



HAL
open science

Probiotiques : quels liens entre microbiote et neurologie ?

Anne Sayro

► **To cite this version:**

Anne Sayro. Probiotiques : quels liens entre microbiote et neurologie?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02936407

HAL Id: dumas-02936407

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02936407>

Submitted on 11 Sep 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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 59

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 juin 2020

Par

Anne SAYRO

Née le 14 Novembre 1992 à La Teste de Buch

Probiotiques : quels liens entre microbiote et neurologie

Directeur de thèse
Pr Véronique MICHEL

Jury

Pr MICHEL Véronique
Dr COLOMER Sylvie
Dr POUILLOUX Gaëlle

Président
Examineur
Examineur

Remerciements

À Mme Michel,

D'avoir accepté d'encadrer mon travail malgré les nombreuses demandes que vous devez recevoir.

De vous être rendu disponible surtout durant la période spéciale du confinement où votre emploi du temps a été modifié pour vous adapter à la situation. Merci.

À Mme Colomer

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse mais aussi pour ces 6 mois d'externat où j'ai pu évoluer à vos côtés.

Merci pour votre sympathie, de votre bienveillance et surtout de votre soutien lorsque je préparais le concours de l'internat et tout au long de cette période où nous avons pu travailler ensemble.

À Gaëlle Pouilloux,

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, mais surtout pour ces 4 mois où nous avons pu travailler ensemble.

Merci pour ta sympathie, ta disponibilité et ta bonne humeur, je te remercie aussi de m'avoir transmis tes connaissances tout au long de cette saison passée ensemble.

Je remercie également Mr MEYER qui m'a permis de travailler et de rencontrer toute son équipe avec qui j'ai pris énormément de plaisir à travailler (Carole, Chrystèle, Céline, Isa, Laetitia, Bety, Marjo, Fabienne et Laura).

À Marie Françoise NADAU,

De m'avoir accompagné tout au long de mes études à travers mes différents stages qui m'ont permis de découvrir réellement l'univers officinal.

Merci pour ces 9 mois passés avec vous et votre équipe, qui m'ont permis d'évoluer en tant que pharmacien. Merci pour votre bonne humeur.

Merci à toute votre équipe qui m'a permis de me construire comme pharmacien : Viviane, Tatiana, Nadège et Cathy et un merci particulier à Margaux avec qui j'ai aimé travailler mais surtout embêter.

À ma famille et plus particulièrement à mes parents et à mon frère,

De m'avoir accompagné tout long de ma scolarité, aussi longue fût-elle.

De votre éducation qui m'a permis d'apprendre la persévérance qui m'a permis d'accéder à ce type d'études.

Merci d'être là au quotidien.

À la G92

Merci mes amis de me soutenir depuis plus de 20 ans pour certains. Nous avons grandi ensemble, nous avons tous pris des chemins différents mais on est toujours ensemble malgré la distance, rien ne change.

Merci pour votre soutien, merci d'être là dans les coups durs et surtout merci pour toutes ces années avec vous.

Merci les gars : Juju, Xavier, Doudou, Manon, Jordy, Sarah, Nico, Lolo, Maëlys, Julien, Clem... et merci à toi Paula d'avoir fait de moi une marraine heureuse.

À Maelys et Laura,

De m'avoir offert un peu de votre temps pour relire ma thèse, de l'avoir corrigé.

Merci beaucoup pour votre patience et votre disponibilité.

À la famille Dadoun,

De m'avoir hébergé pendant plus de 6 mois, de m'avoir accueilli chez vous et supporté.

Merci Christine, Gilbert, Julien, Nico & Marine.

Aux Tartines et aux S&V,

Merci de m'avoir accompagné tout au long de ces années de Pharmacie, plus pour les jeudis soir qu'on a partagé que pour les moments passés en amphis.

Merci à tous, je suis très heureuse de vous avoir rencontré, toujours un plaisir de se revoir : Lénie, Céline, Antoine, Claire, Lucas, Berlu, Hélène, Lisa, Elodie, Subra, Julie, Pause, Guillemette, Alicia, Marin, Vincent, Flo, Thomas, Antoine, Ugo, Aurélie & Morad

Aux Utes,

De partager mon quotidien malgré les hauts et les bas.

De m'avoir épaulé et de votre soutien dans cette dernière ligne droite.

Merci à chacune d'entre vous pour l'amitié qu'on a créée, pour ces moments entre poisons, pour ces fêtes et week-end qu'on a partagé.

Merci de faire partie de ma vie : Julia, Alice, Mayou, Margaux, Laura, Boubou, Charline, Sarah, Lisa, Marilou et aux deux petits derniers : Louis & Mia.

LISTE DES ABREVIATIONS

A β : protéine β -Amyloïde
Acétyl-CoA : Acétyl-Coenzyme A
AGCC : Acides Gras à Courtes Chaînes
ADN : Acide Désoxyribonucléique
Ag : Antigène
AIA : Anastomose Iléo-Anale
AJR : Apport Journaliers Recommandés
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATP : Adénosine Triphosphate
ARN : Acide Ribonucléique
ARNr : Acide Ribonucléique Ribosomal
B : Bifidobacterium
DAA : Diarrhée Associée aux Antibiotiques
DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5^{ème} édition)
DOP : Dopamine
DV : Diarrhée du Voyageur
EAE : encéphalomyélite auto-immune.
EFSA : European Food Safety Authority (autorité européenne de sécurité des aliments)
FOS : Fructo-Oligosaccharide
GABA : acide gamma-amino-butyrique
GF : Germ-Free
GOS : Galacto-Oligosaccharide
HAS : Haute Autorité de Santé
H&E : Hématoxyline et Eosine
IgA : Immunoglobuline A
IL : Interleukines
IRM : imagerie à résonance magnétique
ISRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine
iTreg : Lymphocyte T Régulateur Induit
Lb : Lactobacillus
L_B : Lymphocyte B
LFB : Bleu Luxol Fast
L_T : Lymphocyte T
LPS : Lipopolysaccharide
MAMPS : Microbial Associated Molecular Patterns
MIA : Maternal Immune Activation
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin
MOG : Glycoprotéine Oligodendritique
NK : Natural Killer (lymphocyte)
NO : Monoxyde d'azote
NOR : Noradrénaline
PAMPS : Pathogen Associated Molecular Patterns
PBS : phosphate buffered saline
PPI : Pre-Pulse Inhibition
PRRs : Pattern Recognition Receptors
PH : Potentiel Hydrogène
PNN : Polynucléaire Neutrophiles
RCH : Rectocolite Hémorragique

ROR : Rubéole – Oreillon – Rougeole
RR : rechute-rémission
SEP : sclérose en plaque
SER : Sérotonine
SI : Système Immunitaire
SMR : Service Médical Rendu
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNE : Système Nerveux Entérique
SNP : Système Nerveux Périphérique
SNS : Système Nerveux Somatique
SPF : Specific Pathogen Free
TLR : Toll-Like Receptor
TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme
UFC : Unité Formant Colonies
UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VIP : Peptide Vasoactif Intestinal
4-EPS : 4-Ethylphenylsulphate

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

I. LE MICROBIOTE INTESTINAL

- A. DÉFINITION
- B. COMPOSITION
 - 1. Quantitative
 - 2. Qualitative
- C. FONCTIONS
 - 1. Rôle de barrière
 - 2. Fonctions métaboliques
 - a) Métabolisme glucidique
 - b) Métabolisme des gaz
 - c) Métabolisme protéique
 - d) Métabolisme lipidique
 - 3. Fonction immunitaire
 - a) L'organisation du système immunitaire intestinal
 - b) La contribution du microbiote
- D. MISE EN PLACE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

II. LES PROBIOTIQUES

- A. DEFINITIONS
 - 1. Les prébiotiques
 - 2. Les probiotiques
 - 3. Les symbiotiques
 - 4. Les post-biotiques
- B. CRITERES DE SELECTION
- C. OU LES TROUVER ?
 - 1. L'alimentation
 - 2. Les compléments alimentaires
 - 3. Les médicaments
- D. MECANISMES D'ACTION
 - 1. Aide à la digestion d'aliments non digérés
 - 2. Compétition probiotiques / pathogènes pour les nutriments : aide à l'assimilation
 - 3. Résistance à la colonisation par des micro-organismes pathogènes
 - 4. Amélioration de la fonction de barrière intestinale

5. Interaction avec le système immunitaire
 - a) Immunité innée
 - b) Immunité acquise
- E. LES EFFETS INDESIRABLES
- F. LES CONTRE-INDICATIONS
- G. LES PRINCIPALES INDICATIONS A L'OFFICINE EN CONSEIL
 1. La diarrhée associée aux antibiotiques
 2. La diarrhée du voyageur
 3. La constipation
 4. Le syndrome du côlon irritable
 5. Les coliques du nourrisson

III. LES PSYCHBIOTIQUES : UN ESPOIR DANS LA PRISE EN CHARGE DE CERTAINES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES

- A. L'INTESTIN : NOTRE DEUXIÈME CERVEAU
 1. Le système nerveux
 2. Le système nerveux entérique
 3. Rôle du système nerveux entérique
 4. Les principaux neurotransmetteurs
- B. LES PSYCHBIOTIQUES ET LEURS INTERETS DANS CERTAINES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES
 1. Définition
 2. Pathologies neuropsychiatriques
 - a) Anxiété et troubles dépressifs
 - b) Autisme
 3. Pathologies neurodégénératives
 - a) La maladie d'Alzheimer
 - b) La maladie de Parkinson
 - c) La sclérose en plaque

CONCLUSION

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Répartition de la quantité de bactéries le long du tractus digestif

Figure n°2 : Répartition des espèces bactériennes tout le long du tractus digestif en fonction de leur pH & de leurs caractéristiques physico-chimiques.

Figure n°3 : Les différents phyla qui composent le microbiote intestinal [9]

Figure n°4 : La digestion colique : les différents métabolismes du microbiote intestinal

Figure n°5 : Le tissu lymphoïde associé à l'intestin

Figure n°6 : Cascade de signalisation d'une réponse immunitaire innée

Figure n°7 : La transcytose des IgA sécrétoires

Figure n°8 : la différenciation des Lymphocyte T naïfs en fonction de leur environnement cytokinique [54]

Figure n°9 : Les principaux probiotiques alimentaires disponibles en France

Figure n°10 : Les éléments d'informations présents sur l'emballage des compléments alimentaires probiotiques [61]

Figure n°11 : Divers mécanismes impliqués dans l'effet anti inflammatoire des probiotiques

Figure n°12 : Colo-protectomie totale par anastomose iléo-anale (AIA)

Figure n°13 : Schématisation de divers mécanismes d'action de probiotiques

Figure n°14 : Les principales actions des systèmes nerveux sympathique et parasympathique

Figure n°15 : L'organisation du système nerveux

Figure n°16 : L'organisation histologique du tube digestif

Figure n°17 : Le péristaltisme intestinal

Figure n°18 : Effet de l'administration de *L.rhamnosus* sur le comportement des souris en comparaison à un groupe contrôle

Figure 19 : Effets de l'administration de *L.rhamnosus* sur les taux de corticostérone plasmatique avec ou sans stress et avec ou sans probiotique.

Figure 20 : Expression du gène GABA dans différentes zones du cerveau en comparaison avec un bouillon

Figure n°21 : Comparaison des différents tests comportementaux chez un groupe de souris contrôle ayant pris une solution saline, un groupe ayant pris un antidépresseur, et deux groupes probiotiques (*B.lgm* et *B.bre*).

Figure n°22 : Concentrations plasmatiques de tryptophane, de L-kynurénine et d'acide kynurénique et de L-kynurénine/ tryptophane et acide kynurénique/kynurénine après deux semaines de traitement par des bifidobactéries

Figure n°23 : Open field test [89]

Figure n°24 : Pre-pulse inhibition : PPI

Figure n°25 : Amélioration comportementale des progénitures MIA après la prise du probiotique *B.fragilis*

Figure n°26 : Comparaison structurelle entre le 4-EPS et le p-crésol

Figure n°27 : Le traitement par *B.fragilis* chez la progéniture MIA entraînant la restauration des taux métabolomiques [90]

Figure n°28 : La connexion microbiote/ intestins/ cerveau & les effets bénéfiques du traitement par *B.fragilis* de la progéniture MIA [90]

Figure n°29 : Comparaison de diversité des microbiotes entre des souris sauvages et les souris SHANK3 Knock-Out [94]

Figure n°30 : Dysrégulation de l'expression du gène du récepteur GABA chez les souris Shank3 Knock-Out et corrélation avec *L.reuteri*

- Figure n°31 : Effet de *L.reuteri* sur l'expression du gène à l'ocytocine chez les souris mâles et femelles Shank3 Knock-Out
- Figure n°32 : Schématisation du labyrinthe de Morris
- Figure n°33 : Résultat du labyrinthe de Morris et comparaison des différents groupes : contrôles, modèle Alzheimer avec ou sans probiotique.
- Figure n°34 : Modulation de l'expression génique chez une souris saine et le modèle Alzheimer avec ou sans la souche *B.breve AI*
- Figure n°35 : Les taux plasmatiques en Acétate, propionate et nutyrate chez la souris modèle Alzheimer
- Figure n°36 : Comparaison de l'agrégation en α -synucléine en fluorescence dans la tête de *Caenorhabditis elegans* après avoir consommé *E.coli OP50* Versus *Bacillus subtilis PXN21*.
- Figure n°37 : Observation en fluorescence des agrégats d' α -synucléine chez le nématode. Comparaison entre *E.coli* et *Bacillus subtilis* [96]
- Figure n°38 : Incidence d'EAE spontanée dans une cohorte de souris RR-GF et RR-SPF
- Figure n°39 : Incidence d'EAE spontanée chez des souris RR-GF (sans germe) après colonisation avec une flore de souris RR-SPF
- Figure n°40 : Comparaison des souris RR-GF ayant ingéré le PSA versus celles ayant ingéré une solution saline de PBS [110]
- Figure n°41 : Comparaison des scores cliniques entre la population contrôle, la souche *L. paracasei DSM 13434* utilisée seule et l'association synergique [111]
- Figure n°42 : Dosage des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires après 20 jours de traitement [111]
- Figure n°43 : Évolution de l'incidence d'EAE et de ses signes cliniques avec ou sans probiotiques [112]
- Figure n°44 : Visualisation de la diminution de l'infiltration lymphocytaire en coloration H&E d'une coupe de moelle épinière dans le groupe IRT5 et le groupe témoin PBS [112]
- Figure n°45 : Niveau d'expression de diverses cytokines déterminées par RT-PCR dans les lymphocytes T CD4+ dans les ganglions lymphatiques [112]

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau n°1 : Tableau récapitulatif des compléments alimentaires contenant des probiotiques disponibles en France dans les gammes Pileje et Nutergia
- Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des médicaments probiotiques possédant une AMM en France [38]

Introduction

Il est reconnu depuis longtemps qu'il existe un lien spécifique entre les intestins et le bon fonctionnement de l'organisme. En effet, déjà environ 400 ans avant J-C, Hippocrate disait que « Toute maladie commence dans l'intestin. » Mais ce n'est que bien plus tard, à la fin du XIX^{ème} et début du XX^{ème} siècle, à l'heure où Louis Pasteur s'intéressait aux bactéries pathogènes, qu'un chercheur Russe, Elie Metchnikoff, décida de se concentrer sur les propriétés des bactéries présentes dans notre intestin. Il mit alors en évidence des effets bénéfiques de l'acide lactique, retrouvé dans le lait caillé, les yaourts ou le Kéfir, sur les bactéries intestinales, qui d'après lui permettaient de rallonger la vie. Plus tard, dans les années 1950, le terme de probiotique voit le jour, par opposition aux antibiotiques, mais sa première définition date de 1965.

Petit à petit, les études sur ces bactéries se sont multipliées jusqu'à réaliser en 2006 un séquençage haut débit afin de décoder le génome bactérien du microbiote intestinal pour mieux le connaître et mieux le comprendre. Ceci a permis de déterminer que chaque individu peut être caractérisé par un « code-barres » bactérien. Ce dernier lui est propre et résulte de son histoire personnelle, de sa naissance à l'âge adulte (son alimentation, son hygiène, son environnement, la prise d'antibiotique...), mais aussi d'une grande influence de la génétique en comparant des microbiotes de jumeaux homozygotes avec ceux de conjoints.

Notre santé repose sur l'équilibre d'un écosystème vivant : le microbiote intestinal. Il est aujourd'hui reconnu comme un acteur clé du bon fonctionnement de l'organisme. Il a une fonction digestive, métabolique, immunitaire et neurologique. Sa configuration nous protège de certaines pathologies mais nous prédisposeraient à d'autres.

Récemment, de nouvelles recherches démontrent l'implication du microbiote intestinal dans des pathologies non digestives. Ici, nous nous intéressons exclusivement aux pathologies neurologiques. En effet une voie de communication microbiote / intestin / cerveau a été démontrée par l'intermédiaire du nerf vague. Il a souvent été admis que le cerveau avait un impact sur les intestins, via le stress par exemple, qui est un des facteurs responsables de certaines pathologies digestives. Cependant la notion de bilatéralité, c'est-à-dire de la communication de l'intestin avec le système nerveux est un concept admis bien plus récemment grâce aux études menées avec diverses souches probiotiques.

Mieux comprendre ces mécanismes, permettrait de mieux comprendre les pathologies elles-mêmes et leurs physiopathologies, mais permettrait surtout d'explorer de nouvelles voies thérapeutiques, différentes de l'allopathie et permettrait aussi de s'affranchir de certains de ses effets indésirables. Ceci a permis l'avènement d'une nouvelle discipline : la gastroneuroentérologie. Elle s'intéresse à ce qui se passe « au niveau du ventre » pour soigner « ce qui se passe dans la tête ». Dès lors, l'objectif des probiotiques serait de restaurer l'équilibre au niveau du microbiote intestinal à visée prophylactique ou thérapeutique pour certaines pathologies neurologiques.

Dans ce manuscrit, la première partie sera consacrée au microbiote intestinal, afin de le définir, d'étudier sa composition et ses fonctions de barrières métaboliques et immunitaires, ainsi que l'importance de sa mise en place dès la naissance.

Dans une deuxième partie, les probiotiques seront définis afin de mieux comprendre de quoi il s'agit exactement, comment ils sont sélectionnés et où les retrouver chez soi ou à l'officine. Bien que leurs mécanismes d'action ne soient pas totalement élucidés ou qu'ils soient complexes, quelques exemples seront approfondis afin de comprendre leurs interactions avec l'organisme, puis leurs effets indésirables et contre-indications. Enfin, cette partie se terminera avec un éventail de leurs applications en officine.

Pour finir, la dernière partie sera consacrée aux études menées sur l'intérêt de leurs utilisations en neurologie. Cinq pathologies seront plus particulièrement détaillées : les troubles dépressifs, l'autisme, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la sclérose en plaque.

I. LE MICROBIOTE INTESTINAL

A. DÉFINITION

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, champignons, levures, virus) vivant dans un écosystème donné. Anciennement appelé flore, il en existe quatre types [1] :

- La flore cutanée
- La flore respiratoire haute
- La flore génitale
- La flore digestive

Ici, nous allons principalement nous intéresser au microbiote intestinal. À l'état normal, ces bactéries sont présentes en permanence dans le tractus intestinal, en équilibre avec son hôte et forment ainsi une flore commensale.

B. COMPOSITION

1. COMPOSITION QUANTITATIVE

Le tube digestif représente 300m² où vivent environ 100 milliards de bactéries, soit plus que le nombre de cellules du corps humain. Chaque individu a un microbiote qui lui est propre, et cette biomasse pèse entre 1,5 et 2 Kg. [2]

La composition du microbiote varie selon les portions du tube digestif en fonction de plusieurs éléments :

- La teneur en oxygène : en haut du tube digestif on trouvera des bactéries aérobies et plus on avance vers le colon, plus on trouvera des bactéries anaérobies.
- Le pH : plus le pH sera faible, moins on aura de bactéries.
- Les sécrétions.
- La vitesse du transit.
- Les nutriments disponibles.

La concentration en bactéries est donc croissante de la bouche à l'anus (**Figure 1**). Au niveau de l'estomac le microbiote est pauvre, ceci dû à l'acidité de l'estomac. Au niveau de l'intestin grêle, la flore est également pauvre à cause du péristaltisme et des sécrétions. Enfin dans le colon, le transit fortement ralenti crée une stase, provoquant l'augmentation de la concentration bactérienne. [3]

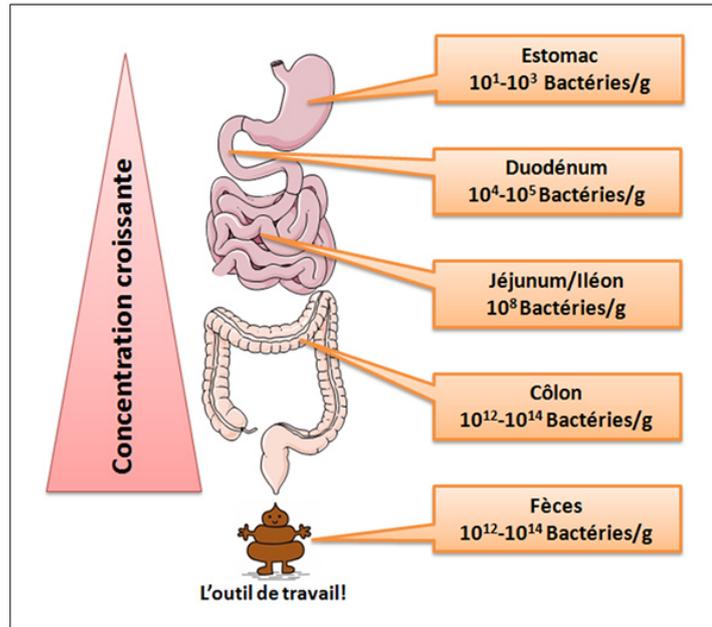


Figure 1: Répartition de la quantité de bactéries le long du tractus digestif

2. COMPOSITION QUALITATIVE

Dans le tube digestif, on dénombre plus de 400 espèces qui cohabitent en permanence. Des études métagénomiques (MetHit ou metagenomic of human intestinal trad) ont été réalisées, c'est-à-dire l'étude du contenu génétique d'un échantillon via le séquençage d'acide désoxyribonucléique (ADN) ou en l'occurrence ici d'Acide ribonucléique (ARN). Ceci est différent de la génomique où l'on séquence un génome unique. Ici l'étude s'intéresse au séquençage de plusieurs individus d'espèces différentes dans le milieu, permettant d'avoir une image du potentiel fonctionnel d'un environnement. [5]

Pour l'étude du microbiote intestinal, les études s'appuient sur l'analyse biomoléculaire des sous unités 16S des ARN bactériens ainsi que sur l'hybridation in situ des ARNr via des sondes fluorescentes. Celles-ci ont permis de déterminer : [6]

- Une estimation approximative de l'abondance des bactéries.
- La preuve que les bactéries synthétisent des ARNr, donc qu'elles sont biologiquement actives.
- L'identification de plusieurs phylums ou embranchements bactériens.
- La détermination de différents microbiotes : un dominant, un sous dominant et un de passage.

Le séquençage des ARNr 16S a été choisi dans cette étude parce que ce dernier est ubiquitaire et présent en de nombreux exemplaires dans chaque bactérie. Il est donc naturellement amplifié et possède :

- Une structure primaire très conservée dans toutes les bactéries permettant de distinguer les bactéries des autres micro-organismes,
- Une région variable commune à un groupe de bactéries,
- Une région hypervariable spécifique d'une espèce de bactéries.

Tout ceci permet d'obtenir une classification plus précise des bactéries qui composent le microbiote intestinal. [10]

Comme vu précédemment, la quantité de bactéries augmente de la bouche à l'anus mais elle varie aussi qualitativement en fonction notamment de la teneur en oxygène. En effet, il y a une diminution progressive des bactéries aérobies (dans le haut du tube digestif : estomac, duodénum, jéjunum) au profit des bactéries anaérobies au niveau de l'iléon et du colon. Par conséquent les bactéries présentes tout le long du tube digestif ne sont pas les mêmes (**Figure 2**).

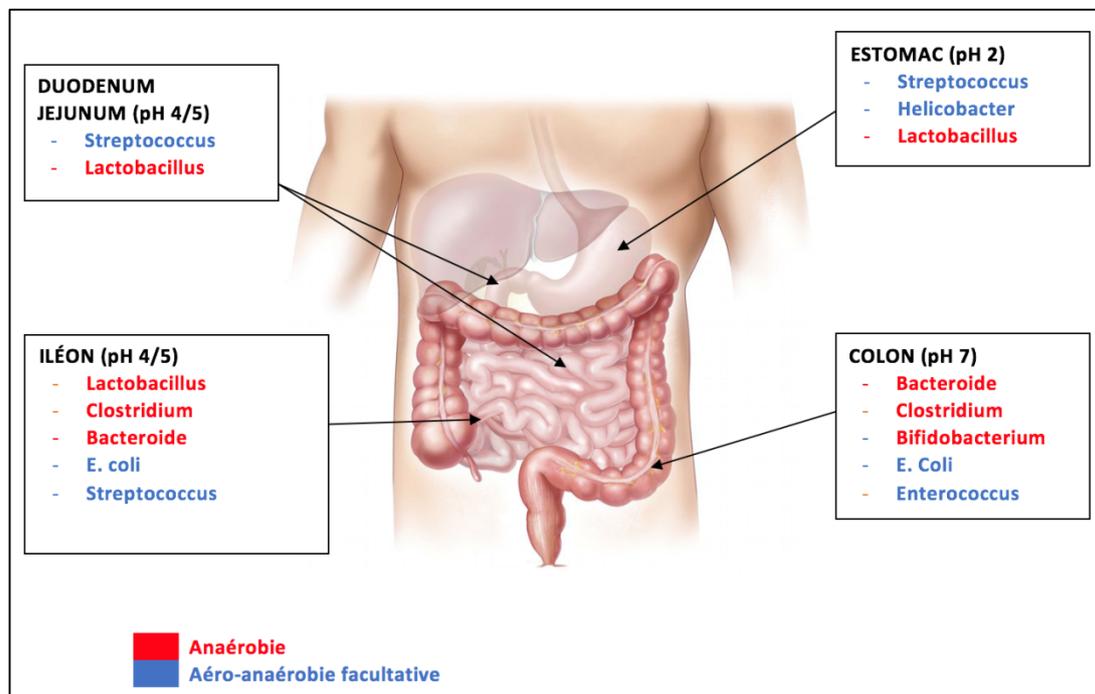


Figure 2 : Répartition des espèces bactériennes toute le long du tractus digestif en fonction de leur pH et de leurs caractéristiques physico-chimiques.

C'est au niveau du colon que l'on retrouve environ 99% des bactéries de l'intestin. Parmi elles, on retrouve différentes flores elles-mêmes préférentiellement représentées par différents phyla ou embranchements bactériens [7] : (**Figure 3**)

- ❖ **UNE FLORE DOMINANTE** ($N > 10^9$ UFC/g) qui est stable et qui réalise les fonctions essentielles du microbiote ; elle est composée de 3 embranchements bactériens :
 - **FIRMICUTES** : il s'agit du phylum le plus présent, représentant entre 60 et 80% du microbiote intestinal et composé de bactéries GRAM positif. Cet embranchement comporte plusieurs classes :
 - Les Bacilli avec les genres *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus* et *Enterococcus*
 - Les Clostridia où l'on retrouve entre autres les genres *Clostridium* et *Ruminococcus*
 - **BACTEROIDETES** : il s'agit du second grand groupe, représentant environ 15 à 30% de la flore et inclut principalement le genre *Bacteroides*, comportant des bactéries GRAM négatif anaérobies.
 - **ACTINOBACTERIA** : ce groupe représente moins de 10% du microbiote intestinal et comporte des bactéries GRAM positif anaérobies notamment du genre *Bifidobacterium*.
- ❖ **UNE FLORE SOUS-DOMINANTE** ($10^6 > N > 10^8$ UFC/g), composée de :
 - **PROTEOBACTERIA** avec les genres *Escherichia* ou *Klebsiella* qui sont des bactéries GRAM négatif aéro-anaérobies facultatives.
 - Trois autres phyla moins représentés : **FUSOBACTERIA**, **VERRUCOMICROBIA** ou **SPIROCHAETES**.
- ❖ **UNE FLORE DE PASSAGE** ($N < 10^6$ UFC/g) composée de bactéries lactiques, d'un microbiote fongique (constitué de champignons et de levures) ainsi qu'un virome (microbiote composé de virus). [7][8]

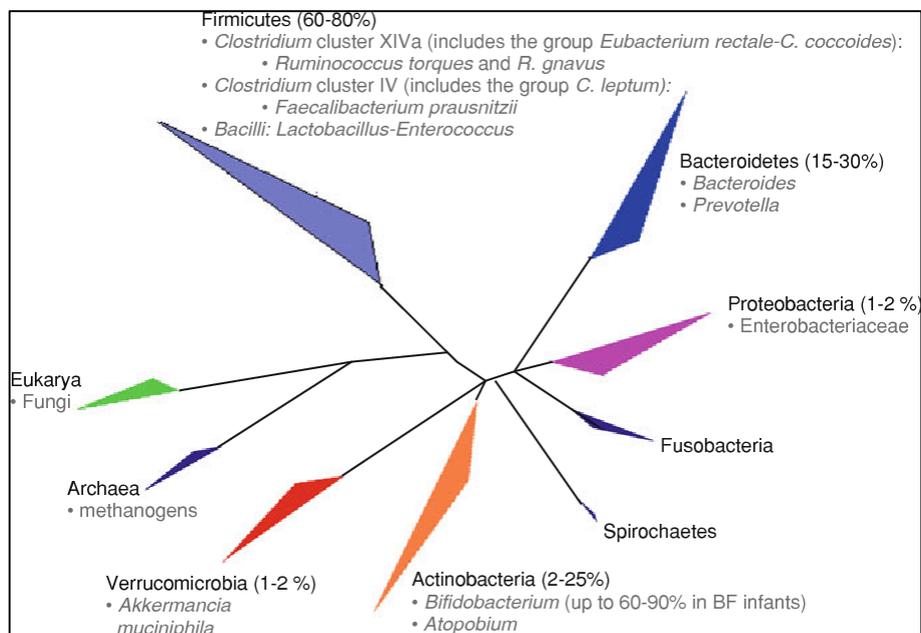


Figure 3 : Les différents phyla qui composent le microbiote intestinal [9]

C. FONCTIONS

Le microbiote intestinal est en association symbiotique avec son hôte, c'est-à-dire que chacune des parties tire un bénéfice de cette association : les bactéries profitent d'un environnement favorable à leur survie et elles interviennent dans certaines fonctions physiologiques. [4]

1. RÔLE DE BARRIÈRE

Le microbiote intestinal constitue une protection vis-à-vis des micro-organismes exogènes présents dans l'intestin et potentiellement pathogènes. Il agit par compétition entre les bactéries autochtones et les micro-organismes exogènes qui consomment les mêmes substrats et occupent les mêmes sites d'adhésion épithéliaux. Les bactéries commensales étant plus adaptées à l'environnement intestinal, elles forment un biofilm à la surface de l'épithélium. [11]

De plus, le microbiote intestinal induit la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Certaines bactéries produisent des substances antimicrobiennes telles que des bactériocines qui sont des protéines aux propriétés antibiotiques. Ces dernières se fixent sur les récepteurs membranaires d'un pathogène, le rendant perméable, ce qui entraîne la libération de son contenu intracellulaire et sa mort. Tout ceci favorise d'une part le rejet du pathogène et d'autre part, l'effet barrière du microbiote.

Le microbiote induit également la production des IgA sécrétoires et renforce les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, ce qui empêche l'invasion de microorganismes pathogènes et assure l'étanchéité entre les compartiments extérieurs et intérieurs de l'organisme.

Enfin, le microbiote joue un rôle dans la modulation de la sécrétion et la composition du mucus intestinal qui est constitué de deux couches :

- Une couche externe fluide qui permet l'accumulation de bactéries et leur croissance ;
- Une couche interne, quasiment stérile, qui limite les contacts entre les bactéries et l'épithélium.

Ce mucus est composé de mucines (glycoprotéines permettant de piéger les bactéries). En fonction de sa viscosité, il permet d'éliminer les microorganismes pathogènes pris au piège dans le mucus flottant et ainsi, par le biais du bol alimentaire, de les diriger vers le bout du tube digestif et à terme dans les fèces. [10]

2. FONCTIONS MÉTABOLIQUES

Les aliments non digérés par le haut du tube digestif vont être pris en charge par les bactéries du microbiote et être métabolisés pour former de l'énergie ou des métabolites utilisables par l'hôte (**Figure 4**).

a) MÉTABOLISME GLUCIDIQUE

Au niveau du colon, le microbiote participe à la dégradation anaérobie de polysaccharides que l'on retrouve dans les céréales, les fruits et les légumes tels que l'amidon, la cellulose ou le xylane, en métabolites fermentaires.

