



HAL
open science

Les probiotiques : leurs mécanismes d'action et leur place dans l'arsenal thérapeutique du conseil officinal associés dans les troubles digestifs

Johanna Poli

► **To cite this version:**

Johanna Poli. Les probiotiques : leurs mécanismes d'action et leur place dans l'arsenal thérapeutique du conseil officinal associés dans les troubles digestifs. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02950970

HAL Id: dumas-02950970

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02950970>

Submitted on 28 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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 23 SEPTEMBRE 2020

PAR

Johanna POLI

Née le 18 Février 1994 à BASTIA

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**LES PROBIOTIQUES : LEURS MECANISMES D'ACTION ET LEUR
PLACE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DU CONSEIL
OFFICINAL ASSOCIES DANS LES TROUBLES DIGESTIFS**

JURY :

Président : Pr. Frédérique GRIMALDI

Membres : Dr. Edwige TELLIER
Dr. Claire CERINI
Dr. Julie AMADEI

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

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

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

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

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

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

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

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

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

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

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Frédérique GRIMALDI,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ma thèse et de l'attention portée à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et tout mon respect.

A Madame Edwige TELLIER,

Je vous remercie de m'avoir encadrée dans mon travail et de m'avoir donné l'envie de réaliser une thèse sur ce sujet grâce à vos enseignements au sein de la faculté. Recevez ici mes considérations les plus distinguées.

A Madame Claire CERINI,

Je vous remercie de m'avoir aidée et guidée dans la rédaction de ma thèse, vos conseils ont été très précieux. Je vous remercie pour le temps que vous m'avez accordé et également pour votre disponibilité, je vous en suis très reconnaissante.

A Madame Julie AMADEI,

Je te remercie chaleureusement pour ta participation à mon jury de thèse. Plusieurs années déjà que l'on se connaît et j'apprécie sincèrement l'amie et la personne de confiance que tu es. Je te remercie également de m'avoir si bien intégrée lors de mon stage. Merci d'être présente à mes côtés en ce jour et vivement que l'on fête ça à notre prochain apéro' !

A mon Papa,

Je te remercie d'être ce papa si gentil et attentionné. Que ce soit lors de pique-niques, de nos goûters ou encore de notre tradition de Noël, tu as toujours su nous créer des moments à nous 5, des rituels devenus indispensables. Comme tu l'as dit, à nous 5 nous formons cette belle étoile équilibrée. Il n'est pas si loin le temps où tu me lisais les fables de la Fontaine, et celui je m'endormais à tes côtés sur le canapé, encore de bons souvenirs. Merci pour tout ce que tu fais pour nous, le meilleur des papas.

A ma Maman,

Je te remercie d'être la plus merveilleuse des mamans, la maman parfaite dont tout le monde rêve. Quelle fierté d'être ta fille. Je t'admire en tout point, alors devenir pharmacienne comme toi c'est essayer de te ressembler un peu. A l'écoute de la moindre demande, tu appréhendes le moindre besoin, tu es tout simplement incroyable. Quand ça ne va pas, il suffit de parler à Maman pour que tout aille mieux. Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi et pour ton soutien infailible.

A Jean-Pierre, mon grand frère,

Ce frère protecteur que j'ai la chance d'avoir et sur lequel je peux toujours compter (et que j'aurais sollicité jusqu'au dernier moment de mes études !). Je me souviens encore de nos soirées à commander à la Trattoria, de mon Volvic à la fraise du dimanche, de cette présence au quotidien qui me remotivait à Corte. Mon frère que j'admire, merci.

A Céline, ma grande sœur,

Ma Bichette heureusement que je l'avais à Marseille, beaucoup de souvenirs notamment nos soirées du vendredi, nos moments à se remémorer nos célèbres « classiques » et toutes ces choses que tu m'as apprises (et ce n'est pas fini !). Il suffira toujours d'un regard pour qu'on se comprenne, nulle amie ne vaut une sœur, merci.

J'ai de la chance d'être si bien entourée, j'en suis très fière... ma famille parfaite.

A mon Papi,

Je n'ai malheureusement pas eu le bonheur de te connaître, je sais que tu es là, près de nous.

A ma Mamie,

Merci pour ta présence, ton soutien et les nombreux moments partagés ensemble à Marseille, particulièrement cette journée à créer notre bel herbier.

A mon Babbò,

Je pense à toi, je sais que tu continues à veiller sur nous et à nous entourer de ton amour.

A ma Mammò,

Partie quelques semaines trop tôt... Je te remercie pour toutes tes attentions et ton célèbre gâteau que j'appréciais tant me manque déjà.

A tout le reste de ma famille,

Avec toute mon affection.

Et enfin à Marc-Antoine,

Mon compagnon de tous les instants, tu es devenu indispensable à ma vie. Merci d'avoir été patient et de m'avoir accompagnée tout au long de mes études, véritable soutien même à travers la distance ; merci de partager mon quotidien et de me rendre tout simplement heureuse ; merci d'avoir été la plus belle rencontre de ma vie, merci d'être toi.

A ma meilleure amie Camille,

« La vraie amitié n'est pas d'être inséparables, mais d'être séparés et que rien ne change » cette citation prend tout son sens avec toi, la meilleure des meilleures tout simplement.

A mon meilleur ami Mathieu,

Pour notre nombre incalculable d'heures passées au téléphone ensemble, que ce soit dans les pleurs ou dans les rires tu as toujours su être présent.

A ces amies qui ont rythmés mon quotidien marseillais, Emma, Laurina, Maria, Morgane

Nos mythiques goûters thés, nos heures à la salle de sport, nos balades dans Marseille, nos heures à papoter, à se reconforter et à se soutenir surtout. Il paraît que les amies que l'on se fait à la faculté sont des amis pour la vie ! Alors merci Marseille de nous avoir réunies et de nous avoir créé tant de souvenirs.

Un petit aparté à ma binôme avec qui tout a commencé, quand je dis « binôme » je crois que tout est dit : binôme de TP pour commencer mais finalement binôme au quotidien, ne plus t'avoir à 3 minutes de chez moi me manque énormément !

A Maïssane,

Mon coup de cœur marseillais ! Tout a commencé avec les « Psssst » en TP de galénique, les repas à l'IB, et puis ça continue malgré la distance avec nos messages vocaux de 20 minutes (minimum...). Tu as été un véritable pilier durant toutes ces années, je t'en suis très reconnaissante, une amie en or tout simplement.

A Charlotte, Houda et Justine,

De Corte à Marseille, on a su ne pas se perdre de vue et partager de beaux moments ensemble.

A Julia et Zoé,

Avec qui on formait un sacré trio pour nos dernières années de fac.

A Marina,

Merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse.

A toute l'équipe de la Pharmacie de l'Hôpital de Bastia,

De belles rencontres que je n'oublierai pas.

A toute l'équipe de la Pharmacie Saint-Pierre,

En particulier un grand merci à Annanova, pour ton écoute attentive et tes précieux conseils que tu m'apportes au quotidien, avec toi j'apprends énormément et je te dois beaucoup ; je t'en serai éternellement reconnaissante.

Table des matières

INTRODUCTION	1
I) Le microbiote intestinal	2
1) Les différentes méthodes d'identification et d'analyse	2
1.1) Technique de culture cellulaire	2
1.2) Biologie moléculaire	3
1.2.1) Méthode basée sur l'ADN ribosomique (ADNr)	3
1.2.2) La métagénomique	4
1.2.3) La métatranscriptomique	5
1.2.4) La métaprotéomique et la métabolomique	6
2) Composition	7
3) Mise en place et facteurs modulant la composition du microbiote à la naissance et aux premiers mois de vie	11
3.1) Génotype de l'hôte	11
3.2) Mode de délivrance	11
3.2.1) Par voie basse	12
3.2.2) Par césarienne	12
3.3) Allaitement	13
4) Facteurs faisant évoluer le microbiote au cours de la vie	16
4.1) Alimentation	16
4.2) Antibiothérapie	18
4.3) Rythme circadien	19
5) Fonctions du microbiote	21
5.1) Rôle trophique	21
5.2) Rôle métabolique	22
5.2.1) Métabolisme des glucides	22
5.2.2) Métabolisme des protéines	24
5.2.3) Métabolisme des lipides	25
5.3) Rôle dans l'immunité et dans la défense	25
II) Lien entre microbiote intestinal et pathologies digestives	30
1) Hyperperméabilité intestinale	30
2) Pathologies digestives	34
2.1) Diarrhées post-infectieuses et post-antibiothérapie	34
2.2) Constipation	35
2.3) Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)	37
2.3.1) Maladie de Crohn	37
2.3.2) Recto-colite hémorragique	40
2.4) Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)	42
2.5) Syndrome du grêle court	46
2.6) Maladie cœliaque	48
III) Probiotiques	52
1) Définition	52
2) Effets indésirables	53
3) Autres définitions	55
4) Questionnaires	56
4.1) Questionnaire destiné aux pharmaciens	56
4.2) Questionnaire destiné aux patients	61
CONCLUSION	69

Liste des figures

Figure 1 :	Technique du "roll-tube" Hungate adaptée de Vincent O'Flaherty.....	3
Figure 2 :	Schéma du tractus gastro-intestinal et répartition de son microbiote d'après Coudeyras et al., (15).....	7
Figure 3 :	Noyau phylogénétique du microbiote intestinal humain d'après Tap et al., 2009.....	8
Figure 4 :	Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain, d'après Cheng et al., 2013 (17).....	9
Figure 5 :	Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité (5)	12
Figure 6 :	Analyse de la flore fécale par culture de 10 nouveau-nés et de 10 nouveau-nés avec un lait adapté d'après Campeotto et al., 2007 (26)	14
Figure 7 :	Communautés microbiennes dans le lait maternel, la peau aréolaire et les selles infantiles d'après Pannaraj et al., 2017 (33)	15
Figure 8 :	Schéma de dégradation des polysides (5)	24
Figure 9 :	Les différentes cellules composant les villosités intestinales	26
Figure 10 :	Mise en route de l'immunité adaptative au niveau du GALT	27
Figure 11 :	Principales anomalies du système immunitaire décrites chez la souris axénique par rapport aux animaux conventionnels (5)	29
Figure 12 :	Représentation des jonctions intercellulaires (A) et des jonctions serrées (B), figure adaptée de l'article de Salim et al., (74)	31
Figure 13 :	Fiche récapitulative destinée aux pharmaciens.....	60
Figure 14 :	Fiche récapitulative destinée aux patients.....	68

Liste des abréviations

ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
AFSSA :	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments
AGCC :	Acides Gras à Chaine Courte
ARN :	Acide Ribonucléique
ATB :	Antibiotiques
ATP :	Adénosine triphosphate
CD :	Cellules Dendritiques
CPA :	Cellules Présentatrices de l'Antigène
FFAR :	Free Fatty Acid Receptor
FODMAP :	Fermentable Oligosaccharides Dissacharides Monosaccharides And Polyols
FOS :	Fructo-Oligo Saccharides
GALT :	Gut Associated Lymphoid Tissue
HGC :	High Gene Count
LB :	Lymphocytes B
LGC :	Low Gene Count
LPL :	Lipoprotéine Lipase
LT :	Lymphocytes T
MALDI-TOF :	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization – Time Of Flight
MALT :	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue
MC :	Maladie de Crohn
MetaHIT :	Metagenomics of the Human Intestinal Tract
MICI :	Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OTU :	Unités Taxonomiques Opérationnelles
PAMP :	Pathogen Associated Molecular Pattern
PBII :	Pullulation Bactérienne Intestinale Intraluminale
PCR :	Réaction en Chaine par Polymérase
PRR :	Pattern Recognition Receptor
RCH :	Recto-Colite Hémorragique
RT-PCR :	Reverse Transcriptase - PCR
SGC :	Syndrome du Grêle Court
SII :	Syndrome de l'Intestin Irritable
TLR :	Toll-Like Receptor
UNESCO :	Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture
VLDL :	Very Low Density Lipoprotein

INTRODUCTION

Les probiotiques sont bien connus de l'Homme depuis longtemps même s'il ne le sait pas. En effet, on en trouve dans des produits alimentaires courants tels que la bière, les yaourts, la choucroute... Cependant, depuis quelques années, on trouve dans nos officines de nouveaux compléments alimentaires, sous la dénomination de « probiotiques ». Ces compléments alimentaires sont-ils utiles ? Peut-on les conseiller sans risque, en particulier dans les pathologies digestives ?

Afin d'en savoir plus, la première partie de ce travail a été d'analyser le microbiote intestinal en l'absence de maladies pour connaître les différentes souches de microorganismes qui le composent ainsi que sa fonction. Par la suite, différentes pathologies digestives ont été ciblées et le rôle du microbiote intestinal y a été étudié au cas par cas. Enfin, la troisième partie de ce travail a consisté à réaliser une enquête auprès des pharmaciens d'officine et de la patientèle. Ceci a permis d'établir un état des lieux des connaissances de chacun et de savoir leurs questions vis-à-vis des probiotiques dans le but d'élaborer des fiches conseils.

I) Le microbiote intestinal

1) Les différentes méthodes d'identification et d'analyse

Le microbiote intestinal, appelé aussi « flore intestinale », représente l'ensemble des microorganismes (Bactéries, Archées, Champignons, Protozoaires, Virus) colonisant le tube digestif. Afin de connaître sa composition, différentes techniques d'identification et d'analyse ont été utilisées, nous allons les étudier.

1.1) Technique de culture cellulaire

La culture cellulaire fût la méthode de référence quant à l'identification et l'analyse des bactéries de notre microbiote intestinal. Les cellules vont être isolées puis mises en culture. Les cultures se font généralement sur support. Il faut respecter certaines conditions : l'oxygène, la température (généralement correspond à celle de l'organisme 37°C), le pH et l'osmolarité. Les milieux de culture doivent contenir de l'eau, des ions minéraux, du glucose, des acides aminés au minimum.

Découverte par le pédiatre autrichien Teodor Escherich, *Escherichia coli*, autrefois appelée *Bacterium coli* commune, a été la première bactérie isolée en 1885 à partir d'un échantillon de matières fécales d'enfants (1).

D'après Chung et Bryant, Robert Hungate a été le pionnier dans l'étude de la microbiologie anaérobie (2). En effet, dans les années 1950, il a développé la technique du « roll-tube » permettant l'isolation et la mise en culture de bactéries strictement anaérobiques. Cette méthode consiste à distribuer le milieu agar sur la face interne d'un tube à essai, l'air est exclu de cette culture et l'oxygène se voit remplacé par d'autres gaz, préférentiellement le dioxyde de carbone (3). La technique est décrite dans la figure ci-dessous.

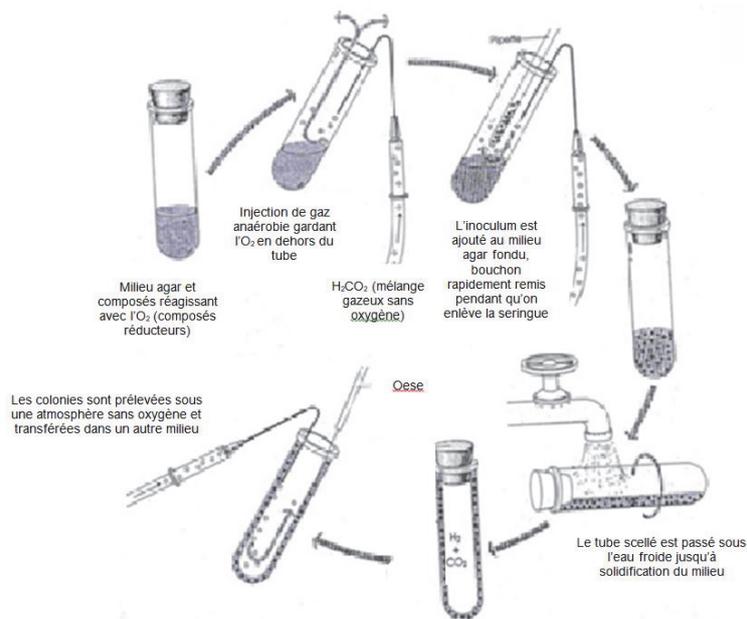


Figure 1 : Technique du "roll-tube" Hungate adaptée de Vincent O'Flaherty

La culture cellulaire permet donc d'identifier l'espèce et la souche étudiée. Cependant, le milieu artificiel *in vitro* peine à établir les mêmes conditions environnementales que le milieu intestinal. En effet, d'après Suau et al., 60 à 80 % des bactéries restent non cultivables (4). Il a fallu se tourner vers de nouvelles méthodes, notamment des méthodes de biologie moléculaire afin d'identifier les bactéries observables en microscopie dans le but de d'analyser la composition du microbiote plus en détails. L'essor récent des nouvelles techniques de biologie moléculaire comme celles permettant le séquençage à grande échelle a ainsi permis l'accès à l'identification et la caractérisation d'un très grand nombre d'espèces.

1.2) Biologie moléculaire

1.2.1) Méthode basée sur l'ADN ribosomique (ADNr)

L'approche ribosomale consiste à étudier le gène codant l'ARN 16S. Elle est basée sur le clonage d'ADNr 16S entiers ou sur le séquençage direct de fragments amplifiés par PCR (Réaction en Chaîne par Polymérase), c'est-à-dire une méthode d'amplification génique *in vitro*.

