya S, Duranti S et Margolles A - 2014 - Intestinal Dysbiosis Associated with Systemic Lupus Erythematosus. *mBio*, 5 (5) : e01548-14.
- [226] Azzouz D, Omarbekova A, Heguy A, Schwudke D, Gisch N, Rovin BH et Silverman GJ - 2019 - Lupus nephritis is linked to disease-activity associated expansions and immunity to a gut commensal. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78 (7) : 947-956.
- [227] Esmacili SA, Mahmoudi M, Momtazi AA, Sahebkar A, Doulabi H et Rastin M - 2017 - Tolerogenic probiotics: potential immunoregulators in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of Cellular Physiology*, 232 (8) : 1994-2007.
- [228] Mardani F, Mahmoudi M, Esmacili SA, Khorasani S, Tabasi N et Rastin M - 2019 - In vivo study: Th1–Th17 reduction in pristane-induced systemic lupus erythematosus mice after treatment with tolerogenic Lactobacillus probiotics. *Journal of Cellular Physiology*, 234 (1) : 642-649.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes 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, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ 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, méprisé de mes confrères, si j'y manque.