Tout d'abord ils subissent une hydrolyse formant des fragments de petite taille via des hydrolases contenues dans des bactéries fibrolytiques (*Bacteroides*, *Bifidobacterium*) non présentes chez les cellules eucaryotes. Ensuite ces fragments vont être utilisés dans la voie de la glycolyse et former du pyruvate via des bactéries glycolytiques. Enfin ce pyruvate va être métabolisé en acides gras à courtes chaînes (AGCC) en fonction des bactéries : en Acétate (*Bacteroides*, *clostridium*), en Propionate (*Bacteroides*) ou en Butyrate (*Eubacterium*). [10][12]

Ces AGCC vont ainsi contribuer à l'homéostasie intestinale :

- En participant à la stimulation de l'absorption colique du sodium, ce qui va moduler l'hydratation des selles, la sécrétion des bicarbonates et la réabsorption d'eau ;
- Leur concentration va déterminer le pH intraluminal ;
- En apportant l'énergie nécessaire aux cellules coliques : le butyrate est directement consommé par les entérocytes, il s'agit de leur source principale d'énergie ;
- En jouant un rôle immuno-modulateur en participant à la stimulation des lymphocytes T régulateurs de la muqueuse intestinale. [12]

b) MÉTABOLISME DES GAZ

Les processus fermentaires produisent majoritairement de l'hydrogène dans le côlon. L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité du microbiote à éliminer ce gaz. L'excrétion se fait soit par l'émission de gaz rectaux, soit par voie pulmonaire. Cependant, la majorité est transformée in situ par des bactéries dites hydrogénotrophes selon 3 mécanismes différents :

- Les bactéries méthanogènes qui transforment l'hydrogène en méthane ;
- Les bactéries acétogènes qui forment de l'acétate à partir d'hydrogène et de dioxyde de carbone ;
- Les bactéries sulfato-réductrices qui forment des sulfures potentiellement délétères pour les cellules intestinales. [10][8]

c) MÉTABOLISME DES PROTÉINES

La métabolisation des protéines est une source d'azote et d'énergie pour le colon. Ces dernières proviennent des protéines exogènes non absorbées dans l'intestin grêle et des protéines endogènes (enzymes digestives, bactéries tuées...). Cette réaction permet de former des AGCC (Acétate, propionate et butyrate), de l'ammoniac mais aussi des composés aromatiques (phénols, indoles...) pouvant être toxiques qui seront détoxifiés par les cellules coliques puis éliminés dans les urines.

Quant à l'ammoniac, il sera absorbé pour être amené dans le foie pour donner l'urée et être éliminé par voie urinaire. Il pourra également être utilisé par certaines bactéries ayant une activité aminotransférase pour synthétiser des acides aminés. [12][10]

d) MÉTABOLISME DES LIPIDES

Les lipides qui arrivent au niveau du colon ont plusieurs origines :

- Ceux qui arrivent du tractus intestinal en amont, issus de l'alimentation ;
- Ceux qui dérivent du cycle entéro-hépatique (acides biliaires, hormones stéroïdes) ;
- Ceux qui viennent de la desquamation des cellules épithéliales coliques ;
- Ceux qui viennent des lipides bactériens.

Les acides gras non absorbés en amont de l'intestin le seront au niveau du colon par les bactéries du microbiote. Le cholestérol au niveau du colon est transformé en coprostanol qui sera éliminé dans les fèces car non absorbé par la muqueuse intestinale.

Au niveau du foie, le cholestérol est transformé en acides biliaires qui vont être conjugués et réabsorbés dans l'iléon pour retourner dans le foie pour y être retransformés : c'est le cycle entéro-hépatique des acides biliaires.

Cependant 5% des acides biliaires parviennent au colon et y seront métabolisés par l'intermédiaire des bactéries du microbiote en acides biliaires secondaires pour être éliminés dans les fèces. [10][12]

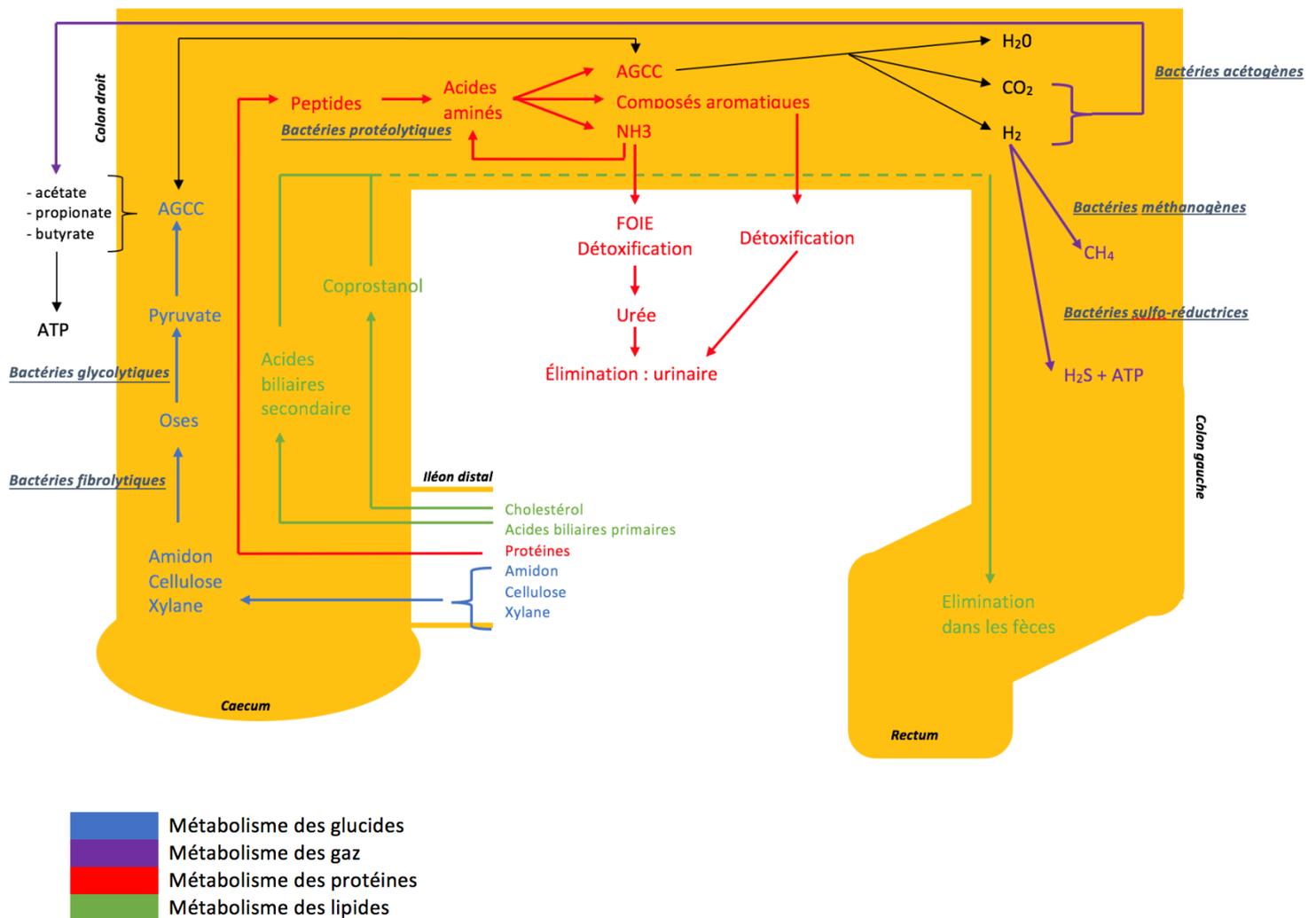


Figure 4 : la digestion colique : les différents métabolismes du microbiote intestinal

3. FONCTION IMMUNITAIRE

L'intestin est la porte d'entrée principale des microorganismes extérieurs. En effet, la muqueuse intestinale est la plus grande surface de contact entre l'environnement extérieur et le système immunitaire de par ses villosités qui augmentent considérablement sa surface, soit environ 300m². Il s'agit du premier organe lymphoïde du corps humain. [10]

a) ORGANISATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE INTESTINAL

Le système immunitaire périphérique comporte des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (**Figure 5**) : GALT (gut associated lymphoïde tissue) qui comprend les plaques de Peyer, de follicules lymphoïdes isolés et de lymphocytes disséminés.

Les plaques de Peyer comportent un dôme, sous l'épithélium, riche en cellules dendritiques, lymphocytes B et T et surmonté de cellules épithéliales particulières : les cellules M (microfold). Ces cellules permettent d'endocyter les antigènes au niveau de leur pôle apical pour les transférer au pôle basal aux cellules dendritiques qui elles-mêmes les présenteront aux lymphocytes. À ce stade les lymphocytes iront dans la circulation générale se différencier en plasmocytes matures puis regagneront la sous-muqueuse intestinale (lamina propria) pour y sécréter des IgA. [13][14][16]

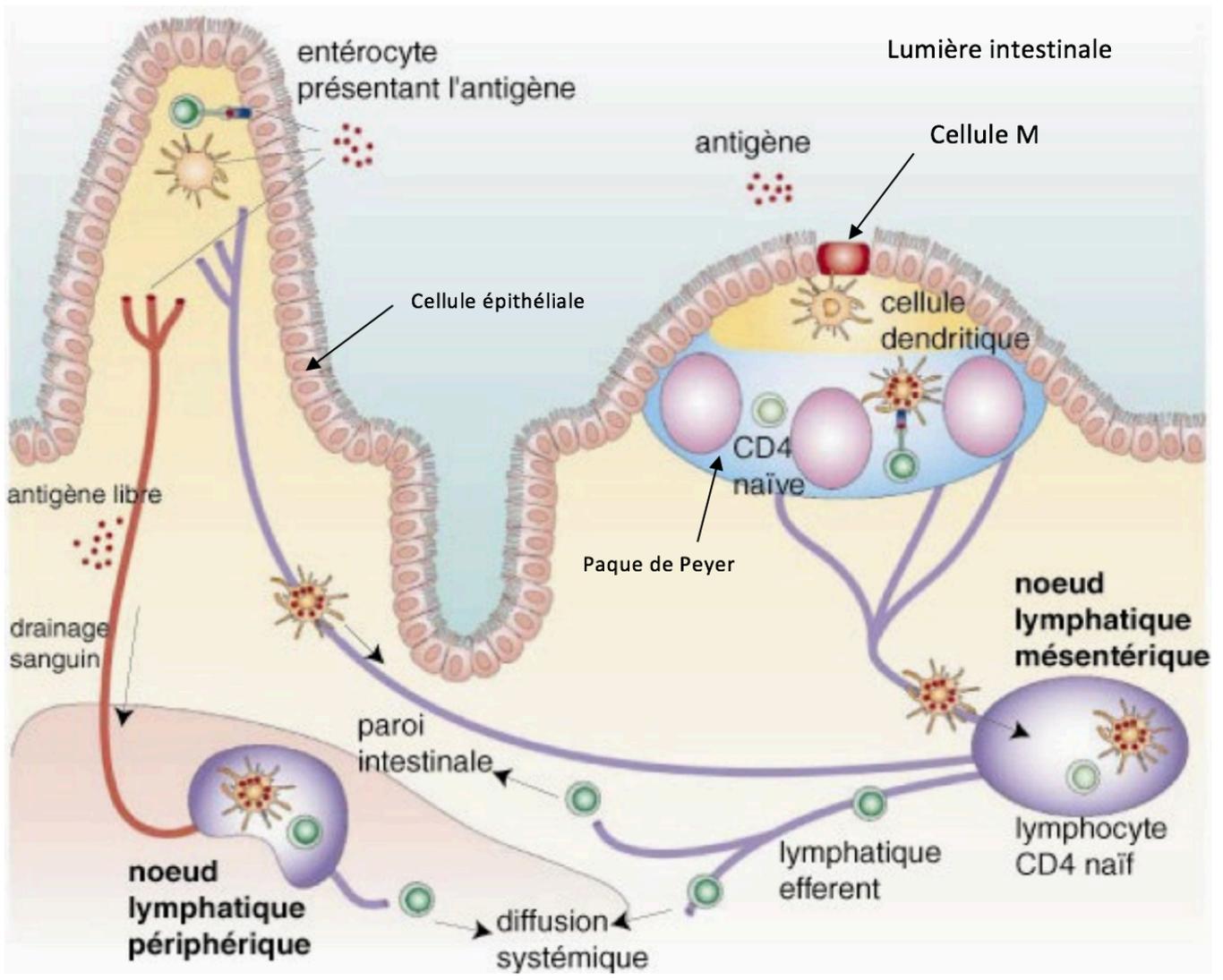


Figure 5 : Le tissu lymphoïde associé à l'intestin. [15]

Lors d'une agression, le système exerce deux types de réponses :

- Une réponse immédiate mais non spécifique que l'on appelle l'immunité innée
- Une réponse lente mais spécifique : l'immunité adaptative, acquise

L'immunité innée

Elle fait intervenir plusieurs cellules différentes comme les macrophages, les polynucléaires neutrophiles (PNN), les cellules dendritiques, les lymphocytes Natural Killer (NK) mais aussi les cellules épithéliales qui elles-mêmes constituent la première ligne de défense.

Lorsque des bactéries pathogènes se présentent, les macrophages vont les phagocyter via la reconnaissance d'un motif bactérien : MAMPS ou aussi appelés PAMPS (Microbial/Pathogen associated molecular patterns) qui vont eux activer des récepteurs à la surface de l'épithélium : les PRRs (pattern recognition receptors) composés de divers récepteurs en fonction de la nature de l'agent pathogène : nommés TLR1 à TLR12 (toll-like receptor) ainsi que NOD1 et NOD2 (**Figure 6**). Chacun reconnaît un élément du pathogène : par exemple TLR4 va reconnaître les LPS (lipopolysaccharides) composant les bactéries GRAM(-), TLR2 va reconnaître l'acide lipoteichoïque des bactéries GRAM(+). Les voies de signalisation intracellulaire en aval de ces récepteurs vont aboutir à la translocation nucléaire de facteurs de transcription et entraîner la synthèse puis la libération de cytokines pro-inflammatoires (IL- 1, IL- 6, IL- 8, TNF- α ...) ainsi que le recrutement des macrophages et des PNN. [10][11][16][54]

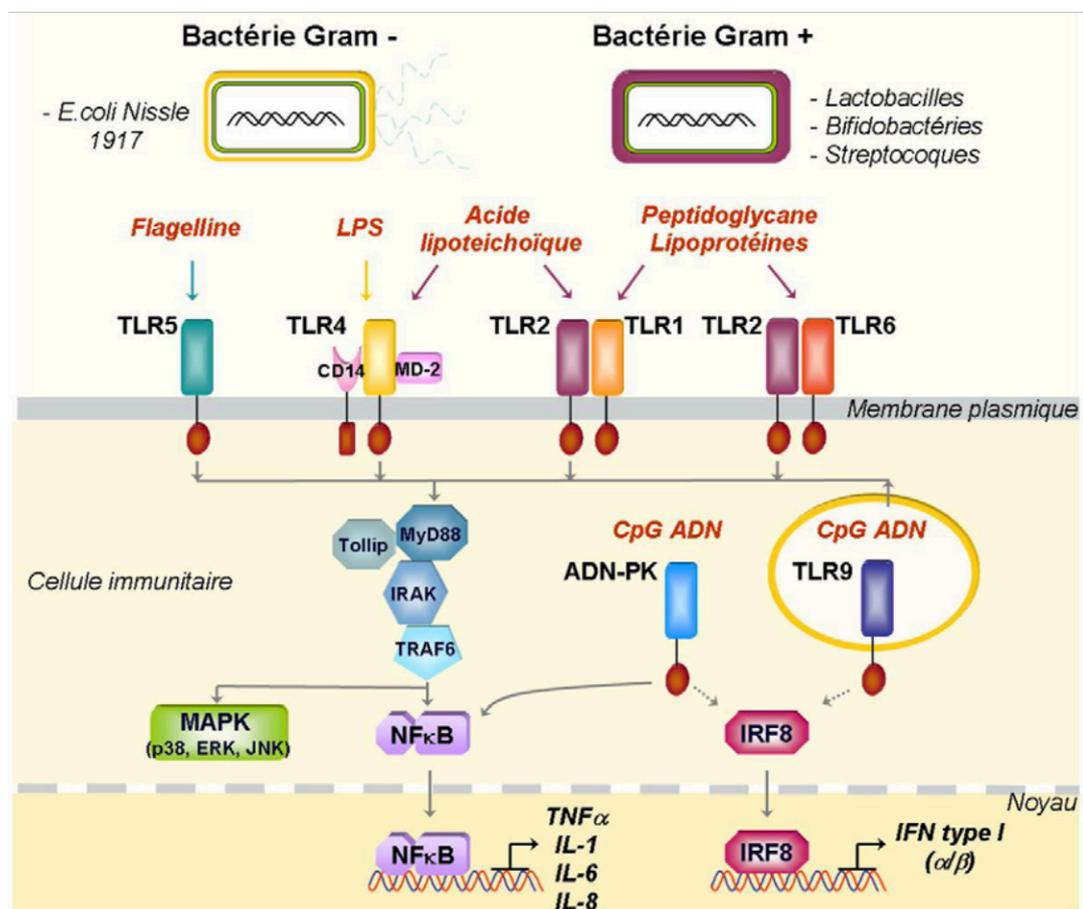


Figure 6 : Cascade de signalisation d'une réponse immunitaire innée [55]

L'immunité adaptative ou acquise

Celle-ci est plus lente car elle est spécifique d'un antigène. Elle permet de différencier les cellules du soi des cellules pathogènes.

Les antigènes (Ag) sont capturés de trois manières :

- Par l'intermédiaire des plaques de PEYER et les nodules lymphoïdes isolés, qui possèdent à leurs surfaces des cellules différenciées : les cellules M qui captent les microparticules antigéniques, qui créent une vésicule permettant de traverser le cytoplasme et de libérer l'antigène dans un microenvironnement immunocompétent, ce qui informe les lymphocytes T et B naïfs.
- Par les cellules dendritiques qui émettent des prolongements dans la lumière intestinale pour capturer les antigènes et les présenter dans les ganglions mésentériques de voisinage.
- Directement par les cellules épithéliales, ceci est une voie minoritaire, qui permet de capter et présenter les antigènes directement aux lymphocytes.

Il existe deux types de réponses :

- La réponse B adaptative : une fois les lymphocytes B activés, ils se différencient en plasmocytes qui produisent des IgA spécifiques de l'antigène, qui traversent le cytoplasme des cellules épithéliales par transcytose pour aller dans la lumière et capturer spécifiquement les antigènes (Figure 7).

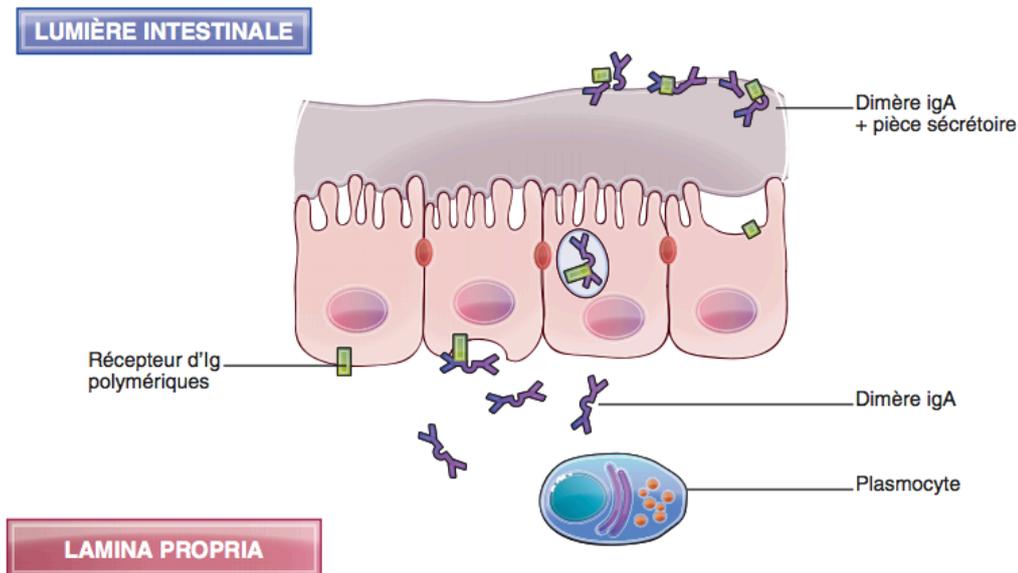


Figure n°7 : la transcytose des IgA sécrétoires [54]

- La réponse T adaptative ou les antigènes sont présentés aux lymphocytes T, principalement les lymphocytes T_{CD4+} , par les cellules présentatrices d'antigènes (macrophages, cellules dendritiques...), ce qui active les lymphocytes T (L_T). Ensuite en fonction de l'environnement, notamment en

fonction des cytokines présentes, ces L_T naïfs prendront un phénotype pro-inflammatoire (effecteur) ou anti-inflammatoire (régulateur) (**Figure 8**).

Il y a trois voies effectrices :

- TH1 qui dépend de l'Interleukine 12 (IL-12) et de l'INF γ , en réponse aux infections bactériennes intracellulaires.
- TH2 qui dépend de l'IL-4, en réponse aux infections parasitaires.
- TH17 qui dépend de l'IL-6 et du TNF- β , en réponse aux infections bactériennes extracellulaires et fongiques.

Il existe également deux voies régulatrices dans l'intestin mettant en jeu :

- Les lymphocyte T régulateur induits (iTreg) qui permettent la synthèse de TGF- β
 - Les lymphocytes Treg1 qui entraînent la synthèse d'IL-10.
- [10][11][16][54]

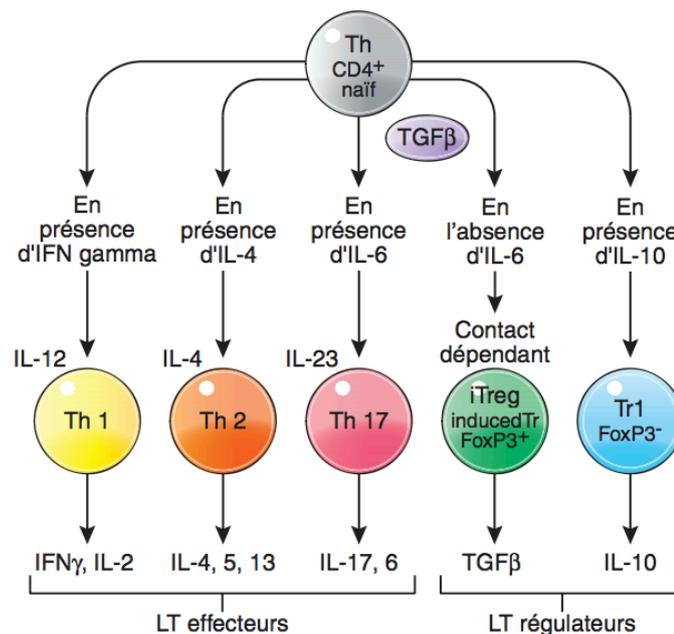


Figure n°8 : la différenciation des Lymphocyte T naifs en fonction de leur environnement cytokinique [54]

b) LA CONTRIBUTION DU MICROBIOTE

Le microbiote intestinal participe au maintien de l'homéostasie intestinale. En effet, cette dernière est sous la dépendance de l'équilibre entre les lymphocytes T_{REG} et les lymphocytes T_{H17} qui sont stimulés par différentes bactéries du microbiote intestinal par l'intermédiaire des AGCC qu'elles produisent. [10] [11]

De plus, des études comparatives entre des souris axéniques (stériles, sans microbiote) et leurs homologues élevés normalement en animalerie ont été réalisées

et ont démontré le rôle du microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire. Les souris axéniques ont de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, une diminution du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux et de la sécrétion intestinale d'IgA, un déficit de certaines populations lymphocytaires T et une concentration d'immunoglobulines sériques et ainsi qu'une production de cytokines limitées. Des anomalies sont aussi retrouvées à distance notamment au niveau de la rate et les ganglions lymphatiques sont non structurés et présentent des zones lymphocytaires atrophiées. L'ensemble de ces anomalies peuvent être réparées, en quelques semaines, en inoculant le microbiote des souris élevées « normalement » aux souris axéniques. [10] [11] [16]

D. MISE EN PLACE CHEZ LE NOUVEAU NÉ

In utero, le tube digestif du fœtus est stérile mais il est rapidement colonisé dès la naissance. En général la colonisation bactérienne suit une cinétique précise : dans les premières 48h, le tube digestif sera colonisé par les bactéries aérobies facultatives (streptocoques et entérobactéries) puis ensuite des bactéries aérobies strictes et à partir du troisième jour on verra apparaître les bactéries anaérobies strictes : bifidobactéries, lactobacilles, clostridies en fonction de l'alimentation. [10] [11] [17] [18]

Différents facteurs influent sur le développement du microbiote intestinal après la naissance :

Le type d'accouchement :

En fonction du type d'accouchement, le tube digestif sera colonisé par la flore vaginale de la mère (lactobacilles) et sa flore fécale (entérobactéries et bifidobactéries) pour un accouchement par voie basse et par sa flore cutanée dans le cas d'un accouchement par césarienne.

Hygiène :

Dans les pays occidentalisés, les mesures d'hygiène prises au cours de l'accouchement ont tendance à réduire la colonisation des bactéries.

Génétique :

Les microbiotes des jumeaux monozygotes vivant dans le même environnement sont plus proches que ceux de deux individus vivant dans les mêmes conditions et génétiquement moins proches (parents et enfant, frère et sœur, couple), donc le génotype influencerait l'implantation de certaines familles de bactéries.

L'alimentation du nouveau-né :

Le type d'alimentation joue un rôle dans l'établissement du microbiote. Le lait maternel va permettre une implantation plutôt de bifidobactéries, lactobacilles et de

bacteroides alors qu'un lait industriel, lui, favorisera le développement de clostridies, d'entérobactéries et de bacteroides. Les laits industriels permettent le développement d'une plus grande diversité de bactéries mais qui seront moins protectrices. En effet, un enfant allaité plus de 4 mois aura moins de risque de contracter des infections (diarrhées aiguës, otite, infections respiratoires sévères). Dès la diversification alimentaire, la différence de microbiote entre un enfant allaité et un enfant nourri au lait industriel s'estompe.

À l'âge de 2 à 3 ans, le microbiote intestinal est quasiment constitué. Ce dernier peut varier en fonction de l'alimentation, de l'âge, du stress ou de l'état de santé (prise d'antibiotiques, laxatifs...). Malgré ces variations, le microbiote reste en équilibre et stable dans le temps. Tel un code barre, le microbiote est propre à chaque individu : 1/3 de bactéries communes et 2/3 propre à chacun.

II. LES PROBIOTIQUES

Aujourd'hui on retrouve des probiotiques dans de nombreux produits, dans l'alimentation ou bien sous forme galénique (comprimés, sachets, gouttes buvables, ovules...). Le récent intérêt pour le microbiote intestinal a permis de lancer de nouvelles recherches sur ce dernier, mais aussi sur les probiotiques, jusqu'alors laissés de côté bien que connus depuis longtemps. Nous allons exclusivement nous intéresser dans cette partie aux probiotiques actifs au niveau du microbiote intestinal, bien qu'il en existe plusieurs autres actifs sur les différents microbiotes : pulmonaire, vaginal ou cutané, qui ne seront pas développés.

A. DÉFINITIONS

1. LES PRÉBIOTIQUES

A ne pas confondre avec les probiotiques qui sont des microorganismes, les prébiotiques sont des substances simples, en général des sucres (oligo- ou polysaccharides à courtes chaînes) mais aussi de l'inuline ou des fibres dites fermentescibles (c'est à dire qui vont subir une fermentation pour in fine former de l'énergie). Vulgairement, on peut les définir comme les aliments des probiotiques et des bactéries intestinales qui permettent de stimuler leur croissance et d'assurer l'activité bactérienne bénéfique pour la santé. [19][21][22]

Les prébiotiques ne sont pas digérés par les enzymes de l'hôte dans le haut du tube digestif mais vont subir des fermentations au niveau du colon par les bactéries. Ils vont jouer un rôle complémentaire à celui des probiotiques et des bactéries présentes dans le colon :

- Effet bifidogène : ils augmentent sélectivement la biomasse en bifidobactéries, ce qui permet de renforcer la barrière de la flore intestinale.
- Ils acidifient le contenu du colon, ce qui rend impropre le développement des germes pathogènes.
- Ils augmentent l'absorption de calcium et de magnésium par le tube digestif.
- Ils améliorent le transit de par un effet laxatif.
- Ils abaisseraient les taux de lipides sanguins (effet encore controversé).

Les fibres alimentaires, sources de prébiotiques, se retrouvent dans le cytoplasme ou les parois cellulaires des cellules végétales. Pour avoir un effet bénéfique sur la santé, il faudrait avoir un apport quotidien de 25g de prébiotiques pour un adulte.

Il faut donc consommer des aliments d'origine végétale comme les fruits, légumes, légumineuses et céréales. Certains aliments, plus riches en fibres, sont à privilégier. Par exemple la banane, les tomates, l'ail sont riches en oligosaccharides, les endives, la chicorée ou les artichauts eux vont contenir plus d'inuline, ou encore les légumes secs et céréales complètes qui eux sont composés d'amidon résistant.[17]

On observe donc un double effet de l'interaction entre les aliments prébiotiques et des bactéries intestinales :

- La libération de molécules favorables à la santé (AGCC)
- Le développement des bonnes bactéries intestinales. [4][20][21]

2. LES PROBIOTIQUES

Selon la définition de l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) donnée en 2001, un probiotique est « un microorganisme vivant (bactérie ou levure), qui lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique sur la santé de l'hôte, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » [19][24] [25]. Ils sont retrouvés directement dans notre alimentation, dans des compléments alimentaires ou dans des médicaments que l'on trouve en pharmacie.

3. LES SYMBIOTIQUES

Les symbiotiques se définissent comme la combinaison d'un probiotique et de son prébiotique spécifique. Il s'agit d'une association synergique et complémentaire dont l'intérêt est d'augmenter la durée de vie du probiotique. Cela permet donc d'allonger sa date de péremption mais surtout d'augmenter le nombre de bactéries atteignant le colon sous forme viable et d'améliorer l'implantation au niveau du tractus gastro-intestinal de l'hôte et en conséquence de pérenniser les effets bénéfiques. [20] [26]

Par exemple nous allons retrouver les couples :

- Bifidobactérie / fructo-oligosaccharide (FOS)
- Lactobacille / lactilol
- Bifidobactérie / galacto-oligosaccharide (GOS).

4. LES POST-BIOTIQUES

Un nouveau terme a récemment vu le jour, celui de post-biotiques ou encore appelés parabiotiques. Il s'agit en fait des produits ou métabolites bénéfiques sécrétés par les bactéries probiotiques ou libérés après la lyse bactérienne. Concrètement, ce sont les enzymes, les peptides, les acides organiques, les acides téichoïques, les protéines de surface... Tout ce qui est apporté par le probiotique et qui entraîne un bienfait sur la santé.

Il a longtemps été considéré que pour être actifs, les probiotiques devaient être vivants, or ces nouvelles recherches, qui restent encore embryonnaires pour le moment, laisse entrevoir de nouvelles perspectives. [60]

B. CRITÈRES DE SÉLECTION

Il existe différents critères pour être considéré comme probiotique :

- L'IDENTIFICATION de la souche, de l'espèce et du genre. Les effets doivent être démontrés afin d'affirmer un bénéfice sur la santé.
- LA RÉSISTANCE vis-à-vis du tractus gastro-intestinal : les bactéries doivent résister à l'acidité de l'estomac, aux enzymes digestives ainsi qu'aux sels biliaires pour pouvoir atteindre le colon et entraîner leur effet bénéfique. De plus elles doivent pouvoir être identifiables vivantes dans les selles.
- L'INOCUITÉ pour l'homme : la souche doit bien entendu être non pathogène, ne pas entraîner une stimulation trop excessive du système immunitaire et ne pas comporter de résistances transférables aux antibiotiques.
- L'ADHÉSION à la muqueuse intestinale : les bactéries doivent pouvoir se fixer aux cellules de l'intestin afin d'augmenter leur temps de présence au niveau de leurs sites d'action car moins entraînées par le péristaltisme intestinal, mais aussi faciliter l'échange d'informations entre les bactéries exogènes et la muqueuse (stimulation locale du SI).
- LA STABILITÉ des souches qui doivent pouvoir se conserver dans le temps, vivantes et avec l'intégralité de leurs fonctionnalités au cours du processus de fabrication mais aussi sur le produit fini jusqu'à sa date de péremption.
- LA TRAÇABILITÉ pour la sécurité du consommateur en garantissant l'enregistrement du produit et en permettant d'assurer la réactivité du fabricant en cas d'évènement anormal. [27][28][29]

C. LES DIFFÉRENTS TYPES DE MICRO-ORGANISMES ET OU LES TROUVER

Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont des genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et *Enterococcus* ou encore *Saccharomyces boulardii* en termes de levures. Ces bactéries sont des bactéries lactiques qui sont naturellement présentes dans le microbiote intestinal mais aussi dans l'alimentation, dans certains compléments alimentaires ou encore dans des médicaments.

1. L'ALIMENTATION

Certains aliments peuvent être considérés comme probiotiques mais n'ont pas ce statut. On dira seulement que ces aliments contiennent des probiotiques. En effet, en France, les yaourts et les laits fermentés sont composés de probiotiques mais n'en ont pas l'appellation : celle-ci est remplacée par le terme de « ferments lactiques ».

Une législation stricte existe autour des termes « yaourt » et « lait fermenté » :

Le terme « lait fermenté » est réservé au produit laitier préparé avec des laits écrémés ou non ou des laits concentrés ou en poudre écrémés ou non, enrichis ou non de constituants du lait, ayant subi un traitement thermique au moins équivalent à la pasteurisation,ensemencés avec des microorganismes appartenant à l'espèce ou aux espèces caractéristiques de chaque produit. [33]

La dénomination « Yaourt » ou « Yoghourt » ne peut être utilisée seulement pour le « lait fermenté obtenu [...] par le développement des seules bactéries lactiques thermophiles spécifiques dites *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, qui doivent être ensemencées simultanément et se trouver vivantes dans le produit fini, à raison d'au moins 10 millions de bactéries par gramme rapportées à la partie lactée ». [33]

En France (ceci n'est pas forcément vrai à l'international), si un lait fermenté contient un ou plusieurs produits autres que *Lactobacillus bulgaricus* et *S.thermophilus*, alors ce dernier n'aura pas droit à l'appellation « yaourt » mais « lait fermenté ». Donc un yaourt est un lait fermenté mais tous les laits fermentés ne sont pas des yaourts. [34]

Les produits laitiers comme vecteurs de probiotiques est un choix assez judicieux étant donné que les éléments qui les composent permettent la croissance des souches et la production d'acide lactique (**Figure 9**)

Aliment	Ferments
Yaourt	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
Actimel®	<i>Lactobacillus casei</i> DN114 001 (defensis) <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
Activia®	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN173 010 (bifidus actif regularis) <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
B'A®	<i>Bifidobacterium</i> (bifidus actif fortis)
Gefilus®	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
LC1®	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1
Yakult®	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota

Figure n°9 : les principaux produits laitiers « probiotiques » disponibles en France [31]

D'autres aliments contiennent des probiotiques mais n'en ont pas le statut :

- Les fromages fermentés (par opposition aux fromages frais)
- La choucroute crue qui est un aliment lactofermenté
- Le Kéfir, source de bactéries lactiques et de levures : il s'agit d'une boisson obtenue par la fermentation de grains de kéfir dans du lait ou dans de l'eau sucrée. [19][23][25][30]

2. LES COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES

Les compléments alimentaires sont définis comme « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés [...] » [36]. Ils sont encadrés par la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) qui dépend du ministère de l'économie.