L'utilisation de l'ARN 16S s'explique par sa structure mosaïque : alternance et juxtaposition de régions conservées et hypervariables. Ceci va permettre l'utilisation de sondes d'hybridation dans la méthode d'hybridation *in situ* fluorescente (5), ou encore utilisation de sondes radiomarquées, et enfin utilisation de l'électrophorèse dénaturante. Cette méthode

permet d'étudier la diversité et la composition de l'échantillon étudié. En effet, elle se base sur la définition de seuils de similarité, on parle d'OTU (Unités Taxonomiques Opérationnelles) lorsque les séquences ont une similarité supérieure à 97 %, elles font alors partie de la même espèce (6). De ceci découle une des limites de cette méthode : celle de surestimer la diversité d'un écosystème.

En 1999, l'équipe de Suau a étudié 284 clones obtenus par PCR, l'analyse comparative des séquences des gènes ARNr 16S a mis en évidence que 95 % des clones appartenaient aux groupes phylogénétiques suivants : *Bacteroides*, *Clostridium coccoïdes* et *Clostridium leptum*. Néanmoins, seules 24 % des espèces moléculaires correspondaient aux organismes déjà décrits, donc 76 %, la majorité, ne sont pas encore connues (4).

La source de biais de cette approche se trouve dans les étapes d'obtention des échantillons. Ces différentes étapes de collecte, homogénéisation, aliquotage, stockage constituent pour chacune des points critiques qu'il faut sécuriser. De ce fait, il existe ainsi des procédures standardisées (SOP) disponibles sur le site de l'International Human Microbiome Standards. Ce que l'on peut en retenir est que l'échantillon doit être préservé de l'exposition à l'air au-delà de 4 heures, qu'il peut être congelé pour être conservé à -80°C.

Cette méthode ribosomale permet de décrire avec précision la composition d'un écosystème et d'en apprécier richesse et diversité. Néanmoins, il faut pousser les méthodes encore plus loin pour pouvoir véritablement connaître le potentiel et la fonctionnalité des cellules composant notre microbiote.

1.2.2) La métagénomique

L'approche métagénomique correspond au séquençage de l'intégralité des gènes sans nécessiter une étape d'amplification de l'ADN par PCR. Dans les années 2000, des premières études utilisant cette technique ont été publiées avec seulement deux échantillons fécaux (7) et 18 pour la suivante (8).

Il s'agit certainement de la méthode ayant eu le plus d'impact au niveau international, on peut notamment citer le projet européen MetaHIT (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) ou encore le Human Microbiome Project que l'on doit aux américains.

Dans le cadre du projet MetaHIT, les échantillons de selles de 124 individus ont été recueillis. Il s'agissait d'humains en bonne santé, en surpoids, obèses ou encore atteints de

MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin). Cette étude a permis de répertorier 3,3 millions de gènes. Les 57 espèces les plus courantes, formant le noyau commun de la cohorte car présentes chez > 90 % des individus, étaient principalement représentées par les *Bacteroidetes* et *Firmicutes*. Ce projet nous permet aussi d'apercevoir déjà les perspectives quant à la description complète du microbiote intestinal puisque l'abondance des espèces bactériennes différencie les patients atteints de maladie de Crohn et de colites des individus en bonne santé. (9)

Seulement 4 ans après la publication des résultats de MetaHIT, l'équipe de Junhua Li a publié un catalogue combinant 249 échantillons nouvellement séquencés du projet européen avec 1018 échantillons déjà séquencés (10). Ceci a abouti à l'inventaire de près de 10 millions de gènes, soit plus de 7 millions de nouveaux gènes répertoriés du microbiote intestinal.

Le biais connu est le même que pour l'approche ribosomale et concerne les difficultés d'obtention et de conservation des échantillons.

1.2.3) La métatranscriptomique

La métatranscriptomique, comme son nom l'indique, s'intéresse à l'étude du transcriptome. Il s'agit de l'étude des ARN issus de la transcription du génome. L'intérêt de cette approche est d'évaluer l'activité des microorganismes par l'expression des gènes. Pour cela, il va falloir mesurer la charge ribosomale car plus un organisme est actif et plus il contient des ribosomes.

Les ARN sont composés à 95 % des ARN ribosomaux. Pour être utilisés, ces derniers vont subir une transcription inverse pour obtenir les ADN complémentaires puis ceux-ci devront alors passer par une étape de PCR quantitative.

Certaines études s'intéressent aux ARN messagers qui ne représentent que 5 % des ARN totaux. Pour les obtenir, il faut passer par une étape de purification pour éliminer les ARN ribosomaux.

Une des limites de cette méthode s'explique par la fragilité des ARN messagers ayant une demi-vie courte, ils sont dégradés en l'espace de quelques minutes seulement.

1.2.4) La métaprotéomique et la métabolomique

La métaprotéomique va permettre de caractériser les protéines grâce à des techniques de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem. La difficulté de cette méthode réside toujours dans l'étape d'extraction.

De nombreuses études employant la métaprotéomique ont déjà publié de nombreux résultats (11). Cette nouvelle approche permet encore une fois d'analyser les cellules du microbiote intestinal sous un autre angle, toujours dans le but d'obtenir des perspectives de stratégie de prévention concernant certaines maladies.

Il a été mis en évidence que des signaux de protéines bactériennes pouvaient être associés à la maladie de Crohn (12).

La métaprotéomique se voit se développer à l'aide de la culturomique (13). Cette dernière approche est une technique de culture utilisant un MALDI-TOF, c'est-à-dire un spectromètre de masse couplé à une source d'ionisation laser assistée par une matrice.

La métabolomique, quant à elle, est l'étude des métabolites (14).

2) Composition

Véritable génome à part entière, le microbiote intestinal contient 10^{14} micro-organismes, soit 3,3 millions de gènes bactériens, c'est-à-dire 150 fois plus que le génome humain (9).

Le tractus gastro-intestinal, représentant la plus grande surface d'échange de notre corps, est colonisé tout du long par des populations bactériennes dont la concentration varie suivant la localisation dans le tube digestif.

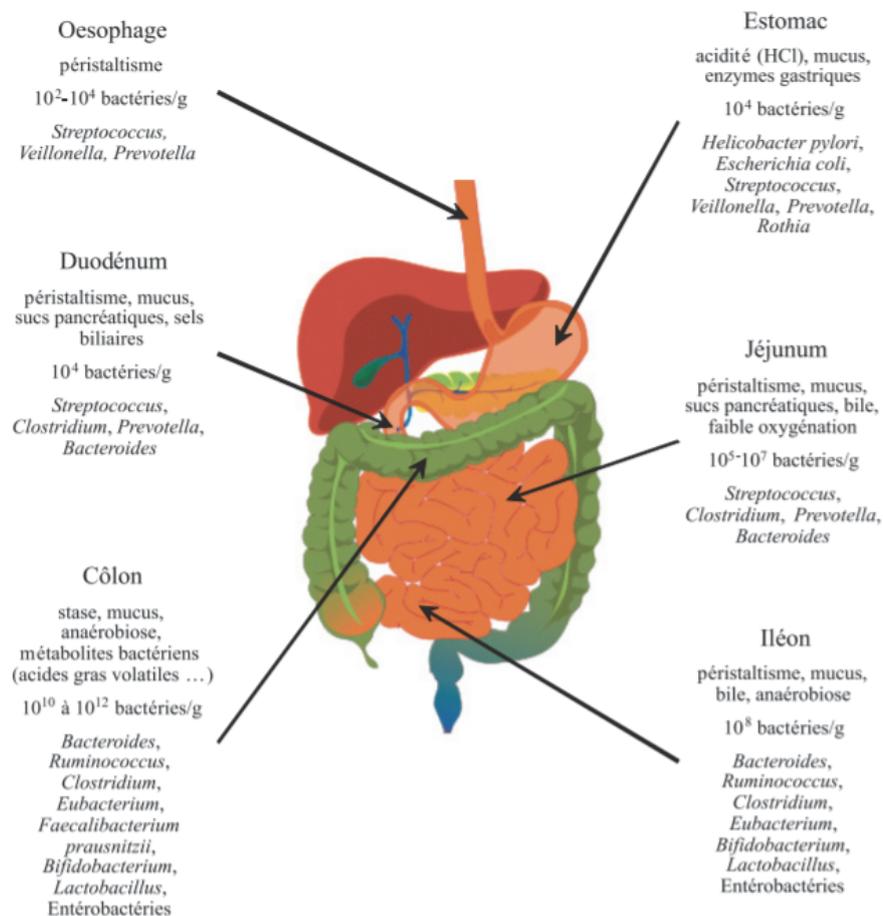


Figure 2 : Schéma du tractus gastro-intestinal et répartition de son microbiote d'après Coudeyras et al., (15)

Bien que le microbiote intestinal soit spécifique à chacun, il semble exister des espèces communes pour tous les individus représentant le « noyau » microbien. Cette notion a été mise en évidence par l'équipe de Tap et al., en 2009 puisqu'ils montrent que 66 espèces bactériennes sont partagées pour au moins 50 % de la population (16). Cette étude utilise la méthode de l'ARN 16S et en a extrait 10 456 séquences à partir de 17 échantillons d'ADN fécal humain.

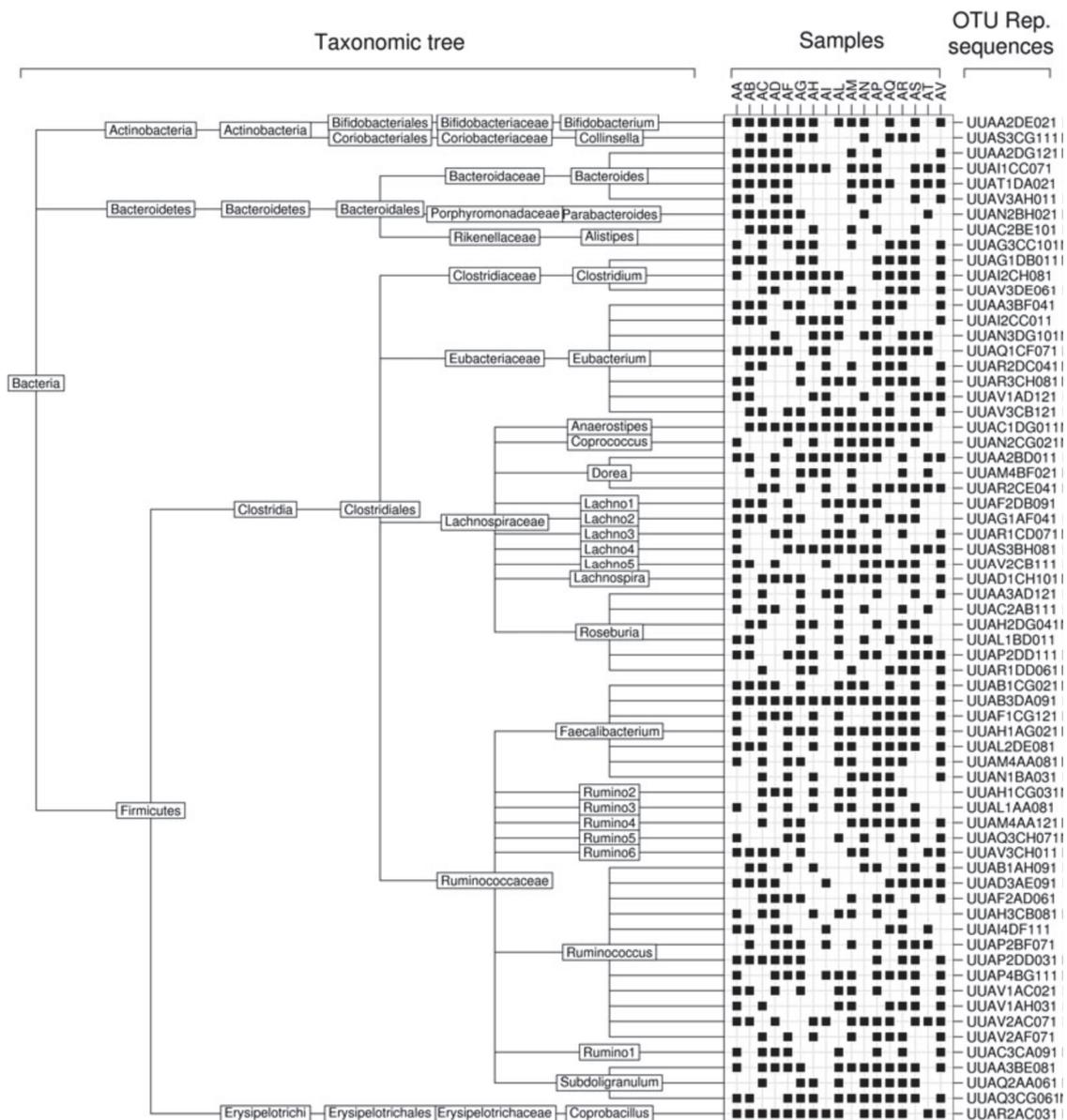


Figure 3 : Noyau phylogénétique du microbiote intestinal humain d'après Tap et al., 2009

Le microbiote est généralement réparti en 4 phyla bactériens : *Firmicutes* (60 à 80 %), *Bacteroidetes* (15 à 30 %), *Actinobacteria* (2 à 25 %) et *Proteobacteria* (1 à 2 %).

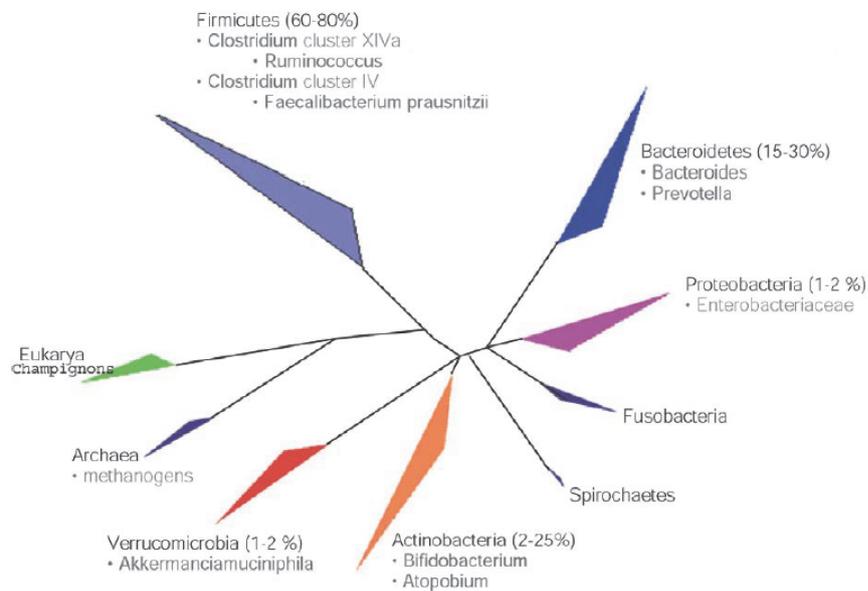


Figure 4 : Représentation schématisée de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain, d'après Cheng et al., 2013 (17)

Le phylum des *Firmicutes*, bactéries à Gram positif, comprend différents groupes :

- *Eubacterium rectale* – *Clostridium coccooides* (14 à 31 % des bactéries totales) composé d'espèces bactériennes appartenant aux genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyvirio* (18,19).
- *Clostridium leptum* (16 à 22 % des bactéries totales), clusters XIVa et IV, composé des espèces suivantes *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus*, *Ruminococcus flavesciens* (20).

On retrouve les familles des genres *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Streptococcus*.

Le phylum des *Bacteroidetes*, bacilles à Gram négatif anaérobie strict, est représenté par les genres suivants :

- *Bacteroides* avec pour espèces majoritaires *Bacteroides fragilis* et *B. thetaiotaomicron*.
- *Prevotella*.

Le phylum des *Actinobacteria* est principalement représenté par la famille des *Bifidobacteriaceae* avec le genre *Bifidobacterium* qui est le plus connu, bactéries à Gram positif anaérobies strictes. On retrouve également les espèces *B. longum*, *B. lactis*, *B. bifidum*, etc...

Le phylum des *Proteobacteria* est distingué en deux familles :

- Les Enterobactériacées où l'on retrouve l'espèce *Escherichia coli* et l'espèce *Proteus mirabilis*.
- Les Helicobacteracées avec *Helicobacter pylori*.

Le microbiote intestinal est majoritairement composé de groupes bactériens mais d'autres organismes colonisent également le tube digestif, on parle de la « biosphère rare ». Elle se constitue d'archées, de champignons, de virus procaryotes et eucaryotes.

Les archées sont des microorganismes unicellulaires procaryotes. Il faut savoir que les archées méthanogènes ont des fonctions dans le processus de digestion mais restent peu présents dans les selles humaines. Il a fallu attendre que l'équipe dirigée par Dridi développe un nouveau protocole d'extraction et de détection afin de découvrir la forte prévalence de *Methanobrevibacter smithii* (96 %) et de *Methanosphaera stadtmanae* (30 %) dans un échantillon de 700 selles (21).

Les phylum *Ascomycota* et *Basidiomycota* sont les champignons majoritairement présents dans la microbiome intestinal humain mais ne représentent même pas 1 % du microbiote intestinal (22).

La métagénomique a permis de décrire les différents virus présents dans le tube digestif dans une étude identifiant près de 1200 génotypes viraux différents (23).