Les probiotiques ont le statut de compléments alimentaires car le niveau de preuve de leur efficacité est non démontré de par le manque d'études réalisées. L'effet potentiellement bénéfique sur la santé n'est pas remis en doute, cependant les études sont insuffisantes pour avoir le statut de médicament car celles-ci couvriraient trop chères au vu de la multitude de souches à tester, chacune individuellement et ensuite en synergie. En officine, les deux principaux laboratoires à commercialiser des probiotiques sont : PILEJE et NUTERGIA (**Tableau 1**).

Nom du produit	Composition nutritionnelle par gélule ou par sachet	Indications
NUTERGIA		
ERGYPHILUS® Plus	Lb* rhamnosus GG ----- 3Mrd Lb. paracasei ----- 1,88 Mrd Lb. acidophilus ----- 0,75 Mrd B.* bifidum ----- 0,37 Mrd	- Renforcement des terrains allergiques - Stimulation des défenses immunitaires - Complément de prise d'antibiotiques
ERGYPHILUS® confort	Lb. plantarum ----- 2 Mrd Lb. rhamnosus GG ----- 1,3 Mrd B. longum ----- 1,3 Mrd Lb. acidophilus ----- 0,7 Mrd B. bifidum ----- 0,7 Mrd	- Inconfort digestif (ballonnement, gaz...) - Faciliter la digestion du lactose et assimilation des minéraux.
ERGYPHILUS® Enfants	Vitamine D3 ----- 0,75 µg (15 % AJR*) Lb. rhamnosus GG ----- 1 Mrd Lb. fermentum ----- 1 Mrd B. infantis ----- 1 Mrd	- Favoriser le développement du microbiote intestinal bénéfique pour les terrains allergiques. - Troubles digestifs de l'enfant - Antibiothérapie

PILEJE		
LACTIBIANE® ATB	Lb. rhamnosus LA801 ----- 12 Mrd	- Préserver le transit pendant la prise d'antibiotiques
LACTIBIANE® référence	B. longum LA 101 ----- 10Mrd Lb. helveticus LA 102 ----- 10Mrd Lb. lactis LA 103 ----- 10 Mrd Streptococcus thermophilus LA 104 - 10 MrD	- Syndrome de côlon irritable avec douleurs abdominales, ballonnements
LACTIBIANE® Tolérance	B. lactis LA 303 ----- 10Mrd Lb. acidophilus LA 201 ----- 10Mrd Lb. plantarum LA 301 ----- 10Mrd Lb. salivarius LA302 ----- 10Mrd B. lactis LA 304 ----- 10Mrd	- Syndrome de côlon irritable avec diarrhée ou alternance diarrhée /constipation et/ou douleurs abdominales, ballonnements et/ou sur un terrain dermatologique (psoriasis, eczéma...) - MICI
LACTIBIANE® voyage	Lb. acidophilus LA 201 ----- 20Mrd Lb. plantarum LA 301 ----- 20Mrd Lb. casei LA205 ----- 20Mrd	- Eviter la diarrhée du voyageur (tourista) lors de déplacements dans les pays à risques
LACTIBIANE® Enfant	B. longum LA 101 ----- 4 Mrd Lb. helveticus LA 102 ----- 4 Mrd Lactococcus lactis LA 103 ----- 4 Mrd Streptococcus thermophilus LA 104 - 4 Mrd Lb. rhamnosus LA801 ----- 4 Mrd Vitamine D ----- 3,75 µg (soit 75% AJR)	- Inconfort digestif - Préserver le transit intestinal - Diminution du risque d'infection par rotavirus

LACTIBIANE® imedia	B. longum LA101 ----- 30 Mrd Lb. helveticus LA102 ----- 30 Mrd Lactococcus lactis LA10----- 30 Mrd Streptococcus thermophilus LA104-- 30 Mrd	- Traitement des diarrhées lors de gastro-entérite
LACTIBIANE® Iki	Lb. acidophilus LA 201 ----- 40 Mrd Lb. salivarius LA 302 ----- 40 Mrd B. lactis LA 304 ----- 40 Mrd	- Patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
Lactichoc	B. lactis LA304 ----- 80 Mrd B. bifidum LA803 ----- 80 Mrd B. lactis LA804 ----- 80 Mrd B. breve LA805 ----- 80 Mrd Lb. acidophilus LA201----- 80 Mrd Lb. rhamnosus LA801 ----- 80 Mrd Lb. gasseri LA806 ----- 80 Mrd Lb. acidophilus LA807 ----- 80 Mrd	- Traitement de choc pour les dysbioses installées : améliore le transit, dynamise de le système immunitaire et améliore la qualité du microbiote.
LACTIBIANE® Immuno	Vitamines C ----- 24mg (30% ARJ*) Vitamine D3 ----- 1,5µg(30 % AJR) Lb. paracasei LA 802 ----- 2 Mrd Lb. acidophilus LA201 ----- 2 Mrd	- Renforce le système immunitaire et stimule les défenses naturelles.

*Lb : Lactobacillus

*B : Bifidobacterium

*AJR : apport journaliers recommandés

Tableau n°1 : Tableau récapitulatif des compléments alimentaires contenant des probiotiques disponibles en France dans les gammes Pileje et Nutergia

De plus ils répondent à des règles d'étiquetage particulières, sur l'emballage doivent être retrouvées obligatoirement certaines informations (**Figure 10**) :

- La dénomination de vente « *complément alimentaire à base de..* » avec la liste des probiotiques présents
- Le nom exact du ou des probiotiques
- La dose et la durée minimale d'utilisation pour avoir un effet
- La concentration du ou des probiotiques
- Les recommandations de conservation et d'utilisation
- L'adresse de la société commerciale



Figure n°10 : Les éléments d'informations présents sur l'emballage des compléments alimentaires probiotiques. [61]

3. LES MÉDICAMENTS

L'article L5111-1 du code de la santé publique entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. »

Le médicament possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour être commercialisé et est utilisé dans une indication précise. [37]

La majorité des probiotiques sur le marché sont des compléments alimentaires, cependant en France une minorité de spécialités possède le statut de médicament : ULTRALEVURE®, CARBOLEVURE®, LENIA®, BACILOR®.[38] (Tableau 2).

Nb : Il existe aussi le LACTEOL®, qui ne sera délibérément pas développé ici car il est composé de souche de lactobacillus inactivées par la chaleur, par conséquent il n'appartient pas à cette classe car d'après la définition, un probiotique est un microorganisme vivant.

Nom de spécialité	Composition	Indication	SMR
ULTRALEVURE®	- Saccharomyces boulardii 50, 100 ou 200 mg	- Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation	Insuffisant
CARBOLEVURE®	- saccharomyces cerevisiae 10 ⁸ cellule/g - charbon activé 109 mg	- Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme. - En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée.	Insuffisant
LENIA® (Anciennement BACILOR®)	- Lactobacillus casei variété rhamnosus 8.10 ⁸ germes/g	- En complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée chez l'adulte.	Insuffisant

Tableau n°2 : Tableau récapitulatif des médicaments probiotiques possédant une AMM en France. [38][39][40]

En France, le service médical rendu (SMR) est un critère utilisé par les administrations de santé pour justifier l'intérêt de la prise en charge ou non par la solidarité nationale. La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) classe les médicaments ayant eu une AMM selon plusieurs niveaux allant de SMR « insuffisant » à « majeur ou important » en fonction de leur efficacité thérapeutique et/ou diagnostique, des effets indésirables, et de l'intérêt pour la santé publique.

Les différents niveaux permettent d'établir un accès au remboursement par la collectivité :

- SMR majeur ou important pour un remboursement à 65%.
- SMR modéré ou faible mais justifiant un remboursement de 15 à 30%.
- SMR insuffisant pour accéder à un remboursement.

Ces informations sont ensuite envoyées à l'Union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) qui s'appuie sur ces données pour définir le taux de remboursement. [40]

Le service médical rendu (SMR) pour ces trois médicaments est jugé « insuffisant ». Par conséquent ils ont le statut de médicament mais ne sont pas remboursés par l'assurance maladie. [40]

Dans le cas de l'ULTRALEVURE®, 13 études ont été réalisées pour tester l'efficacité de ce médicament, or ces dernières ont été menées pour des posologies supérieures à celle de l'AMM. De plus, certaines ont été réalisées en prévention des diarrhées donc en dehors des indications pour laquelle ce médicament possède un AMM. Par conséquent, ces études ne peuvent pas être retenues par la commission de transparence.

De la même manière pour le CARBOLEVURE®, une étude clinique a été réalisée en 1989 (Kollaritsch), pour la prévention ou le traitement de la diarrhée du voyageur et pour des posologies supérieures à celle de son AMM. Donc l'étude ne peut pas être retenue par la commission de transparence.

Enfin pour LENIA®, deux études ont été réalisées dans l'indication de diarrhées aiguës d'origine infectieuse, une indication qui n'est toujours pas en adéquation avec celle de l'AMM et donc des études qui n'ont pas été retenues par la commission de transparence.

Finalement, ces médicaments ont un SMR insuffisant non pas parce que leur efficacité est remise en doute, mais plutôt parce que les études sur lesquelles sont basées les informations fournies aux autorités de santé qui définissent l'efficacité ou l'intérêt de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique et leur accès aux remboursements par la collectivité, ne sont pas en adéquation avec l'indication pour laquelle ces traitements ont obtenu leur AMM.

En pratique à l'officine, ces médicaments, surtout l'ULTRALEVURE®, peuvent être prescrits ou sont délivrés sur demande spontanée pour une indication autre que celle pour laquelle ils possèdent un AMM. Par exemple, pour l'ultralevure, la prévention de diarrhée associée à la prise d'antibiotique.

D. MÉCANISMES D'ACTION

Tout d'abord il n'existe pas un, mais des mécanismes d'action (**Figure 13**). En effet, chaque souche probiotique possède un mécanisme d'action qui lui est propre, c'est pour cela qu'il existe des indications différentes en fonction des microorganismes. Il n'y a pas nécessairement de modification du microbiote pour avoir un effet bénéfique, il peut s'agir simplement d'une modification de facteur enzymatique ou d'immunomodulation par exemple.

La liste de mécanismes d'action qui suit n'est évidemment pas exhaustive, il s'agit simplement d'exemples afin de démontrer le potentiel des probiotiques et aussi leur complexité rendant la recherche dans ce secteur lente et chère. De plus certains mécanismes d'action sont encore flous, et certains probiotiques possèdent plusieurs mécanismes d'action responsables de leurs effets bénéfiques.

1- Aide à la digestion d'aliments non digérés.

Prenons pour exemple le lactose et son intolérance. Le lactose est un sucre que l'on retrouve dans le lait ; pour être digéré il doit être hydrolysé par une β -galactosidase : la lactase. Cette enzyme est située sur les entérocytes de la bordure en brosse de l'intestin grêle. Chez les individus intolérants, le lactose non digéré se retrouve au niveau du colon où il est fermenté par des bactéries produisant des gaz et crée un effet osmotique dans l'intestin. Ceci entraîne une accélération du transit intestinal avec des diarrhées, des flatulences et des douleurs.

L'activité de cette enzyme est maximale à la naissance puis diminue à des proportions variables en fonction des individus après le sevrage. En effet, en fonction des ethnies, la prévalence de l'intolérance au lactose varie, 2 à 15% chez les Nord-Européens, de 6 à 22% chez les Américains blancs et jusqu'à près de 100% chez les Asiatiques.[41]

Certains probiotiques améliorent l'absorption du lactose en apportant l'enzyme déficitaire : la lactase. Une étude a été réalisée sur 8 volontaires sains déficients en lactase, afin de vérifier leur taux d'absorption de lactose. Il a été démontré chez les déficients en lactase avérés que lorsqu'on leur donnait un yaourt contenant *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*, la quantité de lactose absorbée était supérieure à celle absorbée après l'ingestion de lait contenant la même quantité de lactose. [42]

Ce résultat s'explique par l'apport de l'enzyme lactase par les bactéries du yaourt mais aussi grâce à la protection induite par la paroi cellulaire de ces deux bactéries qui permet une protection mécanique de l'enzyme contre l'acidité de l'estomac. Les parois seront cependant dégradées dans l'intestin grêle par les sels biliaires qui libéreront la lactase et permettront ainsi l'hydrolyse du lactose dans la lumière

intestinale. Il est à noter que toutes les bactéries ne possèdent pas ce critère « paroi protectrice », par conséquent toutes les bactéries ne permettent pas d'améliorer la digestion du lactose. [43]

De plus, le même résultat a été observé en comparant non pas à une prise de lait mais après la prise du même yaourt chauffé, donc après destructions des bactéries contenues dans ce même yaourt. [42]

Par conséquent, un des intérêts de certains probiotiques est d'utiliser leur activité enzymatique, déficiente chez l'Homme, ainsi que leurs caractéristiques structurales, afin d'améliorer la digestion de certains aliments. De la même façon, certaines personnes possèdent une déficience en saccharase qui peut être améliorée par l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae*.

2- Compétition probiotiques / pathogènes pour les nutriments : aide à l'assimilation.

Le microbiote humain se nourrit des nutriments qui lui sont apportés par notre alimentation. Tous les nutriments qui sont à sa disposition ne sont pas consommés, il n'en exploite qu'une quantité limitée. Les « restes », non utilisés, sont autant de matière disponible aux potentielles bactéries pathogènes, qui se trouvent dans l'intestin, qui vont s'en servir pour leur croissance et leur développement.

Lors d'une prise de probiotiques, ces derniers rentrent en compétition avec notre microbiote pour utiliser ces nutriments, mais aussi avec les potentiels agents pathogènes. Par conséquent plus de nutriments vont pouvoir être utilisés, et cela sera autant de substrats qui ne seront pas exploitables par les agents pathogènes.

Prenons l'exemple de l'absorption du fer : les bactéries autochtones qui composent le microbiote, les cellules intestinales ainsi que les potentielles bactéries pathogènes ont besoin de fer pour survivre. Le fer nutritionnel provient de deux sources, héminique et non héminique. Le fer héminique se retrouve dans les viandes et est plus facilement absorbé que le fer non héminique, obtenu à partir de la consommation de céréales et de légumes.[44]

Des études ont démontré qu'un probiotique : *Lactobacillus plantarium* 299v joue un rôle positif dans l'absorption du fer par les entérocytes. En effet ce dernier augmente l'assimilation de fer non héminique, (ceci ayant un intérêt pour les végétariens, leur permettant ainsi d'accroître leur absorption en fer et prévenir d'éventuelles anémies). Il faut savoir que les Lactobacilles font partie des rares organismes vivants qui n'ont pas besoin de fer pour leur croissance, par conséquent ils œuvrent exclusivement pour l'intérêt de l'hôte et non pas pour leur propre développement.

Différents mécanismes entrent en jeu quant à l'aide qu'apporte *Lactobacillus plantarium* vis-à-vis de l'absorption du fer.

D'une part certains végétaux sont composés d'acides phytiques qui ont la capacité de chélater certains minéraux tels que le calcium, le magnésium, le zinc ou encore le fer et de former des sels insolubles : les phytates. Ce mécanisme contribue ainsi à favoriser la carence en fer, notamment chez les individus végétariens qui, par définition, ne consomment pas de viande, donc qui n'ont pas d'apport de fer hémérique. Néanmoins les lactobacilles possèdent des phytases, qui rendent le fer lié disponible pour être absorbé.

D'autre part, les lactobacilles permettent la formation d'AGCC, qui ont un effet bénéfique sur l'absorption du fer. Malheureusement le mécanisme en cause reste encore méconnu. Pour finir, l'augmentation de l'absorption du fer colique pourrait être due à une diminution du pH au niveau du colon, réduisant ainsi le fer ferrique en fer ferreux hautement absorbable en raison de la croissance des lactobacilles. [44][45][46]

3- Résistance à la colonisation par des micro-organismes pathogènes.

Les intestins sont perpétuellement soumis à des organismes pathogènes. En effet tous les aliments que nous ingérons ne sont pas aseptisés, quelques-uns résistent même aux différentes barrières telles que l'acidité gastrique ou l'action des sels biliaires. Certaines bactéries probiotiques ont la capacité de produire des substances de faible poids moléculaire qui vont participer à lutter contre ces pathogènes.

Tout d'abord, comme on l'a vu précédemment, le métabolisme de certains probiotiques produit des AGCC comme l'acide lactique qui va entraîner une diminution du pH intestinal. Cette acidification locale va freiner le développement d'agents pathogènes, ceci participant à la lutte contre la colonisation. [43]

Ensuite d'autres probiotiques, notamment les bactéries lactiques, vont produire des bactériocines, tout comme certaines bactéries qui composent physiologiquement notre microbiote. Ce sont des peptides antimicrobiens de faible poids moléculaire qui ont une activité dirigée contre les bactéries pathogènes GRAM (+). (Les bactéries GRAM (-) possédant une membrane externe qui empêche ces bactériocines de les pénétrer.) Des études ont démontré que la souche *Lactobacillus salivarius* UCC118 avait un effet protecteur quant à la propagation de la listériose chez la souris. Cette production de bactériocines a une efficacité contre ce pathogène alimentaire qui peut entraîner de graves intoxications : *Listeria monocytogenes*. [44][47][48]

Enfin il existe un mécanisme, similaire à celui qu'exerce le microbiote vis-à-vis des bactéries ou des toxines pathogènes, qui consiste en une compétition au niveau du site d'adhésion au niveau de l'épithélium intestinal. Cet effet est appelé l'exclusion

compétitive ou encore la résistance à la colonisation. Les probiotiques vont venir occuper les sites d'adhésion pour qu'ils ne soient pas disponibles aux pathogènes et ainsi limiter l'infection. [51]

Certaines souches de *Clostridium difficile* productrices de toxines peuvent être responsables de colites dont la forme la plus sévère est la colite pseudomembraneuse. L'antibiothérapie est le facteur de risque majeur de contracter une infection à *Clostridium difficile* car la prise d'antibiotique détruit grandement le microbiote laissant largement la place au pathogène de s'installer. Il existe un traitement pour traiter cette infection, il s'agit d'une antibiothérapie, cependant il existe de nombreux cas de récurrences. Néanmoins deux essais randomisés contrôlés en double aveugle suggèrent que la prise de *Saccharomyces boulardii*, via ce mécanisme de compétition à l'adhérence aurait un intérêt dans la prévention de ce type de diarrhées mais surtout de sa récurrence. [50][51]

4- Amélioration de la fonction de barrière intestinale

Plus haut, nous avons vu que les intestins sont tapissés d'une couche de mucus qui est un gel composé de glycoprotéines de haut poids moléculaire : les mucines. Elles sont synthétisées et sécrétées par les cellules épithéliales du tractus intestinal. Ce mucus, situé entre l'épithélium et la lumière intestinale, joue un rôle de barrière physique et immunitaire vis-à-vis des agents pathogènes.

Des études réalisées sur les souches probiotiques *Lactobacillus plantarum* 299V et *Lactobacillus rhamnosus* GG ont démontré que ces dernières avaient la capacité de stimuler l'expression des gènes responsables de la production de mucine : MUC2 et MUC3. Cette production entraîne une diminution des liaisons entre les pathogènes et les cellules épithéliales. Ceci aurait un intérêt dans le traitement et la prévention des infections entériques, notamment vis-à-vis de la bactérie *Escherichia coli* entéro-invasive, en inhibant son adhérence. [43][49]

De plus, les probiotiques peuvent avoir une incidence au niveau des jonctions serrées. L'épithélium intestinal humain est formé d'une seule couche de cellules épithéliales, chacune reliée à sa voisine via une structure protéique complexe composée de structures transmembranaires, appelées les jonctions serrées. Ces structures forment une barrière intercellulaire régulant la perméabilité intestinale, en contrôlant l'entrée des nutriments, des ions, de l'eau et en limitant l'entrée des agents pathogènes. Les jonctions serrées sont étroitement liées au cytosquelette d'actine ceci régulant l'ouverture ou la fermeture de ces jonctions.

Certains probiotiques, tels que *Lactobacillus acidophilus* ou encore *Streptococcus thermophilus* joueraient un rôle vis-à-vis de la modification de perméabilité engendrée par *Escherichia coli* entéro-invasive en empêchant la déphosphorylation de protéines constituant le cytosquelette, inhibant ainsi sa contraction et inhibant

ainsi l'ouverture des jonctions serrées, permettant ainsi la sauvegarde de l'intégrité de la barrière intestinale en empêchant l'entrée du pathogène. [52][53]

5- Intervention du système immunitaire

L'homéostasie intestinale résulte d'un équilibre entre absorption (ions, nutriments...) et sécrétion (ions, IgA, mucus...). Si cet équilibre est perturbé, cela peut entraîner des inflammations chroniques de l'intestin ou des troubles digestifs (diarrhées...) [54]

a. Immunité innée

Il existe deux effets paradoxaux qui restent encore méconnus :

Tout d'abord un effet dû une à immunostimulation des probiotiques, de la même manière que les bactéries du microbiote, qui va entraîner une cascade de signalisation (vue précédemment) et libérer des cytokines pro-inflammatoires. Ceci aura une incidence sur les sujets sains en prévention ou pour réduire la durée d'une infection.

Des essais cliniques en double aveugle contre un placebo ont été menés via la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG qui induirait un effet immunostimulant en augmentant le nombre de récepteurs à la phagocytose, chez des personnes saines, alors que chez des personnes ayant une hypersensibilité aux protéines de lait, au contraire on retrouve une inhibition anormalement élevée de ces récepteurs.

Une autre étude a été réalisée sur 360 personnes ayant été divisées en deux groupes : un supplémenté pendant trois semaines via du lait fermenté contenant les souches *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus casei* N-114001 et un autre groupe non supplémenté. Chez ces deux groupes, a été observé le même taux d'infections hivernales. Cependant chez le groupe supplémenté, la durée d'infection était moindre par rapport au second groupe. L'immunostimulation de ces probiotiques permet une réponse plus rapide de l'organisme pour lutter contre ces infections. [54] [55]

Ensuite il existe un effet anti-inflammatoire. Cependant cet effet est le résultat de plusieurs mécanismes qui agissent en synergie, dont les principaux sont l'inhibition de la translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokine pro-inflammatoire comme NFκB et l'induction de sécrétion IL-10 (cytokine anti-inflammatoire), auxquels s'ajoute la sécrétion de certains métabolites comme le butyrate ou le monoxyde d'azote (NO) qui jouent un rôle de modérateurs dans la libération des cytokines pro-inflammatoires (**Figure 11**).

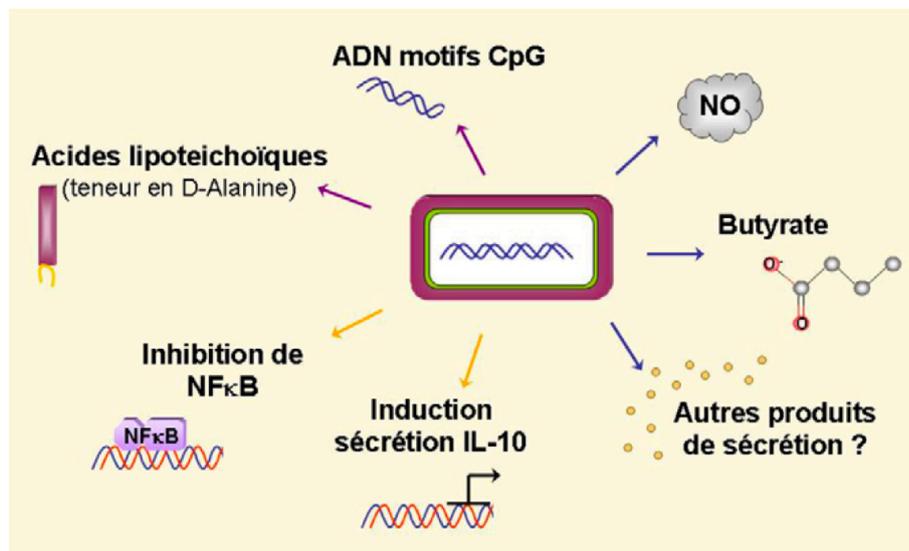


Figure n°11 : divers mécanismes impliqués dans l'effet anti-inflammatoire des probiotiques. [55]

Ces mécanismes vont être utilisés dans le traitement des MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) notamment dans une complication de la RCH (rectocolite hémorragique) : la pochite.[56]

En effet, plusieurs études ont été réalisées pour le traitement des diverses MICI (maladie de Crohn, RCH) avec des probiotiques, mais seul le traitement des pochites a donné des résultats intéressants et significatifs pour le moment. La colo-protectomie totale avec anastomose iléo-anale (AIA) est le traitement chirurgical de référence de la RCH (**Figure 12**). Cependant cette intervention entraîne souvent une complication : la pochite, qui est une inflammation non spécifique du réservoir.

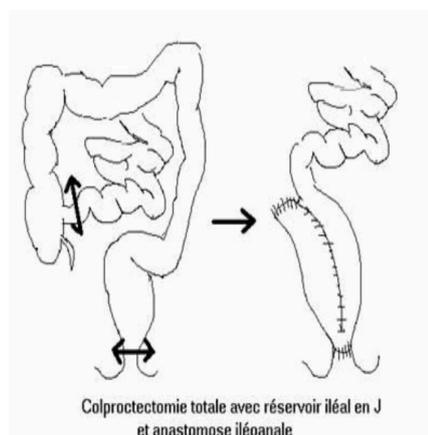


Figure n°12 : colo-protectomie totale par anastomose iléo-anale (AIA)

Une étude a été réalisée avec une préparation probiotique VSL#3 composée de 8 souches ayant une synergie entre elles, quatre colonies de lactobacilles (*L.casei*, *L.plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus*), trois

colonies de bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) et une colonie de *Streptococcus salivarius* spp *thermophilus*. Chez les malades atteints de pochte, VSL#3 entraîne une augmentation de sécrétion d'IL-10 (anti-inflammatoire) et une diminution d'IL-1 et de TNF alpha (pro-inflammatoires), ainsi qu'une diminution des concentrations en NO et butyrate. Cette étude en double aveugle contre un placebo sur 40 patients, 20 recevant des antibiotiques et VSL#3 et 20 des antibiotiques et un placebo pendant 9 mois a abouti à 100% de rechutes chez les malades qui avaient reçu le placebo contre 85% (17 patients sur 20) encore en rémission pour l'autre groupe après 9 mois. De plus, les 17 patients ont tous rechuté au bout de 4 mois après l'arrêt de VSL#3. Malheureusement ce traitement n'est pas encore disponible en France malgré des résultats très encourageants. [55][56][57][58]

Les probiotiques peuvent avoir un effet opposé en fonction des souches mais aussi en fonction du terrain sur lesquels ils sont instillés. Tout ceci rend leurs mécanismes et leurs études complexes et longues.

b. Immunité adaptative

La modulation de l'immunité adaptative par l'intermédiaire d'un probiotique aurait un intérêt pour améliorer l'efficacité des vaccins : d'une part l'utilisation de probiotiques comme adjuvants lors des vaccinations et d'autre part comme recombinants afin d'exprimer l'antigène vaccinal.

Les probiotiques comme adjuvants à la vaccination :

D'abord il a été montré chez les souris que certaines souches probiotiques administrées par voie orale (*Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus brevis* ou *L. fermentum*) au moment de l'immunisation et du rappel 3 semaines plus tard ont permis une réponse IgG deux à trois fois plus importante, suggérant un effet adjuvant des probiotiques. Ensuite, chez le chien, l'administration de la souche *Enterococcus faecium* dans la nourriture pendant 10 semaines a entraîné une réponse plus forte (IgG, IgA fécales et systémiques) vis-à-vis du vaccin CDV (Canine distemper virus).

Enfin une étude clinique réalisée chez l'homme a été menée sur des nourrissons vaccinés par voie orale contre rotavirus combiné à l'administration de *L.Rhamnosus GG*, le jour de la vaccination et les 5 jours suivants. Cette association conduit à une réponse en IgM anti-rotavirus plus élevée chez les nourrissons supplémentés en probiotiques que chez le groupe placebo.

De la même manière, une vaccination anti-poliovirus accompagnée des souches B. breve C50 et S. thermophilus 065, a entraîné une meilleure stimulation de la réponse, résultat obtenu en comparant un groupe de nourrissons ayant reçu le probiotique et un second groupe ayant reçu un placebo. A terme, le taux d'IgA fécales totales et celui des IgA antipoliovirus retrouvées chez le groupe ayant ingéré le probiotique était significativement plus élevé que chez le groupe placebo. Ces résultats suggèrent une potentialisation de la réponse vaccinale via un renforcement de l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale, par certaines souches probiotiques. [55][59]

Les probiotiques comme véhicules d'antigènes vaccinaux :

Les bactéries probiotiques semblent être intéressantes pour véhiculer une information antigénique lors de vaccinations. Une immunogénicité plus importante des antigènes délivrés par voie orale est obtenue lorsque l'antigène est présenté au système immunitaire en association avec des probiotiques.

La production d'antigènes par des bactéries peut se faire de trois façons différentes : production intracellulaire, extracellulaire, ou insertion à la surface bactérienne. Des vecteurs d'expression utilisés pour les lactobacilles ont été mis au point pour permettre cette expression différentielle. Ces vecteurs ont été utilisés efficacement pour construire des lactobacilles exprimant des antigènes tels que le fragment C de la toxine tétanique. Seuls des essais utilisant L.casei ou L. plantarum recombinants, chez la souris, se sont avérés prometteurs : dans la vaccination antitétanique, une augmentation des IgG circulantes et des IgA dans le liquide broncho-alvéolaire ou les ganglions drainants a été observée. Cependant aucun essai clinique chez l'homme n'a été effectué à ce jour. [55]

En résumé, l'ensemble des études réalisées tend vers une stimulation de l'immunité innée (activation de la phagocytose et de lymphocytes NK) et de l'immunité acquise (réponse IgA muqueuse ou vaccination) par l'administration orale de certaines souches de probiotiques. Cependant les conséquences réelles sur l'efficacité de la réponse immunitaire en cas d'infections bactériennes ou sur l'efficacité vaccinale ne sont que très peu connues pour le moment.

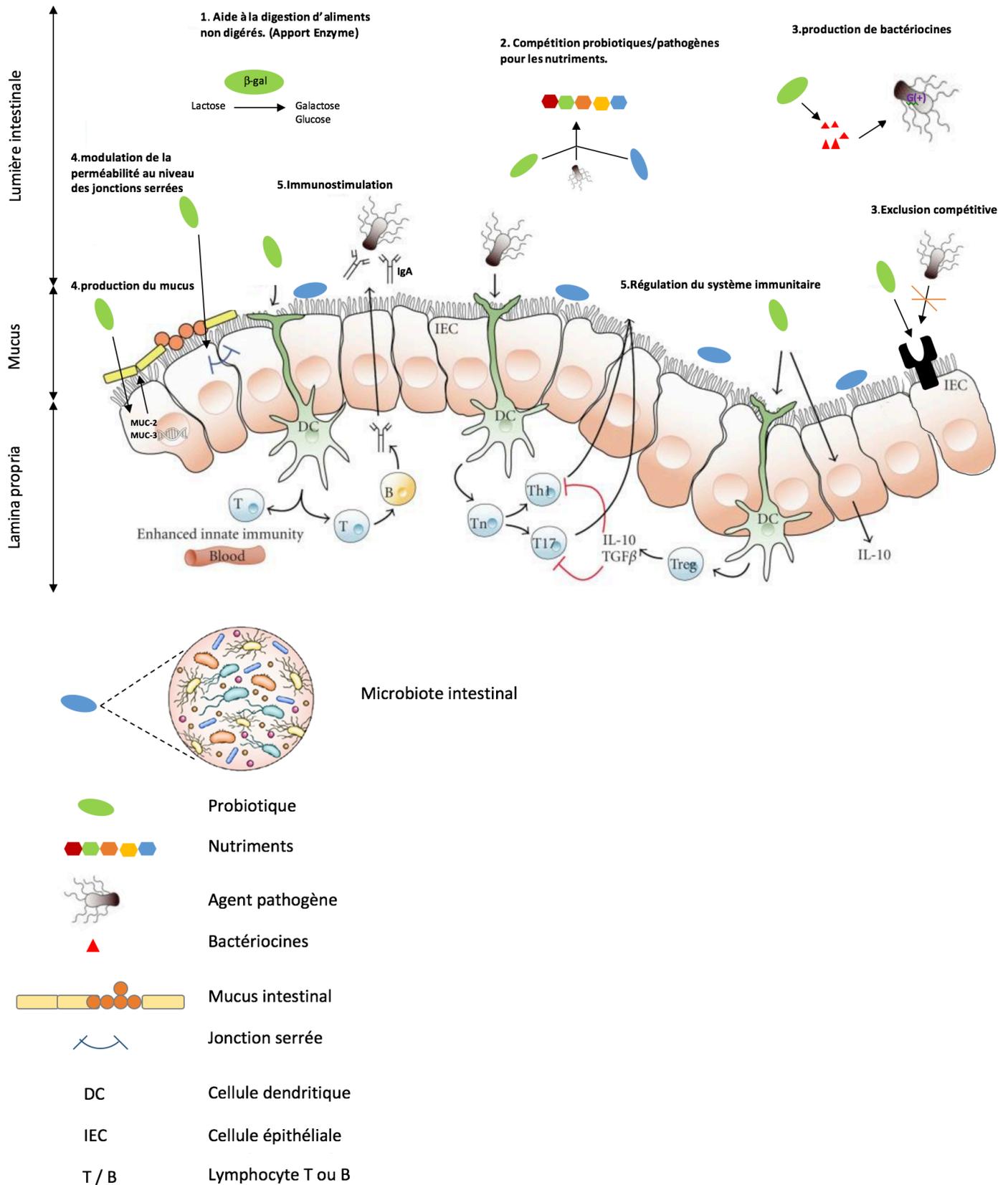


Figure n°13 : schématisation de divers mécanismes d'action de probiotiques. [46]
(Liste non exhaustive)

E. LES EFFETS INDÉSIRABLES

Les probiotiques sont par définition non pathogènes et offrent une bonne sécurité d'emploi. Cependant, de rares effets indésirables existent. Ils sont de quatre types :

Activité métabolique délétère :

Certaines personnes ont déclaré des troubles gastro-intestinaux comme des douleurs abdominales, des nausées, des diarrhées ou des flatulences. Généralement ces effets sont sans conséquences, sont auto-résolutifs et surviennent le plus souvent lors de prises en trop grandes quantités.

Infections :

De rares cas d'infections locales ou systémiques ont été rapportés, telles que des endocardites, des bactériémies dues aux lactobacilles ou bifidobactéries ou encore des fongémies à *Saccharomyces cerevisiae*. Cependant la grande majorité de ces manifestations surviennent sur des terrains particuliers tels que des anomalies valvulaires pour les endocardites ou encore la présence d'un cathéter veineux central pour les bactériémies.

Immuno-modulation excessive :

Le seul cas rapporté ici est lors d'ingestion en trop grandes quantités de yaourts chez des personnes souffrant d'hépatite auto-immune où la prise de probiotiques pouvait entraîner une aggravation de la pathologie. Cette manifestation reste cependant anecdotique.

Transfert de gènes :

Cette hypothèse suggère qu'il pourrait y avoir un transfert de gènes de résistance aux antibiotiques entre les probiotiques et les bactéries pathogènes. Cependant il n'existe aucune preuve clinique de cette manifestation, d'autant que le principal usage des probiotiques, pour le moment, et surtout le plus courant reste son administration concomitante avec les antibiotiques pour pallier à leurs effets indésirables.

Comme tout autre produit vendu en pharmacie, les probiotiques ne sont pas anodins, leur administration, pour avoir un effet optimal, résulte d'un équilibre entre en apporter assez pour avoir un effet mais ne pas en apporter trop pour ne pas que cela soit néfaste. [61][62]

F. LES CONTRE-INDICATIONS.

Les contre-indications potentielles découlent directement des effets indésirables, ce ne sont pas des contre-indications absolues, simplement certains cas nécessitent un avis médical pour une administration optimale et en toute sécurité. Il s'agit notamment de prévenir tout risque infectieux, et de ce fait les « contre-indications » potentielles concernent :

- Les immunodéprimés iatrogènes, sous traitement tels qu'une corticothérapie, des chimiothérapies ou radiothérapie.
- Les immunodéprimés dus à une pathologie (virus de l'immunodéficience humaine (VIH), lymphome...).
- Les patients ayant un cathéter central.
- Les patients souffrants de valvulopathie.[61]

G. LES PRINCIPALES INDICATIONS À L'OFFICINE EN CONSEIL.

De nombreux probiotiques sont actuellement en vente en pharmacie. La majorité des conseils au comptoir concernent les pathologies en rapport avec le tube digestif. Les cas vus précédemment restent pour le moment peu démocratisés car nous nous trouvons encore au début de l'ère des probiotiques. Cependant pour les cas que nous allons voir maintenant, on observe de plus en plus de facilité à conseiller ce type de médication et il y a de plus en plus de demandes spontanées des patients.

1. La diarrhée associée aux antibiotiques

Il s'agit de l'indication des probiotiques la plus retrouvée en pharmacie, de plus en plus de médecins en prescrivent, les pharmaciens les proposent et parfois les patients en demandent spontanément.

La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est définie comme l'émission d'au moins trois selles très molles à liquides par 24 heures, pendant au moins 24 heures, survenant pendant un traitement antibiotique, ou dans les deux mois suivant son arrêt.

Tous les antibiotiques administrés par voie orale ou même certains par voie parentérale (ceux ayant une élimination biliaire et/ou subissant un cycle entéro hépatique), peuvent entraîner une dysbiose aiguë, exceptés les aminosides. Les antibiotiques les plus à risques sont les aminopénicillines (Amoxicilline, Ampicilline), l'association avec l'inhibiteur de la β -lactamase (Amoxicilline + acide clavulanique), les céphalosporines (Cefixime, cefpodoxime...) et la clindamycine.

Cet effet s'explique par une destruction des bactéries pathogènes, ceci étant l'effet recherché par un antibiotique, mais aussi des bactéries de la flore commensale. Il s'ensuit donc une diminution de la production des AGCC, qui entraîne une diminution de l'activité hydrique et de la fermentation bactérienne au niveau du tube digestif, et enfin une persistance des glucides dans le colon qui par effet osmotique entraîne un appel hydrique à ce niveau responsable d'une diarrhée.

Le probiotique le plus délivré en pharmacie est l'ULTRALEVURE® composée de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, on retrouve aussi LACTIBIANE ATB® composé lui de *Lactobacillus rhamnosus* LA801. Ces traitements sont largement conseillés en association à la prise d'antibiotique.[63][64]



2. La diarrhée du voyageur

Aussi appelé la turista, la diarrhée du voyageur (DV) touche plus de 12 millions de personnes chaque année dans le monde. Elle se définit comme la survenue brutale lors d'un voyage à l'étranger d'au moins trois selles liquides par jour ainsi qu'au moins un des signes suivants : nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre ou selles glaireuses ou sanglantes. Elle peut être provoquée par une bactérie, ou moins fréquemment par un parasite ou un virus, suite à une contamination féco-orale après ingestion d'eau ou d'un aliment contaminé. Cette affection est liée à un défaut d'immunité vis-à-vis d'agents pathogènes « nouveaux », présents dans certains pays ayant un niveau d'hygiène inférieur à celui du pays d'origine.

L'utilisation des probiotiques a une place dans la stratégie de prévention de survenue de cette pathologie, accompagnée bien entendu des mesures de préventions de base, telles que boire de l'eau en bouteille ou de l'eau préalablement bouillie, éviter les glaçons, peler les fruits et légumes... [65]

L'ULTRALEVURE® composée de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, ou encore LACTIBIANE VOYAGE® composée de *L. acidophilus* LA 201, *L. casei*

LA 205 et *L. plantarum* LA 301, tous deux à débiter quelques jours avant le départ et pendant toute la durée du séjour, peuvent être recommandés avant un départ dans une zone à risque. [66]



3. La constipation

La constipation est un symptôme courant notamment chez les personnes âgées. Elle s'accompagne souvent de douleurs abdominales et est définie comme une perturbation du rythme d'émission des selles qui est anormalement allongé : moins de trois selles par semaine. Cependant la fréquence normale des selles varie largement d'une personne à l'autre, donc cette définition est à appréhender au cas par cas. De plus elle s'accompagne d'un changement de consistance des selles devenant plus dures, et une difficulté à aller aux toilettes. [41]

Elle est dite fonctionnelle, si elle ne s'explique pas par une cause organique, et un probiotique peut être conseillé pour améliorer le transit. Ce dernier est proposé lorsque les mesures hygiéno-diététiques de base n'ont pas fonctionné et que la constipation ne peut pas être expliquée par une médication qui occasionne ce désagrément.

LACTIBIANE REFERENCE® (*B. longum* LA 101, *L. helveticus*, *Lactococcus lactis* LA 103 et *S. thermophilus* LA 104) ou LACTIBIANE TOLERANCE® (*B. Lactis* LA 303, *B. lactis* LA 304, *L. acidophilus* LA 201, *L. plantarum* LA 301 et *L. salivarius* LA 302) peuvent être recommandées. Ces probiotiques vont entraîner une diminution du pH au niveau du colon, due à la production d'AGCC, ce qui va stimuler le péristaltisme intestinal. [41][69]



4. Le syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable est un trouble gastro-intestinal chronique : il s'agit d'une colopathie fonctionnelle qui se manifeste par des douleurs abdominales, un inconfort digestif, tels que des ballonnements et des flatulences, associés à des troubles de transit. Il peut y avoir plusieurs types de troubles : une prédominance de diarrhée, une prédominance de constipation ou une forme mixte avec alternance des deux. Il s'agit d'une pathologie chronique, sans gravité, mais responsable d'une gêne dans la vie quotidienne. Son étiologie n'est pas encore connue mais semblerait être une combinaison de différents facteurs dont notamment une perturbation du microbiote intestinal. En effet, en comparant les microbiotes d'un sujet atteint de cette pathologie à un individu sain, il s'est avéré qu'il y avait une différence notable de leur microbiote, à savoir une augmentation des bactéries facultatives (*Streptococcus*, *E.coli* et *Proteus*) et donc un déficit des bactéries prédominantes normalement, telles que les bifidobactéries et les lactobacilles chez les individus souffrant de cette pathologie.

Actuellement il n'existe aucun traitement pour cette pathologie, les patients sont donc à la recherche de traitement pouvant les apaiser. Deux études menées sur LACTIBIANE TOLERANCE® ont démontré une amélioration des symptômes du syndrome du côlon irritable, comparativement à un contrôle.

Ce dernier est composé de cinq souches : deux bifidobactéries (*B. Lactis* LA 303 et *B.lactis* LA 304) et trois Lactobacilles (*L.acidophilus* LA 201, *L.plantarum* LA 301 et *L.salivarius* LA 302). [67][68]



5. La Colique du nourrisson

La colique du nourrisson touche environ 20 à 25% des bébés entre 0 et 4 mois avec une majorité des cas entre 4 à 8 semaines. Il existe une définition médicale, on parle de colique quand un nourrisson pleure plus de 3 heures par jour, plus de trois jours par semaine et que cela dure depuis plus d'une semaine. Ceci est associé à des phases d'agitation et une fois que le médecin a éliminé une éventuelle pathologie sous-jacente (allergie aux protéines de lait de vache par exemple). La colique est bénigne et disparaît spontanément après quelques mois mais entraîne l'inquiétude des parents. Le traitement ne consiste pas à guérir la colique mais plutôt vise à informer les parents sur ce caractère bénin et sur sa résolution spontanée et donner quelques conseils pour calmer le nourrisson.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont démontré l'efficacité de souches probiotiques : *Lactobacillus reuteri* DSM 17938. Ce dernier est le probiotique de référence pour cette indication, il permet de réduire le temps de pleurs du nourrisson par rapport à un groupe témoin. En France on retrouve cette souche dans un complément : BIOGAIA®. [70]



Il existe aussi LACTIBIANE ENFANT® (Bifidobacterium longum Lactobacillus helveticus Lactococcus lactis Streptococcus thermophilus Lactobacillus rhamnosus) ou ERGYPHILUS ENFANT® (Lactobacillus rhamnosus Lactobacillus fermentum Bifidobacterium infantis).



III. LES PSYCHBIOTIQUES : UN ESPOIR DANS LA PRISE EN CHARGE DE CERTAINES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES.

A. L'INTESTIN : NOTRE DEUXIÈME CERVEAU

1. RAPPEL SUR LE SYSTÈME NERVEUX

Le système nerveux est composé :

- Du système nerveux central (SNC) comprenant l'encéphale et la moelle épinière qui sont les centres de régulation et d'intégration des informations.
- Du système nerveux périphérique (SNP) qui comprend tout ce qui est à l'extérieur des deux précédentes entités : les ganglions nerveux, les 12 paires de nerfs crâniens et les 31 paires de nerfs rachidiens (ou spinaux) qui permettent la communication entre le SNC et l'organisme.

D'un point de vue fonctionnel, le SNP contient une voie sensitive, afférente, qui communique via des neuro-fibres sensitives somatiques et viscérales qui propagent l'influx nerveux des récepteurs vers le SNC. Il possède également une voie motrice, efférente, composée de neuro-fibres motrices, qui elles propagent l'influx du SNC vers les effecteurs (les muscles, les glandes...). Cette voie motrice, elle-même se décompose entre le système nerveux somatique (SNS) et système nerveux autonome (SNA). Le SNS, volontaire, communique par l'intermédiaire de neuro-fibres motrices somatiques qui propagent l'influx du SNC vers les muscles squelettiques. Le SNA est lui involontaire et composé de neuro-fibres motrices viscérales qui permettent la propagation des influx nerveux du SNC vers le muscle cardiaque, les muscles lisses et les glandes... (**Figure 14**).

Enfin, ce SNA se divise encore en trois parties : le système nerveux sympathique qui de façon simplifiée permet à l'organisme de faire face à une situation d'urgence, le système nerveux parasympathique qui permet l'accomplissement des fonctions habituelles et enfin le système nerveux entérique (SNE) qui va contrôler le système digestif, aussi bien son activité motrice (péristaltisme), ses sécrétions et sa vascularisation. Il est en interaction avec les systèmes sympathique et parasympathique mais reste autonome (**Figure 15**).

C'est ce dernier qui va nous intéresser ici, et qui a permis l'émergence d'une nouvelle spécialité : la neurogastroentérologie qui s'intéresse au contrôle nerveux des fonctions digestives. [71]

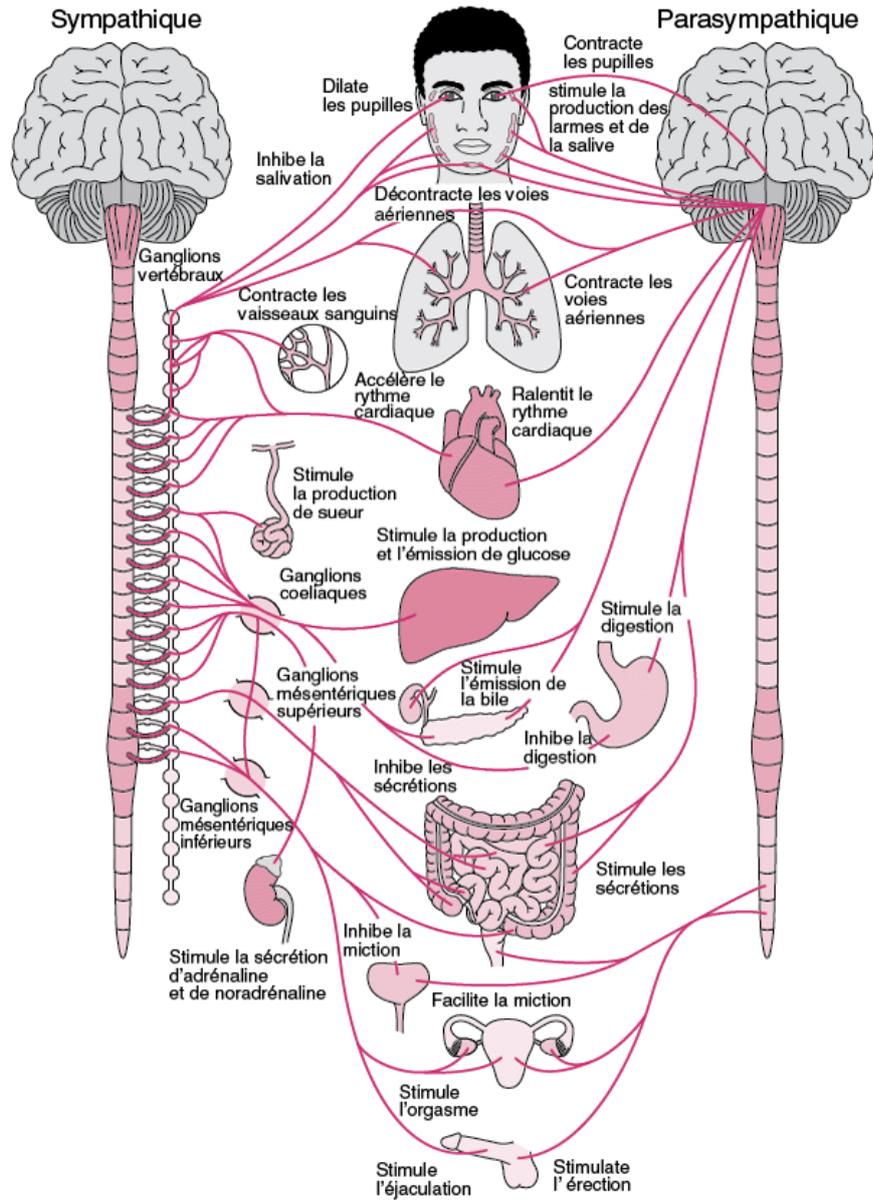


Figure n°14 : Les principales actions des systèmes nerveux sympathique et parasympathique. [72]

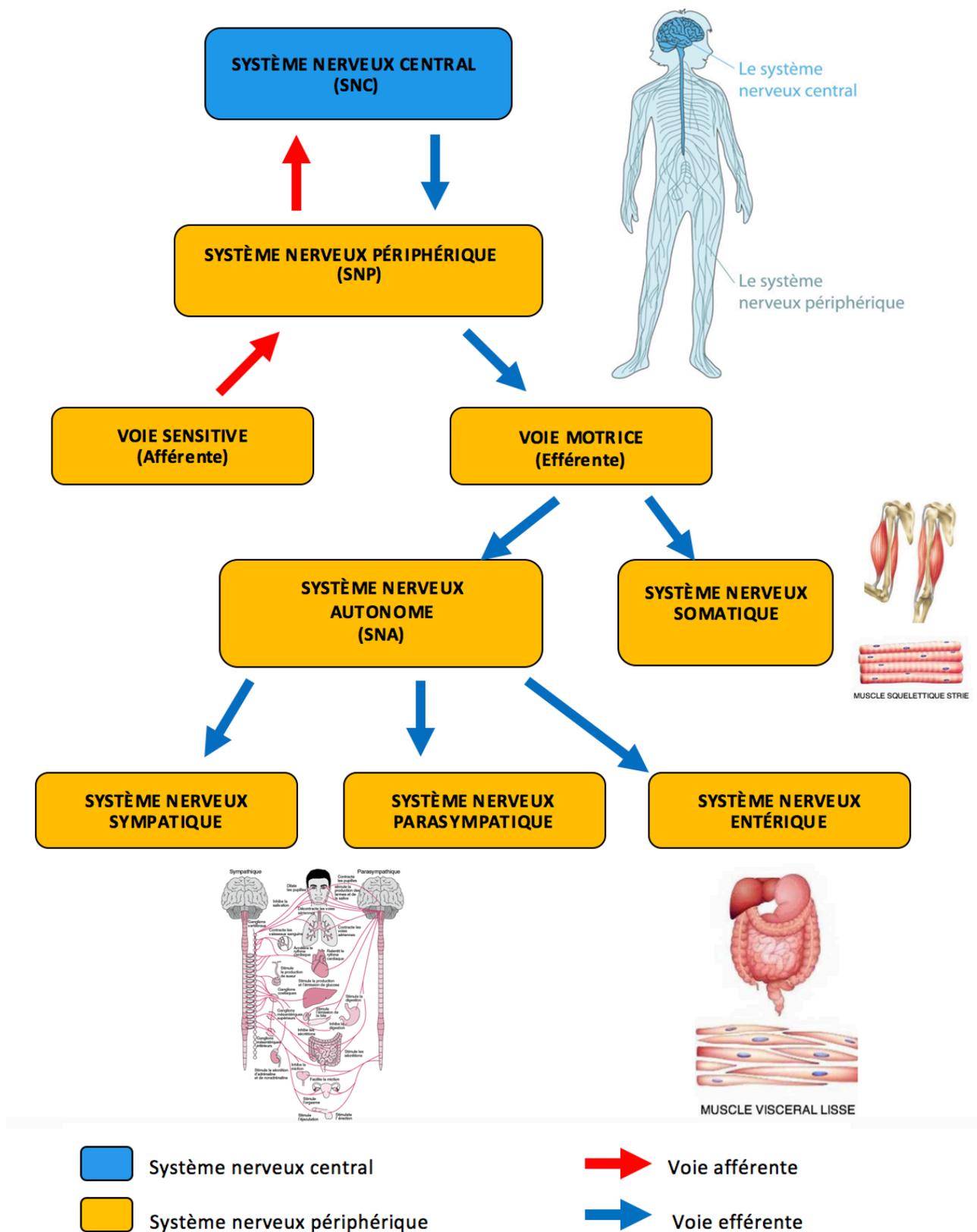


Figure n°15 : L'organisation du système nerveux

2. LE SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE

« Avoir la peur au ventre », « digérer une information », « prendre aux tripes », autant d'expressions qui traduisent le lien entre nos émotions et notre ventre.

Elles ne sont pas très loin de la réalité. En effet, au sein du système digestif on retrouve le système nerveux entérique, constitué de plus de 200 millions de neurones qui parcourent presque la totalité du tractus gastro-intestinal. C'est pour cette raison que l'intestin est aussi appelé le « deuxième cerveau » ; il est le seul organe à posséder son propre système nerveux (**Figure 16**).

Tous ces neurones forment un réseau dense réparti en deux plexus : le plexus myentérique d'Aeurbach qui gère plutôt la motricité et le plexus sous muqueux de Meissner qui gère les sécrétions et le flux sanguin ; mais cette organisation n'est pas aussi simple car les deux plexus sont interconnectés. Chacun se trouve à un endroit différent dans l'épaisseur du tube digestif. Le plexus myentérique se situe dans la couche musculaire, ce qui explique bien son rôle dans la contraction du tube digestif et dans la progression du bol alimentaire dans le tube digestif. [74]

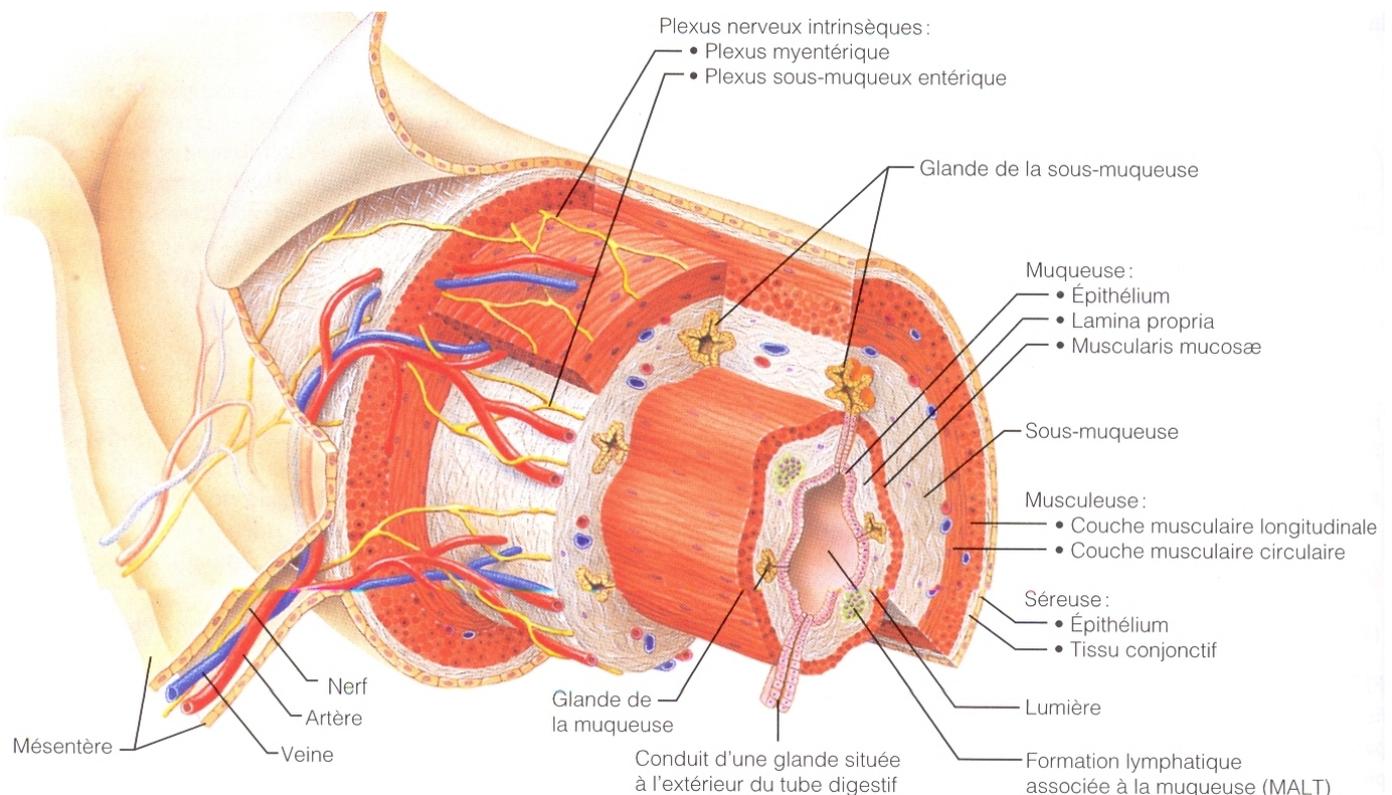


Figure n°16 : L'organisation histologique du tube digestif. [73]

L'intestin est connecté au SNC par le nerf vague, qui est le X^{ème} nerf crânien, et permet une communication bidirectionnelle par l'intermédiaire de neurotransmetteurs comme la sérotonine, dont 95% de sa production est réalisée par l'intestin. Ce neurotransmetteur participe, entre autres, à la régulation de l'humeur et du comportement. De plus, il a été récemment démontré que 80% des neurones intestinaux sont afférents, c'est-à-dire que l'intestin communique bien plus avec le cerveau que le cerveau ne le fait avec lui. On sait également maintenant que les bactéries intestinales communiquent avec le SNE et donc avec le cerveau via des hormones, des neurotransmetteurs ou bien des métabolites organiques. [74]

Ces nouvelles données ont ouvert la voie de l'influence du microbiote sur le cerveau. De nombreuses interrogations demeurent sur son rôle dans de nombreuses pathologies neuropsychiatriques comme l'autisme, l'anxiété, la dépression. Plus récemment, il a été suggéré qu'il aurait aussi une influence sur le développement de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la Sclérose en plaque.

3. RÔLE DU SYSTÈME NERVEUX ENTÉRIQUE

Le système nerveux entérique va intervenir dans des mécanismes déjà vus précédemment :

- Il participe à la fonction motrice du tube digestif : il va permettre le déclenchement d'une contraction du tube digestif, en amont du bol alimentaire, coordonnée à une relaxation en aval et permettre son avancée dans le sens antéro-postérieur du tube digestif. Cette activité sera activée par deux types de stimulus (**Figure 17**) :
 - Des stimuli mécaniques : frottements des muqueuses et distensions des muscles
 - Des stimuli chimiques : glucose, pH, AGCC ou encore production de neurotransmetteurs par les cellules entérochromaffines qui appartiennent à l'épithélium intestinal. En effet la libération d'achétylcholine (ACH) ou de la substance P à proximité d'un neurone sensitif entérique entraîne la contraction en amont du stimulus de la paroi digestive ainsi que la libération de NO, de peptide vasoactif intestinal (VIP) ou d'ATP. Tout ceci entraîne une inhibition de cette contraction, en aval, donc une relaxation, ce qui permet l'avancée du bol alimentaire.

- Il va contrôler la barrière épithéliale intestinale, en régulant le passage des nutriments et des électrolytes et bloquer le passage des agents pathogènes.

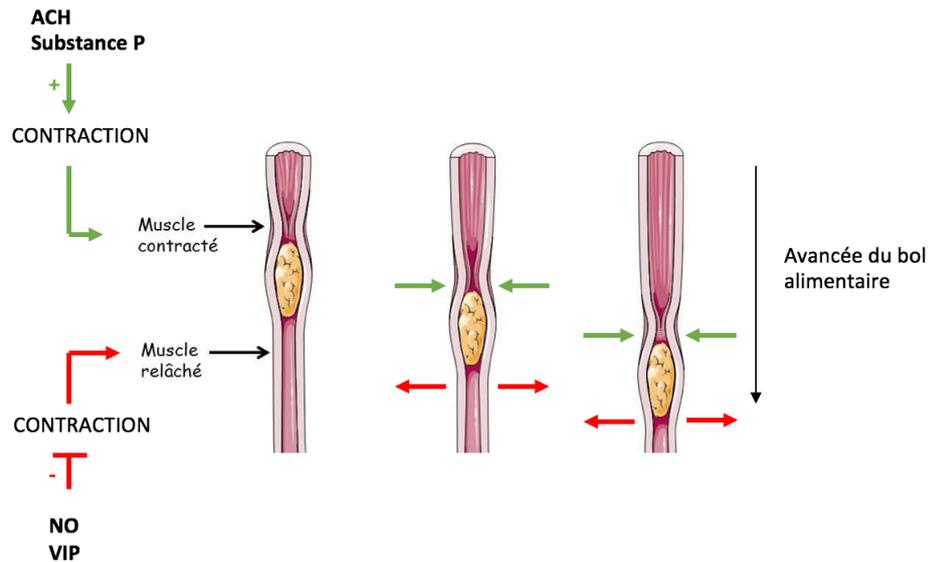


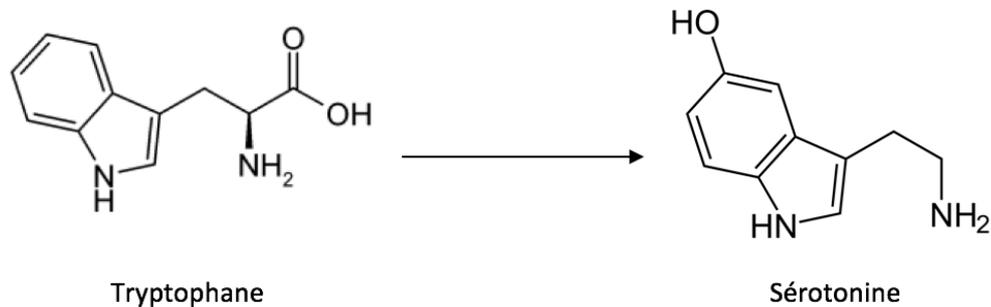
Figure n°17 : péristaltisme intestinal.

Le système nerveux entérique permet donc une communication entre l'intestin et le cerveau en fournissant un feed-back sensoriel aux réflexes locaux qui permet une modulation immédiate et perpétuelle de l'activité motrice. La communication cerveau-intestin permet quant à elle de fournir des informations au sujet des conditions ambiantes de l'environnement intestinal. [75][76]

4. BREF RAPPEL À PROPOS DES NEUROTRANSMETTEURS

La sérotonine (SER ou 5-HT) :

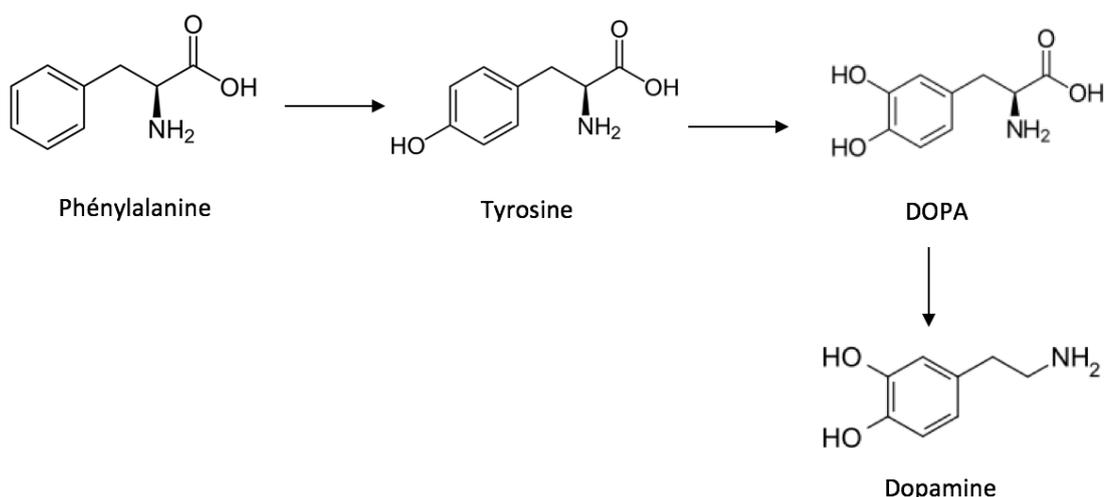
Aussi appelée la 5-hydroxytryptamine (5-HT), elle est l'un des principaux neurotransmetteurs du SNC. On la retrouve aussi dans les plexus du tube digestif ainsi que dans les thrombocytes. Elle appartient à la famille des monoamines, et est synthétisée à partir d'un acide aminé, le tryptophane, que l'on peut retrouver dans l'alimentation, notamment dans les poissons, les viandes et les produits laitiers.



Sa production est réalisée, à 95% par les cellules entérochromaffines, au niveau de l'intestin, où elle est stockée. En effet, la sérotonine présente dans la muqueuse gastro-intestinale représente près de 80% de la sérotonine totale de l'organisme. Le reste de sa synthèse, 5%, est assurée par les neurones sérotoninergiques et les ostéoclastes. Au niveau du cerveau, ce neurotransmetteur intervient dans de nombreuses fonctions physiologiques, telles que le sommeil, l'humeur, l'anxiété, la satisfaction, la satiété ou la libido.

La dopamine (DOP) :

La dopamine est un neurotransmetteur qui participe à la communication au sein du système nerveux. Elle appartient à la famille des catécholamines et est synthétisée à partir de deux acides aminés : la tyrosine ou la phénylalanine.