L'établissement du microbiote intestinal est un processus long et complexe. Il se met en place dès la naissance et sera conditionné par le génotype de l'hôte, le mode d'accouchement, l'alimentation ; puis évoluera pendant les premières années de la vie et sera modifié tout au long de la vie par différents facteurs comme par exemple la prise d'antibiotiques. On considère que la composition du microbiote intestinal définitive est atteinte à l'âge de 2 ans (15).

3) Mise en place et facteurs modulant la composition du microbiote à la naissance et aux premiers mois de vie

3.1) Génotype de l'hôte

Les caractéristiques génétiques semblent impacter sur l'établissement de la flore intestinale. En effet, il a été observé chez des jumeaux monozygotes une composition du microbiote plus similaire que chez des personnes non apparentées ou génétiquement moins proches (15). Une étude en 2005 a démontré les taux de similarité suivants : 82 % pour les jumeaux monozygotes, 68 % pour les jumeaux dizygotes et enfin 45 % pour des enfants non apparentés (24). Il est tentant de penser que cet impact du génotype de l'hôte sur la composition du microbiote implique le métabolome (ensemble des métabolites) et le système immunitaire de l'hôte, parce que tous deux constituent un véritable réservoir d'échanges et de communication.

3.2) Mode de délivrance

L'accouchement, et plus particulièrement les conditions d'accouchement, ont un véritable impact sur l'implantation du microbiote. Avec le temps, les conditions d'hygiène sont de plus en plus strictes et cela a un rôle majeur dans la colonisation par les bactéries (25).

3.2.1) Par voie basse

A la naissance, les bactéries aérobies-anaérobies facultatives de type staphylocoques, entérocoques, entérobactéries sont les premières à s'implanter dans le microbiote intestinal (26). Ces bactéries vont consommer de l'oxygène permettant ainsi la mise en place d'un environnement favorable à l'installation de bactéries anaérobies strictes (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*), avec une prédominance du genre *Bifidobacterium*. Avec le temps, les bactéries anaérobies continueront à se développer pour être plus nombreuses que les bactéries aérobies-anaérobies facultatives.

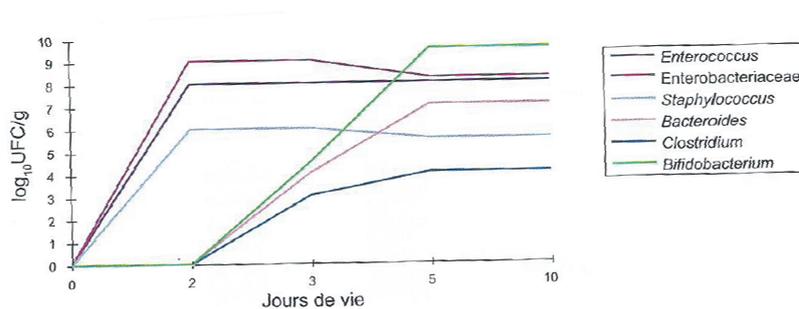


Figure 5 : Profil d'établissement du microbiote au cours des premiers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité (5)

3.2.2) Par césarienne

Les éléments établissant un premier contact chez les enfants nés par césarienne sont l'air et le personnel soignant. Par conséquent, l'établissement du microbiote sera forcément différent que pour les enfants nés par voie basse. Ainsi, les bactéries aérobies-anaérobies facultatives restent les premières à s'implanter. Cependant, on observera une différence concernant les bactéries anaérobies strictes. Ces dernières, au lieu d'apparaître à partir de deux jours, se verront arriver de manière plus tardive avec un retard de colonisation d'environ 1 mois pour *Bifidobacterium* et de 6 mois pour *Bacteroides* (27–29). A savoir également, les nourrissons nés par césarienne ont une sous-représentation des espèces *Escherichia*, *Shigella* et *Bacteroides* (30).

3.3) Allaitement

Le bénéfice de l'allaitement maternel est reconnu depuis longtemps. Source en macro et micronutriments, le lait maternel apporte également enzymes, facteurs de croissance, cytokines, immunoglobulines (IgA principalement), leucocytes. Il a été démontré que le lait permettait l'implantation dominante du genre *Bifidobacterium* (30). Les *Clostridium* et les *Bacteroides* ont une implantation qui est retardée chez le nouveau-né allaité (26). Au contraire, les nourrissons nourris au lait maternisé ont une forte prévalence de *Clostridium difficile* (30).

Les principaux facteurs bifidogènes accordés au lait maternel sont les oligosaccharides : ils ne sont pas assimilés par l'intestin grêle car non hydrolysables du fait de leurs liaisons bêta-glycosidiques. Ils ont alors pour rôle d'être substrats des micro-organismes favorisant ainsi la croissance de certaines bactéries et l'implantation du microbiote du nouveau-né. Ils ont également des propriétés antimicrobiennes, notamment contre les infections à *Campylobacter jejuni*, et des propriétés immunostimulantes. Ils sont retrouvés en forte quantité dans le colostrum. Même s'ils sont rajoutés dans les laits maternisés, ils restent structurellement différents de ceux du lait maternel et ne sont donc pas aussi efficaces (31).

Il existe d'autres facteurs bifidogènes : une plus faible concentration en protéines du lait maternel, une capacité tampon réduite, des protéines particulières (lysozyme, lactoferrine, IgA) (32).

Dénombrement des principaux genres bactériens				
	Nouveau-nés allaités (N = 10)		Nouveau-nés nourris avec un lait infantile (N = 10)	
	nb enfants colonisés	niveau colonisation	nb enfants colonisés	niveau colonisation
Flore aérobie				
Entérocoques	10 ^a	7,7 ± 1,3 ^b	10	8,6 ± 1,1
Staphylocoques	9	7,4 ± 1,4	10	5,1 ± 1,6 ^d
Entérobactéries	8	8,4 ± 1,0	10	9,0 ± 0,5 ^d
<i>Lactobacillus</i>	1	4,2 ^c	1	6,0 ^c
Flore anaérobie				
<i>Bifidobacterium</i>	7	9,4 ± 0,6	7	8,2 ± 1,5 ^d
<i>Bacteroides</i>	3	8,9 ± 1,4	8	6,6 ± 2,0 ^d
<i>Clostridium</i>	2	4,0-4,5 ^c	6	5,8 ± 1,5
Identification des espèces dominantes de <i>Bifidobacterium</i>				
Espèces	Nouveau-nés allaités (N = 10)		Nouveau-nés nourris avec un lait infantile (N = 10)	
<i>B. bifidum</i>	7 ^a		0	
<i>B. breve</i>	2		2	
<i>B. dentium</i>	1		0	
<i>B. pseudocatenulatum</i>	1		0	
<i>B. catenulatum</i>	0		2	
<i>B. species</i>	2		3	

^a nombre d'enfants colonisés, ^b niveau bactérien chez les enfants colonisés exprimé en log₁₀ UFC/g fèces, moyenne ± écart type, ^c valeurs individuelles, ^d différence significative avec le groupe nouveau-nés allaités (P < 0,05).

Figure 6 : Analyse de la flore fécale par culture de 10 nouveau-nés et de 10 nouveau-nés avec un lait adapté d'après Campeotto et al., 2007 (26)

Près de 40 % des bactéries intestinales du nouveau-né nourri au sein proviennent des bactéries du lait et de la peau aréolaire de la mère (33). Le reste est apporté par l'environnement et par les bactéries intestinales et vaginales de la mère. Néanmoins, au-delà de 6 mois d'allaitement, lorsque le lait n'est plus l'unique source d'alimentation pour le nouveau-né, le partage mère-enfant diminue.

Il a été mis en évidence que l'introduction d'aliments solides avant 6 mois a conduit à une maturation précoce du microbiote (33). Dès que la diversification alimentaire commence, on peut voir une augmentation significative du nombre d'entérocoques et d'entérobactéries mais également l'apparition de *Bacteroides*, *Clostridium* et autres streptocoques anaérobies (34).

Grâce à la figure ci-dessous, on peut voir que le lait maternel est principalement composé de protéobactéries (*Moxarellaceae*, *Enterobacteriaceae* et *Pseudomonadaceae*) ; la peau aréolaire composée des *Firmicutes* (*Staphylococcaceae* et *Streptococcaceae* ; les selles par les protéobactéries type *Enterobacteriaceae* et des *Bifidobacteriaceae*. Il n'y a pas de différence significative dans le lait ou sur la peau aréolaire suivant la race, l'origine ethnique, le sexe du nourrisson, le mode d'accouchement ou l'emplacement géographique du site de recrutement.

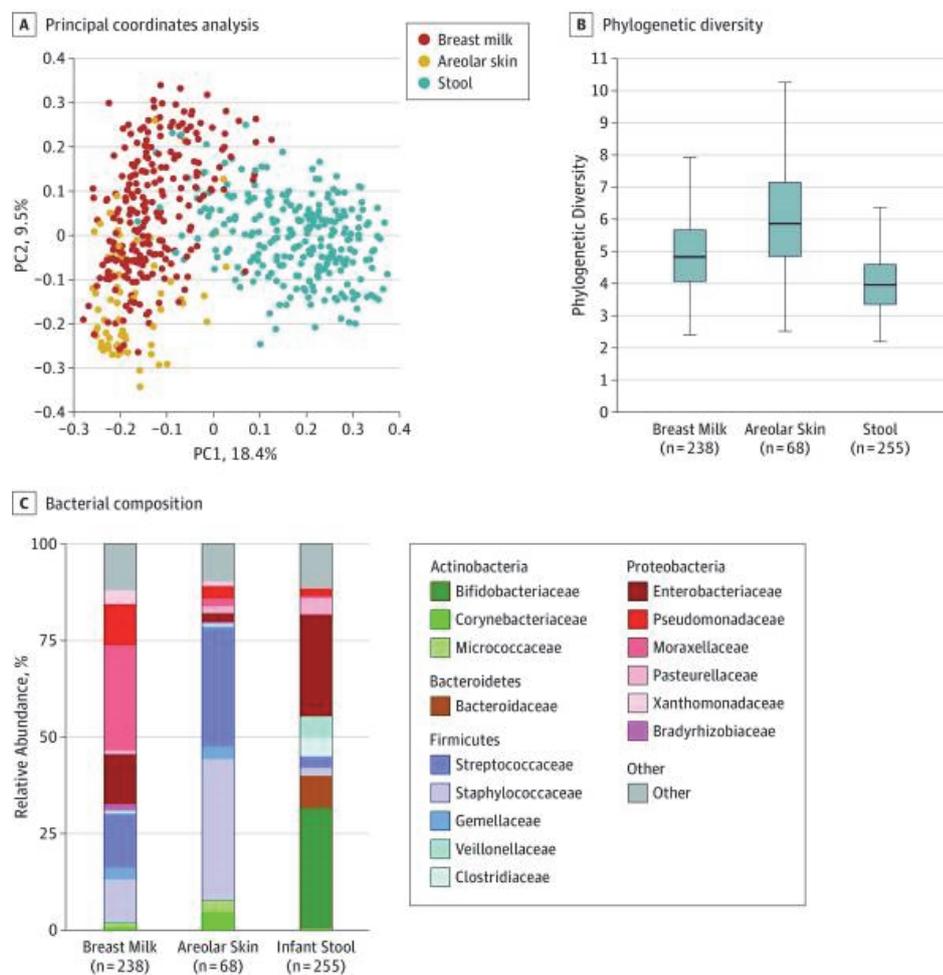


Figure 7 : Communautés microbiennes dans le lait maternel, la peau aréolaire et les selles infantiles d'après Pannaraj et al., 2017 (33)

Cette étude nous permet également déjà de percevoir le bénéfice à long terme de l'allaitement. En effet, l'allaitement protégerait de l'obésité puisqu'il a été montré que les nourrissons non allaités au sein présentaient une plus grande prévalence de *Bacteroidaceae* qui était associée à une obésité. De plus, cette cohorte de nourrissons non nourris au sein présentaient également plus de *Erysipelotrichaceae* et *Ruminococcaceae*, associés à un Indice de Masse Corporel supérieur à la moyenne (33).

4) Facteurs faisant évoluer le microbiote au cours de la vie

4.1) Alimentation

La plus grande proportion de micro-organismes vivants dans notre corps se trouve au niveau de l'intestin, là où ils ont, entre autre, un rôle dans la fermentation des aliments non digérés. Ainsi, il est intéressant d'étudier l'impact de l'alimentation sur cette population microbienne.

Le régime méditerranéen aurait un impact conséquent sur la composition du microbiote. Ce régime, caractérisé par la richesse en fruits, légumes, légumineuses, oléagineux, herbes, épices, huiles végétales, huile d'olive, est depuis longtemps reconnu comme bénéfique pour la santé et inscrit depuis 2010 à l'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'Education, la Science et la Culture).

Cette diète méditerranéenne aurait un effet préventif concernant l'apparition d'un diabète de type 2 en partie par l'abondance du genre *Roseburia* et de *Faecalibacterium prausnitzii* (35). Le syndrome métabolique, défini comme une coexistence de plusieurs désordres métaboliques chez un même individu, tire aussi un bénéfice de cette alimentation. Une étude réalisée sur deux ans a permis de comparer l'impact d'une alimentation à base du régime méditerranéen par rapport à un régime pauvre en graisses et riches en glucides sur un groupe atteint de syndrome métabolique et sur un groupe témoin. Le microbiote intestinal a été influencé par cette diète méditerranéenne puisqu'il a été observé la présence d'une restauration partielle de la communauté bactérienne concernant les espèces suivantes : *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacterium adolescentis* et *B. longum* (36). Néanmoins il n'a pas été démontré une durabilité de ces changements au long terme.

Le consortium MetaHIT a publié une étude dans Nature (37) aux perspectives très importantes dans le domaine de la médecine préventive et personnalisée. Les chercheurs, se basant sur une cohorte de 292 adultes (dont 169 sujets obèses), ont distingué deux groupes de personnes : ceux pauvres en espèces bactériennes soit $\frac{1}{4}$ de la cohorte (LGC pour Low Gene Count) et ceux riches en espèces bactériennes (HGC pour High Gene Count) soit les $\frac{3}{4}$ restants ; cela sans distinction des sujets obèses et non obèses. Les LGC sembleraient avoir tendance à développer plus que les autres une inflammation chronique, un diabète de type 2,

des problèmes lipidiques, hépatiques, cardiovasculaires. De plus, les obèses du groupe LGC prennent plus de poids dans le temps que ceux du groupe HGC.

Le consortium MicroObes a également publié dans Nature une étude (38) avec 49 adultes obèses ou en surpoids. L'équipe française s'est intéressée à l'impact d'un régime riche en protéines, fibres solubles (inuline notamment), glucides à faible index glycémique. Au bout de six semaines on a pu observer une perte de poids associée à une augmentation de la diversité bactérienne intestinale.

En 2011, une étude a permis de corréler l'entérotype *Bacteroides* avec une alimentation plus riche en protéines animales, alors que les glucides semblent rattachés à *Prevotella*. Ceci concernait le régime alimentaire à long terme d'une cohorte de 98 personnes (39). Dans cette même étude, une expérience d'alimentation contrôlée à court terme (10 jours) a mis en évidence une modification dans les 24 heures de la composition de la flore digestive. Néanmoins ces changements restent insuffisants pour induire le passage de l'entérotype *Bacteroides* à *Prevotella*.

Les particularités alimentaires de chacun influencent et caractérisent notre microbiote. De nombreuses distinctions entre individus omnivores et végétariens sont documentées. Les fibres semblent augmenter le taux de bactéries lactiques (*Ruminococcus*, *Roseburia*) et diminuer les *Clostridium* et *Enterococcus*. L'apport des polyphénols, métabolites secondaires des plantes, est en corrélation avec les bactéries *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (40). De plus, les personnes adoptant un régime végétarien semblent dépourvues de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* (41).

Les conséquences d'un régime sans gluten ont également été étudiées : enrichissement en Enterobactéries, notamment *Escherichia coli*, mais également une diminution en lactobacilles, bifidobactéries, notamment *Bifidobacterium longum*, et en Clostriales avec *Faecalibacterium prausnitzii* (42).

Le lien entre l'obésité/surpoids et la composition du microbiote a été établi et on a pu constater une augmentation du ratio *Firmicutes* / *Bacteroides* (43).

De plus, il est démontré qu'une consommation plus importante en fibres alimentaires permettrait de réduire le risque de cancer colorectal (44).

Ainsi, quelles que soient les espèces auxquelles on s'intéresse, il est clair que l'alimentation, qui fournit le support pour la croissance et l'entretien du microbiote, a un impact fondamental sur la composition de ce dernier.

4.2) Antibiothérapie

Par définition, les antibiotiques ont pour action d'empêcher la croissance des bactéries ou de les détruire. Ils vont favoriser l'émergence de bactéries résistantes à l'antibiotique utilisé et/ou entraîner un état de « dysbiose » en diminuant la diversité bactérienne de la flore en détruisant certaines bactéries. De ce fait, l'utilisation d'antibiotiques a un impact connu sur le microbiote, cependant le terme de « résilience » y est souvent associé. De nombreuses études ont fait l'objet d'analyser l'impact des antibiotiques sur la flore digestive.

Une étude de 2010, comprenant trois individus, a observé des modifications de la composition du microbiote suite à la prise de Ciprofloxacine. Il a été mis en évidence un changement rapide de la composition de la flore digestive trois à quatre jours après le premier jour de traitement. Les *Firmicutes* représentent le phylum qui a connu la diminution la plus importante. Néanmoins, cette étude observationnelle sur 10 mois a pu voir le retour à un état stable, bien que différent de la composition initiale, du microbiote (45).