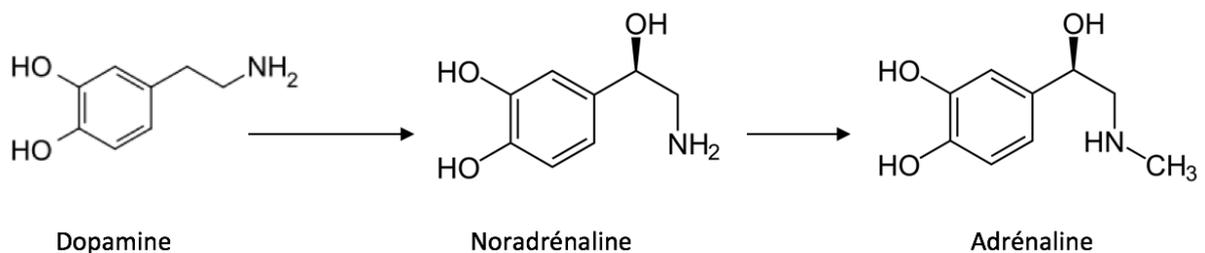


Elle est produite par les cellules nerveuses, dans la substance noire et dans l'aire tegmentaire ventrale, dans la partie supérieure du tronc cérébral, le mésencéphale, et est aussi produite par l'hypothalamus.

Communément associée au plaisir, elle intervient aussi dans la vigilance, l'exploration, le comportement, le système de récompense, la motivation et la prise de risque.

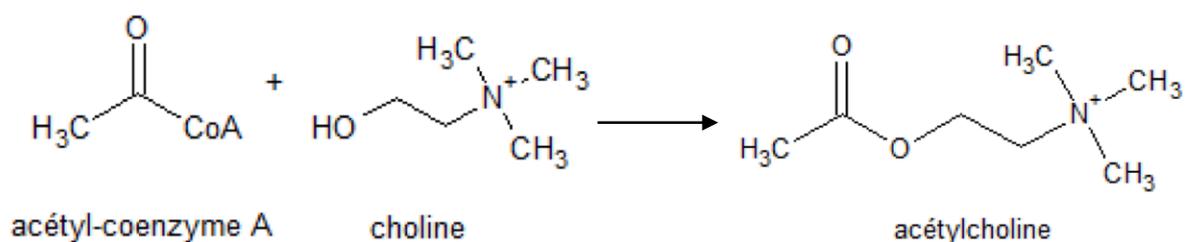
La noradrénaline (NOR)

La noradrénaline est un neurotransmetteur que l'on retrouve dans le SNC et le SNP. Elle appartient également à la famille des catécholamines et est synthétisée au niveau des glandes surrénales, ainsi que dans les neurones car elle peut être produite à partir de la dopamine. En effet la dopamine est un précurseur de la noradrénaline qui est elle-même un précurseur de l'adrénaline. Elle joue un rôle dans l'attention, l'éveil, le sommeil et le réveil, dans la vigilance et l'apprentissage.



L'acétylcholine (ACh) :

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le SNC ainsi que dans le SNP. Son action se fait sur les récepteurs nicotiques et muscariniques. Elle est synthétisée dans les neurones à partir de choline et d'acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA). La choline est apportée soit par l'alimentation, soit elle est synthétisée dans l'organisme à partir d'un acide aminé, la sérine. L'acétyl-CoA lui est un produit du métabolisme des glucides dans la cellule nerveuse, plus précisément au niveau de sa mitochondrie.



B. LES PSYCHOBIOTIQUES ET LEURS INTERETS DANS CERTAINES PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES.

1. DÉFINITION

De la même manière qu'un probiotique, un psychobiotique est un organisme vivant qui, lorsqu'il est ingéré en quantité suffisante, produit un bénéfice pour la santé, mais ici plus précisément, chez les patients souffrant d'une pathologie psychiatrique.

Divers chercheurs les décrivent comme « des vecteurs de composés neuro-actifs et ayant la capacité d'agir comme des psychotropes ». En effet certaines souches bactériennes pourraient influencer positivement le cerveau et traiter certains troubles chez l'être humain. Par exemple certaines souches de *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium* sécrètent de l'acide gamma-amino-butyrique (GABA) qui est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau qui permet de réguler de nombreux processus physiologiques et psychologiques. De la même manière pour des souches de *Lactobacilles* qui produisent de l'acétylcholine (ACH), d'autres de la sérotonine (SER) ou encore de la dopamine (DOP).

Toute ceci a donné lieu à des recherches plus poussées dans la matière, car cela pourrait entraîner de nouvelles thérapies qui dans l'idéal pourraient remplacer complètement les traitements actuels existants pour plusieurs pathologies neurologiques, sans les effets indésirables qu'ils peuvent entraîner ou sans accoutumance.

2. PATHOLOGIES NEUROPSYCHIATRIQUES

a) TROUBLES DÉPRESSIFS

Définition :

Le trouble dépressif se définit comme une souffrance psychique et une dysrégulation émotionnelle entraînant une irritabilité chronique, pouvant entraîner une perte de la fonction sociale ou professionnelle.

D'après le DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), la dépression se caractérise par au moins un des deux symptômes suivants :

- Humeur dépressive, c'est-à-dire un sentiment de tristesse, de désespoir, de vide pratiquement toute la journée et cela tous les jours.
- Perte d'intérêt ou de plaisir pratiquement toute la journée et tous les jours.

Ainsi qu'au moins cinq des symptômes suivants : insomnie, agitation, fatigue, perte ou gain de poids, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, difficulté de concentration ou idées suicidaires.

Ces symptômes doivent durer au minimum deux semaines et ne doivent pas être expliqués par la prise d'une substance ou attribuable à une autre pathologie médicale. [77]

Epidémiologie :

Cette affection est la pathologie mentale la plus fréquente dans le monde. D'après l'OMS, elle toucherait plus de 250 millions de personnes à l'échelle mondiale. En France, elle touche entre 5 et 15% des 15 à 85 ans et majoritairement des femmes. [78][79]

Physiopathologie :

La dépression est une pathologie multifactorielle, résultant d'une dérégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (aussi appelé l'axe corticotrope ou plus vulgairement axe du stress) associée à des facteurs génétiques et environnementaux.

D'après l'hypothèse des monoamines, elle résulterait d'un déficit fonctionnel en neurotransmission des monoamines dans certaines structures cérébrales. La diminution de la disponibilité de ces neurotransmetteurs, principalement la sérotonine (SER ou 5-HT), la noradrénaline (NOR) et la dopamine (DOP) entraîne une diminution des neurotransmissions et donc une altération des performances cognitives. Il existerait également en parallèle une dérégulation du système GABAergique. Tout ceci provoque d'un côté un « ralentissement du cerveau » qui explique les symptômes tels que la baisse d'énergie, les

troubles de la concentration ou bien l'incapacité de prendre une décision, et d'un autre coté une augmentation de l'activité responsable d'insomnie, d'angoisse... [80]

Les psychobiotiques :

Lactobacillus rhamnosus

Une étude a été réalisée sur la souris afin de déterminer l'influence de cette souche sur l'anxiété. Différents tests traduisant un comportement dépressif ont été effectués : le test d'hypothermie induite par le stress (SIH) qui permet de mesurer la réponse physiologique de l'organisme face à un stress, ainsi que le test du labyrinthe surélevé qui exploite l'aversion des rongeurs pour les systèmes ouverts en faveur des espaces clos, plus rassurants. Ceci est mesuré en observant le temps passé dans deux structures (une ouverte et l'autre close) puisque la réduction de l'anxiété est définie par une augmentation du temps passé dans les espaces ouverts ou par le nombre d'entrées et sorties entre ces deux espaces.[113][114]

Ces tests ont été effectués chez un groupe de souris normales contrôles ayant ingéré un bouillon (Broth) et un groupe ayant ingéré le probiotique. L'administration du probiotique a produit une réduction significative de la température corporelle des souris (n=16) par rapport au groupe contrôle (n=20). De plus le nombre d'entrées dans les espaces ouverts dans le test du labyrinthe a significativement augmenté. (**Figure 18**) [113]

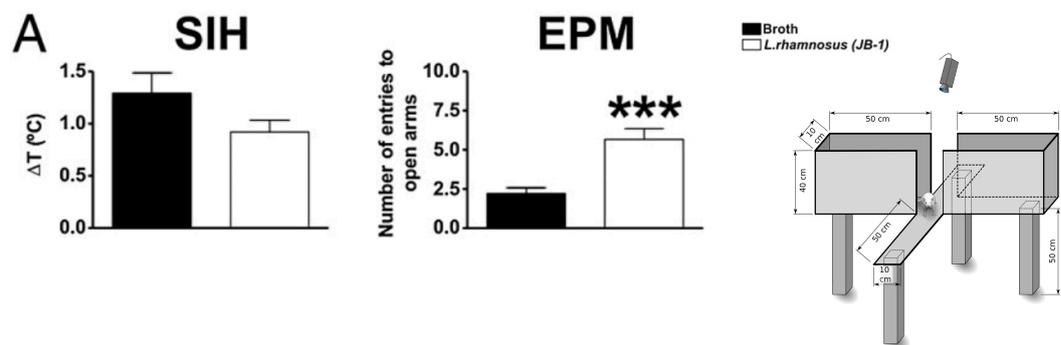


Figure n°18 : Effet de l'administration de *L.rhamnosus* sur le comportement des souris en comparaison à un groupe contrôle. [113]

Les taux de corticostérone induits par ces stress ont été mesurés dans le plasma, la corticostérone étant l'équivalent chez la souris du cortisol pour l'homme : l'hormone du stress. Ce taux est inférieur chez les souris ayant pris le probiotique par rapport à celles ayant ingéré le bouillon (**Figure 19**).

Le probiotique permet donc d'induire une réponse physiologique au stress moins importante.

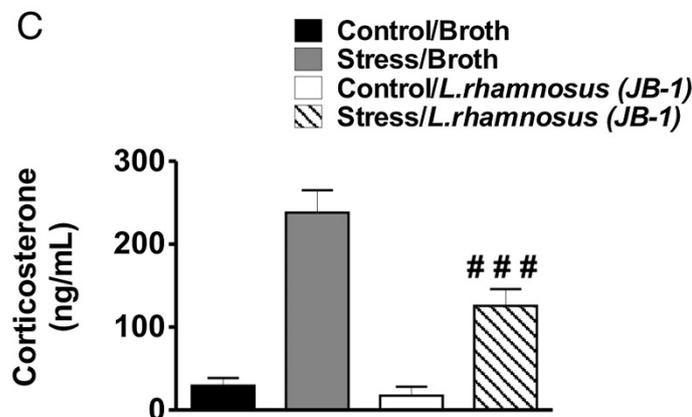


Figure 19 : Effets de l'administration de *L.rhamnosus* sur les taux de corticostérone plasmatique avec ou sans stress et avec ou sans probiotique.

[113]

Les résultats obtenus suggèrent un effet anxiolytique imputé à la prise de cette souche probiotique. L'effet serait dû à une expression différentielle du récepteur GABA-A (**Figure 20**). Dans certaines zones du cerveau, les taux d'ARNm codant pour les récepteurs GABA-A sont augmentés : dans le cortex cingulaire (CG1) et les zones corticales prélimbiques (PrL) (Figure 20 A&B). Dans une autre zone ce taux reste inchangé : le cortex infralimbique (IL) (Figure 20 C). Inversement, les souris nourries avec le probiotique avaient des niveaux inférieurs d'ARNm codant pour le récepteur GABA-A dans l'amygdale basolatérale (BLA) (Figure 20 D) et l'amygdale central (CeA) (Figure 20 E), le locus coeruleus (LC) (Figure 20 F), la sous - zone de l'hippocampe du gyrus denté (DG) (Figure 20 G), la zone de cornus ammonis 3 (CA3) (Figure 20 H) et la zone de cornus ammonis (CA1) (Figure 20 I) par rapport aux souris témoins nourries au bouillon.

De plus ces résultats neurochimiques et comportementaux ne sont pas observés après une vagotomie (ablation du nerf vague), suggérant que ce nerf est une voie de communication clé entre l'intestin et ses bactéries et le cerveau.

[113][114]

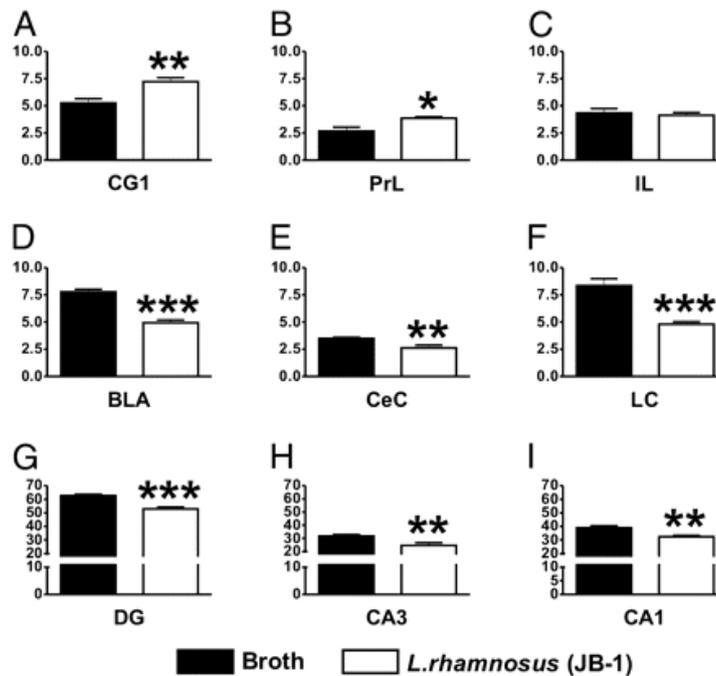


Figure 20 : Expression du gène GABA dans différentes zones du cerveau en comparaison avec un bouillon. Le cortex cingulaire (CG1) (A) et les zones corticales prélimbiques (PrL)(B), le cortex infralimbique (IL) (C), l'amygdale basolatérale (BLA) (D) et l'amygdale centrale (CeA) (E), le locus coeruleus (LC) (F) , la sous - zones de l'hippocampe du gyrus denté (DG) (G) zone de cornus ammonis 3 (CA3) (H) et la zone de cornus ammonis (CA1) (I). [113]

L'ensemble de ces résultats suggère que *L.rhamnosus* pourrait avoir un effet bénéfique sur un comportement semblable à l'anxiété par l'intermédiaire du système GABAergique, bien que les mécanismes exacts ne soient pas encore bien élucidés. Cependant la participation d'autres systèmes de neurotransmetteurs n'est bien évidemment pas à écarter. Ceci ouvre la porte à de nouvelles recherches afin de déterminer les différents acteurs de ces mécanismes.

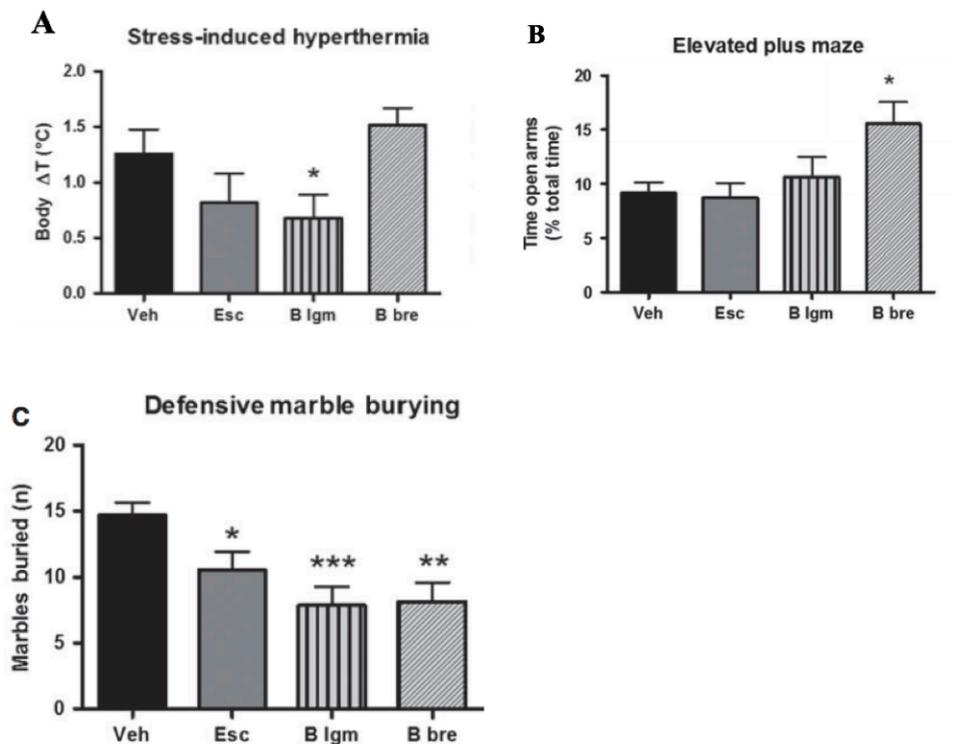
Bifidobacterium longum 1714 & Bifidobacterium Breve 1205 :

Ici deux souches ont été étudiées, séparément et comparativement à un antidépresseur et une solution saline PBS (phosphate buffered saline) utilisé comme contrôle). L'antidépresseur utilisé, l'escitalopram, appartient à la classe des Inhibiteurs de la recapture de sérotonine (ISRS), qui une des classes utilisées en première intention dans le traitement de la dépression. [115][116]

Le test d'hypothermie induite par le stress (SIH) a été réalisé, et a mis en évidence une diminution de la température corporelle pour les souris ayant ingéré *B.longum* et l'antidépresseur en comparaison à la souris normale, ayant

pris le PBS. Cependant l'ingestion de B.breve n'a eu aucun effet sur ce paramètre (**Figure 21 A**). Ensuite, dans le labyrinthe surélevé, le temps passé dans les zones ouvertes par les souris ayant pris les probiotiques est significativement supérieur au temps des souris ayant pris l'antidépresseur (**Figure 21 B**).

Un autre test a été réalisé : le test d'enfouissement (the marble burying test) qui consiste à placer les souris dans une cage standard avec 5 cm de litière de copeau de bois sur laquelle on dépose des billes régulièrement espacées. Après 30 minutes, on calcule le nombre de billes enfouies dans la litière. Plus ce nombre sera élevé, plus on considèrera la souris anxieuse et ayant un comportement stéréotypé. Ici le nombre de billes enfouies est significativement inférieur dans les groupes antidépresseurs et probiotiques (**Figure 21 C**).



A : test de stress induit
B : test du labyrinthe surélevé
C : le test d'enfouissement

Figure n°21 : Comparaison des différents tests comportementaux chez un groupe de souris contrôl ayant pris une solution saline (Veh), un groupe ayant pris un antidépresseur (Esc), et deux groupes probiotiques (B.lgm et B.bre).

L'ensemble de ces données suggère un effet positif de ces souches probiotiques sur l'anxiété. Cependant les résultats des deux souches ne sont pas superposables, donc chaque souche bactérienne présente des caractéristiques spécifiques et thérapeutiques qui lui sont propres. L'hypothèse émise par les chercheurs au vu de ces résultats serait que *B.lungum* 1714 aurait une action sur le stress aigu, là où *B.breve* 1205 aurait une action sur l'anxiété générale.

Bifidobacteria infantis :

Ici, les effets antidépresseurs potentiels de la souche *Bifidobacteria infantis* ont été étudiés sur un groupe de 20 rats : un groupe de 12 rats ayant reçu la souche par l'intermédiaire de l'eau, contre 8 rats ayant reçu un placebo.

Tout d'abord un test de nage forcée a été réalisé. Il s'agit d'un test couramment utilisé pour déterminer l'efficacité des antidépresseurs visant à mesurer la sensibilité de l'animal à l'humeur négative. Dans cette étude, aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes.

Ensuite, les taux plasmatiques totaux en tryptophane ont été évalués après deux semaines de traitement par le véhicule ou le probiotique (**Figure 22**). De plus, les taux en L-Kynurénine et en acide kynurénique (KA) ont aussi été mesurés, il s'agit des produits issus du catabolisme du tryptophane et représentent les deux voies de dégradation du tryptophane. La première, celle de la L-kynurénine, aboutit à la formation d'acide quinolinique, qui permet la formation de NAD⁺ mais qui est un composé neurotoxique, qui serait impliqué dans des pathologies comme les maladies d'Alzheimer, de Parkinson, de Huntington ou encore dans la sclérose en plaque. Dans la seconde voie, l'acide Kynurénique (KA) est lui au contraire neuroprotecteur.

Le probiotique tout d'abord, a permis une augmentation de tryptophane, précurseur de la sérotonine qui joue un rôle important dans la dépression. Ensuite le taux en L-kynurénine n'a pas significativement été modifié, alors que celui d'acide kynurénique a été doublé. De plus le rapport L-kynurénine/tryptophane a été diminué et celui de l'acide kynurénique/ L-kynurénine augmenté.

Ceci évoque que la prise de cette souche probiotique entraîne un déplacement du métabolisme en faveur de la production de l'acide kynurénique, neuroprotecteur. [117]

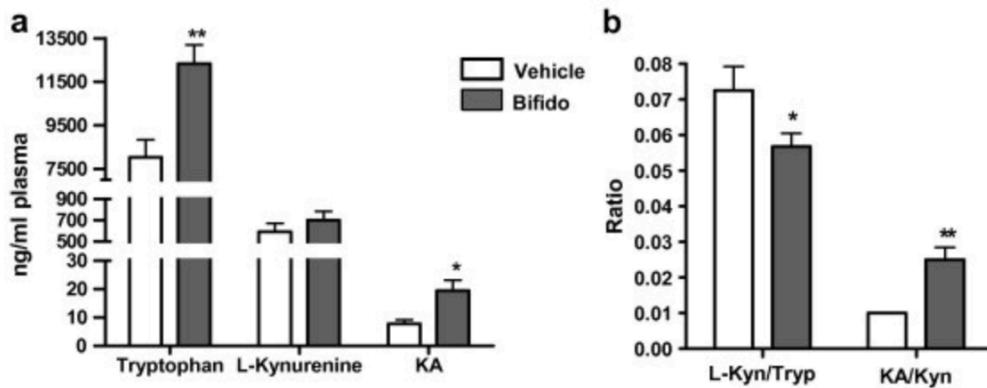


Figure n°22 : Concentrations plasmatiques de tryptophane, de L-kynurénine et d'acide kynurénique (a), et de L-kynurénine/ tryptophane et acide kynurénique/kynurénine (b), après deux semaines de traitement : véhicule ($n = 8$) ou de bifidobactéries (Bifido; $n = 12$) [117]

Il s'agit ici d'expérimentations réalisées chez des rats n'ayant pas au départ de profil anxieux ou dépressif. C'est pour cela que les résultats comportementaux ne sont pas en adéquation avec les résultats attendus. La même expérience avec un modèle type « dépression » amènerait un résultat plus interprétable. Cependant la prise de probiotique chez le rat sain entraîne une modification neurochimique en induisant une augmentation bénéfique du précurseur sérotoninergique impliqué dans la physiopathologie de la dépression. Ceci apportant une preuve préliminaire encourageante quant à l'utilisation de cette souche sur un modèle pathologique.

De plus une souche a été également utilisée lors d'un des rares essais cliniques sur l'homme, volontaires sains. Comme chez le rat, n'étant pas sur un profil pathologique, les résultats sont difficilement interprétables. Mais des tests d'évaluation psychologique réalisés tous les jours de l'essai ont démontré une amélioration dans le groupe ayant eu le probiotique. En effet les personnes qui avaient les scores les plus bas, au début de l'essai, avaient au bout de 21 jours une amélioration de leur test psychologique qui tendait vers une amélioration de l'humeur. [117][118]

Les différents résultats obtenus semblent être prometteurs. Cependant l'extrapolation à l'homme est compliquée ; c'est pourquoi il s'agit de pistes qui nécessitent encore des investigations. En effet, la connexion microbiote / intestin / cerveau se confirme mais les mécanismes exacts mis en jeu sont encore très flous. De plus, des études sur l'homme ayant un terrain dépressif et/ou anxieux sont encore nécessaires pour affirmer un réel effet, bien que les résultats jusqu'ici soient encourageants.

b) AUTISME

Définition :

Aussi appelé le trouble du spectre de l'autisme (TSA) car il présente différents niveaux de sévérité, l'autisme est un trouble neuro-développemental se traduisant par une association de plusieurs critères :

- Un déficit qualitatif persistant de la communication verbale et non verbale ainsi que des interactions sociales
- Un comportement avec des activités et des centres d'intérêts restreints, répétitifs et stéréotypés, une intolérance au changement et une hyper ou hypo réactivité aux stimulations sensorielles

Ces symptômes sont décelés dans les étapes précoces du développement (avant 3 ans) et occasionnent un retentissement significatif des fonctions sociales, scolaires / professionnelles ou dans d'autres domaines. De plus ces symptômes ne doivent pas être expliqués par un handicap (trouble du développement intellectuel) ou par un retard du développement global. [77]

Epidémiologie :

D'après l'OMS, le trouble du spectre autistique affecte 1 enfant sur 160 dans le monde, un chiffre en augmentation pouvant s'expliquer par l'augmentation des critères diagnostiques, une plus grande sensibilisation à cette cause, une amélioration des outils diagnostiques ou bien une réelle augmentation. En France en 2018, été recensé environ 700 000 personnes souffrant de cette pathologie qui touche majoritairement les garçons. [77][79][81]

Physiopathologie :

L'étiologie réelle est encore méconnue, cependant elle tend à être multifactorielle, bien qu'avec une forte composante génétique. En effet une hypothèse l'expliquerait par une modification de gènes liés à la maturation synaptique au cours du développement de l'enfant. De plus, une composante environnementale n'est pas à exclure tel que l'âge parental, le comportement maternel au cours de la grossesse, par exemple la prise de certains médicaments comme la DEPAKINE®- Valproate de Sodium, ou encore la prématurité. [82][81]

Toutefois, le lien entre le développement d'un trouble du spectre autistique et la vaccination contre le ROR (Rubéole – Oreillon – Rougeole) ou encore le vaccin contre l'hépatite B est aujourd'hui formellement écarté. Les études

ayant démontré cette corrélation présentaient en réalité d'importantes lacunes méthodologiques. [79] [82]

Néanmoins, des études ont montré que les symptômes gastro-intestinaux étaient une comorbidité fréquente chez les patients atteints de TSA. Les chercheurs ont donc suivi cette piste, dès les années 2000. La comparaison entre le microbiote d'enfants atteints de TSA et d'enfants non atteints de la même fratrie a été réalisée et a révélé un microbiote moins diversifié chez les enfants souffrant de la pathologie. En effet, ces derniers possèdent un niveau inférieur de Bifidobacterium et de Firmicutes mais un niveau plus élevé de lactobacillus, clostridium et de Bacteroides. Il existe donc bien une dysbiose au sein du microbiote d'enfants souffrant de TSA. [83][85]

Une équipe de chercheurs du California Institute of Technology a remarqué qu'une infection maternelle pendant la grossesse pouvait entraîner une dysbiose et augmentait alors le risque de TSA chez les enfants. Notamment durant des périodes critiques du développement, par exemple une infection virale au cours du premier trimestre de grossesse ou des infections bactériennes au second trimestre, entraînent un risque accru d'accoucher d'enfants autistes. En se basant sur ces observations, cette équipe a réussi à provoquer un comportement autistique chez la souris et ce modèle a été appelé modèle d'activation immunitaire maternel (MIA). Après la naissance, la progéniture révèle avoir des troubles autistiques à l'âge adulte. L'analyse de ces souris MIA a mis en évidence un comportement similaire aux caractéristiques autistiques, avec un intestin plus perméable ainsi qu'une diversité altérée de leur microbiote, avec une quantité anormale de genre Bacteroides et Clostridium (Semblable aux résultats vu ci-dessus chez l'enfant). [83][84][86] De plus, des analyses biologiques ont été effectuées sur ces souris MIA : elles possèdent une concentration en 4-ethylphenylsulphate (4-EPS) sérique 46 fois supérieure à la normale. Ces chercheurs ont donc poursuivi les investigations en administrant un traitement au 4-EPS chez des souris naïves, lesquelles ont contracté des comportements autistiques.

Le fait intéressant est que le 4-EPS est un AGCC, structurellement similaire au para-crésol (p-crésol) qui est présent en quantité anormalement élevée chez l'homme, ce qui permettrait d'étendre ces hypothèses à l'homme. [84]

Le P-crésol est un métabolite produit dans le tube digestif par les bactéries de genre Clostridium. Ces taux anormalement élevés dans le TSA font de lui un biomarqueur potentiel pour diagnostiquer cette pathologie. Ce métabolite possède aussi la capacité d'inhiber l'enzyme dopamine β -hydroxylase ou dopamine β -monooxygénase qui catalyse la transformation de la dopamine en noradrénaline dans le cerveau. La perméabilité intestinale chez les patients souffrant de TSA étant augmentée, ce métabolite traverse plus facilement cette barrière pour venir provoquer ces effets néfastes dans le cerveau.

Des études postérieures ont démontré une corrélation entre les taux de p-crésol, les comportements autistiques et la gravité de la maladie. [86]

Une autre étude a été mise en place sur 10 enfants atteints d'autisme. Ces derniers ont reçu par voie orale de la vancomycine, pendant 8 semaines. La vancomycine est un antibiotique non absorbable efficace contre les bactéries GRAM (+), notamment le genre clostridium. Ce traitement a permis une nette amélioration des symptômes gastro-intestinaux mais aussi des symptômes du TSA, chez 8 d'entre eux. Après l'arrêt du traitement, ces effets ont duré quelques semaines puis les symptômes sont revenus, évoquant ainsi une relation entre le microbiote et certains symptômes du TSA. [85][86]

De plus, les taux de TNF- α et IL-6 dans les fèces d'enfants autistes sont augmentés, et ces taux sont directement corrélés avec la gravité des symptômes gastro-intestinaux. Ces derniers traduisent une inflammation qui pourrait être à l'origine de l'augmentation de la perméabilité intestinale.[86]

Enfin les taux en AGCC (les produits de fermentation des bactéries intestinales) sont eux aussi modifiés. Ces derniers profitent de l'augmentation de la perméabilité intestinale pour atteindre la circulation sanguine et donc le cerveau où certains modulent la production de sérotonine et de dopamine. Pour exemple, les taux d'acétate et de propionate sont plus élevés chez les autistes alors que le taux de butyrate est diminué :

- Une injection de propionate intracérébroventriculaire chez des rats naïfs entraîne des changements comportementaux similaires à ceux ayant un trouble du spectre autistique. Ce propionate est connu pour être un produit du genre clostridium retrouvé en excès chez les autistes, et aussi pour créer un état inflammatoire.
- Le butyrate quant à lui module la biosynthèse des catécholamines, il est un AGCC très important chez l'homme car il est caractérisé de neuroprotecteur.

Tout ceci montre la complexité de définir l'étiologie précise des TSA, il semblerait qu'un lien existe avec les troubles gastro-intestinaux et la dysbiose. Ces derniers pourraient rendre un enfant ayant une prédisposition génétique aux TSA plus enclin à exprimer le phénotype du trouble du spectre autistique et à augmenter les symptômes gastro-intestinaux.

L'utilisation de probiotiques pour permettre une restauration de la perméabilité intestinale et pour corriger la dysbiose est une piste à exploiter comme traitement non pharmacologique dans les troubles intestinaux dans les TSA. [86][87][88]

Les psychobiotiques :

Bacteroides fragilis

Cette souche a été testée chez les souris MIA car ce probiotique a démontré des effets sur les modèles murins présentant des colites et aussi comme ayant un effet protecteur sur la neuroinflammation lors de la sclérose en plaque.

Effets sur le microbiote intestinal :

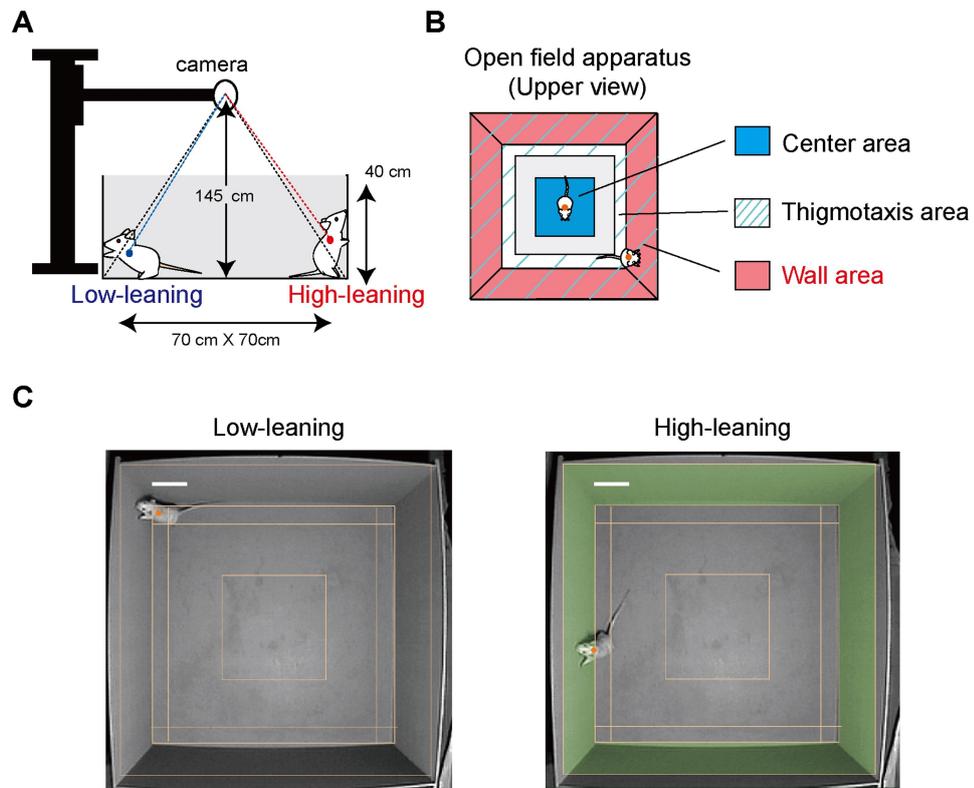
Le traitement des progénitures MIA avec B.fragilis restaure la composition du microbiote intestinal qui tend à ressembler à celui des souris saines. De plus, ce probiotique corrige la perméabilité intestinale en ciblant les protéines de la jonction serrée. De même, il corrige la production de cytokines, notamment IL-6, réduisant ainsi l'inflammation, ce qui participe également à l'amélioration de la perméabilité intestinale. Ce traitement n'est cependant pas persistant, il améliore la dysbiose durant la prise, mais ne dure pas dans le temps après l'arrêt.

Effets sur le comportement :

L'impact de B.fragilis sur les anomalies comportementales du TSA a été étudié sur le modèle MIA qui présente des comportements similaires à ceux retrouvés dans l'autisme. [90][91]

Tout d'abord le test en champ ouvert (open field test) a été réalisé (**Figure 23**). Il permet de mesurer l'activité locomotrice, l'anxiété et la volonté d'explorer. Il consiste à positionner une souris dans une arène de 70cmx70cm avec un carré central de 30cmx30cm, et de mesurer son désir d'exploration, la fréquence de ses passages dans le carré central ainsi que la durée où il y reste. On considère alors que plus son désir d'explorer est faible plus l'animal reste au niveau des parois, et est donc plus anxieux (**Figure 23**).

Ce test réalisé sur la progéniture MIA enregistre une diminution des entrées et du temps passé dans la partie centrale de l'arène, ce qui traduit, d'après les chercheurs, un comportement semblable à l'anxiété.



B : *Thigmotaxis area* : zone dans les 5cm du mur en plus de la surface du mur

Figure n°23 : Open field test.[89]

Ensuite un test d'inhibition de la pré-impulsion (pre-pulse inhibition : PPI) dont le principe est de provoquer un stimulus, ici acoustique, plus faible (pré-impulsion), qui inhibe la réaction de l'organisme à un stimulus plus puissant (l'impulsion) (**Figure 24**). Ceci provoquant des réflexes, notamment le sursaut. Donc on mesure la capacité d'un animal à inhiber son sursaut, ce qui traduit la capacité du système nerveux à s'adapter temporairement à un stimulus puissant lorsqu'il a été « prévenu » par un stimulus plus faible.

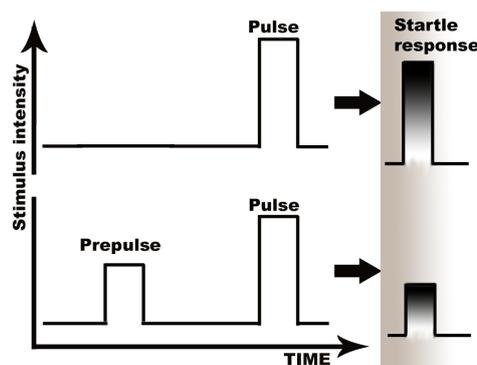


Figure n°24 : pre-pulse inhibition : PPI

Une diminution de cette amplitude met en évidence, d'après les chercheurs, une altération sensorimotrice que l'on retrouve dans l'autisme et d'autres troubles neurocomportementaux. La progéniture MIA présente une diminution des PPI en réponse à des pré-impulsions de 5 ou 15 dB.

Un autre test a été réalisé : le test d'enfouissement (déjà décrit précédemment). La progéniture MIA a un taux enfouissement supérieur à un groupe témoin.

Enfin pour ce qui est de la communication, un test permettant de mesurer la communication des souris a été développé, et cette fois-ci la progéniture MIA qui présente des troubles de la communication a enregistré une diminution des vocalisations ultrasonores en réponse à une rencontre sociale.

Tous ces tests tendent déjà à conforter le fait que le modèle MIA est comparable à un trouble du spectre de l'autisme. Ensuite tous ces tests ont été réalisés d'abord chez les souris MIA sans probiotique, puis avec le probiotique *B.fragilis* (**Figure 25**). On peut observer :

- Pour le test à champ ouvert la restauration du nombre d'entrées au centre de l'arène ainsi que la durée passée, ceci interprété comme une amélioration des anomalies sensorimotrices de la souris MIA ainsi qu'une diminution de l'anxiété
- Pour le test de pré-impulsions, avec *B. fragilis*, une augmentation du PPI, donc une amélioration sensorimotrice.
- Pour le test d'enfouissement : une réduction du taux d'enfouissement donc une diminution de l'anxiété et de comportement stéréotypé.
- Pour le test sur la communication, une amélioration de la communication en présence d'autres souris avec le probiotique, et même une communication largement augmentée par rapport à la souris naïve.

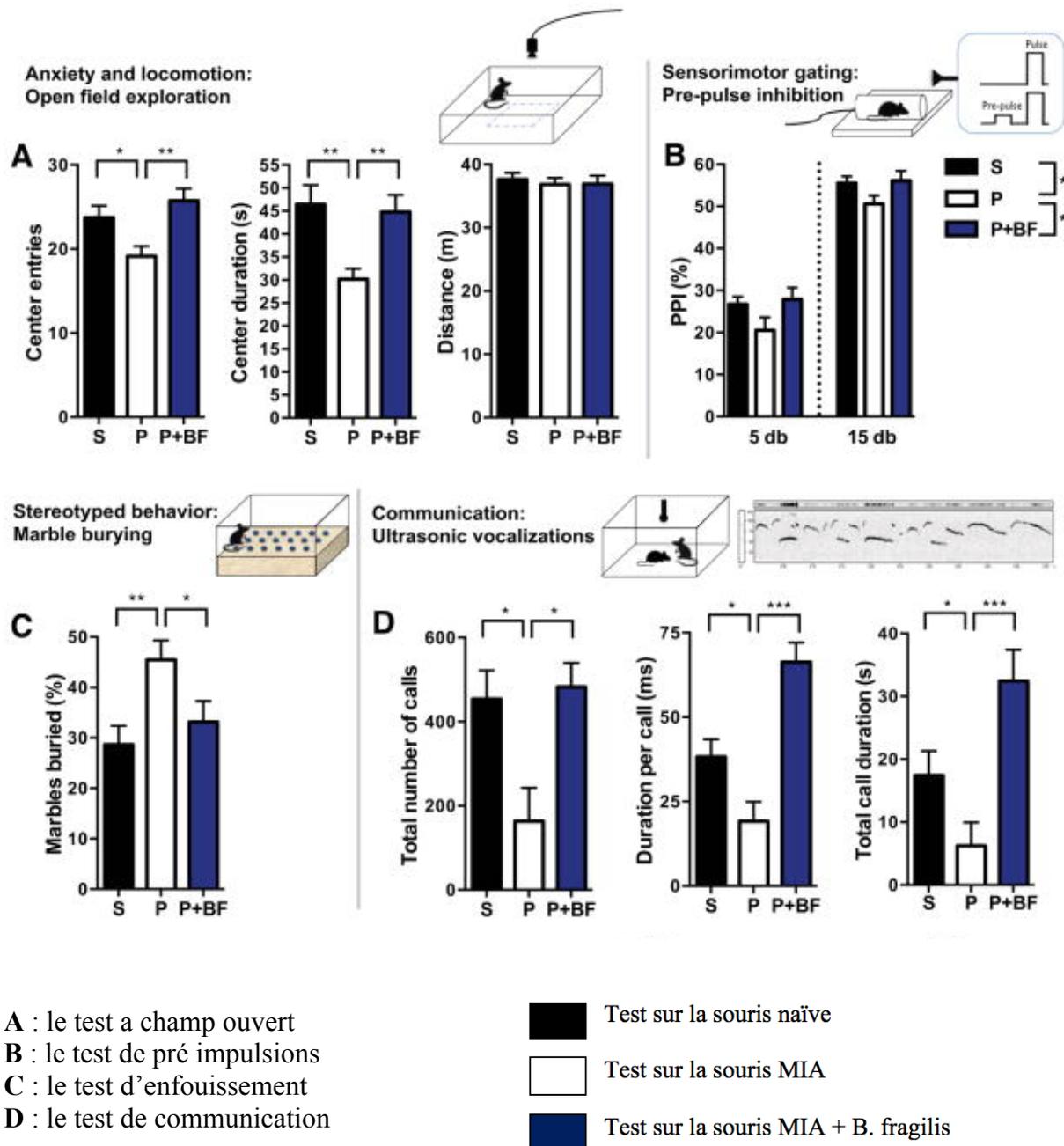


Figure n°25 : l'amélioration comportementale des progénitures MIA après la prise du probiotique B.fragilis.

Bien que les souris MIA traitées par B.fragilis présentent une amélioration des comportements sensorimoteurs, de stéréotypie, de communication et d'anxiété, elle conservent tout de même des déficits de sociabilité.

D'autres probiotiques ont été testés : Bacteroides thetaiotaomicron posséderait les mêmes propriétés que B.fragilis, alors que les tests avec Enterococcus faecalis n'entraînent aucune modification. [90][91]

Effets sur les métabolites :

Des études chromatographiques visant à établir un profil métabolomique sérique de la souris MIA ont été effectuées (**Figure 27**). La progéniture MIA révèle avoir, en moyenne, 8% de métabolites sériques en moins par rapport au sérum de souris adultes. De plus, un traitement postnatal des souris MIA avec *B.fragilis* provoque une modification de 34% de ces métabolites sériques. Le métabolite le plus affecté est le 4-éthylphénylesulfate (4-EPS), dont le taux sérique est 46 fois supérieur chez la souris MIA par rapport à une souris adulte et qui est totalement restauré par le traitement avec *B.fragilis*. Sur une souris axénique sans germe, ce métabolite est indétectable, ce qui veut dire qu'il est exclusivement fabriqué par le microbiote intestinal. Comme nous l'avons vu précédemment, ce 4-EPS est intéressant puisqu'il est structurellement similaire au p-crésol (**Figure 26**) qui est un biomarqueur du TSA chez l'homme.

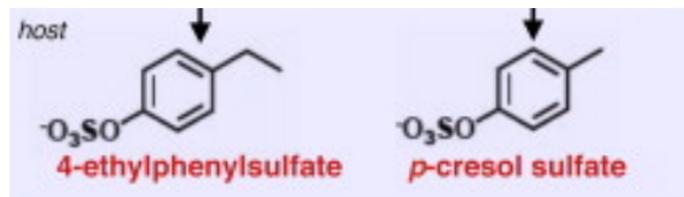


Figure n°26 : Comparaison structurelle entre le 4-EPS et le p-crésol. [90]

L'indolépyruvate est un autre métabolite significativement augmenté chez la souris MIA et restauré à des niveaux de contrôle avec *B.fragilis*. Il est issu du catabolisme du tryptophane. Ce métabolite est comparé à l'indolyl-3-acryloylglycine (IAG) qui est augmenté dans le TSA humain et qui est impliqué dans l'homéostasie gastro-intestinale et lui aussi issu du métabolisme bactérien.

D'autres taux de métabolites sont restaurés avec la prise de *B.fragilis* tels que les taux en glycolate sérique, en propionate d'imidazole et en N-acétylsérine.

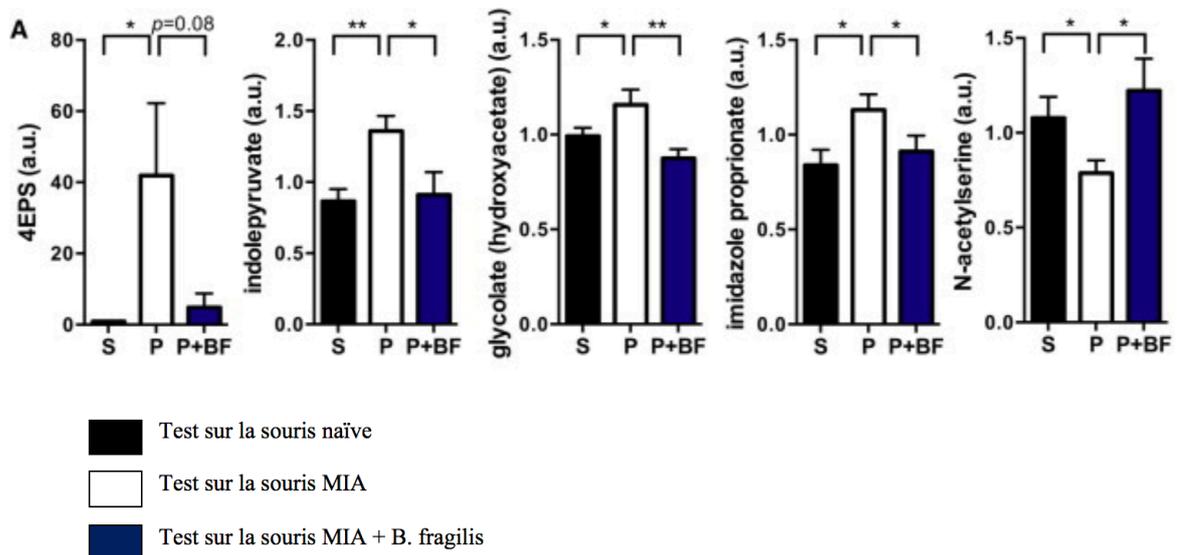


Figure n°27 : Le traitement par B.fragilis chez la progéniture MIA entraînant la restauration des taux métabolomiques. [90]

Un test a été réalisé pour savoir s'il était pertinent d'établir un lien entre ces métabolites et le comportement anxieux retrouvé chez les TSA. Des souris naïves ont reçu un traitement au 4-EPS en comparaison à un autre groupe ayant reçu une solution saline. Des tests comportementaux ont été effectués :

- Le test à champ ouvert révèle que la souris ayant reçu le 4-EPS parcourt la même distance que la souris témoin mais passe moins de temps dans la partie centrale de l'arène
- Le test de pré-impulsion révèle que les souris ayant reçu le 4-EPS présentent une augmentation de l'intensité du sursaut en réponse au stimulus primaire non conditionné mais aucune altération significative au PPI.

Ces deux tests révèlent une augmentation de l'anxiété par le seul traitement au 4-EPS.

- Aucune différence significative entre les deux groupes sur le test d'enfouissement suggérant que le 4-EPS favorise spécifiquement un comportement semblable à l'anxiété et n'a pas d'action sur le comportement stéréotypé.

La façon dont les changements dans ces métabolites peuvent être pertinents pour le TSA ou le dysfonctionnement gastro-intestinal est actuellement inconnue, mais peut être une piste pour de futures études.

Ces résultats démontrent que des métabolites spécifiques sont modifiés dans la progéniture MIA et restaurés par le traitement B. fragilis, avec au moins deux molécules (4EPS et indolépyruvate) potentiellement pertinentes pour les TSA chez l'homme. [90][93]

Il semblerait que le traitement de *Bacteroides fragilis* améliore les comportements anormaux de communication, stéréotypés, sensorimoteurs et de type anxiété chez la progéniture MIA, soutenant des preuves émergentes d'un lien intestin-cerveau dans le TSA. Ceci est une piste prometteuse pour un éventuel traitement pour les patients souffrant de TSA. [90] (Figure 28)

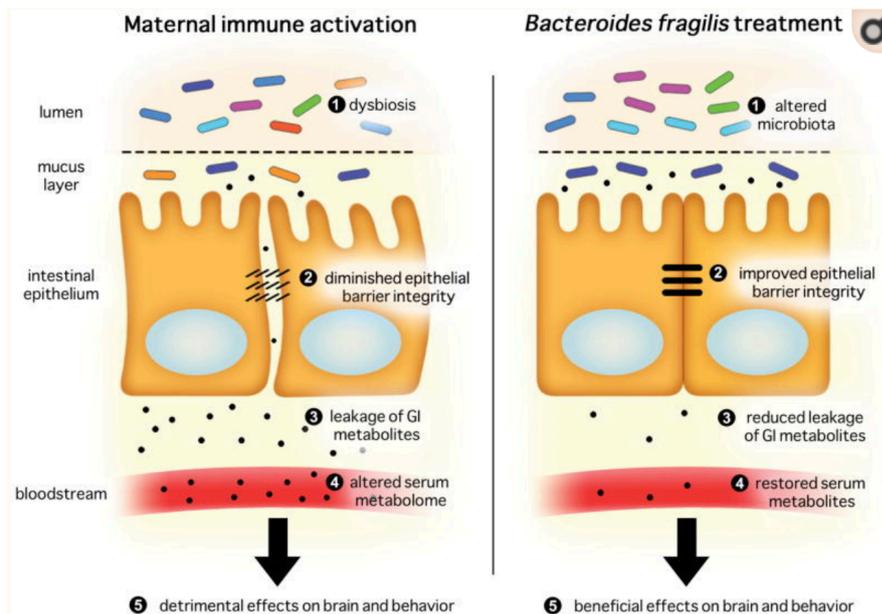


Figure n°28 : La connexion microbiote/ intestins/ cerveau & les effets bénéfiques du traitement par *B. fragilis* de la progéniture MIA. [90]

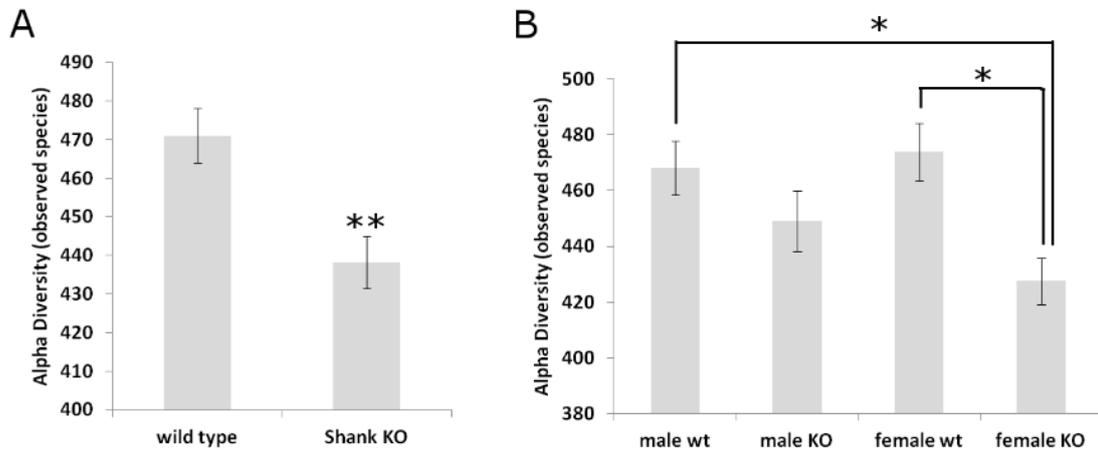
Lactobacillus reuteri :

Un autre probiotique a suscité l'intérêt de certains chercheurs : *L.reuteri*, dont les recherches reposent sur l'étiologie génétique du TSA. Certains gènes ont été caractérisés comme étant associés au TSA comme le gène SHANK3. Ce gène code une protéine d'échafaudage post-synaptique ayant pour fonction la régulation, le développement et la plasticité synaptique au niveau du cerveau, plus particulièrement les synapses glutamatergiques. [92][94]

L'étude a consisté à mettre en évidence la relation entre un gène associé aux TSA et la dérégulation du microbiote, en utilisant un modèle génétique : les souris Shank3 Knock-Out. L'analyse du microbiote révèle une dysbiose dans ce modèle animal. De plus, un traitement probiotique avec la souche *L.Reuteri* a régulé le comportement et plusieurs mécanismes moléculaires associés aux TSA.

Tout d'abord deux groupes ont été comparés : un groupe composé de souris SHANK3 Knock-Out (N=31) et un groupe de souris sauvages (N=27) : la diversité du microbiote était largement diminuée chez la souris SHANK3

Knock-Out. (**Figure 29A**). Avec une influence liée au sexe, les femelles SHANK3 Knock-Out avaient un microbiote encore moins diversifié que les mâles. (**Figure 29B**).



A : comparaison souris type sauvage et souris SHANK3 Knock-Out

B : comparaison souris type sauvage et souris SHANK3 Knock-Out en fonction du sexe.

Figure n°29 : Comparaison de diversité des microbiotes entre des souris sauvages et les souris SHANK3 Knock-Out. [94]

Une PCR en temps réel a mis en évidence une diminution chez les mâles et les femelles de plusieurs espèces de *Lactobacillus* chez les souris SHANK3 Knock-Out dont *L. reuteri*, *L. brevis* et *L. ruminis*. De plus, des études antérieures ont suggéré un lien entre *Lactobacillus*, les comportements liés à l'autisme et la fonction GABAergique. Notamment au niveau de la régulation de l'expression des récepteurs GABA dans le cerveau, particulièrement au niveau de l'hippocampe, qui est une des régions où l'on observe des dérégulations par les mutations SHANK3.

Les niveaux des récepteurs au GABA ont diminué dans l'hippocampe des souris SHANK3 Knock-Out par rapport aux souris sauvages. Des analyses complémentaires ont révélé que *L.reuteri* était plus spécifiquement corrélé avec l'expression des récepteurs du GABA (**Figure 30**).

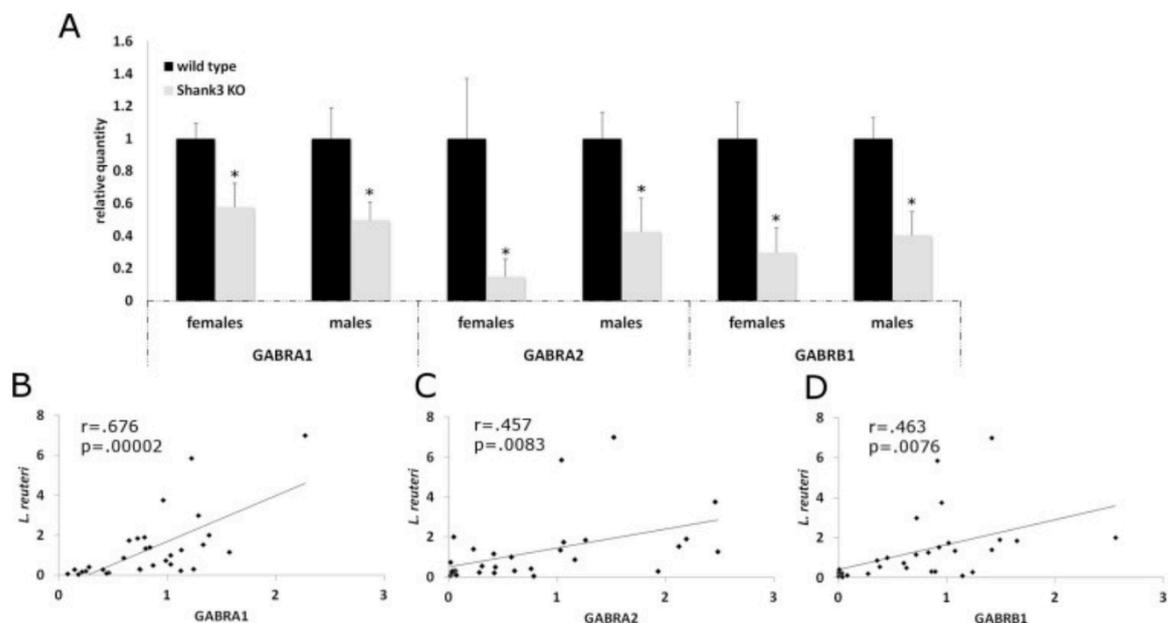


Figure n°30 : Dysrégulation de l'expression du gène du récepteur du GABA chez les souris Shank3 Knock-Out et corrélation avec *L. reuteri*.

Une série de test comportementaux ont été effectués, tels que les tests d'enfouissement ou encore le test à champ ouvert comme vus précédemment, sur les souris Shank3 Knock-Out avec et sans le probiotique.

Le traitement par *L.reuteri* semble avoir un effet sur le comportement social dépendant du sexe, avec un effet sur les mâles. De plus cette souche entraîne des effets sur les comportements répétitifs, et cela indépendamment du sexe.

Cette différence s'expliquerait via l'ocytocine qui est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans les émotions et les comportements. Chez les autistes, les taux d'ocytocine sont diminués.

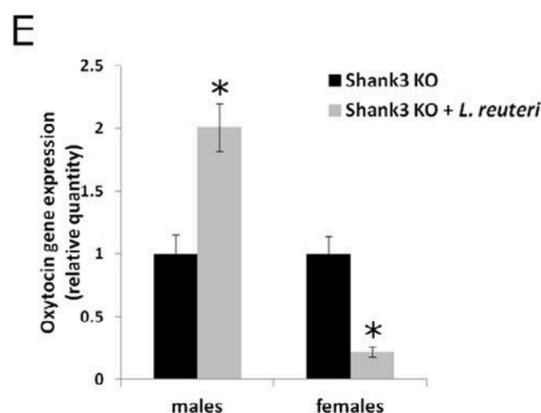


Figure n°31 : L'effet de *L.reuteri* sur l'expression du gène à l'ocytocine chez les souris mâles et femelles Shank3 Knock-Out

Une étude de l'expression du gène à l'ocytocine dans l'hypothalamus a été effectuée chez les souris Shank3 Knock-Out traitées par *L.reuteuri* (**Figure 31**) : les mâles Shank3 Knock-Out ont présenté une expression accrue de l'expression du gène à l'ocytocine là où les souris femelles avaient une diminution de cette expression. Ceci pourrait expliquer en partie les effets comportementaux différents entre les mâles et femelles après ingestion de la souche probiotique *Lactobacillus reuteuri*.

Plusieurs études ont déjà vu le jour quant à l'intérêt des probiotiques dans le TSA, d'autres études sont en cours notamment pour évaluer si ces effets sont transposables à l'homme, cependant de nombreux espoirs émergent déjà de ces premiers résultats. Pour le moment il existe encore de nombreuses inconnues, notamment sur les mécanismes d'action précis qui laissent imaginer encore le potentiel de découvertes sous-jacentes.

3. PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

a) LA MALADIE D'ALZHEIMER

Définition :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative idiopathique. Elle est la première cause de démence dans le monde. C'est une pathologie insidieuse, progressive et irréversible qui se manifeste par l'apparition de déficits cognitifs tels que l'aphasie, l'apraxie et l'agnosie, accompagnés d'un déclin de la fonction sociale.

Epidémiologie :

Dans le monde 50 millions de personnes sont atteints de démence dont 60 à 70% due à la maladie d'Alzheimer. Ce chiffre est estimé en forte augmentation d'ici 2050, et pourrait atteindre plus de 150 millions de personnes souffrant de démence. En France, sa prévalence est de plus de 900 000 personnes avec une incidence de 225 000 nouveaux cas par an. Elle touche majoritairement les personnes de plus de 65 ans, et plus les femmes que les hommes. [98]

Physiopathologie :

Il existe deux types de lésions dans la maladie d'Alzheimer :

Une accumulation anormale de protéines β amyloïde, formant des plaques séniles. Ce dépôt insoluble et toxique est responsable du dysfonctionnement précoce du cerveau. Il est observé majoritairement dans le cortex préfrontal

responsable des fonctions exécutives, ainsi que dans les cortex pariétaux ou temporaux, sièges des fonctions instrumentales entraînant aphasie, apraxie et agnosie. Cette agrégation massive dépasse la capacité de la microglie (les macrophages du cerveau), qui perd sa fonction protectrice et devient incapable d'éliminer le dépôt. Ceci entraîne une perte des fonctions synaptiques, l'apoptose neuronale et un stress oxydatif participant à la perte de mémoire.

Ajouté à cela, il y a une accumulation, dans les prolongements neuronaux, de la protéine TAU. Celle-ci est alors anormalement hyperphosphorylée, ce qui entraîne une dégénérescence neurofibrillaire. Cette anomalie est retrouvée plus précisément dans la région temporale interne, où se trouve l'hippocampe, siège de la mémoire, ce qui explique les symptômes d'amnésie. Tout ceci provoque une destruction neuronale visible en IRM par l'atrophie de ces régions du cerveau, permettant une orientation diagnostique de la maladie. [98]

Les psychobiotiques :

Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium lactis et Bifidobacterium longum :

Une étude s'est intéressée aux souches Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus fermentum, Bifidobacterium lactis et Bifidobacterium longum.

5 groupes de 12 rats ont été utilisés soit 60 rats au total :

- Groupe C : groupe contrôle.
- Groupe PC : groupe témoin ayant ingéré les probiotiques via l'eau.
- Groupe S : ayant subi une intervention chirurgicale comme contrôle, avec injection d'une solution saline.
- Groupe A β : ayant subi une intervention chirurgicale avec injection intra-hippocampique de la protéine A β formant un modèle Alzheimer avec accumulation de cette protéine.
- Groupe AP : ayant subi une intervention chirurgicale avec injection intra-hippocampique de la protéine A β et avec en plus ingestion des probiotiques par l'eau.

Des tests de mémoire et d'apprentissage ont été effectués tels que le test du labyrinthe de Morris. Il s'agit d'un test aquatique divisé virtuellement en 4 quadrants dont un contient une plateforme immergée et invisible qui permet au rongeur de grimper et d'éviter de nager (**Figure 32**). Le rongeur est placé aléatoirement dans le bassin plusieurs fois de suite et plusieurs jours de suite permettant ainsi de dégager 3 données : le temps de latence (temps pour trouver la plateforme), la distance parcourue et la vitesse.

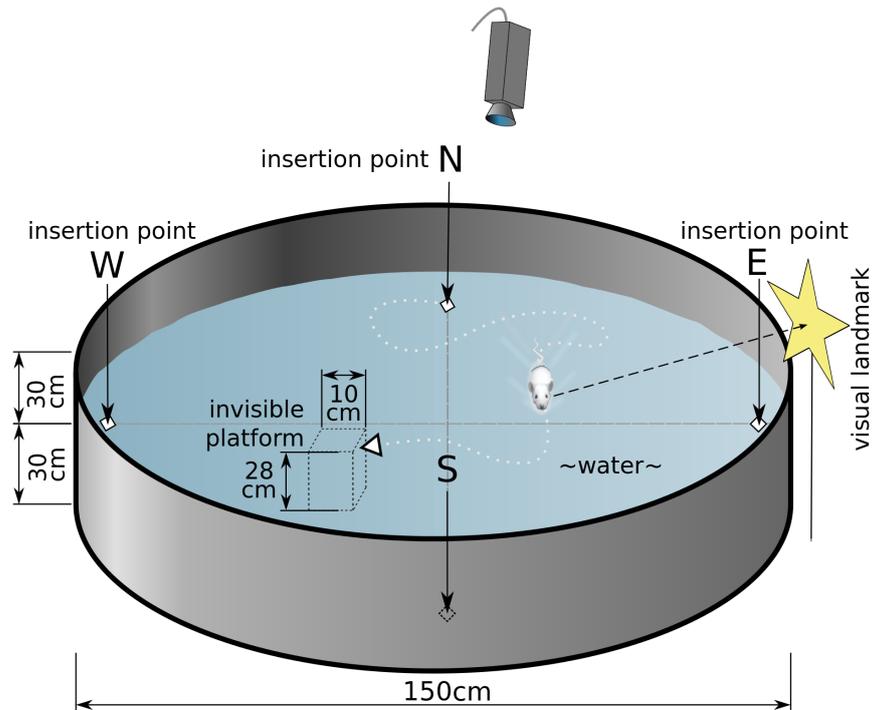
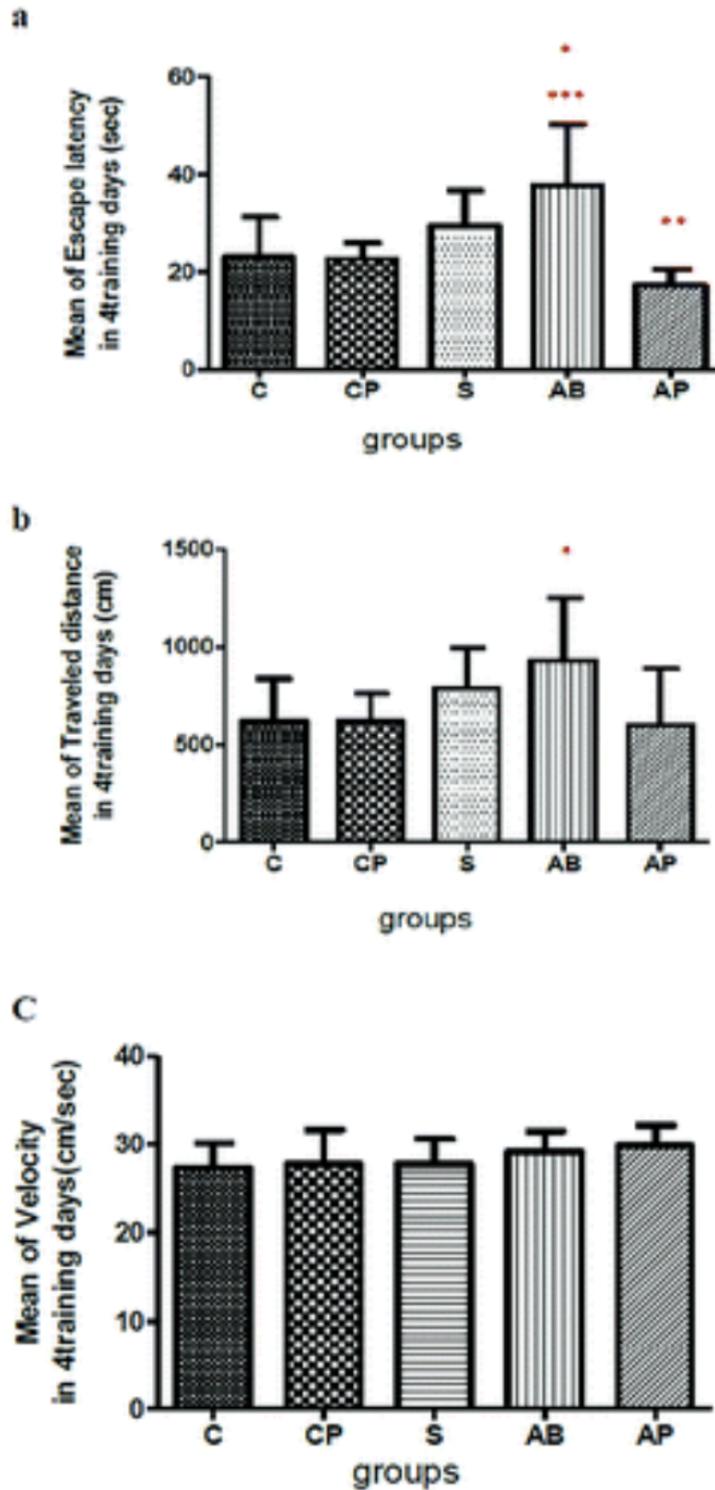


Figure n°32 : schématisation du labyrinthe de Morris

Le temps de latence dans le groupe A β (Alzheimer) a été augmenté par rapport aux groupes contrôles, et les temps de latence du groupe AP est diminué par rapport au groupe A β , mais pas de façon significativement différente des groupes contrôles (**Figure 33A**). Ces résultats suggèrent que les probiotiques semblent avoir un effet sur la mémoire.