Cette capacité de résilience n'a pas été observée lors de l'administration de Clindamycine pendant sept jours. En effet, deux ans après l'arrêt du traitement la perte de diversité du genre *Bacteroides*, occasionnée par la prise de l'antibiotique, était toujours observée (46).

Un patient traité par Amoxicilline-Acide clavulanique *per os* pendant 10 jours a été atteint d'une diarrhée post-antibiotique (47). Les selles du patient recueillies à J0, J4 et J24 ont permis la purification de l'ADN qui sera étudié par la méthode de l'ADNr 16S.

- Au J0 : les groupes bactériens prédominants étaient *Bacteroides spp.* notamment *B. fragilis*, *Clostridium* cluster IV, *Clostridium* cluster XIVa et *Bifidobacterium spp.*
- Au J4 : *Bacteroides spp.* et plus particulièrement *B. distasonis* ; aucune séquence de *Clostridium* XIVa et *Bifidobacterium spp.* n'était retrouvée.
- Au J24 : *B. fragilis* de nouveau dominant, réapparition de *Clostridium* XIVa et toujours absence de *Bifidobacterium spp.*

La prise d'antibiotiques n'est pas anodine vis-à-vis de la composition du microbiote puisqu'elle peut conduire à la disparition de certains microorganismes. De plus, il faut savoir que les antibiotiques ont également une forte influence dans le développement de certaines maladies inflammatoires chroniques (allergie, asthme, MICI, syndrome métabolique) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la première année de vie (48). Il est ainsi tentant de faire le parallèle entre une modification permanente du microbiote et le développement de maladies inflammatoires.

4.3) Rythme circadien

Le microbiote intestinal montre des oscillations de sa composition et de ses fonctions au cours d'une journée (49). Thaïss et son équipe ont mis en évidence ces oscillations en effectuant une analyse taxonomique du microbiote fécal toutes les six heures chez des souris. Les résultats montrent que les genres bactériens qui oscillaient de manière rythmique sur 24 heures sont les *Clostridiales*, *Lactobacillales* et *Bacteroidales* ; à savoir que les OTU oscillantes représentaient 60 % de la composition du microbiote.

Le séquençage métagénomique a ensuite permis de démontrer que ces oscillations ont un impact sur les capacités fonctionnelles des bactéries du tractus digestif : la nuit on retrouve les fonctions du métabolisme énergétique, la réparation de l'ADN, la croissance cellulaire ; le jour ce sont les voies de détoxification qui sont plutôt utilisées.

Cette étude a également mis en évidence que les heures et durée d'alimentation contrôlaient directement les fluctuations de la composition du microbiote.

Le rythme circadien peut souvent être perturbé chez l'homme, notamment lors d'un travail de nuit, de décalages horaires chroniques... Ainsi, Thaïss et son équipe ont induit une avance de cycle de lumière de huit heures chez des souris pour reproduire des conditions semblables. Ceci a entraîné une perte de l'activité physique rythmique de la souris, une structure irrégulière des rythmes de consommation alimentaire. Cette modification de l'horloge biologique peut altérer les oscillations diurnes de la composition du microbiote et entraîner une « dysbiose » impactant principalement les genres *Ruminococcus* et *Lactobacillus*. Cette dysbiose, souvent associée à une prise de poids, peut avoir un impact dans les déséquilibres métaboliques et faciliter l'installation d'une obésité ou d'une intolérance au glucose.

De plus, une autre expérience avec une transplantation fécale chez les souris de microbiote d'individus ayant subi un décalage horaire a montré que les souris présentaient un gain de poids accru et des taux de glucose sanguin plus élevés.

Toutes ces découvertes sont tirées d'expériences sur les souris, mais cette équipe a cherché à voir si ces résultats pouvaient s'appliquer à l'homme. Pour cela, des échantillons de selles de deux individus ayant subi un décalage horaire ont été prélevés et ont montré une représentation plus élevée des *Firmicutes*, ces derniers étant reconnus pour avoir un rôle dans l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des maladies métaboliques.

Cette étude a bien mis en évidence l'influence du rythme circadien sur la composition et les fonctions du microbiote, que ce soit à court ou long terme.

5) Fonctions du microbiote

Considéré comme un véritable organe à part entière, le microbiote intestinal possède de nombreuses fonctions biologiques indispensables pour l'organisme : trophique, métabolique et protectrice.

5.1) Rôle trophique

La relation bénéfique épithélium intestinal – microbiote est connue depuis bien longtemps. En 1966, il a été mis en évidence qu'il existait une atrophie villositaire ainsi que des cryptes peu profondes au niveau de l'intestin chez des animaux axéniques (50). Une autre étude a d'ailleurs démontré que l'inoculation d'un microbiote complexe chez des animaux axéniques permettait d'augmenter la profondeur de ces cryptes (51). Il faut aussi savoir qu'une capacité d'absorption plus importante était observée chez des rats dépourvus de bactéries. Néanmoins, on a pu observer un meilleur rendement énergétique du microbiote intestinal des animaux conventionnels puisqu'ils utilisent 30 % de calories de moins que les rats axéniques (50).

Le mucus, situé entre l'épithélium intestinal et la lumière intestinale, possède à la fois la propriété de barrière contre des éléments pathogènes mais permet également de représenter une « niche écologique » où on retrouve de nombreux micro-organismes (52). En effet, ce mucus est riche en glycanes, ces derniers représentent la source alimentaire majeure des bactéries composant le microbiote. A savoir aussi que la mutation du gène MUC2, permettant la synthèse des mucines constituant le mucus, aurait pour conséquence l'augmentation de la fréquence de colites, ceci accentue donc l'importance du rôle de barrière du mucus (53).

Les micro-organismes constituant la flore intestinale vont avoir un « rôle de barrière » face aux bactéries pathogènes puisqu'ils vont agir comme inhibiteurs compétitifs en bloquant les sites d'adhésion mais également en utilisant les nutriments disponibles (54). Cependant, si des niches écologiques venaient à être inoccupées, par exemple suite à une perturbation de la flore intestinale, alors des bactéries pathogènes pourraient y adhérer : par exemple lors de la prise d'antibiotiques l'invasion de *Clostridium difficile* peut être observée. A ce sujet, il a été observé que l'administration d'une souche de *C. difficile* non toxigène peut avoir un effet préventif sur la récurrence d'une infection à *C. difficile* (55).

Autres mécanismes de protection utilisés par les bactéries commensales : la stimulation de la production de peptides antimicrobiens « bactériocines » (56) ; la synthèse d'Immunoglobuline A (IgA) sécrétoires ; la transformation d'acides biliaires par l'activité 7 α -déshydroxylase (57).

Le microbiote intestinal est aussi impliqué dans le renforcement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales. Ces jonctions sont principalement constituées d'une protéine appelée « claudine ». L'expression du gène codant pour la protéine serait influencée par le microbiote (58).

5.2) Rôle métabolique

Afin de maintenir une homéostasie de l'écosystème microbien, il existe de véritables échanges entre le microbiote intestinal, l'hôte et l'alimentation. De nombreux éléments du bol alimentaire ne sont pas digérés par la partie supérieure du tube digestif. Les capacités métaboliques du microbiote colique jouent un rôle clé dans la transformation des aliments en métabolites assimilables par l'organisme. Cette biotransformation est possible uniquement grâce aux nombreuses réactions bactériennes indispensables au bon fonctionnement de l'intestin.

5.2.1) Métabolisme des glucides

Les céréales, ainsi que les fruits et les légumes, sont composés de « fibres insolubles ». Il s'agit de fibres alimentaires non digestibles (cellulose, hémicellulose, pectines) composant la paroi de certains végétaux. Ces fibres, appelées également polysides, représentent 10 à 40 g environ par jour (59). La dégradation de ces glucides se fera en anaérobie et sera constituée de trois étapes. On parle également de chaîne trophique de fermentation des glucides.

La première étape est la dégradation des polymères glucidiques en fragments plus petits (oligosides). Les principaux acteurs de cette réaction seront les espèces fibrolytiques représentées par 2 phyla majeurs les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes*, notamment les genres *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*. Ces bactéries vont pouvoir produire les enzymes indispensables à la réaction qu'on appelle hydrolases (glycoside-hydrolase, polysaccharide-lyases, etc).

La deuxième étape permet de transformer les glucides formés en pyruvate par la voie de la glycolyse.

Enfin, la dernière étape consistera en la transformation du pyruvate en produits terminaux de fermentation : Acides Gras à Chaine Courte (AGCC) c'est-à-dire en acétate, butyrate et propionate. Chaque AGCC est produit par des espèces bactériennes spécifiques dont certaines ont été identifiées :

- l'acétate est produit par *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* ;
- le butyrate par *Eubacterium*, *Roseburia* et *Faecalibacterium* ;
- le propionate par *Bacteroides* et *Prevotella*.

Les AGCC possèdent de nombreux rôles bénéfiques pour l'organisme et chacun d'eux possède une fonction spécifique. Le butyrate va servir de substrat énergétique pour l'épithélium colique puisque les colonocytes vont se servir de l'oxydation de cet acide gras comme source d'ATP (Adénosine Triphosphate). L'acétate sera dirigé vers le muscle ou le rein, tandis que le propionate ira vers le foie pour participer à la néoglucogénèse.

Les AGCC vont aussi être ligands des récepteurs FFAR2 et FFAR3 (*Free Fatty Acid Receptor*) que l'on retrouve exprimés à la surface des cellules immunitaires, des adipocytes, des entérocytes, des cellules entéroendocrines. Au niveau de ces dernières cellules, les AGCC vont stimuler la synthèse du GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide*), une hormone responsable de la production d'insuline.

On retrouve également une action des AGCC sur le métabolisme lipidique puisqu'ils sont capables d'inhiber la LPL (Lipoprotéine Lipase) qui a pour rôle d'hydrolyser les triglycérides contenus dans les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) et les chylomicrons. Son inhibition entraînera, de ce fait, une diminution des acides gras circulants et un stockage plus important dans le tissu adipeux.

Des études ont montré qu'au niveau du système immunitaire les AGCC vont aussi développer un intérêt particulier puisque les cellules caliciformes vont produire davantage de mucus lorsqu'elles sont au contact des acides gras (60). De plus, en activant les récepteurs FFAR2 et FFAR3 des cellules épithéliales intestinales, les AGCC vont permettre de déclencher la différenciation des lymphocytes T (61). Il a été démontré chez des souris que les AGCC peuvent influencer la réponse inflammatoire en diminuant la production de facteur pro-

inflammatoire (NF-kB, *Nuclear Factor-kB*) et d'une cytokine pro-inflammatoire (TNF, *Tumor Necrosis Factor*) (62).

En plus de la formation d'AGCC, on retrouve aussi la formation de certains gaz comme l'hydrogène. Bien qu'une partie pourra être utilisée par certains micro-organismes hydrogénotrophes, il sera aussi éliminé par voie anale ou pulmonaire (63). Au cours de cette étape, des métabolites intermédiaires peuvent être produits (tels que le succinate et le lactate) mais seront métabolisés par d'autres espèces afin de ne pas s'accumuler. (64–67)

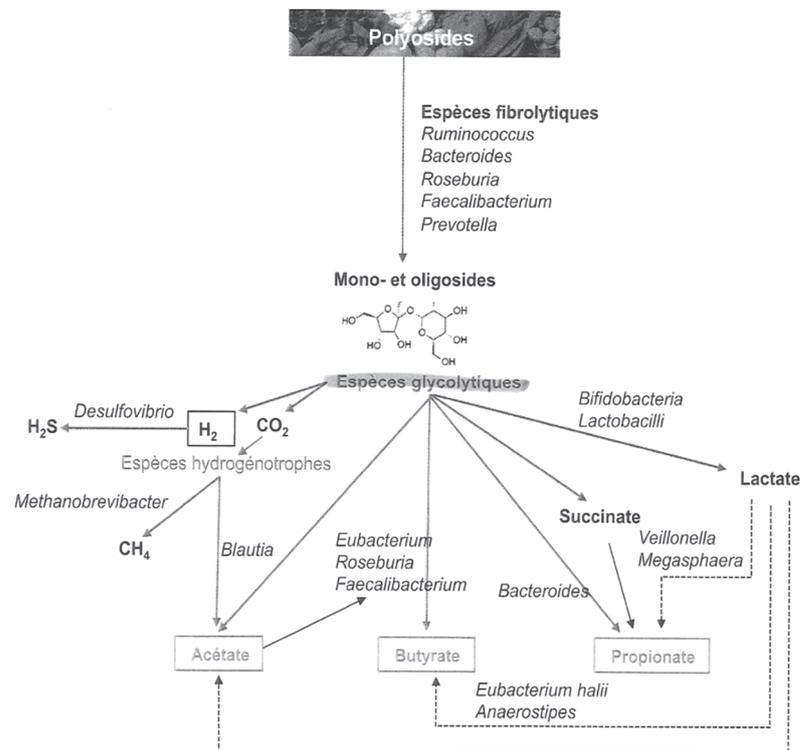


Figure 8 : Schéma de dégradation des polysides (5)

Le microbiote permet *via* la dégradation des fibres alimentaires de libérer des micronutriments qui étaient piégés dans ces fibres. Les vitamines et minéraux libérés rendus alors bioaccessibles au niveau du côlon pourront laisser agir leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. De façon indirecte, le microbiote joue un rôle dans la prévention de certaines pathologies.

5.2.2) Métabolisme des protéines

La biodégradation des protéines dans le côlon permettra l'utilisation de l'azote et des carbones qui les composent pour le microbiote intestinal. Chaque jour, près de 12 à 18 g de protéines arrivent au côlon.

Pour aboutir à cette hydrolyse, il existe plusieurs espèces bactériennes ayant une activité protéolytique : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionobacterium*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* (63). Cette réaction produite, on aboutit à la libération de peptides et acides aminés.

Les acides aminés seront par la suite fermentés par deux principales réactions : la décarboxylation, libérant des amines pouvant être précurseurs de la nitrosamine potentiellement toxique ; et la désamination qui produira de l'ammoniaque (NH₃) et également des AGCC ramifiés ou non, des composés phénoliques, des indoles, etc. A savoir que l'ammoniaque sera la principale source d'azote pour de nombreuses espèces mais qu'il peut être toxique pour l'hôte en trop grande quantité (risque d'apparition de cancer colique).

5.2.3) Métabolisme des lipides

Le côlon ne reçoit que quelques grammes de lipides par jour, pour les dégrader des réactions utilisant des lipases bactériennes sont mises en place (*Pseudomonas*) (68).

Associés aux lipides, on retrouve les acides biliaires tels que les acides cholique et désoxycholique. Bien que métabolisés au niveau du cycle entéro-hépatique, on peut retrouver une petite fraction d'acides biliaires au niveau du côlon où ils seront transformés en acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et lithocolique) par les bactéries du côlon.

De même, les hormones stéroïdiennes, après avoir été métabolisées au niveau du cycle entéro-hépatique, se retrouvent déconjuguées par les enzymes des espèces microbiennes et principalement par les glucuronidases d'*Escherichia coli* (69).

5.3) Rôle dans l'immunité et dans la défense

L'organisation du système immunitaire intestinal se sépare en deux réactions principales : l'immunité innée, considérée comme immédiate et non spécifique, et l'immunité adaptative, une réponse spécifique de l'organisme. L'immunité innée est composée des cellules épithéliales et des Cellules Présentatrices de l'Antigène (CPA). Tandis que la réponse adaptative est représentée par les lymphocytes où l'on différencie les sites inducteurs (plaques de Peyer, follicules lymphoïdes isolés et ganglions mésentériques) des sites effecteurs (cellules immunitaires de la muqueuse intestinale). Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT, *Mucosa-associated lymphoid tissue*) se situent de manière diffuse dans différents organes. En ce qui concerne la muqueuse digestive on parle du GALT (*Gut Associated Lymphoid Tissue*).

L'immunité innée se caractérise par l'épithélium intestinal puisqu'il est la première barrière aux pathogènes. Cet épithélium intestinal est constitué de différentes cellules au niveau de ses villosités :

- Les entérocytes, possédant les microvillosités qui constituent la « bordure en brosse »
- Les cellules souches, permettant le renouvellement des entérocytes
- Les cellules caliciformes, sécrétant le mucus
- Les cellules entéro-endocrines, produisant des hormones
- Les cellules de Paneth, produisant des substances antimicrobiennes
- Les cellules M (*Microfold cells*), présentes au niveau des plaques de Peyer, capturant les antigènes par endocytose

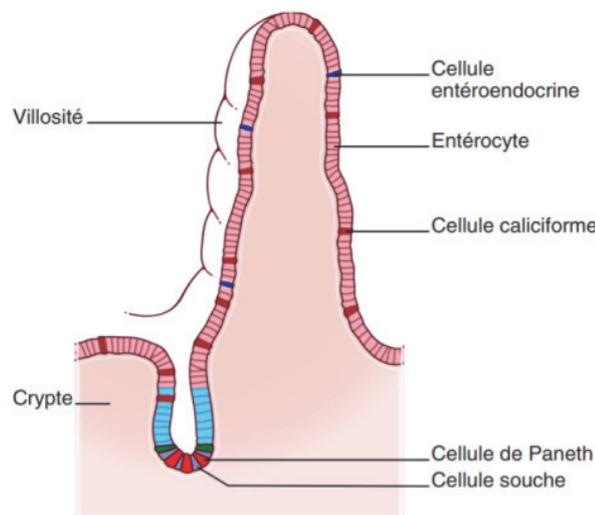


Figure 9 : Les différentes cellules composant les villosités intestinales

Physiquement, les jonctions serrées et la couche de mucus fabriquée par les cellules caliciformes permettent de défendre l'organisme. On retrouve aussi une composante chimique par la présence de molécules antimicrobiennes synthétisées par les cellules épithéliales, et notamment par les cellules de Paneth.