Pour ce qui est de la distance parcourue, le groupe A β a parcouru une plus grande distance que les groupes contrôles et que le groupe AP a parcouru une distance moindre que les autres groupes. (**Figure 33B**). Les probiotiques semblent donc améliorer l'apprentissage.

Enfin la vitesse est significativement identique quel que soit le groupe (**Figure 33C**).



A : Mesure du temps de latence
B : Mesure la distance parcourue
C : Mesure de la vitesse

Figure n°33 : Résultat du labyrinthe de Morris et comparaison des différents groupes : contrôles, modèle Alzheimer avec ou sans probiotiques.

De plus à la fin de l'étude, une coupe de l'hippocampe des souris A β et AP a été effectuée pour comparer les plaques séniles.

Le groupe AP avait significativement moins de plaques séniles que le groupe A β , et celles qui restaient étaient plus petites que celles observées dans l'autre groupe.

Cette étude met en évidence l'effet positif des probiotiques sur un modèle murin présentant une partie de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Bien entendu, ces résultats sont encourageants mais ne prétendent pas révolutionner la prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Mais à l'heure où les thérapeutiques utilisés dans la prise en charge de cette pathologie ne semblent pas apporter de grandes améliorations, la piste probiotiques pourrait être un espoir pour de futurs essais cliniques sur l'homme.

Bifidobacterium breve :

Une autre étude a été menée avec la souche Bifidobacterium breve, afin de démontrer son aptitude à empêcher le déclin cognitif dans un modèle de la maladie d'Alzheimer chez la souris. Ce modèle a été développé par les chercheurs en perfusant la protéine β amyloïde (A β) en intracérébroventriculaire, dans le cerveau des rongeurs. En effet, suite à cette injection, ces souris imitent les aspects de la maladie d'Alzheimer, ceci étant confirmé lors de tests tels que le test du labyrinthe en Y, étudiant la mémoire de travail et le test d'évitement passif, étudiant la mémoire à long terme.

De même l'injection d'A β a significativement modifié l'expression de gènes au niveau de l'hippocampe des souris. Cependant, l'administration de B.breve A1 a normalisé l'expression de presque tous ces gènes, notamment celui du BDNF (brain-derived growth factor) qui joue un rôle primordial dans le processus d'apprentissage et de mémoire. **(Figure 34)** [101][103][104]

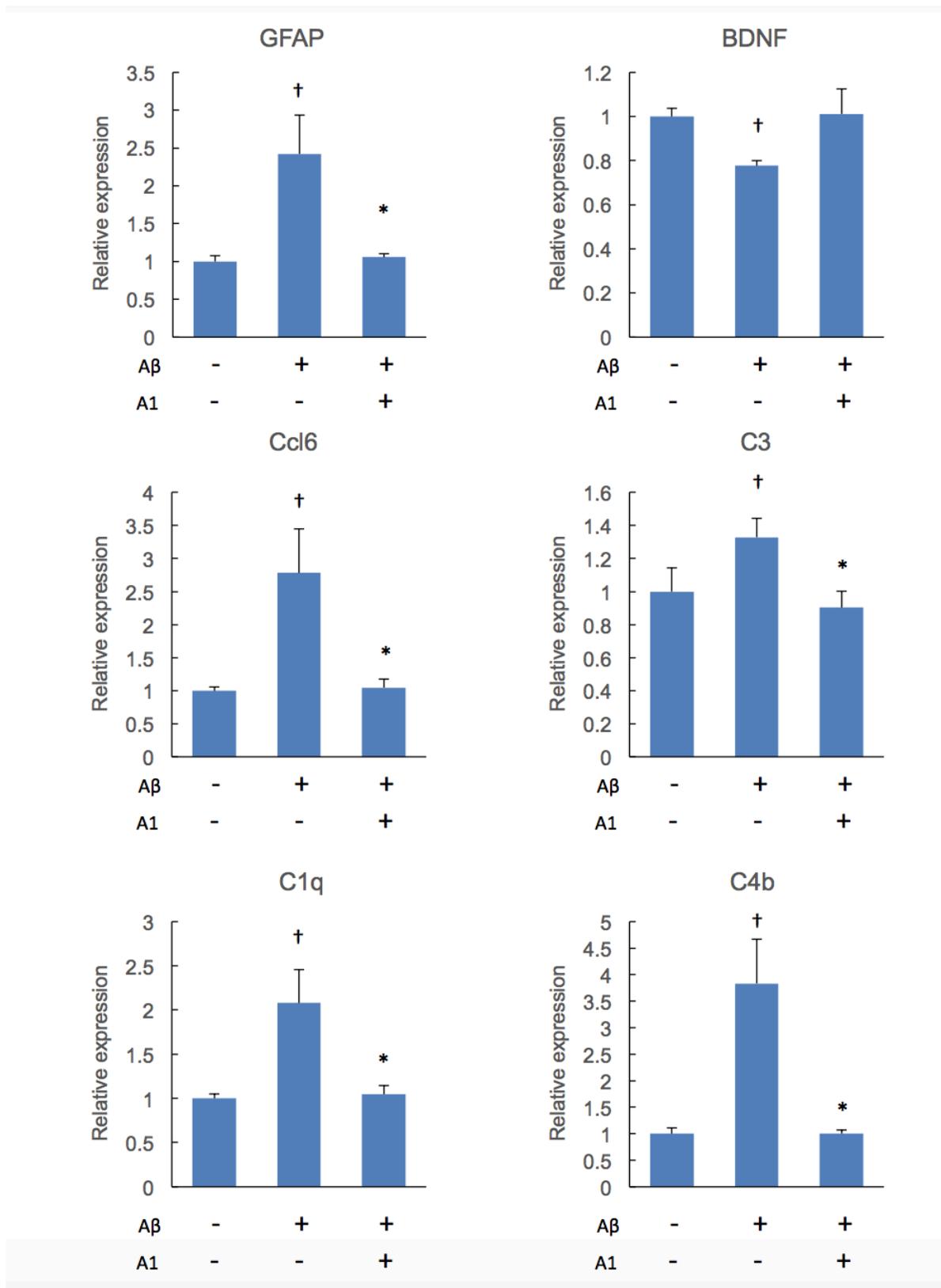


Figure n°34 : modulation de l'expression génique chez une souris saine et dans le modèle Alzheimer avec ou sans la souche B.breve A1. [100]

Les mécanismes exacts de cette modulation sont encore flous et cela nécessite plus d'investigation pour les comprendre. Une théorie émet que cela pourrait venir des métabolites. En effet la consommation de cette souche probiotique augmente significativement les taux de certains AGCC, notamment l'acétate et normalise les taux de propionate et butyrate (**Figure 35**). Ces trois métabolites sont les produits finaux du métabolisme des glucides chez les Bifidobactéries. [102]

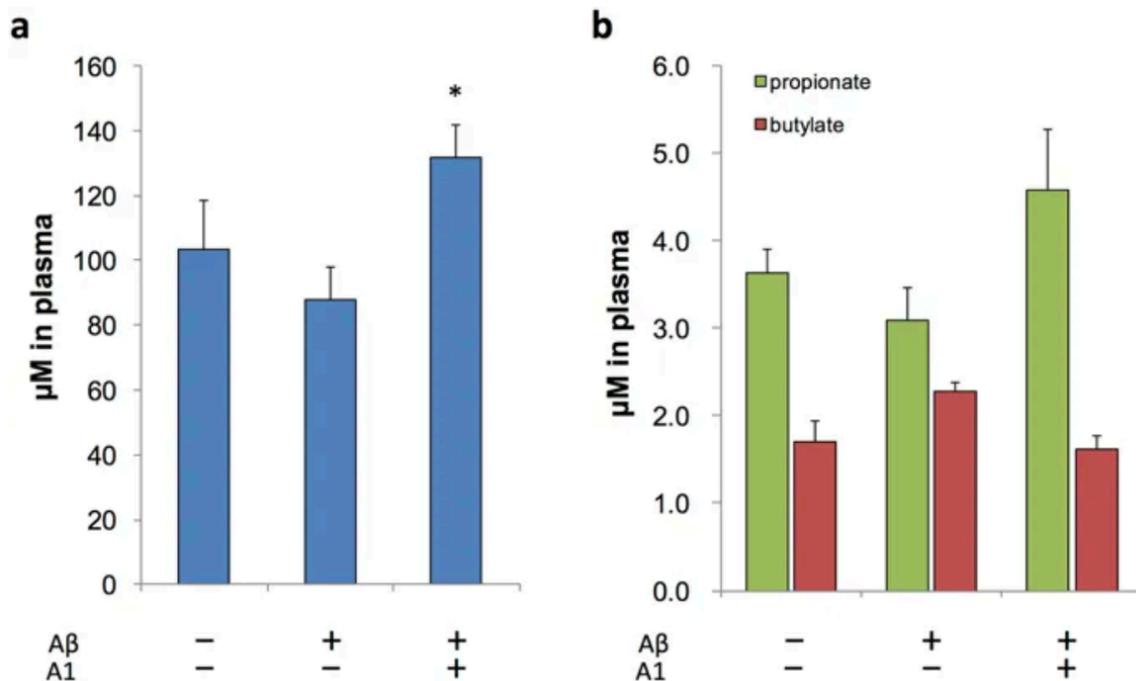


Figure n°35 : Les taux plasmatiques en Acétate (A), propionate et butyrate (B) chez la souris modèle Alzheimer.[100]

Les résultats de ces études semblent être encourageants de par les effets bénéfiques observés sur les dysfonctionnements cognitifs mais aussi sur la modulation des gènes. Cependant ils sont à prendre avec un peu de distance car ce modèle se base uniquement sur les taux anormaux de la protéine β -amyloïde, alors que la maladie d'Alzheimer est bien plus complexe, et en particulier, ce modèle ne fait absolument pas intervenir la dérégulation de la protéine Tau. D'autres études sont donc nécessaires pour réellement envisager des essais cliniques sur l'homme.[100]

De plus un essai clinique Autrichien débuté en Juin 2019 et est actuellement en cours puis devrait se terminer en décembre 2021 sur 58 patients. Il pourrait apporter des informations prometteuses quant à l'efficacité des probiotiques sur l'homme dans cette pathologie. [105]

b) LA MALADIE DE PARKINSON

Définition :

La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative chronique et progressive du SNC. Elle se caractérise principalement par l'apparition d'un syndrome parkinsonien : akinésie, rigidité et tremblement au repos.

Epidémiologie :

Il s'agit de la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, après la maladie d'Alzheimer. Elle touche plus de 5 millions de personnes à travers le monde, principalement les plus de 55 ans. Par ailleurs, les hommes sont 1,5 fois plus touchés que les femmes. En France, la prévalence est de 100 à 120 000 personnes traitées pour cette pathologie, avec plus de 8000 nouveaux cas par an. [81][95][99]

Physiopathologie :

La maladie de Parkinson touche principalement les neurones dopaminergiques de la voie nigro-striée à l'origine du syndrome parkinsonien. Une caractéristique de cette pathologie est le corps de LEWY, qui est une inclusion neuronale éosinophile due à l'agrégation d' α -synucléine. L'étendue de ces agrégations est en corrélation avec la gravité de la pathologie. L'étiologie reste à ce jour inconnue. Il semblerait qu'elle soit multifactorielle : certaines formes sont héréditaires, d'autres environnementales ou d'autres encore les deux. [99]

Les psychobiotiques :

Des études préliminaires ont mis en évidence une possible relation entre le microbiote et la maladie de Parkinson. Dans la grande majorité, les parkinsoniens souffrent également de constipation. Une transplantation fécale de patient parkinsonien a été réalisée sur un modèle murin. Suite à l'implantation, les souris ont contracté les symptômes parkinsoniens, suggérant ainsi que les symptômes gastro-intestinaux ne seraient peut-être pas la conséquence de la pathologie. Les chercheurs s'interrogent donc actuellement sur la participation du microbiote à la progression de la maladie.

Bacillus subtilis PXN21 :

Une étude sur un probiotique, *Bacillus subtilis* PXN21 a été menée sur un nématode : *Caenorhabditis elegans*. Ce modèle a été utilisé car son microbiote est contrôlable avec précision, mais aussi car il permet une étude simplifiée des mécanismes moléculaires et de l'agrégation des protéines dans la maladie de parkinson. Le modèle utilisé pour l'étude est donc ce ver sur lequel a été surexprimée l' α -synucléine humaine, fusionnée à une protéine de fluorescence, entraînant son agrégation.

Un groupe de nématodes a été nourri par *Bacillus subtilis* PXN21 et un autre par une souche non pathogène *E.coli* OP50. Dans le groupe *Bacillus subtilis* PXN21, il y a une absence totale d'agrégation d' α -synucléine par rapport à l'autre groupe (**Figure 36**). [96]

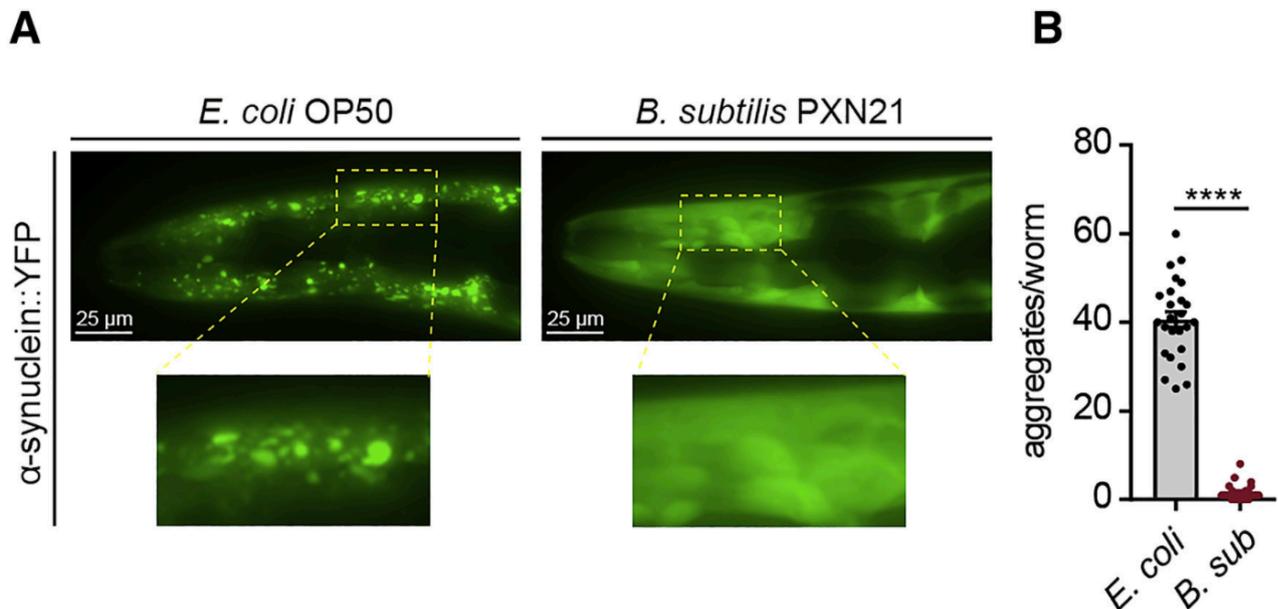


Figure n°36 : Comparaison de l'agrégation de l' α -synucléine en fluorescence dans la tête de *Caenorhabditis elegans* après avoir consommé *E.coli* OP50 Versus *Bacillus subtilis* PXN21. [96]

De plus, au-delà du fait d'empêcher la formation d'agrégats, les chercheurs ont voulu voir si ce probiotique avait la capacité de supprimer les agrégats déjà formés. Ils ont nourri les nématodes avec *E.coli* OP50 jusqu'au stade larvaire L4, où on a pu observer les agrégations (**Figure 37**). Puis un jour après, ces nématodes ont été nourris par *Bacillus subtilis*. En 24h, la plupart des agrégations d' α -synucléine avaient disparu.

F

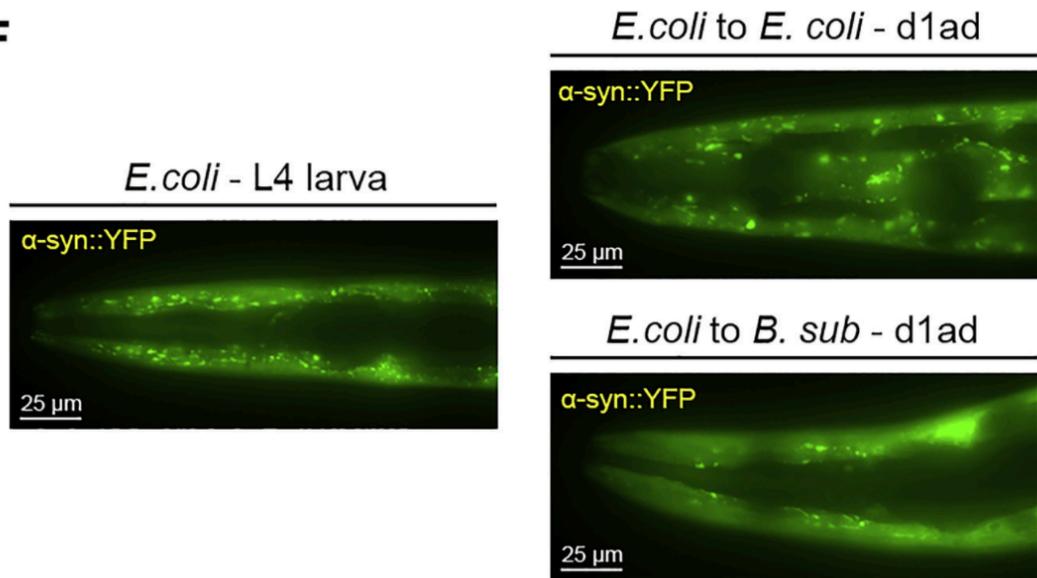


Figure n°37 : Observation en fluorescence des agrégats d' α -synucléine chez le nématode. Comparaison entre E.coli et Bacillus subtilis PXN21. [96]

La suite de l'étude vise à connaître le mécanisme qui entre en jeu pour obtenir la destruction de ces agrégats. Il semblerait que des études en cours tendent à expliquer ce phénomène par l'intermédiaire du métabolisme des sphingolipides. Les recherches ne sont pas plus avancées pour le moment, cependant les découvertes faites jusque-là semblent être prometteuses et encouragent à approfondir cette théorie sur le modèle murin puis chez l'homme pour vérifier que ces résultats soient transposables à l'être humain. [96][97]

c) LA SCLÉROSE EN PLAQUE

Définition :

La sclérose en plaque (SEP) est une maladie inflammatoire chronique, démyélinisante et dégénérative qui affecte le système nerveux central. Cette pathologie auto-immune est multifactorielle comprenant des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques avec un gène de susceptibilité en lien avec le groupe HLA. [106][107]

Il existe trois formes :

- La forme rémittente récurrente, qui représente 85% des cas et débute généralement à l'âge de 30 ans. Elle se présente avec des périodes de poussées avec une augmentation des symptômes puis une phase de récupération.
- La forme secondairement progressive, qui est l'évolution naturelle tardive de la forme précédente. Il faut, généralement 15 à 20 ans pour atteindre cette forme-là.
- La forme primaire progressive qui représente 15% des cas, qui débute vers 40 ans et qui est une forme d'emblée progressive et qui ne présente pas de poussées. [107]

Epidémiologie :

Cette pathologie est l'une des principales causes d'incapacité chez les jeunes adultes et est la maladie démyélinisante la plus courante dans le monde, en touchant environ 2,5 millions de personnes. Elle affecte majoritairement les femmes, avec un ratio de 3 femmes pour 1 homme. En France elle touche environ 100 000 personnes. [107]

Physiopathologie :

C'est une pathologie inflammatoire chronique du SNC où la gaine de myéline est la cible du système immunitaire, c'est une maladie auto-immune à médiation cellulaire. L'inflammation crée des plaques de démyélinisation focales disséminées dans la substance blanche et grise du cerveau ainsi que de la moelle épinière qui indique une perte de la gaine de myéline. Les symptômes sont liés à la localisation de la plaque expliquant leur diversité avec une possible récupération grâce aux oligodendrocytes.

Plus précisément elle serait le résultat d'une auto immunité induite par les Th1 dans laquelle les LT CD4+ produisent en grande quantité certaines cytokines

pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ et IL-17) qui exagèrent la réponse inflammatoire dans le SNC. Au contraire les cellules productrices d'IL-10 ou les cellules Treg CD4+ ou Foxp3+ auraient un rôle protecteur en améliorant le développement.

Les psychobiotiques :

Dans la sclérose en plaque, une dysbiose intestinale caractéristique a été reconnue comme un élément constant au cours de l'évolution clinique de la maladie. Le microbiote commensal pourrait agir comme un facteur de risque environnemental pathogène en orientant les réponses immunitaires vers le profil pathogène de la SEP.

Un modèle expérimental de souris « SEP » a été mis en place. Il s'agit de souris à rechute-rémission (RR) transgéniques développant spontanément une encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE), avec des poussées de la maladie affectant différents tissus du SNC. L'EAE étant le nom de la sclérose en plaque sur le modèle animal en laboratoire. Ces souris, élevées dans des conditions spécifiques, sont appelées RR-SPF (Specific pathogen free).

Deux groupes de souris ont été mis en place : les souris RR-SPF et des souris RR sans germes, axéniques donc dépourvues de microbiote (RR-GF pour Germ-free).

Tout d'abord pour mettre en évidence la participation du microbiote dans cette pathologie, ces deux groupes ont été comparés par rapport à la capacité à développer une EAE spontanée. Le premier groupe, RR-SPF, développait l'EAE dans les 3 à 8 mois alors que le groupe RR-GF était protégé toute au long de leur vie. Ces résultats démontrent une participation du microbiote dans le développement de cette pathologie. (Figure 38) [108][109]

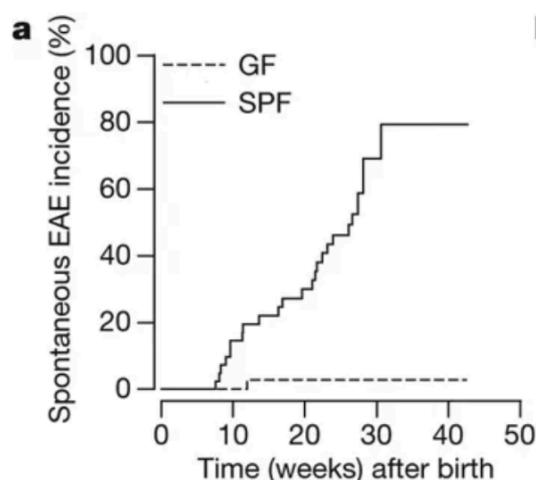


Figure n°38 : Incidence d'EAE spontanée dans une cohorte de souris RR-GF (n=35) et RR-SPF (n=41). [108]

De plus, 10 souris RR-GF ont été recolonisées par un microbiote commensal de souris SPF, au bout de 6 à 12 semaines et ont toutes développé l'EAE (**Figure 39**).

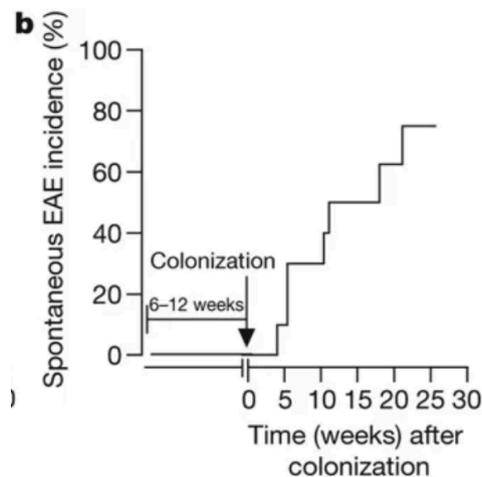
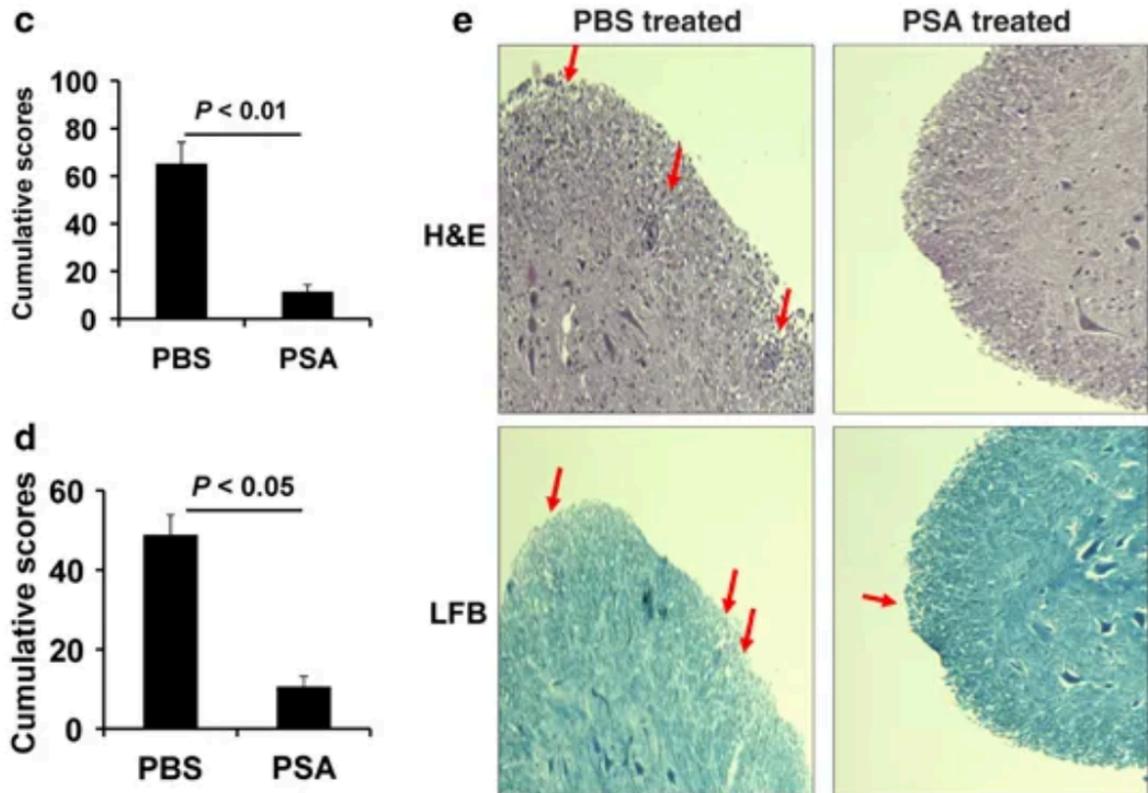


Figure n°39 : Incidence d'EAE spontanée chez des souris RR-GF (sans germe) après colonisation avec une flore de souris RR-SPF. (n=10) [108]

L'hypothèse des chercheurs serait que la différence de signes cliniques viendrait de la déficience immunitaire des RR-GF par manque de stimulation microbienne du système immunitaire. Cette déficience entraînerait une réduction de la cascade inflammatoire dans le SNC. En effet le microbiote commensal peut favoriser les réponses inflammatoires de type T Helper (Th), comme Th1 ou Th17, qui servent en général de protection à d'éventuelles infections. Cette absence de microbiote pourrait avoir un effet bénéfique sur la maladie expérimentale via la réduction de ces réponses inflammatoires. Cependant l'élimination du microbiote n'est pas une solution pour le traitement ou la prévention de cette maladie car il joue un rôle fondamental dans la santé de l'hôte comme vu précédemment (défense contre les agents pathogènes, maintien de la barrière intestinale, métabolisation de certains nutriments...). C'est pour cela que l'idée d'introduire des probiotiques pourrait être une alternative intéressante.

Bacteroides fragilis :

Cette bactérie possède un polysaccharide A (PSA) à sa surface qui lui permet d'exercer ses effets bénéfiques sur le système immunitaire. Le traitement des souris RR-GF par *B.fragilis* ou par le PSA seul, a permis de rétablir le niveau de lymphocytes T CD4+ qui était diminué chez ces souris sans microbiote. De plus le traitement au PSA a entraîné une diminution des scores cliniques de l'EAE chez les souris en comparaison avec l'ingestion d'une solution saline (PBS) (**Figure 40**).



C et D : comparaison des scores cumulatifs, c'est-à-dire tous les scores cliniques EAE sur le nombre de souris par groupe.

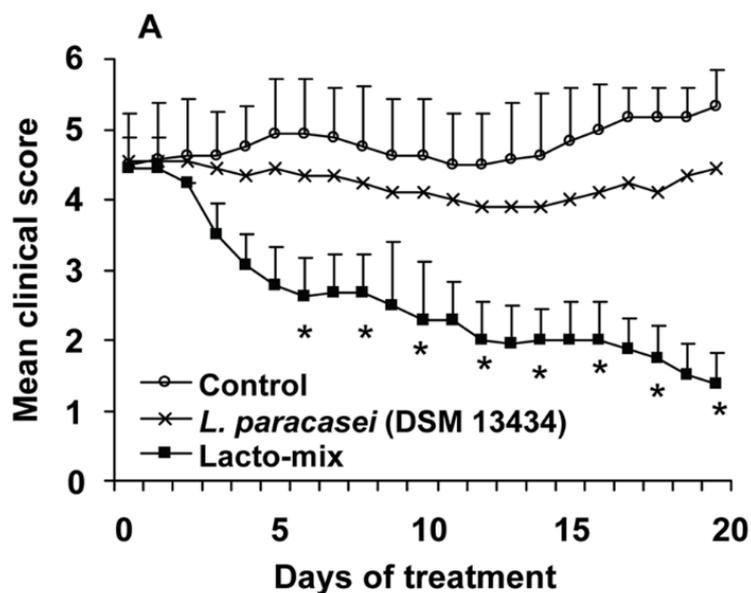
E : coupe transversale de moelle épinière fixée au formol 10% avec une coloration à l'hématoxyline et de l'éosine (H&E) (infiltration de cellules nucléées) ou du bleu luxol fast (démýélinisation).

Figure n°40 : Comparaison des souris RR-GF ayant ingéré le PSA versus celles ayant ingéré une solution saline PBS. [110]

De la même manière, une coupe transversale de moelle épinière de ces souris a été réalisée (**Figure 40**) et colorée à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) afin d'observer l'infiltration de cellules nucléées et au bleu luxol fast (LFB) pour observer la démýélinisation. En effet, le traitement au PSA entraîne une diminution de l'infiltration des lymphocytes dans le SNC ainsi qu'un rétablissement de la myélinisation, en concordance avec la gravité de la maladie. [109][110]

Association synergique de trois souches : Lactobacillus paracasei DSM 13434, Lactobacillus. plantarum DSM 15312 et DSM 15313

Cette association a démontré son efficacité dans une approche thérapeutique et prophylactique pour prévenir et retarder les signes cliniques d'EAE chez la souris par rapport à un groupe témoin. Ces trois souches ont réduit l'inflammation dans le SNC. Elles ont été testées individuellement et n'entraînaient aucune amélioration clinique. Cependant la synergie des trois permet la suppression de la progression, l'inversion des signes cliniques et histologiques (**Figure 41**).[109][111]



Lacto-mix = association *L. paracasei* DSM 13434, *L. plantarum* DSM 15312 et DSM 15313

Figure n°41 : Comparaison des scores cliniques entre la population contrôle, la souche *L. paracasei* DSM 13434 utilisée seule et l'association synergique. [111]

L'effet serait expliqué par l'atténuation des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ et IL-17) ainsi que la production d'IL-10, par les lymphocytes Treg CD4+ et CD25+, qui permet de réduire la réponse immunitaire (**Figure 42**).

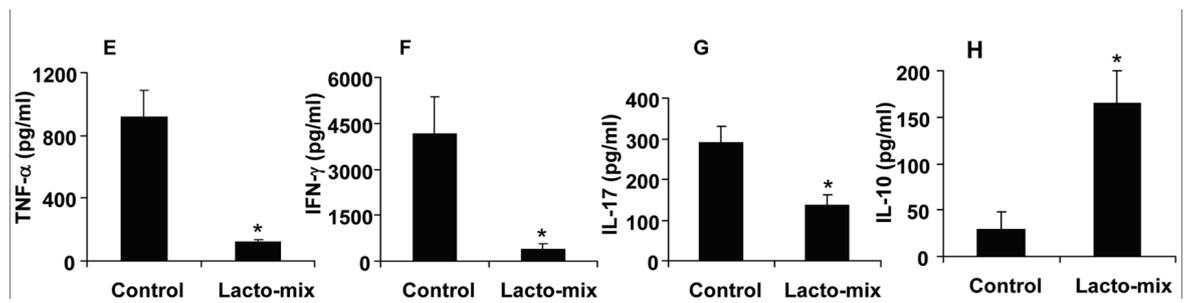


Figure n°42 : dosage des cytokines pro-inflammatoires (E, F, G) et anti-inflammatoire (H) après 20 jours de traitement. [111]

Les mécanismes moléculaires ne sont pas encore élucidés, cependant l'activité immunomodulatrice pour le traitement de l'inflammation chronique du SNC, sans effets indésirables, peut-être une approche thérapeutique intéressante dans le traitement des pathologies auto-immunes et en particulier la SEP. Il reste maintenant à voir si les résultats seront les mêmes chez les humains.