Les récepteurs de l'immunité innée les plus connus sont les Toll-Like Receptor (TLR), ils font partie des PRR (*Pattern Recognition Receptor*) et vont pouvoir reconnaître les PAMPs (*Pathogen Associated Molecular Pattern*) qui sont des motifs moléculaires sur les micro-organismes pathogènes. Ces PRR sont présents sur les CPA, ainsi que les cellules épithéliales. Les CPA se distinguent en cellules dendritiques (CD) et en macrophages, elles sont situées dans la sous-partie de la muqueuse appelée « lamina propria ». Les CD vont permettre le passage de l'immunité innée à la réponse adaptative.

L'immunité adaptative démarre par la capture des antigènes soit par les plaques de Peyer, soit par les CD ou soit directement par les cellules épithéliales. Ces antigènes présentés vont aboutir à une réponse adaptative B lorsque les lymphocytes B (LB) sont produits ou à une réponse T s'il s'agit des lymphocytes T (LT). Les LB se différencieront en plasmocytes afin de produire des IgA spécifiques. Les LT auront pour devenir un phénotype effecteur (pro-inflammatoire : Th1, Th2 ou Th17) ou régulateur (anti-inflammatoire : Treg induits ou Treg1).

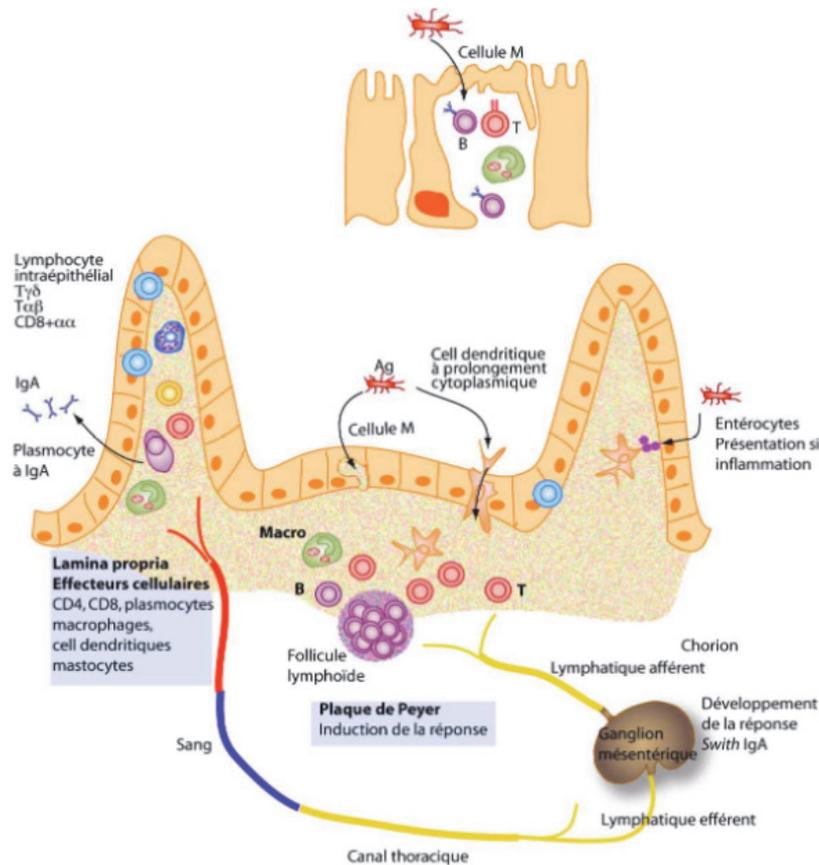


Figure 10 : Mise en route de l'immunité adaptative au niveau du GALT

Le fonctionnement du système immunitaire semble être influencé par le microbiote intestinal. En effet, ce dernier occupe une place prépondérante puisqu'il monopolise et sature les récepteurs membranaires ce qui a pour conséquence d'empêcher l'adhésion de bactéries non-commensales. Mais le rôle du microbiote ne se limite pas à une compétition physique et il existe une véritable interaction entre le système immunitaire et le microbiote pour maintenir une homéostasie intestinale.

Plusieurs phénomènes de défenses par les microorganismes commensaux existent, notamment la production de « bactériocines », c'est-à-dire des molécules à activité antimicrobienne, principalement synthétisées par les genres *Lactobacillus* spp. et *Bifidobacterium* spp (70).

Le mucus, jusque là considéré principalement pour renforcer la barrière physique de l'épithélium aux éléments pathogènes, va aussi servir de support pour les bactéries composant la muqueuse intestinale. Ces dernières vont développer des mécanismes permettant d'augmenter la production de ce mucus, par exemple par le biais de l'augmentation de l'expression de MUC2 et MUC3, des mucines le composant, par *Lactobaccillus* spp (71).

Le microbiote a aussi un effet trophique sur le maintien de l'intégrité de l'épithélium et de la muqueuse intestinale : augmentation de la différenciation et du renouvellement cellulaire, enrichissement de la micro-vascularisation, augmentation de la taille des villosités et cryptes intestinales par développement des entérocytes et des cellules de la *lamina propria*... (72)

Une étude, comparant des souris axéniques à des souris possédant une flore intestinale « normale », permet la constatation flagrante que le microbiote intervient dans la maturation des défenses immunitaires. En effet, chez les souris dépourvues de microbiote on a observé des hypoplasies au niveau des plaques de Peyer (follicules lymphoïdes situés dans la partie terminale de l'iléon), un nombre réduit de cellules productrices d'IgA et de lymphocytes T. Egaleme nt constatée, une anomalie de structure et de morphologie de la rate et des ganglions lymphatiques (73). Toutes ces différences démontrées chez les souris axéniques sont révolues seulement quelques semaines après inoculation de microbiote de souris conventionnelles. Ceci démontre bien l'importance de la présence du microbiote dans le développement du système immunitaire.

Défaut immunologique	Site	Phénotype chez la souris axénique
Développement de l'intestin grêle	Plaques de Peyer	Diminution du nombre et de la taille
	<i>Lamina propria</i>	Plus fine, moins de lymphocytes
	Centres germinatifs	Moins de plasmocytes
	Follicules lymphoïdes isolés	Plus petits
Développement des ganglions mésentériques	Centres germinatifs	Plus petits avec moins de plasmocytes
Lymphocytes T CD8+	Lymphocytes intra-épithéliaux	Moins nombreux et moins cytotoxiques
Lymphocytes T CD4+	<i>Lamina propria</i>	Réduction du nombre de cellules, diminution des Th17 dans l'intestin grêle mais pas dans le côlon
Cellules MAIT		Absentes
Lymphocytes T CD4+ et CD8+	Rate	Réduction du nombre de cellules, production de cytokines réduite
Lymphocytes T CD4+CD25+	Ganglions mésentériques	Diminution de l'expression de FoxP3 et capacités suppressives réduites
Expression des peptides antimicrobiens	Cellules de Paneth	Réduite
Production des IgA	Lymphocytes B	Réduite, moins d'Ig sériques également
IgG et IgM	Sérique	Taux fortement réduits
Niveau d'ATP	Intestin	Réduit
Expression du CMH de classe II		Réduite
Expression du TLR2, TLR4 et TLR9	Cellules épithéliales intestinales	
Niveau d'IL-25		Réduit

MAIT : *Mucosal-associated Invariant T*; Ig : immunoglobulines; CMH : complexe d'histocompatibilité; TLR : *Toll-like Receptor*; IL : interleukine; Th17 : lymphocytes T helper de type 17.

Figure 11 : Principales anomalies du système immunitaire décrites chez la souris axénique par rapport aux animaux conventionnels (5)

II) Lien entre microbiote intestinal et pathologies digestives

Le microbiote intestinal, sa composition, ses différents rôles, mais également son impact sur la santé sont de mieux en mieux connus. Le dialogue des bactéries commensales avec son hôte est indispensable et lorsque l'équilibre vacille cela peut déclencher l'apparition de certaines maladies.

Cette partie va permettre de faire le point sur toutes les connaissances que nous avons, à ce jour, sur l'impact du microbiote intestinal sur différentes pathologies digestives.

Lors de ce passage de la physiologie (eubiose) à la physiopathologie (dysbiose), on retrouve souvent le syndrome de l'hyperperméabilité intestinale qui peut favoriser l'exposition et le passage d'antigènes. Celui-ci sera défini au préalable.

1) Hyperperméabilité intestinale

Chez l'homme, la muqueuse intestinale représente la surface d'échange la plus importante puisqu'elle est environ de 250 m², en comparaison la peau ne représente que 2 m². L'intestin est donc le plus exposé à l'environnement extérieur. Elle constitue une interface envers les éléments extérieurs et, si elle est altérée, cela aura un impact certain dans la pathogénie de certaines maladies. Il faut bien connaître la double fonction de cette barrière intestinale :

- permettre l'entrée de substances nutritionnelles pour l'organisme et maintenir un échange eau/électrolytes correct
- bloquer l'entrée de bactéries pathogènes ou substances antigéniques

Afin d'assurer son rôle, l'organisme dépense près de 40 % de son énergie.

L'épithélium intestinal est constitué de près de 300 millions d'entérocytes se renouvelant tous les cinq jours en moyenne et a une superficie de 300 m². Véritable barrière physique, les cellules épithéliales permettent néanmoins le passage contrôlé de molécules : soit par un passage transcellulaire, soit par un passage paracellulaire. Ce phénomène de passage passif de substances est connu sous le terme de « perméabilité intestinale ». Les entérocytes communiquent entre eux par l'intermédiaire de plusieurs jonctions : les jonctions serrées, les jonctions intermédiaires, les jonctions communicantes (reliant deux cytoplasmes)

et les desmosomes. Les jonctions serrées, appelées aussi « *tight junctions* », sont composées de nombreuses protéines transmembranaires telles que l'occludine, la claudine par exemple.

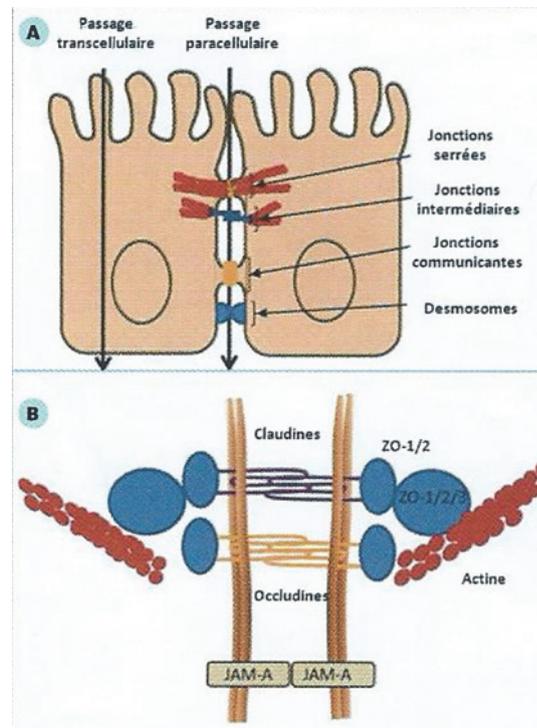


Figure 12 : Représentation des jonctions intercellulaires (A) et des jonctions serrées (B), figure adaptée de l'article de Salim et al., (74)

Certaines situations peuvent déséquilibrer l'étanchéité de la barrière intestinale et engendrer une hyperperméabilité intestinale ou « *leaky gut syndrome* ». Par exemple, on peut retrouver :

- une modification de l'expression de certaines protéines constituant les jonctions serrées ;
- le stress ;
- la consommation de médicaments comme les anti-inflammatoires, l'aspirine, les antibiotiques ;
- une alimentation riche en gluten ;
- un régime riche en graisses ;
- une dysbiose du microbiote ;
- des infections intestinales ;
- une consommation d'alcool.

Plusieurs facteurs peuvent être délétères pour la barrière intestinale qui, une fois altérée, ne constituera plus un obstacle pour le passage de certaines molécules nocives pour l'organisme. On entend aussi parler d'effet « passoire ». Ces altérations de muqueuses peuvent contribuer au déclenchement de réactions inflammatoires chroniques puisque le système immunitaire est sollicité par le passage de macromolécules exogènes. Cette « porosité » intestinale peut aussi être un marqueur de diagnostic et de suivi, par exemple dans le cas de la maladie de Crohn.

Afin d'explorer la perméabilité intestinale, les études se réfèrent souvent au test lactulose-mannitol. Pour ce faire, deux sondes sont administrées en solution par voie orale sachant que le lactulose permet d'étudier la perméabilité aux macromolécules et le D-mannitol celle aux petites molécules. Le lactulose et le mannitol ne sont pas métabolisés par l'organisme, ils seront donc excrétés par voie urinaire puis dosés à l'aide d'une chromatographie en phase gazeuse. Ainsi, une augmentation de l'excrétion de lactulose démontre une hyperperméabilité. Par contre, une diminution de l'excrétion de mannitol correspond à une malabsorption.

Plusieurs éléments pourraient influencer la perméabilité intestinale :

- **La glutamine** : acide aminé essentiel à la synthèse d'ARN au sein de l'entérocyte, principal substrat des cellules à division rapide.
 - Une étude sur 12 patients en unité de soins intensifs a permis de démontrer que la glutamine pouvait prévenir l'atrophie intestinale : un groupe recevait une solution classique d'acides aminés et le groupe expérimental avait une solution contenant la L-glutamine. Les résultats ont été révélés par le test de D-xylose qui reflète la capacité d'absorption de l'intestin grêle (75).
 - Une autre étude permet de montrer que la glutamine préserve la perméabilité intestinale en se référant au test lactulose-mannitol (76).
 - Un déficit en glutamine pourrait également augmenter la perméabilité intestinale en diminuant l'expression de différentes protéines constituant les jonctions serrées : claudines, occludine et ZO-1 (77).
- **Le zinc (Zn)** : oligo-élément indispensable à de nombreuses réactions de l'organisme. Le zinc semble avoir un impact dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale puisqu'un déficit en Zn entraîne une diminution de la résistance électrique transépithéliale et des modifications au niveau des jonctions serrées par délocalisation de ZO-1, d'occludine (78).

- **Le thé vert**, *Camellia sinensis*, contenant de nombreux polyphénols.
 - L'ajout du polyphénol EGGG (épigallocatechine 3-O-gallate) permettrait de limiter l'augmentation de la perméabilité induite par l'interféron-gamma (médiateur de l'inflammation) (79).
 - La quercétine a une influence sur la résistance électrique transépithéliale et régule aussi l'expression de ZO-2, d'occludine et de claudine-1 (80).
- **La vitamine A** protège l'épithélium en diminuant la perméabilité paracellulaire et est également impliquée dans la régulation de l'expression des protéines des jonctions serrées (81,82).
- **Les prébiotiques** : il s'agit des dextrines et des fructanes, dont l'inuline, et des FOS (fructo-oligosaccharides). Dans l'organisme, l'inuline est métabolisée et aboutit à la production d'AGCC comme le butyrate qui a démontré sa participation au renforcement de la barrière en augmentant la transcription de claudine-1 et en facilitant l'assemblage des protéines constituant les jonctions serrées (83,84).
- **Les probiotiques** : micro-organismes vivants. Le mélange de cinq souches (*Bifidobacterium lactis* LA303, *Bifidobacterium lactis* LA304, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus plantarum* LA301, *Lactobacillus salivarius* LA302), administré à des modèles animaux présentant une inflammation intestinale, a montré son efficacité sur la restauration de l'expression de l'occludine iléale et colique et donc sur la perméabilité intestinale (85,86).

2) Pathologies digestives

2.1) Diarrhées post-infectieuses et post-antibiothérapie

Définition

La diarrhée se manifeste par des selles liquides plus de trois fois par jour. Il en existe principalement deux types : celles dues à des infections virales, bactériennes ou parasitaires et celles dues à la prise de médicaments, notamment les antibiotiques (ATB). Les complications les plus importantes sont la déshydratation et la colite pseudomembraneuse, qui correspond à une infection par *Clostridium difficile* suite à la prise d'ATB.

Lien avec le microbiote

Concernant les diarrhées à rotavirus, de nombreuses études ont permis de démontrer l'efficacité de la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG sur leur prévention et leur diminution (87–90). Cette souche aurait un effet immunomodulateur positif puisqu'elle est susceptible d'augmenter les taux d'IgG et donc d'augmenter les défenses anti-virales de l'organisme (91).

L'efficacité clinique, chez les patients souffrant de diarrhée aiguë infectieuse, de *Saccharomyces boulardii* a également été démontrée puisque cette souche réduit de manière significative la diarrhée d'environ 24 heures (92). La levure semble avoir une efficacité accrue si elle est administrée dans les 48 heures suivant le début de la diarrhée (93).

La diarrhée post-antibiothérapie (DPA) représente l'effet indésirable le plus fréquent lors de la prise d'ATB. Cette diarrhée résulte de la dysbiose provoquée par ces médicaments puisqu'ils sont connus pour affecter l'équilibre de la flore intestinale. Les ATB vont entraîner une diminution de la diversité bactérienne de l'organisme et une perméabilité au niveau de la muqueuse. Cette altération du microbiote survient dès 24h suite à la première prise d'ATB et peut persister jusqu'à six semaines après l'arrêt du traitement (94). Une étude a d'ailleurs révélé que la prise de sept jours d'Amoxicilline chez des enfants divisait par deux le taux de *Bifidobacterium bifidum* (95).

La prise en charge de cet effet secondaire représente un véritable enjeu de santé publique puisque la diarrhée entraîne souvent une diminution de l'observance, environ 20 % des patients arrêtent leur traitement d'après une enquête effectuée en 2015 par l'entreprise IPSOS. Cet arrêt soudain de la thérapie aboutit à un risque de rechute de l'infection et donc à l'apparition à terme de résistance bactérienne.

De plus, l'altération de la flore par les ATB peut favoriser l'apparition de certains germes pathogènes tels que *Clostridium difficile* ayant pour conséquence le déclenchement de la colite pseudomembraneuse, affection sévère nécessitant une consultation en urgence.

Découverte en 1920 par M. Henri Boulard, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 est une levure largement prescrite en cas de diarrhée liée à la prise d'ATB et, bien qu'il ne s'agisse pas d'une bactérie, elle est néanmoins considérée comme un « probiotique ». L'équipe de Szajewska a publié deux méta-analyses, dont une récente datant de 2015, regroupant les résultats de 21 études qui confirment l'efficacité de cette levure pour réduire le risque de DPA chez les enfants et les adultes (96,97).

En 2013, une méta-analyse met en évidence que les probiotiques, qu'il s'agisse de lactobacilles ou de *Saccharomyces boulardii*, permettent une réduction de DPA et d'infections à *Clostridium difficile*. Cette publication ajoute quand même que les résultats sont plus significatifs lorsqu'il s'agit de lactobacilles, ceci pouvant être possiblement justifié par la recolonisation qu'elles effectuent au niveau du tractus intestinal (98).

En 2017, une étude va évaluer la sensibilité *in vitro* de 14 souches probiotiques, dont *Saccharomyces boulardii*, à 16 ATB. La levure est la seule souche qui reste insensible à tous les ATB testés (99).

Concernant les infections à *Clostridium difficile*, des résultats positifs ont été obtenus sur la prise simultanée de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum*. Ces deux souches auraient permis une diminution de près de 30 % des infections par inhibition des toxines produites par le pathogène (100).

2.2) Constipation

Définition

On parle de constipation, ou transit ralenti, lorsque la fréquence des selles est inférieure à trois par semaine. Un traitement est nécessaire dès l'apparition de crampes au niveau du ventre, d'une sensation désagréable de lourdeur, ou encore de ballonnements.

Lors de cette période les selles sont dures, sèches et peuvent donc être difficiles à évacuer : il y a un risque de déclenchement de crises hémorroïdaires. Autre complication possible, il s'agit d'une occlusion intestinale lors de constipation chronique chez les personnes âgées.

Les causes peuvent être diverses : alimentation pauvre en fibres, manque d'activité physique, hydratation insuffisante, prise de certains médicaments ralentissant le transit (exemple : antalgiques comme le Tramadol ou la Codéine).

Lien avec le microbiote

La diversité du microbiote se voit bouleverser lors d'épisodes de constipation. Les altérations se caractérisent principalement par la diminution de bactéries comme *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Bacteroides* spp. (101), mais également par l'augmentation de bactéries pathogènes telles que *Pseudomonas aeruginosa* et *Campylobacter jejuni*.

En 2001, une étude réalisée sur des rats montrait déjà le bienfait de la supplémentation de deux souches bactériennes *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum* en réduisant le temps de transit (102).

En effet, les bifidobactéries et les lactobacilles semblent être les espèces les plus bénéfiques puisqu'elles permettent la stimulation du péristaltisme intestinal, l'augmentation de l'humidité du bol fécal, ainsi qu'une production d'AGCC plus importante (ces acides agissent sur la motilité intestinale).

Lactobacillus reuteri permet d'améliorer le nombre de selles chez les adultes souffrant de constipation (103). Aussi, le complexe *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium lactis* ou *Bifidobacterium breve* étudié sur des adultes a permis de constater une amélioration significative de la fréquence des selles hebdomadaires et de la consistance de ces dernières (104). *Lactobacillus casei* et *L. paracasei* ont également démontré leur intérêt dans l'amélioration des symptômes de la constipation (105,106).

Une étude réalisée sur des enfants a permis de voir l'effet positif de *Lactobacillus casei rhamnosus* sur la constipation chronique (107).

Souvent associées aux probiotiques, on retrouve les fibres intéressantes pour leurs nombreuses propriétés : elles permettent de favoriser le développement des bactéries bénéfiques à l'organisme, de favoriser l'excrétion des AGCC ayant des effets sur la motilité de l'intestin, de favoriser la sécrétion de mucine intestinale et donc de stimuler la capacité de synthèse des protéines de la muqueuse.

L'efficacité des probiotiques est également renforcée par la prise de prébiotiques, notamment les galacto-oligosaccharides qui ont prouvé leur efficacité pour favoriser le péristaltisme intestinal et soulager la constipation chez des modèles d'animaux (108).

2.3) Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI)

2.3.1) Maladie de Crohn

Définition

La Maladie de Crohn (MC), touchant environ 60 000 Français, est souvent diagnostiquée chez des adultes entre 20 et 30 ans. C'est une maladie inflammatoire qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif (de la bouche à l'anus) et qui va provoquer un épaissement de la paroi de l'intestin. Maladie chronique évoluant par poussées, elle n'entrave que peu la durée de vie, mais impacte fortement sur la qualité de vie des personnes atteintes. En effet, les phases de rémission alternent avec les manifestations cliniques de la maladie : douleurs abdominales, diarrhées sanglantes ou non, atteinte de la région anale (fissure, fistule, abcès), asthénie, manque d'appétit, amaigrissement, fièvre. Les complications possibles sont une hospitalisation, une sténose pouvant aboutir à une occlusion, un abcès, voire une perforation intestinale dans de rares cas.

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une maladie héréditaire, on retrouve une composante génétique avec un facteur de prédisposition chez 50 % des patients : le gène NOD2 ou CARD15 sur le chromosome 16. Néanmoins cette mutation est également retrouvée chez 20 % des sujets sains. Ce qui est certain c'est que la MC est principalement caractérisée par des anomalies du système immunitaire liées à une dysbiose intestinale. Cependant, la véritable cause de la maladie reste encore inconnue.

Le diagnostic est établi par la clinique et par des examens complémentaires : prise de sang (signe d'inflammation), dosage dans les selles de la calprotectine fécale (permet la mesure de l'inflammation de la muqueuse intestinale), examens radiographiques/endoscopiques, entéroscanner, coloscopie (biopsies), examen à l'aide d'une vidéo capsule.

Le traitement de la MC reste un traitement symptomatique à base de corticoïdes et d'immunosuppresseurs. Dans certains cas, un traitement chirurgical est nécessaire et consiste à retirer la partie de l'intestin à l'origine des complications.

Lien avec le microbiote

Une étude impliquant 12 cas de MC va permettre de prouver que la perméabilité intestinale est, non seulement impliquée dans cette pathologie, mais est également un marqueur d'activité de la maladie puisque l'augmentation de la perméabilité peut être un signe de rechute (109).

La communauté microbienne intestinale semble fortement impacter l'apparition et l'évolution de la maladie. L'analyse d'échantillons de patients atteints de MC démontre les modifications de la flore intestinale : on retrouve un épuisement des bactéries commensales telles que les phylums *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (110). La métagénomique utilisée par l'équipe de Manichanh va également mettre en évidence l'importante diminution de *Firmicutes* chez les patients (111).

De nombreuses publications s'intéressent principalement à *Faecalibacterium prausnitzii*, appartenant aux *Firmicutes*. Ce dernier est le membre du phylum qui connaît la proportion la plus diminuée chez les patients atteints de la MC. Des propriétés anti-inflammatoires lui ont été accordées puisque cette bactérie permet de bloquer la voie NF-kappaB (chef d'orchestre de la réaction inflammatoire) et, dans l'étude de Sokol, de contrôler l'inflammation d'un modèle de colite induite par le TNBS (tri-nitro-benzène-sulfonique) (112). De plus, une protéine à action anti-inflammatoire, synthétisée par *F. prausnitzii*, a été identifiée : cette molécule anti-microbienne se retrouve dans les surnageants de culture de la bactérie et agirait en inhibant la voie NF-kappaB (113).

Ce micro-organisme semble avoir un réel impact sur cette maladie et sur ses possibles récurrences : le risque de rechute de la maladie après arrêt de certains immunosuppresseurs comme l'infliximab (Remicade®) est moins important si ces patients sont porteurs de taux élevés de *F. prausnitzii* (114).

Une autre bactérie semble aussi participer à l'inflammation dans la MC : *Escherichia coli*, où l'on parle dans ce cas d'AIEC pour « Adhérent invasif *E. coli* ». Il a été observé une prolifération anormale de la muqueuse iléale par cette bactérie qui va adhérer et envahir via ses pili les cellules épithéliales par l'intermédiaire d'un récepteur de l'hôte. Un lien de causalité semble être démontré puisque ce récepteur semble être surexprimé chez 35 % des patients atteints de la MC et on retrouve une prévalence de 36 % des souches AIEC chez les malades contre 6 % chez des sujets contrôles. De plus, les souches AIEC pourraient

également augmenter l'expression du récepteur et donc potentialiser leur propre colonisation. La bactérie adhérente va pouvoir survivre et se répliquer au sein des macrophages qui sécréteront de forts taux de TNF-alpha, facteur responsable de l'inflammation (115,116).

Bien que l'on ne puisse nier la forte implication des micro-organismes de l'intestin dans la MC, certaines études de recherche clinique réalisées afin de tester des probiotiques dans cette pathologie ont eu peu de succès. 165 patients ayant subi une rémission après un traitement ont participé à une étude sur l'effet de *Saccharomyces boulardii* : certains recevaient 1g/j de *S. boulardii*, les autres un placebo. Parmi eux, 80 ont rechuté dont 38 dans le groupe de ceux qui recevaient le probiotique et 42 du groupe placebo. Ce résultat n'est cependant pas significatif (117).

Autre exemple où cette fois la souche testée était *Lactobacillus johnsonii* LA1 : 98 patients atteints de Crohn ayant subi une résection chirurgicale ont reçus soit le placebo soit le probiotique. Au bout de 6 mois, une récurrence endoscopique était observée chez 49 % du groupe LA1 contre 64 % pour le groupe témoin : différence non significative (118).

Lactobacillus GG ne semble pas avoir d'impact réel sur la prévention des récurrences comme le démontre l'équipe de Prantera qui, lors d'un essai randomisé contrôlé sur 45 patients, a constaté la récurrence clinique chez 16,6 % des patients ayant reçu le probiotique contre 10,5 %.

Une méta-analyse de 8 essais cliniques évaluant l'efficacité de différentes souches dans la rémission de la MC a permis d'étudier *Lactobacillus GG*, *Escherichia coli*, *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus johnsonii*. La conclusion tirée est que les probiotiques (*L. GG* et *L. johnsonii*) ne sont pas plus efficaces que les placebos dans le maintien de la rémission et n'empêchent pas les rechutes endoscopiques et cliniques alors que *E. coli* et *S. boulardii* auraient, quant à eux, un véritable impact. Il est donc proposé d'utiliser des mélanges de probiotiques toujours associés à *E. coli* ou *S. boulardii* (119).

Peu d'études sont disponibles concernant les prébiotiques dans l'amélioration de la MC mais ils restent néanmoins une piste à développer. Une étude comprenant 10 patients qui ont chacun reçu 15g de FOS pendant trois semaines a montré que cette supplémentation permettait d'augmenter les concentrations de bifidobactéries fécales et ainsi d'augmenter la libération d'une cytokine anti-inflammatoire, l'IL-10 (120).

2.3.2) Recto-colite hémorragique

Définition

La Recto-Colite Hémorragique (RCH) touche environ une personne sur 1000. Comme la MC, il s'agit d'une maladie inflammatoire intestinale chronique mais qui reste localisée au niveau du côlon et du rectum. Autre similarité avec la MC, on retrouve des phases de rémission et des phases de poussées. Ces dernières permettent de caractériser le type de RCH :

- RCH distales (60 %, touchant rectum et sigmoïde)
- RCH pancoliques (15 %, rectum et totalité du côlon)
- formes intermédiaires pour les 25 % restants

Tout comme la MC, la cause de cette pathologie reste inconnue mais il existe un facteur de prédisposition génétique, des facteurs environnementaux et des facteurs immunologiques.

Les symptômes de la RCH sont des émissions de sang rouge par l'anus, des douleurs abdominales, une fièvre, un amaigrissement. Il faut savoir que la RCH augmente le risque de cancer du côlon chez les patients atteints de RCH pancolique évoluant depuis plus de 10 ans.

Le diagnostic, souvent établi entre l'âge de 30 et 40 ans, repose sur un examen endoscopique (rectoscopie et coloscopie).

Il n'existe pas non plus de traitement curatif, mais de quoi soulager les poussées : anti-inflammatoires, corticoïdes, immunosuppresseurs. Dans les formes les plus invalidantes, on peut avoir recours à la chirurgie qui consiste en l'ablation du côlon dans sa totalité, on parle alors de « pochite ».

Lien avec le microbiote

Le phénomène de l'hyperperméabilité intestinale est également retrouvé dans cette pathologie comme le prouve une étude évaluant la perméabilité par mesure de l'excrétion urinaire d'un traceur appelé « Cr-EDTA » administré par voie orale (121).

Tout comme dans la maladie de Crohn, les patients atteints de RCH connaissent une perte de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, souche dont on connaît les propriétés anti-inflammatoires. Cette dernière serait d'ailleurs un facteur prédictif des poussées de la RCH et un rétablissement de la population de *F. prausnitzii* après une rechute semble être associé au maintien de la rémission clinique comme le montre une étude réalisée en 2013 (122).

Les probiotiques ont démontré leur efficacité dans la RCH notamment à travers le produit VSL#3 qui est un mélange de différentes souches connues dans le traitement de la pochite. Le VSL#3 est composé de 4 lactobacilles (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), 3 bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) et de *Streptococcus thermophilus*. Ce mélange de probiotiques est capable de réduire les indices d'activité de la colite ulcéreuse, de réduire l'inflammation active, d'améliorer les saignements rectaux, d'obtenir des rémissions cliniques chez les adultes et également chez des enfants (123–125).

La souche *Escherichia coli* a également été étudiée dans le cadre de prévention des rechutes de la RCH mais n'obtient aucun effet significatif. Sur 120 patients, certains recevaient le traitement à base de mésalazine, d'autres, la souche probiotique. Pour le groupe contrôle on observait un taux de rechute à 11,3 % contre 16 %. Cette souche, dans ce cas, ne sera qu'une option pour le traitement d'entretien et non pas une solution (126). Alors que pour l'équipe de Rembacken, *E. coli* obtient des résultats similaires au traitement à base de mésalazine concernant le maintien de la rémission de la maladie (127), tout comme une autre étude datant de 2004 (128).

Les effets du lait fermenté par les bifidobactéries ont également été testés : une vingtaine de patients a permis de comparer les scores d'activités cliniques et endoscopiques mettant en évidence un résultat positif dans la gestion de la maladie (129).

Une autre souche qui semble être intéressante dans la prévention des rechutes de la RCH est *Lactobacillus* GG. Un essai sur 187 patients comparant l'apport du probiotique et le traitement à base de mésalazine a permis à la souche de faire ses preuves dans la thérapeutique de cette maladie (130).

Une étude concernant la population pédiatrique a testé et confirmé l'efficacité de *Lactobacillus reuteri* sous forme de lavement chez des enfants atteints de RCH distales en montrant une diminution significative sur les critères cliniques et endoscopiques de la maladie par rapport au groupe placebo (131).

Une méta-analyse comprenant 13 études contrôlées randomisées va nous permettre de convenir que les probiotiques, dans la RCH, ont une efficacité similaire aux médicaments pour l'induction d'une rémission de la maladie, mais qu'ils ont un intérêt supplémentaire dans le maintien de cette rémission (132).

Une étude sur l'utilisation d'inuline enrichie en oligofructose, soit un prébiotique, associée à la mésalazine chez des patients atteints de colite ulcéreuse active a eu pour résultat une réduction d'un facteur 4 de la concentration en calprotectine fécale dès sept jours (biomarqueur utilisé dans les MICI pour déterminer la présence de lésions au niveau de la muqueuse intestinale) (133).

2.4) Syndrome de l'Intestin Irritable (SII)

Définition

Le syndrome de l'intestin irritable, ou IBS en anglais (Irritable Bowel Syndrome), représente un ensemble de symptômes au niveau intestinal où l'on parle d'inconfort, d'une sensation désagréable, voire de douleurs. Ce syndrome semblerait provenir d'une perception altérée de stimuli alternant la qualité de vie des malades et touche environ 5 à 10 % de la population française.