Les pistes thérapeutiques actuelles pour la SEP seraient une association des traitements actuels avec un probiotique.[107][109][111]

IRT5 : mélange de 5 souches : Lactobacillus casei, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri , Bifidobacterium bifidum et Streptococcus thermophilus.

IRT5, une autre association synergique a été testée :

Tout d'abord l'administration prophylactique a été testée en administrant les probiotiques 3 semaines avant l'induction de l'EAE et en continuant jusqu'à la fin de l'expérience. En comparaison à un groupe témoin ayant reçu une préparation saline (PBS) : l'incidence d'EAE a diminué ainsi que les signes cliniques parmi celles ayant quand même développé la pathologie (**Figure 43**).

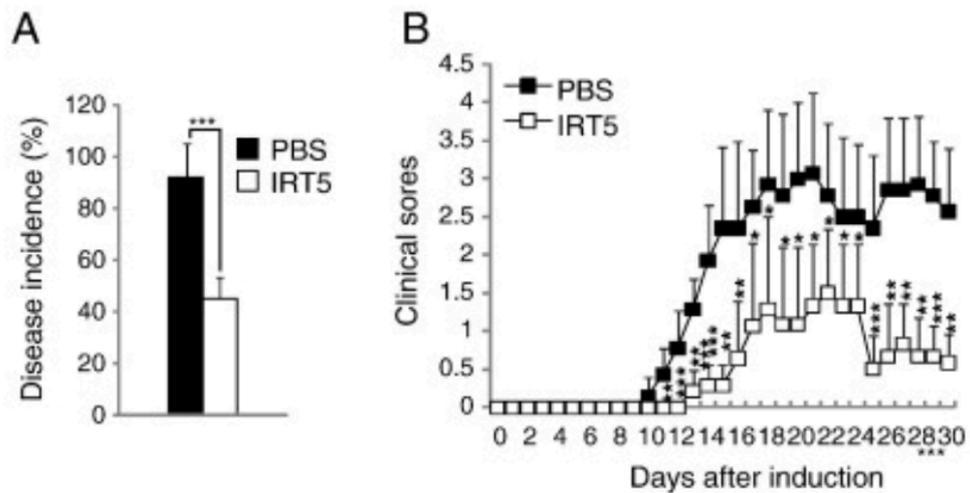


Figure n°43 : Évolution de l'incidence d'EAE (A) et de ses signes cliniques (B) avec ou sans probiotiques. [112]

L'analyse histologique de coupes de moelle épinière révèle une diminution de l'infiltration des lymphocytes et des monocytes dans le groupe probiotique par rapport aux groupes témoins (**Figure 44**).

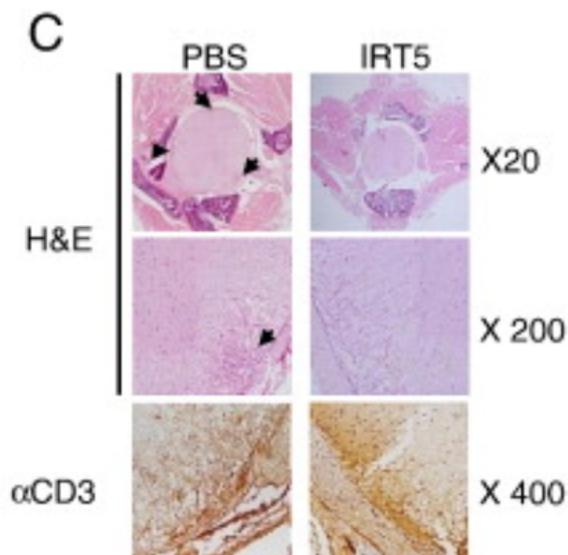


Figure n°44 : Visualisation de la diminution de l'infiltration lymphocytaire en coloration H&E d'une coupe de moelle épinière dans le groupe IRT5 et le groupe témoin PBS. [112]

Enfin, comme pour les études précédentes, les niveaux d'expression de diverses cytokines dans les lymphocytes T CD4⁺ ont été analysés et comparés avec un témoin. Les probiotiques diminuent les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ et IL-17) et augmentent les cytokines anti-inflammatoires (Figure 45).

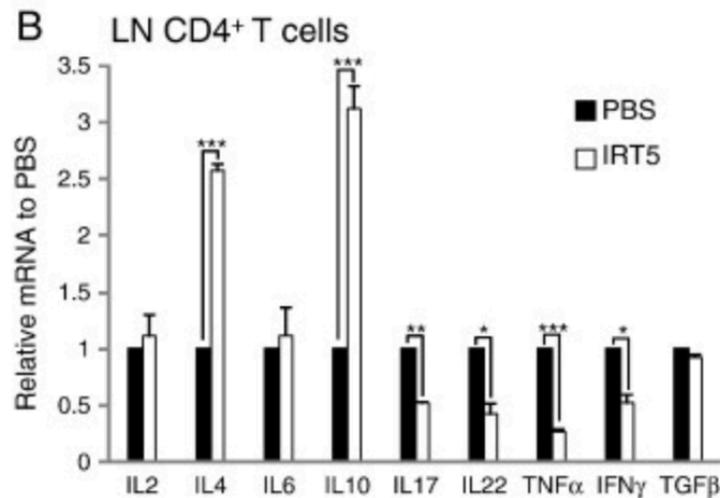


Figure n°45 : niveau d'expression de diverses cytokines déterminées par RT-PCR dans les lymphocytes CD4⁺ dans les ganglions lymphatique (LN) [112]

L'association de ces souches probiotiques IRT5 a mis en évidence un effet immunomodulateur sur l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale, dont elle permet de diminuer la progression en diminuant la prolifération de lymphocytes et les niveaux de cytokines pro-inflammatoires tout en augmentant les taux des cytokines anti-inflammatoires.

De la même manière que pour les études précédentes, les mécanismes exacts ne sont pas encore définis et la question de la transposition de ces résultats à l'homme reste encore à démontrer mais reste toujours un espoir pour la prise en charge de cette pathologie.

Pour le moment l'objectif vis-à-vis de cette pathologie est déjà de réaliser des essais cliniques afin de déterminer si les résultats obtenus sont aussi encourageants chez l'homme, et d'en déterminer les mécanismes exacts afin de mieux connaître la pathologie et les bienfaits des probiotiques pour imaginer d'autres pathologies sur lesquelles ils pourraient avoir un bénéfice.

De plus pour la SEP en particulier, si les résultats s'avèrent être positifs, l'idéal serait que ces probiotiques soient pour le moment un adjuvant aux traitements thérapeutiques existants. En effet, cette pathologie étant complexe avec de très nombreux facteurs de risques, la stratégie combinée constituerait une approche plus complète. [109][112]

CONCLUSION

Pour le moment, les indications des probiotiques sont très limitées car les preuves de leur efficacité à grande échelle ne sont pas totalement démontrées à cause du peu de recherches effectuées. En effet, ces dernières nécessitent énormément d'argent car il faudrait tester chaque souche pour chacune des indications ainsi que chaque association de souches. Ceci est chronophage et très cher.

Cependant l'intérêt grandissant pour les études sur le microbiote ouvre des portes jusqu'alors inexplorées. Par exemple, leur intérêt dans la stratégie thérapeutique de maladies neurologiques est actuellement à l'étude. Comme nous avons pu le voir, le niveau de preuves est encore insuffisant mais les preuves préliminaires sur les modèles animaux suscitent un intérêt pour d'éventuels traitements prophylactiques, thérapeutiques ou adjuvants. Reste à attendre les résultats lors d'essais cliniques chez l'Homme. Les probiotiques n'ambitionnent pas de révolutionner la médecine, néanmoins ils sont une piste non négligeable, car le microbiote semble être un nouveau facteur de risques à prendre en compte dans certaines pathologies. Aux côtés des facteurs de risques génétiques ou environnementaux, le profil microbiotique pourrait devenir un test systématique dans le diagnostic ou le traitement de certaines pathologies. L'un des problèmes actuels est de définir un microbiote sain ou « idéal ». Mais la grande variabilité interindividuelle des microbiotes est supérieure à la variabilité génétique, ce qui rend son analyse particulièrement complexe et onéreuse.

Outre l'utilisation des probiotiques sur des pathologies neurologiques, la recherche s'intéresse également à leur utilisation dans d'autres pathologies telles que les maladies métaboliques. En effet, certains métabolites, produits par les bactéries intestinales, créent de l'inflammation qui entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale ouvrant la porte à certaines bactéries pathogènes qui pourraient être en cause dans les mécanismes de mise en place du diabète, de l'obésité, ou de maladies cardiovasculaires.

De plus, les probiotiques sont un espoir dans la thérapie anti-cancéreuse. Il est prouvé que certaines tumeurs sont liées à la présence de certains microorganismes ou d'une dysbiose. Par exemple, la présence d'*Helicobacter pylori* est responsable de certains cancers de l'estomac. Les probiotiques pourraient avoir un intérêt dans l'efficacité même des thérapies anticancéreuses, car certaines molécules seraient sous l'influence du microbiote. C'est le cas du cyclophosphamide par exemple, qui, sous l'influence du microbiote, provoque une réponse immunitaire plus adaptée dans le traitement de certains cancers. C'est également le cas pour la nouvelle famille de traitements anti-cancéreux, les immunothérapies : l'efficacité de certaines spécialités dépendent de la présence ou non de certaines bactéries dans les intestins. En effet, L'ipilizumab, immunothérapie utilisée pour le traitement du mélanome, nécessite la présence de deux bactéries de la famille des *Bacteroides* (*Bacteroides thetaiotaomicron* et *Bacteroides fragilis*) pour être efficace. Ce sont ainsi autant de pistes à

explorer mais qui laissent entrevoir la multitude de perspectives qu'offre l'utilisation des probiotiques.

« Que ton alimentation soit ton seul médicament » disait Hippocrate. Encore trop souvent négligée, l'alimentation est la base d'un microbiote en bonne santé. La base de la prophylaxie est l'alimentation, en effet cette dernière permet aux bactéries bénéfiques de se développer et d'assurer leurs fonctions essentielles.

De la même manière, le slogan « les antibiotiques ce n'est pas automatique » est largement diffusé dans les médias mais trop peu expliqué. Outre les répercussions désastreuses que pourraient avoir l'acquisition par des bactéries pathogènes de résistances aux antibiotiques, ces molécules, parfois utilisés à tort, chaque prise dérèglent un peu plus notre microbiote et laissent une porte d'entrée aux pathogènes qui peuvent entraîner des dégâts irréversibles.

Sur la même lignée que les probiotiques, l'étude sur les transplantations de microbiote fécal est en plein essor et très prometteuse. Cette technique offre déjà des résultats positifs dans 80 à 90% des cas lors de traitement d'infections à *Clostridium difficile* récidivantes. Actuellement, des recherches sont en cours pour étendre son indication aux rectocolites hémorragiques, au syndrome du côlon irritable ou encore à aux pathologies non digestives, telles que l'encéphalopathie hépatique chez les patients cirrhotiques, le traitement de l'insulinorésistance ou pour l'éradication du portage de bactéries multi-résistantes.

Enfin, comme on a pu le voir, l'étude du microbiote et des probiotiques ouvre un champ d'action très large dans la découverte de nouvelles thérapeutiques. Néanmoins, n'étant pas le seul microbiote du corps humain, les autres microbiotes sont également des pistes à explorer. Le microbiote vaginal a déjà de nombreuses spécialités probiotiques vendues en officine et ayant des résultats tout à fait satisfaisants. Les recherches sur le microbiote pulmonaire sont aussi en cours d'étude, avec pourquoi pas une nouvelle génération de probiotiques, ainsi qu'une prise par voie pulmonaire pour le traitement de maladies comme l'asthme.

Pour finir, actuellement une crise sanitaire frappe le monde entier avec la COVID-19. Le nouvel intérêt pour le microbiote intestinal est tel que des recherches sont déjà en cours quant à l'implication du microbiote dans la physiopathologie de cette maladie. En effet, des troubles digestifs ont été relevés parmi les symptômes les plus couramment décrits.

Le 20 Avril 2019, une étude nommée COVIBIOME, a été lancée par l'AP-HP (assistance publique et les hôpitaux de Paris), afin de récolter une banque de selles de patients infectés pour tenter de trouver un lien entre la gravité de la COVID-19 et le microbiote. Bien entendu les résultats ne sont pas encore connus. L'équipe de recherche espère pouvoir les publier d'ici l'été 2020 et voir dans le microbiote un facteur pronostique dans l'évolution de la pathologie et ainsi proposer des diagnostics prédictifs de la maladie et prévoir sa sévérité.

Ce type de recherches démontre bien la vision qu'ont les cliniciens d'aujourd'hui vis-à-vis du microbiote intestinal et la place potentielle des probiotiques dans les thérapies de demain.

BIBLIOGRAPHIE :

- [1] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/bacterio/bacterio/POLY.Chp.10.html>
- [2] <http://edu.mnhn.fr/mod/page/view.php?id=1413>
- [3] O.Bellon, « les flores normales ». Sep-2011
- [4] <https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes>
- [5] <http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/echos-44-07-2016.pdf>
- [6] Jean Weissenbach et Abdelghani Sghir « microbiotes et métagénomique » médecine sciences Paris, volume 32, nombre 11, Novembre 2016
- [7] Institut Danone « composition et rôles de la flore intestinale : mieux connaître son importance »
<http://institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/>
- [8] Barbut, Frédéric, et Francisca Joly. 2010. « Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose ». Hépto-Gastro & Oncologie Digestive 17 (6): 511-20.
- [9] Cherbuy C, Thomas M, Langella P « Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge », Innovations Agronomiques 33 (2013), 37-46
<https://www6.inra.fr/ciag/content/download/5203/40683/file/Vol33-4-Cherbuy.pdf>
- [10] CDU-HGE « Microbiote et immunité intestinale ». Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014.
Disponible _____ sur _____ :
https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.
- [11] C. Landman, E. Quévrain / La Revue de médecine interne 37 (2016) 418–423
- [12] Human colonic microbiota : ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. Macfarlane GT e al. ; Scand J Gastroenterol Suppl 1997
- [13] M. Heyman, “Effets des probiotiques sur le système immunitaire: mécanismes d’action potentiels,” Cah. Nutr. Diététique, vol. 42, pp. 69–75, 2007.
- [14] J. Robin and A. Rouchy, “Les probiotiques.” Centre d’étude et de développement de la nutrithérapie, Juin-2011
- [15] cours Salpêtrière immunologie 2^{ème} année biologie « immunité associée à la muqueuse intestinale » 2007

Disponible sur : https://cours-examens.org/images/Etudes_superieures/TC_biologie/2_annee/Immunologie/Cours_salpetrier/e/6_immumuqintesti2007.pdf

[16] Philippe Gérard, Annick Bernalier-Donadille « les fonctions majeures du microbiote intestinal » Cahier de nutrition diététique Vol 42, supplément 2, avril 2007 pages 28-36.

[17] Biocodex, microbiota institute
<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/intestinal>

[18] J.Doré, G. Corthier « le microbiote intestinal humain » Gastroentérologie clinique et biologie (2010) 34, 7-16

[19] Philippe Gérard, Annick Bernalier-Donadille « les fonctions majeures du microbiote intestinal » Cahier de nutrition diététique Vol 42, hors-série 2, 2007, glossaire.

[20] laboratoire Yves Ponroy <https://www.ponroy.com>

[21] C.Dupont « journal de pédiatrie et de puériculture » Probiotiques et prébiotiques Volume 14, issue 2, Mars 2001, pages 77-81

[22] « Le dictionnaire de l'académie national de pharmacie »
<http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>

[23] A.Mihai Grumeszescu & A.M Holban « therapeutic, probiotic and unconventional foods » 2018 pages 15-25, chapter 2 « probiotics : supplements, foods, pharmaceutical industry »

[24] FAO/WHO Working Group. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. 2002.

[25] M.Sidhu & D. Van der Poorten « australian family physician » The gut microbiome. Avril 2017 Volume 46, numéro 4 P206-211

[26] YL.Tsai, TL Lin, CJ.Chang, T.R Wu, WF Lai, CC Lu « Journal of biomedical science » Probiotics, prebitics and amelioration of diseases. Janvier 2019

[27] « revue-santé » Pileje – probiotiques comment bien les choisir.
<https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>

[28] I.Rowland, L.Capurso, K.collins, J.Cummings, N.Delzenne, O.Goulet, F.Guarner, P.Marteau, R.Meier « Gut Microbes » Current level of consensus on probiotic science ; report of an expert meeting-london 23 November 2009

[29] M-J Butel « journal des Anti-infectieux » Les probiotiques et leur place en médecine 2014 volume 16 pages 33-43

[30] F.Joly, A. Nuzzo, N.Capel, M.Thomas « cahiers de nutrition et de diététique » 2017 Lien entre les probiotiques et le microbiotes : vision du clinicien 52S, S5-S12

[31] S.M. Schneider « médecine des maladies métaboliques » Probiotiques. Septembre 2008- volume 2, n°4

[32] Laboratoire NUTERGIA.

<https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/index.php>

[33] Décret n°88-1203 du 30 décembre 1988 relatif aux laits fermentés et au yaourt ou yoghourt

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000006066373>

[34] syndifrais

[file:///Users/anne/Downloads/yaourt-syndifrais%20\(1\).pdf](file:///Users/anne/Downloads/yaourt-syndifrais%20(1).pdf)

[35] <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest>

[36] <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>

[37]

<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867&dateTexte=20100225>

[38] <https://www.vidal.fr/>

[39] <https://www.ansm.sante.fr>

[40] <https://www.has-sante.fr/>

[41] <https://www.ameli.fr>

[42] Marteau P, Flourie B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC. Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. British Journal of Nutrition. 1990 Jul;64(1):71-9.

[43] : <https://www.anses.fr/>

<https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOT2010sa0114.pdf>

[44] L'Institut national de la recherche agronomique (INRA)

<http://presse.inra.fr/Communiqués-de-presse/microbiote-intestinal-et-regulation-du-fer>

[45] M.Hoppe, G.Önning, A.Berggren, L.Hulthén. Probiotic strain *Lactobacillus plantarum* 299v increases iron absorption from an iron-supplemented fruit drink: a double-isotope cross-over single-blind study in women of reproductive age. British Journal of Nutrition. 2015 Oct 28; 114(8): 1195–1202.

[46] Paul W.O'Toole, Jakki C. Cooney. Probiotic bacteria influence the composition and function of the intestinal microbiota. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2008; 2008: 175285.

[47] P.Thonart, C. Dortu. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnology, Agronomy, Society and Environment*. Janvier 2005

[48] [Sinéad C. Corr](#) , [Yin Li](#) ,[Christian U. Riedel](#) ,[Paul W. O'Toole](#) ,[Colin Hill](#) ,et Cormac GM Gahan. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of lactobacillus salivaricus UCC118. *Proceeding for th national academy of sciences of the united states of america*. April 2007

[49] David R. Mack, Sonia Michail, Shu Wei, Laura McDougall, et Michael A. Hollingsworth. Les probiotiques inhibent l'adhésion entéro-pathogène à E. coli in vitro en induisant l'expression du gène de la mucine intestinale. *American physiological society*, April 1999.

[50] P.Marteau, P.Seksik. Dossier scientifique *clostridium difficile* ; Place des probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées post antibiotiques. *Revue Française des laboratoires*. Volume 2004, December 2004, Pages 73-76

[51] Robert A. Rastall, Glenn R. Gibson, Harsharnjit S. Gill, Fransisco Guarner, Todd R. Klaenhammer, Bruno Pot, Gregor Reid, Ian R. Rowland, Mary Ellen Sanders. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiology Ecology*, Volume 52, Issue 2, April 2005, Pages 145–152,

[52] Dulantha Ulluwishewa, Rachel C. Anderson, Warren C. McNabb, Paul J. Moughan, Jerry M. Wells, Nicole C. Roy. Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. *The Journal of Nutrition*, Volume 141, Issue 5, May 2011, Pages 769–776,

[53] L.Bueno. Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif. *Cahier de nutrition et de diététique*. Volume 45, issue 2, avril 2010, pages 72-77

[54] Martine Heyman. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. Volume 42, Supplement 2, April 2007, Pages 69-75

[55] Martine Heyman, Elise Heuvelin. « micro-organisme probiotique et régulation immunologique : le paradoxe. *ELSEVIER Nutrition clinique et métabolisme* 20 (2006), 85-94

[56] <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/pochites-prise-en-charge/>

[57] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, pla-cebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000

- [58] Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Vitali B et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind placebo- controlled trial. *Gastroenterology* 2003
- [59] Mullie C., Yazourh A., Thibault H., Odou M.F., Singer E., Kalach N., et al – Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr. Res.*, 2004
- [60] J.E.Aguilar-Toalá^aR.Garcia-Varela^bH.S.Garcia^cV.Mata-Haro^dA.F.González-Córdova^aB.Vallejo-Cordoba^{a1}A.Hernández-Mendoza^{a1}, Postbiotics : an evolving term within the functional foods field- *Trends in Food Science & Technology*. Volume 75, May 2018, Pages 105-114.
- [61] S.Faure, C. Pubert, J.Rabiller, J. Taillez, A-L.Yvain- « Que savons-nous des probiotiques » - *Actualités pharmaceutiques*, Volume 52, issue 528, Septembre 2013, Pages 18-2.
- [62] Shira Doron, David R. Snyderman « Risk and safety of probiotics » - *Clinical infectious diseases*. Volume 60, issue Supp 2, May 2015, Pages S129-S134.
- [63] Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *N Engl J Med* 2002;346: 334-9
- [64] Association Française de formation médicale continue en hépato-gastroentérologie. https://www.fmcgastro.org/textes-postus/no-postu_year/diarrhee-post-antibiotiques/
- [65] D.Carré, F.Simon, P.Hance, T.Coton, R.Delpy, M.Guisset- « diarrhée du voyageur » - *EMC- hépato-gastroentérologie*. Volume 2, issue 3, July 2005, Pages 249-263.
- [66] S. faure, J.Buxeraud, M.Beaujard. « Conseils aux voyageurs » - *Actualités pharmaceutiques*. Volume 58, issue 587, Juin 2019, Pages 11-14.
- [67] Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Letters*. Volume 588, issue 22, 17 november 2014, Pages 4120-4130.
- [68] Mylene Nébot-Vivinus, Cheryl Harkat, Hanene Bziouche, Christel Cartier, Raffaella Plichon-Dainese, Lara Moussa, Helene Eutamene, Dorsa Pishvaie, Sophie Holowacz, Christian Seyrig, Thierry Piche, and Vassilia Theodorou. « multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models » *World Journal of gastroenterol*. 2014 Jun 14; 20(22): 6832–6843.
- [69] ER.Ceresola, R.Ferrarais, A.Preti, F.Canducci. « Targeting patients' microbiota with probiotics and natural fibers in adults and children with constipation. » - *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. Oct 2018; 22 (20): 7045-7057. doi: 10.26355 / eurrev_201810_16177.

[70] M.Benninga, S.Nurko, C.Faure, P.E.Hyman, I. St James, J. Roberts, N. Schechter – Childhood functional gastrointestinal disorders neonate/toddler – Gastroenterology, volume 150, issue 6, May 2016, Pages 1443-1455. e2.

[71] De Gerard, J.Tortora, B.Derrickson - « Anatomie et physiologie » 5^{ème} édition DeBoeck supérieur. Page 526 à 528.

[72] <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/troubles-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome/pr%C3%A9sentation-du-syst%C3%A8me-nerveux-autonome>

[73] <http://app-asap.over-blog.com/article-histologie-du-tube-digestif-38823353.html>

[74] « La révolution du microbiote intestinal » - Le Quotidien du Pharmacien- 09 Octobre 2017

[75] Gershon, M.D. 2005. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. J Clin Gastroenterol.39 (4, Suppl 3):S184–19

[76] Furness, J.B. 2012.The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nature reviews 9(5):286–2

[77] Boyer, J.D Guelfi « Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-V » American psychiatric association- ELSEVIER-MASSON 2013, pages 200 à 209

[78] INPES - institut national de prévention et d'éducation pour la santé

[79] World Health Organisation <https://www.who.int/>

[80] E.Jesulola, P.Micalos, I.Baguley – « Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? ». Behavioural Brain Research. Volume 341, 2 April 2018, Pages 79-90.

[81] <https://www.inserm.fr>

[82] D.Marcelli, D.Cohen – « Autisme infantile et troubles du spectre autistique » - Enfance et psychopathologie (10^{ème} édition) – 2016, pages 241 à 394

[83] Q.Li, Y.Han, A.Dy, R.J.Hagerman – « The gut microbiota and autism spectrum disorders » - Front Cell Neuroscience – 2017 April 28, 11 : 120

[84] J.A.Gilbert, R.Krajmalnik-Brown, D.Porazinska, S.J.Weiss, R.Knight – « Towards effective probiotics for autism and other mental disorders ? » - Cell 2014

[85] R.H.Sandler , S.M.Finegold, E.R.Bolte, C.P.Buchanan, A.P Maxwell, M.L Väisänen, M.N Nelson, et H.M Wexler. 2000. « Short-Term Benefit from Oral Vancomycin Treatment of Regressive-Onset Autism ». Journal of Child Neurology 15 (7): 429-35.

[86] P.Srikantha, M. Hasan Mohajeri- « The possible role of the microbiota-gut-brain-axis in autism spectrum disorder » International journal of molecular sciences. May 2019; 20(9): 2115

[87] Itv Pr Marion Leboyer, Dr Alexandru Gaman ; Pôle de Psychiatrie du Groupe Hospitalier Chenevier-Mondor, CHU de Créteil « Troubles autistiques : des bactéries intestinales responsables ? » L'impact du microbiote sur l'axe intestin-cerveau : de la physiologie à la pathologie- La revue des microbiotes- numéro 2- 2015

[88] clinicaltrials.gov : essai NCT02708901

[89] H.Kuniishi^{a1}, S.Ichisaka^{b1}, M.Yamamoto^a, N.Ikubo^b, S.Matsuda^a, E.Futura^b, R.Harada^b, K.Ishihara^b, Y.Hata^a « Early deprivation increases high-leaning behavior, a novel anxiety-like behavior, in the open field test in rats » - Neuroscience Research - Volume 123, October 2017, Pages 27-35

[90] E.Y.Hsiao, S.W.MacBride, S.Hsien, G.Sharon, E.R.Hyde, Tyler McCue, J.A.Codelli, J.Chow, S.E.Reisman, J.F.Petrosino, P.H.Patterson and S.K.Mazmanian – « The microbiota modulates gut physiology and behavioral abnormalities associated with autism » - Cell 2013 December : 155(7) : 1451-1463.

[91] J.A.Gilbert, R.Krajmalnik-brown, D.L.porazinqka, S.J.Weiss, R.Knight – « Towards effective probiotics for autism and other mental disorders? » - Cell 2013 December : 155(7) : 1446-1448

[92] A.Mossan F.Giona, J.Pagano, C.Sala, C.Verpelli – « SHANK genes in autism : defining therapeutic targets » - Progress in Neuro-psycho-pharmacology and biological psychiatry. Volume 84, Part B 8 June 2018, P 416-423.

[93] Bourin M, Petit-Demouliere B, Dhonnchadha BN, Hascoet M. « Animal models of anxiety in mice. » - Fundamental & clinical pharmacology. 2007;21:567–574

[94] L.Tabouy, D.Getselter, O.Ziv, M.Karpuj, T.Tabouy, I.Lukic, R.Maayouf, N.Werbner, H.Ben, M.Nuriel Ohayon, O.Koren, E.Elliott. « Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders » Brain, Behavior and Immunity. Volume 73, October 2018, P 310-319.

[95] <https://www.santepubliquefrance.fr/>

[96] M.E.Goya, F.Xue, C.Sampedro-Torres-Quevedo, S.Arnaouteli, L.Riquelme-Dominguez, A.Romanowski, J.Brydon, K.L.Ball, N.R.Stanley-Wall, M.Doitsidou. « Probiotic bacillus subtilis protects against α -Synuclein Aggregation in C. elegans » - Cells reports, Volume 30, number 2, January 14 2020, Pages 367-380. E7.

[97] S.K.Abbot, H.Li, S.Sanz munoz, B. Knocj, M.batterham, K.E.Murphy, G.M.Halliday, B.Garner. – « Alteret ceramide acyl chain length and ceramide synthase gene expression in

parkinson's disease »- Official journal of the international parkinson and movement disorder society. Volume 29, issue 4, April 2014, pages 518-526

[98] A.Creange, L.Defebvre, M.Zuber – « Neurologie »- Les référentiels des collèges, Elviesier Masson, Vème édition, P269-288

[99] A.Creange, L.Defebvre, M.Zuber – « Neurologie »- Les référentiels des collèges, Elviesier Masson, Vème édition, P242-255

[100] Kobayashi, Y., Sugahara, H., Shimada, K. et al. Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep* **7**, 13510 (2017).

[101] Pistollato, F. *et al.* Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease. *Nutr. Rev.* **74**, 624–634 (2016).

[102] Akbari, E. *et al.* Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's Disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front. Aging Neurosci.* **8**, 256 (2016).

[103] Takeda, S. *et al.* Validation of A β 1–40 administration into mouse cerebroventricles as an animal model for Alzheimer disease. *Brain Res.* **1280**, 137–147 (2009).

[104] Tan, M. G. *et al.* Genome wide profiling of altered gene expression in the neocortex of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res.* **88**, 1157–1169 (2009).

[105] <https://clinicaltrials.gov>

[106] Calvo-Barreiro, L., Eixarch, H., Montalban, X. & Espejo, C. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Autoimmun. Revue.* **17**, 165–174 (2018).

[107] A.Creange, L.Defebvre, M.Zuber – « Neurologie »- Les référentiels des collèges, Elviesier Masson, Vème édition, P206-214

[108] K. Berer, M. Mues, M. Koutrolos, Z.A. Rasbi, M. Boziki, C. Johner, et al. « Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination » - *Nature*, 479 (2011), pp. 538-541

[109] L.Calvo-Barreiro, H.Eixarch, X.Montalban, C.Espejo. « Combined therapies to trat complexx diseases : the role of the gut microbiota in multiple sclerosis » *Auto ommunity reviews*. Volume 17, issue 2, February 2018, Pages 165-174.

[110] J. Ochoa-Reparaz , DW Mielcarz , Y. Wang , S. Begum Haque, S. Dasgupta, DL Kasper , et al. « A polysaccharide from the human commensal Bacteroides fragilis protects against CNS demyelinating disease » - *Immunol muqueux.* , 3 (2010) , p. 487 - 495

- [111] S. Lavasani , B. Dzhambazov , M. Nouri , F. Fak , S. Buske , G. Molin , et al. « Un nouveau mélange probiotique exerce un effet thérapeutique sur l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale médiée par les cellules T régulatrices productrices d'IL-10 » PLoS One journal , 5 (2010) , article e9009
- [112] H.K. Kwon, G.C. Kim, Y. Kim, W. Hwang, A. Jash, A. Sahoo, et al. « Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by probiotic mixture is mediated by a shift in T helper cell immune response » Clin. Immunol., 146 (2013), pp. 217-227
- [113] Javier A. Bravo, Paul Forsythe, Marianne V. Chew, Emily Escaravage, Hélène M. Savignac, Timothy G. Dinan, John Bienenstock, and John F. Cryan. « Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve » - PNAS (proceedings of the national academy of sciences of the united states of america). September 20, 2011 108 (38) 16050-16055
- [114] D. Valeria, Felice, M.Siobhain, O. Mahony. « The microbiome and disorders of the central nervous system » – Pharmacology biochemistry and behavior. Volume 160, September 2017, Pages 1-13
- [115] https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/
- [116] H.M. Savignac, B. Kiely, T. G. Dinan & J.F. Cryan – « Bifidobacteria exert strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice » - Neurogastroenterology & Motility, September 24 2014
- [117] Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan T. « The probiotic Bifidobacteria Infantis: an assessment of potential antidepressant properties in the rat ». J Psychiatr Res. 2008
- [118] Benton, D., Williams, C. & Brown, A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr* **61**, 355–361 (2007). <https://doi-org.docelec.u-bordeaux.fr/10.1038/sj.ejcn.1602546>

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

PROBIOTIQUES : QUELS LIENS ENTRE MICROBIOTE ET NEUROLOGIE

RESUMÉ

Le microbiote intestinal est composé de nombreux microorganismes, notamment des bactéries appartenant à différentes familles. De plus en plus, ces dernières se révèlent avoir une grande place dans l'homéostasie de l'organisme, et leurs rôles ne se résument pas seulement à la digestion des aliments. En effet, de nombreuses preuves existent déjà quant à leur implication dans le développement des maladies intestinales chroniques de l'intestin. Néanmoins, de nouvelles recherches s'intéressent davantage à leur participation au développement ou à leur rôle dans la sévérité de certaines pathologies neurologiques. Dans ce contexte, les recherches sur les probiotiques semblent prometteuses, et malgré des mécanismes d'action cependant encore flous, placent ces probiotiques au centre de nouvelles thérapies prometteuses.

TITLE : WHAT IS THE RELATIONSHIP BETWEEN MICROBIOTA AND NEUROLOGY

SUMMARY

The intestinal microbiota is composed of many microorganisms, including bacteria that belong to different families. Currently, these bacteria appear increasingly to play an important role in homeostasis, far beyond their role in digestion of food. Indeed, if many evidences already show implication of intestinal bacteria in the development of inflammatory bowel disease, recent studies show that these bacteria are also involved in the development or in the severity of several neurological pathologies. In this context, although their mechanisms of action remain unclear, research is currently focusing on probiotics that may offer new and promising therapeutic perspectives.

DISCIPLINE : PHARMACIE

MOT CLÉS : Probiotiques – Microbiote intestinal – Bactéries - Neurologie

KEYWORDS : Probiotics – Intestinal microbiote – Bacteria - Neurology

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux
146, Rue Léo Saignat
33 076 Bordeaux Cedex