Le diagnostic, essentiellement clinique, repose sur l'observation des douleurs abdominales chroniques associées à des ballonnements et des troubles du transit. D'après les critères de Rome IV datant de 2016, les éléments diagnostiques sont des douleurs abdominales chroniques au moins un jour par semaine dans les trois derniers mois avec au moins deux des caractères suivants :

- en relation avec la défécation
- associé à une modification de la fréquence des selles
- associé à une modification de l'aspect des selles

Le SII est classé en différents sous-types selon le transit qui prédomine : SII-C (constipation) ; SII-D (diarrhée) ; SII-Mixte (alternance constipation – diarrhée) ; SII non classé. Outre ses symptômes, on retrouve dans 50 % des cas une dépression ainsi que des troubles anxieux, ceci rappelant l'importance du lien cerveau – intestin.

Les examens complémentaires, biologiques et morphologiques, ne permettent en aucun cas de confirmer la présence du SII mais sont plutôt utilisés dans le but d'exclure des maladies ayant des symptômes similaires (maladie coeliaque, intolérance lactose, hyperthyroïdie...). Le dosage de la calprotectine fécale permet de différencier le SII des MICI.

La physiopathologie du SII n'est pas clairement identifiée et les causes sont multifactorielles :

- mécanismes périphériques : micro-inflammation, augmentation de la perméabilité intestinale, altération de la motricité intestinale ;
- mécanismes centraux : dysfonction de l'axe cerveau – intestin, hypersensibilité viscérale ;
- facteurs psychosociaux, alimentation, microbiote...

A savoir qu'une fermentation bactérienne colique semble être accrue dans le SII et pourrait être à l'origine d'une hypersensibilité viscérale, d'une micro-inflammation et d'une augmentation de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

Il n'existe pas de traitement curatif. On retrouvera alors pour la douleur des anti-spasmodiques voire des anti-dépresseurs tricycliques ; pour la constipation des laxatifs ; pour la diarrhée des anti-diarrhéiques voire des antagonistes 5-HT3.

Le régime *low-FODMAP* (*Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols*) permettrait de réduire la symptomatologie du SII puisque l'inconfort ressenti vient de la perception altérée de gaz intestinaux. Ainsi cette alimentation diminue l'apport en substances responsables de la fermentation intestinale. Cette approche diététique reste à évaluer au long terme car, bien qu'elle soulage les maux, elle diminue l'apport en prébiotiques (effet positif sur le bien-être intestinal). Il est évident que les conseils « basiques » de diététique doivent être recommandés pour ces patients (manger lentement et en mâchant bien, réduire la quantité d'aliments gras ou épicés, etc...).

Lien avec le microbiote

L'équipe de Gecse a prouvé la présence de perméabilité intestinale chez les patients atteints de RCH grâce au traceur Cr-EDTA, mais également chez les patients atteints de SII à prédominance diarrhéique (121). De façon plus détaillée, une étude montre que l'occludine et la claudine-1 sont nettement diminuées chez les patients SII-D. De plus, cette étude suggère que l'occludine serait impliquée dans l'hypersensibilité viscérale puisque la diminution de cette protéine, quantifiée par qRT-PCR (*Reverse Transcriptase PCR*) c'est-à-dire par transcription inverse d'une PCR quantitative, est corrélée à l'intensité de la douleur abdominale (134). Une autre étude, réalisée *ex-vivo*, confirme l'intérêt de la supplémentation

en glutamine puisque cette dernière permet d'augmenter l'expression de claudine-1 chez les patients SII-D (135).

La composante de la sensibilité viscérale est un des mécanismes caractérisant le SII. Chez des souris présentant un SII induit par un stress de séparation maternelle néonatale, on observe qu'une supplémentation en *Faecalibacterium prausnitzii* va pouvoir diminuer l'hypersensibilité associée à cette colite induite. Ces propriétés anti-nociceptives sont potentiellement intéressantes dans le traitement de la douleur abdominale des patients atteints de SII (136). D'autres souches semblent diminuer l'hypersensibilité viscérale d'après des tests réalisés chez la souris : *Lactobacillus acidophilus* NCFM et *Lactobacillus paracasei* NCC2461 (Newsletter Biocodex).

La micro-inflammation suggérée dans le SII semble provenir d'une interaction importante entre le système immunitaire et le microbiote. En effet, l'immunité intestinale semble être modifiée : on observe une augmentation de l'expression colique des récepteurs TLR4, utiles à la reconnaissance des LPS bactériens, et également une augmentation des taux d'anticorps circulants. Tout ceci induit une reconnaissance plus importante des substances bactériennes qui pourrait exacerber une réponse immunitaire et inflammatoire (137).

La dysbiose bactérienne chez les patients atteints de SII est caractérisée par une diminution des lactobacilles et des bifidobactéries associée à une augmentation de bactéries opportunistes, comme les clostridies (138). C'est cette dysbiose qui pourrait aussi être à l'origine de la micro-inflammation retrouvée dans le SII. C'est pourquoi les chercheurs s'intéressent aux effets d'une supplémentation en probiotiques chez ces patients. Un mélange de probiotiques LR (*Lactobacillus helveticus* LA102, *Bifidobacterium longum* LA101, *Lactococcus lactis* LA103 et *Streptococcus thermophilus* LA 104) va être utilisé dans une étude incluant 100 patients pendant quatre semaines. Les effets sur l'inconfort, la douleur abdominale, la fréquence et qualité des selles ont été testés. Le complexe LR va permettre de diminuer la douleur abdominale, les ballonnements et les flatulences. Mais, le soulagement des symptômes du SII semble identique dans le groupe des patients ayant reçus les probiotiques et dans le groupe témoin. Par contre, les patients SII-C vont connaître une forte amélioration dès la première semaine concernant la fréquence des selles (139).

Plusieurs études sur *Bifidobacterium infantis* 35624 ont montré des résultats incohérents quant au traitement du SII. Une méta-analyse de 2017, regroupant cinq études dont trois portant uniquement sur *B. infantis* et deux sur un probiotique composite contenant

cette souche, permet de faire le point. La souche seule ne permet pas d'avoir de résultats significatifs sur la douleur abdominale, les ballonnements et les distensions. Alors que des probiotiques composites contenant cette bactérie démontrent une véritable efficacité (140). Ces résultats suggèrent que le SII implique plusieurs populations bactériennes et que les liens qu'elles entretiennent entre elles jouent certainement un rôle.

Les résultats observés quant à la supplémentation de *Lactobacillus plantarum* sur les symptômes du SII sont : une diminution rapide des flatulences (50 % versus 18 %), un meilleur transit, une réduction des douleurs et une amélioration des symptômes (95 % versus 15 %) (141,142). De plus, cette bactérie semble augmenter le nombre d'espèces de bifidobactéries et lactobacilles tout en diminuant les clostridies (143). Là encore, la coopération entre espèces semble indispensable.

L'effet de *Lactobacillus acidophilus* peut également être intéressant puisqu'une étude par l'équipe de Xiao réalisée sur des patients atteints de diarrhée chronique met en évidence une diminution des douleurs abdominales, de la fréquence des selles et des distensions. *L. acidophilus* va pouvoir agir sur la sensibilité viscérale en augmentant les récepteurs opioïdes et cannabinoïdes de la muqueuse intestinale (144,145).

L'efficacité de certains prébiotiques a été testée et a permis de constater qu'une prise d'un trans-galactooligosaccharide en prise quotidienne pendant trois mois améliorerait la consistance des selles, les flatulences et les ballonnements. Cet effet est dose-dépendant puisqu'on retrouvait dans une étude regroupant 44 patients des résultats significatifs avec la prise de 3,5 g/j et 7 g/j. Les prébiotiques augmentaient aussi significativement les bifidobactéries fécales. Ils sont alors considérés comme potentiels agents thérapeutiques du SII (146).

2.5) Syndrome du grêle court

Définition

Le syndrome du grêle court (SGC) est caractérisé par une défaillance intestinale secondaire à la résection étendue de l'intestin grêle (REIG), laissant un intestin court fonctionnel de moins de 200 cm. Il y a résection lors d'anomalie congénitale, d'ischémie aiguë, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, de maladie de Crohn, de volvulus...

Cette résection étendue va engendrer des signes de maldigestion ainsi que de malabsorption de l'eau, des électrolytes, des nutriments... Le maintien d'un état de nutrition et d'hydratation nécessite souvent une nutrition entérale voire parentérale.

Généralement, les patients atteints du SGC souffrent de diarrhée, d'asthénie, de carences en vitamine, d'anémie. Les complications sont souvent d'ordre hépatique avec une cirrhose terminale.

L'intestin va devoir se réadapter : il y aura une hyperplasie des cellules villositaires et une augmentation de la profondeur des cryptes. En fonction du site de résection, on peut appréhender les déficits nutritionnels :

- jéjunum : rôle de digestion et d'absorption des nutriments, transit rapide
- iléon : rôle d'absorption de l'eau et des électrolytes, transit lent
- valve iléo-caecale : rôle dans le ralentissement du transit et de la protection de l'intestin de la pullulation bactérienne

Deux phénomènes caractérisent le SGC : l'hypermétabolisme colique et le développement anormal de bactéries que l'on appelle « syndrome de pullulation bactérienne intestinale intraluminal » (PBII). De ce fait, ce syndrome implique obligatoirement un véritable processus d'adaptation intestinale où réside une forte interaction entre côlon, microbiote intestinal et muqueuse intestinale.

Le côlon a un rôle primordial, celui de la récupération énergétique en prenant pour source les sucres complexes et en les métabolisant en AGCC. Ces AGCC proviennent des hydrates de carbone qui arrivent en masse au niveau du côlon et qui produisent également du gaz.

La PBII, quant à elle, est la cause de plusieurs facteurs :

- l'absence de valvule iléocaecale ;
- les troubles de la motricité intestinale ;
- la nutrition entérale majorant la stase intestinale ;
- la malabsorption intestinale, proportionnelle à la réduction de la surface d'absorption, ce qui va augmenter la biodisponibilité en substrats pour les bactéries et donc augmenter cette croissance bactérienne.

Ce phénomène va engendrer de nombreux risques pour le patient : aggravation de la malabsorption, translocations bactériennes, hépatopathies. Pour « traiter » cette PBII il existe deux stratégies. La première consiste en l'administration quotidienne d'un complexe d'antibiotiques couvrant un large spectre, mais cette stratégie peut être responsable de la sélection de bactéries hautement résistantes. La deuxième est la chirurgie visant à réduire le diamètre d'une anse intestinale dilatée dont la motricité est réduite.

Lien avec le microbiote

Le microbiote intestinal, chez les patients atteints du SGC, est constitué d'une forte prévalence de *Lactobacillus* et d'une faible diversité de *Clostridium leptum*, *C. coccoides* et *Bacteroidetes* (147). De plus, lors de la même étude, on découvre la présence d'une espèce bactérienne émergente, non détectée chez les témoins, *Lactobacillus mucosa*.

La dysbiose intestinale étant confirmée pour ce syndrome, des études réalisées sur des enfants nous permettant de mieux connaître les modifications de la composition du microbiome et leurs impacts sur la clinique. On constate une abondance des Gammaproteobactéries (entérobactéries) et des bacilles chez les patients atteints de SGC. De plus, ceux présentant également une augmentation de la fréquence des selles avaient une tendance à l'augmentation des *Lactobacilles* et une diminution de *Ruminococcus* (148,149). A savoir aussi que la dysbiose intestinale caractérisée chez l'enfant est associée à une dépendance prolongée pour la nutrition parentérale.

Il existe encore peu d'études concernant l'utilisation des probiotiques dans le SGC. L'administration de *Saccharomyces boulardii* à des rats a permis d'observer un effet trophique sur la muqueuse intestinale, mais aussi une véritable adaptation fonctionnelle des segments intestinaux restants (augmentation de la teneur en protéines, augmentation des activités spécifiques enzymatiques) (150).

Concernant les effets de *Lactobacillus rhamnosus*, il n'a pas été notifié de différence significative quant à son bienfait sur la perméabilité intestinale (151).

Chez l'enfant porteur du SGC avec PBII, *Saccharomyces boulardii* aurait permis une amélioration des symptômes (152).

2.6) Maladie cœliaque

Définition

La maladie cœliaque est une entéropathie auto-immune secondaire à l'ingestion de gluten qui, chez les sujets prédisposés génétiquement, va induire des lésions au niveau de la muqueuse intestinale. On parle également d'atrophie villositaire qui aura pour conséquence une diminution d'absorption de l'intestin de différentes ressources (nutriments, vitamines, minéraux). Il existe donc de nombreux risques de carences.

Le gluten, que l'on retrouve dans certaines céréales (blé, orge, seigle), contient de la gliadine. C'est cette protéine qui est responsable de la réaction inflammatoire et de la réponse immunitaire déclenchée par l'organisme.

Elle peut être diagnostiquée à tout âge, généralement très tôt chez les enfants de six mois à deux ans, mais dans 20 % des cas la maladie se révèle après 60 ans. C'est une maladie deux à trois fois plus fréquente chez la femme. Les causes de cette maladie sont inconnues mais il existe des facteurs génétiques et environnementaux. Les infections bactériennes ou virales telles que des gastro-entérites à rotavirus et des infections à *Campylobacter jejuni* semblent faire partie de facteurs déclenchants.

Le dépistage repose sur la recherche d'anticorps anti-transglutaminase dans le sang, puis est confirmé par une endoscopie digestive haute avec biopsies duodénales.

Les symptômes sont généralement d'ordre digestif : diarrhée chronique, douleurs abdominales récurrentes, ballonnements, parfois un amaigrissement est possible.

Le traitement se résume à la prescription d'un régime sans gluten à vie. Ce régime permettra de réduire l'atrophie villositaire (entre 12 à 24 mois après le début), de prévenir les complications osseuses et également la survenue de maladies auto-immunes.

Lien avec le microbiote

Des modifications de la composition du microbiote ont été observées avec une abondance de *Firmicutes* et de *Proteobacteria*, une augmentation de *Bacteroides* et *Escherichia coli* mais aussi une réduction de bifidobactéries et lactobacilles (153,154).

E. coli va induire la production de cytokines pro-inflammatoires (155) et peut faciliter la pénétration du gluten dans la muqueuse tout comme *Shigella* (156). On constate également que *Bifidobacterium bifidum* va avoir une action anti-inflammatoire et augmente le nombre de cellules caliciformes de l'intestin grêle.

→ Etudes in vitro

L'administration simultanée de gliadine et de *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) permet de montrer l'effet de LGG : il va restaurer l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale tout en augmentant les taux de ZO-1, de claudine-1 et d'occludine (157). La souche LGG doit son action à sa capacité à hydrolyser la gliadine à l'aide de peptidases mais aussi grâce à son action directe de protection des cellules épithéliales.

L'administration orale de *Saccharomyces boulardii* KK1 chez des souris va permettre de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires, d'hydrolyser l'alpha-gliadine et ainsi de diminuer les symptômes de la maladie (158).

Lactobacillus casei va permettre de réparer la muqueuse intestinale et aussi d'accroître la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T sans induire d'entéropathie (159).

Les effets nocifs exercés par la gliadine peuvent être bloqués par la supplémentation en *Bifidobacterium lactis* puisque ce probiotique va pouvoir protéger la muqueuse et accélérer son rétablissement (160).

→ Etudes in vivo

Une étude réalisée sur des enfants atteints de maladie coeliaque va permettre d'analyser l'effet de deux souches *Bifidobacterium breve* BR03 et *B. breve* B632. Au bout de trois mois, il a été constaté que les probiotiques permettaient de diminuer la production de cytokine TNF-alpha pro-inflammatoires (161).

Une autre étude impliquant 26 enfants va rappeler le rôle de la dysbiose intestinale dans cette maladie qui induit un milieu pro-inflammatoire tout en démontrant l'efficacité de *Bifidobacterium longum* ES1 et *Bifidobacterium bifidum* ES2 pour inverser cet effet (155).

L'ensemble des souches bactériennes impliquées dans les pathologies digestives précédemment citées est retrouvé dans le tableau ci-après.

Tableau 1 : Implication des différentes souches bactériennes en fonction des pathologies digestives

Pathologies digestives	Souches probiotiques	Références
<u>Diarrhées post-infectieuses</u>	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Szajewska et al. (2001,2002) Rosenfeldt et al. (2002) Siitonen et al. (1990)
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Dinleyici et al. (2014)
<u>Diarrhées post-antibiothérapies</u>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Szajewska et al. (2005,2015) Neut et al. (2017) <i>in vitro</i>
<u>Infections à Clostridium difficile</u>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> associée à <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Plummer et al. (2004)
<u>Constipation</u>	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i>	Husebye et al. (2001) étude sur des rats
	<i>Lactobacillus reuteri</i>	Ojetti et al. (2014)
	<i>Lactobacillus plantarum</i> associée à <i>Bifidobacterium lactis</i> ou <i>B. breve</i>	Del Piano et al. (2010)
	<i>Lactobacillus casei</i>	Mazlyn et al. (2013)
	<i>Lactobacillus paracasei</i>	Riezzo et al. (2012)
<u>Maladie de Crohn</u>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Boureille et al. (2007) NS*
	<i>Lactobacillus johnsonii</i>	Marteau et al. (2006) NS*
	<i>Escherichia coli</i> associée à <i>Saccharomyces boulardii</i>	Rahimi et al. (2008)
<u>Recto-colite hémorragique</u>	Mélange VSL#3 (<i>Lactobacillus casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>)	Sood et al. (2009) Miele et al. (2009) Tursi et al. (2010)
	<i>Escherichia coli</i>	Rembacken et al. (1999) Kruis et al. (2004)
	<i>Lactobacillus GG</i>	Zocco et al. (2006)
<u>Syndrome de l'intestin irritable</u>	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Miquel et al. (2016)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus paracasei</i>	Newsletter Biocodex
	Mélange incluant <i>Lactobacillus helveticus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Lactococcus lactis</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	Drouault-Holowacz et al. (2008) NS
	<i>Bifidobacterium infantis</i> seul ou associé	Yuan et al. (2017) Seul résultats NS
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Johansson et al. (1998)
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Xiao et al. (2003) Rousseaux et al. (2007)
<u>Syndrome du grêle court</u>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Zaouche et al. (2000) étude sur des rats
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	Sentongo et al. (2008) NS*
<u>Maladie cœliaque</u>	<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	Orlando et al. (2014) <i>in vitro</i>
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Papista et al. (2012) <i>in vitro</i>
	<i>Lactobacillus casei</i>	D'Arienzo et al. (2011) <i>in vitro</i>
	<i>Bifidobacterium lactis</i>	Lindfors et al. (2008) <i>in vitro</i>
	<i>Bifidobacterium breve</i>	Klemenak et al. (2015)
	<i>Bifidobacterium longum</i> , <i>B. bifidum</i>	Medina et al. (2008)

*NS : Non Significatif

III) Probiotiques

1) Définition

Depuis quelques années, le mot « probiotique » a fait son apparition dans notre langage. Mais sait-on vraiment ce qu'est un probiotique et sait-on comment l'utiliser ? Nous allons d'abord définir ce terme.

Le terme « probiotique » vient du grec *pro bios* qui signifie « en faveur de la vie ». Au cours des années, différentes définitions vont lui être attribuées :

- en 1965 : « substances produites par un microorganisme et stimulant la croissance d'autres microorganismes » ;
- en 1974 : « microorganismes contribuant au maintien de la flore intestinale » ;
- en 1989 : « préparations microbiennes vivantes utilisées comme additifs alimentaires et ayant une action bénéfique sur la digestion » ;
- finalement, en 2001 l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) donnera cette définition qui restera : « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés/ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ».

L'industrie pharmaceutique s'est mise à développer sur le marché des compléments alimentaires à base de probiotiques depuis quelques années. Pourtant, les propriétés que l'on accorde à ces bactéries sont connues depuis bien longtemps puisque les probiotiques ont de nombreuses sources alimentaires : yaourts, laits fermentés, choucroute crue, kéfir, kombucha, olives, cornichons, levure de bière, fromages persillés, bière non pasteurisées...

Globalement, les probiotiques ont pour rôle d'améliorer la fonction de barrière de la muqueuse intestinale et par là de bloquer l'infiltration de substances pathogènes et de réguler le système immunitaire. Mais, pour être efficace, un complément alimentaire doit contenir entre 100 millions et 10 milliards d'organismes par dose (163). Pour avoir un effet sur l'organisme, le rapport de l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) de 2005 affirme que les concentrations en probiotiques doivent être supérieures ou égales à 10^6 UFC/mL dans l'intestin grêle et à 10^8 UFC/mL dans le côlon. Ce sont des quantités beaucoup plus importantes que les quantités apportées par l'alimentation. Les probiotiques sous forme de compléments sont destinés à restaurer la flore lorsqu'une véritable dysbiose est connue.

Pour être qualifié de probiotique, ce dernier doit répondre aux caractéristiques suivantes :

- avoir une innocuité totale envers l'organisme ;
- appartenir à la flore commensale et avoir une origine humaine ;
- survivre au cours du transit digestif et présenter une résistance à l'attaque gastrique acides et aux sels biliaires ;
- avoir une activité antimicrobienne pour pouvoir jouer son rôle de défense contre les germes pathogènes ;
- adhérer au niveau de la muqueuse de la flore intestinale afin de faciliter la colonisation du tube digestif et de faire une « barrière » contre les bactéries pathogènes ;
- survivre aux conditions de stockage et de conservation ;
- avoir des effets bénéfiques sur l'hôte.

La classification d'un probiotique respecte la nomenclature suivante : genre, espèce, souche. Par exemple, *Lactobacillus acidophilus* LA 401. Les effets que l'on doit aux probiotiques ne dépendent pas du genre ou de l'espèce mais dépendent de la souche utilisée.

2) Effets indésirables

Les probiotiques sont souvent considérés comme n'ayant aucun effet indésirable rapporté. En effet, n'étant pas forcément utilisés sur le long terme, peu d'études se sont intéressées aux effets secondaires de ces compléments alimentaires. Néanmoins, il existe quelques rares cas où des effets indésirables ont été observés. Nous allons en citer quelques-uns qui ont été référencés :

- Les infections

Les probiotiques, micro-organismes vivants, peuvent être responsables d'infections s'ils passent au niveau sanguin. On parle de translocation bactérienne lorsqu'il y a passage de micro-organismes des sites gastro-intestinaux aux sites extra-intestinaux, mais les bactéries sont souvent tuées dans les organes lymphoïdes. Néanmoins, le risque zéro n'existant pas, et une infection pouvant se révéler très grave chez des patients immunodéprimés, les chercheurs ont relevé certains cas d'infections dues aux probiotiques. De rares cas d'infections chez des patients immunodéprimés suite à la prise de lactobacilles et de bifidobactéries ont été signalés, y compris des cas de septicémie et d'endocardite (163,164).

- Les effets métaboliques

Les probiotiques ont une influence positive sur les activités métaboliques de l'organisme, mais parfois leurs actions peuvent se révéler nuisibles avec par exemple des diarrhées liées au métabolisme de la bile. Une étude nous a permis de constater que, chez des patients atteints d'iléostomie, l'ingestion de lactobacilles et de bifidobactéries, pouvaient engendrer une transformation excessive des sels biliaires primaires conjugués en sels biliaires secondaires libres (165).

Une autre étude a permis de constater, suite à la prise de probiotiques et notamment de lactobacilles, une augmentation de D-lactate associée à une acidose lactique entraînant, chez des enfants souffrant du syndrome grêle court, une hyperventilation ou une encéphalite (166).

Ces résultats sont très intéressants car s'ils mettent en exergue les précautions d'emploi qui doivent être associées à la prise d'antibiotiques, ils montrent aussi que les souches utilisées comme probiotiques ne présentent pas la même efficacité selon le contexte pathologique. Cela pourrait expliquer les résultats souvent décevants et peu significatifs de l'administration de probiotiques dans les essais cliniques et illustre aussi la nécessité de continuer à conduire ces études.

- Evènements indésirables immunologiques

Il est établi que les composants de paroi cellulaire bactérienne comme les polysaccharides peuvent provoquer des réactions telles que la fièvre, une arthrite, voire une maladie auto-immune par l'intermédiaire des cytokines. On peut alors s'interroger sur la conséquence des probiotiques à ce niveau dans l'organisme. Des études sur des souris n'ont pas permis de mettre en évidence des effets secondaires immunologiques lors d'administration de probiotiques. Néanmoins, l'absorption de polymères de la paroi cellulaire chez des rats atteints de lésions coliques aiguës a initié et a potentialisé l'inflammation intestinale (167). Aucune étude significative chez l'homme à ce sujet n'a été réalisée à ce jour.

- Transfert de gènes

Il est possible que certains gènes de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques soient transférés au microbiote de l'hôte. On parle de « résistome » pour caractériser l'ensemble des gènes de résistance. Ces gènes se retrouvent soit au niveau des

chromosomes, soit ils correspondent à des éléments mobiles (plasmides, transposons). Les recommandations actuelles sont d'éliminer les souches comportant des gènes acquis de résistance aux antibiotiques (168). Ces résultats montrent néanmoins que la sélection des souches et leur mode de production nécessitent un contrôle qualité de haut niveau.

Ces quelques effets secondaires sont néanmoins très rares chez des sujets sains.

3) Autres définitions

Souvent associés aux probiotiques, on retrouve les « prébiotiques ». Ces derniers répondent à la définition suivante : « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon, la multiplication ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte ». Plus simplement, on dit que les prébiotiques servent de « nourriture » aux probiotiques. Mais seuls, ils ont également des propriétés intéressantes comme l'amélioration de la constipation. Au niveau de l'alimentation, on peut les retrouver dans différents éléments : ail, artichaut, asperge, banane, chicorée, échalote, froment, oignon, poireau, pissenlit...

Certaines caractéristiques doivent être respectées pour être considéré comme prébiotique :

- être ni hydrolysé, ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal
- être sélectivement fermenté dans le côlon par un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques
- altérer positivement la composition du microbiote
- induire des effets bénéfiques pour la santé

Autre terme important à connaître est « symbiotique », qui consiste en des produits combinant les prébiotiques et les probiotiques. Cette association bénéfique va permettre d'augmenter l'efficacité des bactéries probiotiques parce qu'en partie elles augmentent leur survie.

Puisque le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant dans toutes les pathologies digestives, l'apport de probiotiques dans ces différentes maladies semble donc être un atout supplémentaire à la thérapeutique classique. Cependant, avant toute proposition de complément à base de probiotiques, nous venons de voir qu'il faut toujours être prudent et évaluer l'absence de risques suivant l'état du patient. De plus, dans certaines pathologies

telles que les MICI, avant tout conseil au patient, le pharmacien se doit de prendre contact avec le médecin spécialiste et discuter de la pertinence de probiotiques en complément du traitement habituel. Par contre, pour toutes les pathologies courantes, le pharmacien peut, après un interrogatoire ciblé du patient, lui proposer une alternative avec un traitement à base de probiotiques associé à des conseils nutritionnels.

4) Questionnaires

Les probiotiques suscitent depuis plus d'une décennie un intérêt tout particulier de la part des équipes scientifiques du monde entier. L'essor de la biologie moléculaire dans l'étude de la composition du microbiote intestinal a enclenché par la suite de nombreux essais cliniques testant des bactéries, ou des combinaisons de bactéries, sur les patients. Alors, si ces microorganismes se révélaient bénéfiques sur l'organisme humain, on pouvait, de ce fait, les considérer comme des probiotiques.

Souvent conseillés, mais aussi demandés, on entend de plus en plus parler des probiotiques, que ce soit de la part des professionnels de santé ou de la part des patients. Il paraissait intéressant de se renseigner quant à la connaissance et l'intérêt de chacun sur cette nouvelle thérapeutique.

Pour ce faire, un panel de 57 pharmaciens et de 116 patients a été interrogé à l'aide de questionnaires.

4.1) Questionnaire destiné aux pharmaciens

Le questionnaire a été rédigé dans le but de connaître les connaissances des pharmaciens sur les probiotiques, mais aussi de savoir s'ils les ont déjà conseillés et dans quels cas.

Le questionnaire contient 10 questions : neuf questions fermées dont six où il est demandé de répondre par oui ou par non et une question ouverte qui permet aux personnes interrogées d'exprimer la ou les pathologies qu'ils ciblent.

Voici le questionnaire destiné aux pharmaciens lors de l'étude :

Les probiotiques dans le confort intestinal

Connaissez-vous ce que sont les probiotiques ?

Oui Non Moyennement

Avez-vous déjà conseillé des probiotiques ?

Jamais Occasionnellement Régulièrement

Si oui, dans quel cas de figure le plus fréquemment ?

Demande spontanée du patient Conseil simple
 Conseil associé à une ordonnance

Suite à un conseil de votre part, avez-vous eu des retours de vos patients ?

Oui Non

Avez-vous eu une nouvelle sollicitation ?

Oui Non

Lorsque vous leur présentez, les patients semblent-ils ouverts à l'utilisation des probiotiques ?

Oui Non

Etes-vous réticents quant à l'utilisation des probiotiques ?

Oui Non

Si oui, pourquoi ?

Quelles pathologies ciblez-vous avec ce conseil ?

.....

Vous sentez-vous à l'aise dans le conseil de probiotiques ?

Oui Non

Pensez-vous qu'une fiche récapitulative sur les différentes utilisations des probiotiques vous serez utile dans votre pratique journalière ?

Oui Non

Réponses recueillies aux questions fermées

Connaissez-vous ce que sont les probiotiques ?	Oui 95 %	Moyennement 5 %	Non 0 %
Avez-vous déjà conseillé des probiotiques ?	Jamais 0 %	Occasionnellement 28 %	Régulièrement 72 %
Si oui, dans quel cas de figure le plus fréquemment ?	Demande spontanée du patient 18 %	Conseil simple 26 %	Conseil associé à une ordonnance 56 %
Suite à un conseil de votre part, avez-vous eu des retours de vos patients ?	Oui 79 %	Non 21 %	
Avez-vous eu une nouvelle sollicitation ?	Oui 80 %	Non 20 %	
Lorsque vous leur présentez, les patients semblent-ils ouverts à l'utilisation des probiotiques ?	Oui 90 %	Non 10 %	
Etes-vous réticents quant à l'utilisation des probiotiques ?	Oui 3 %	Non 97 %	
Vous sentez-vous à l'aise dans le conseil de probiotiques ?	Oui 77 %	Non 23 %	
Pensez-vous qu'une fiche récapitulative sur les différentes utilisations des probiotiques vous serez utile dans votre pratique journalière ?	Oui 93 %	Non 7 %	

Il ressort que tous les pharmaciens interrogés connaissent les probiotiques. La totalité a également déjà conseillé des probiotiques, majoritairement de façon régulière. Plus de la moitié de l'échantillon propose un probiotique en conseil associé à une ordonnance. En moindre proportion, le probiotique est demandé spontanément par le patient.

Presque 80 % des pharmaciens ont eu un retour de la part des patients et une nouvelle sollicitation. Il n'y a pas eu de nouvelle sollicitation seulement pour 11 des pharmaciens interrogés. Un retour et une nouvelle sollicitation de la part des patients, s'ils ne prouvent pas un effet bénéfique réel, montre cependant leur intérêt pour des traitements alternatifs que ce soit pour un geste préventif ou un geste thérapeutique.

Seulement six des pharmaciens trouvent les patients réticents aux probiotiques. 77 % des répondants sont à l'aise avec ce conseil.

La majorité s'accorde quant à l'utilité d'une fiche récapitulative pour la pratique au quotidien, ce qui montre que finalement bien qu'ils aient répondu être à l'aise dans les conseils liés à l'utilisation des probiotiques, ils souhaiteraient avoir un conseil qui soit plus encadré. Cette donnée semble illustrer le fait qu'ils se sentent démunis face aux indications des probiotiques et fait écho à leur besoin de conseils quant à l'utilisation de probiotiques.

Réponses recueillies à la question ouverte

Quelles pathologies ciblez-vous avec ce conseil ?

Les réponses récoltées pour cette question sont divisées en trois catégories principales :

- les **troubles digestifs** ressortent le plus : on cite la diarrhée, la constipation, le syndrome du côlon irritable, inconfort intestinal, douleurs abdominales, ballonnements
- la **restauration de la flore intestinale suite à la prise d'antibiotique** est la seconde réponse la plus souvent évoquée
- les **troubles gynécologiques** avec les cystites et les mycoses vaginales constituent la troisième réponse la plus importante

Ces trois réponses sont évoquées par la quasi-totalité du panel. Néanmoins, quelques autres pathologies sont citées de façon ponctuelle : eczéma, allergie, stress, perte de poids et les coliques du nourrisson.

Synthèse

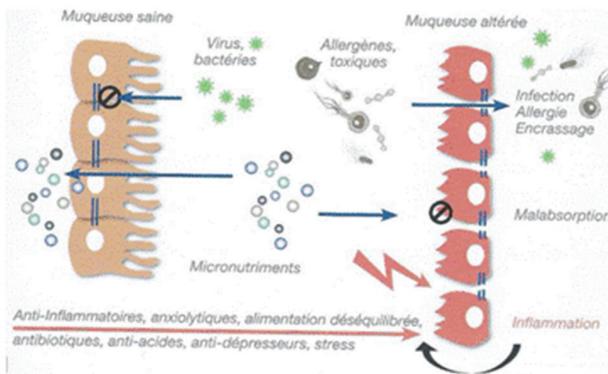
La mise en place de ce questionnaire a permis de constater que la quasi-totalité du panel est pour leur utilisation et principalement dans la sphère digestive. Bien que la plupart du temps les probiotiques sont conseillés en association à une ordonnance, le conseil simple en dehors d'une ordonnance est quand même fortement retrouvé. L'élaboration d'une fiche semble la bienvenue et le thème de cette fiche a été choisi par rapport aux réponses les plus souvent évoquées, c'est-à-dire, la diarrhée liée ou non à la prise d'antibiotiques et la constipation.

LES PROBIOTIQUES : FAISONS LE POINT

Les **probiotiques** sont des « *microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés/ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels* » (OMS, 2001).

Microbiote « normal » = Eubiose	Microbiote « perturbé » = Dysbiose
Rôle de barrière Assimilation des nutriments Stimulation du système immunitaire	Déséquilibres digestifs voire extra-digestifs Système immunitaire affaibli Hyperperméabilité intestinale : effet « passoire »

Hyperperméabilité intestinale



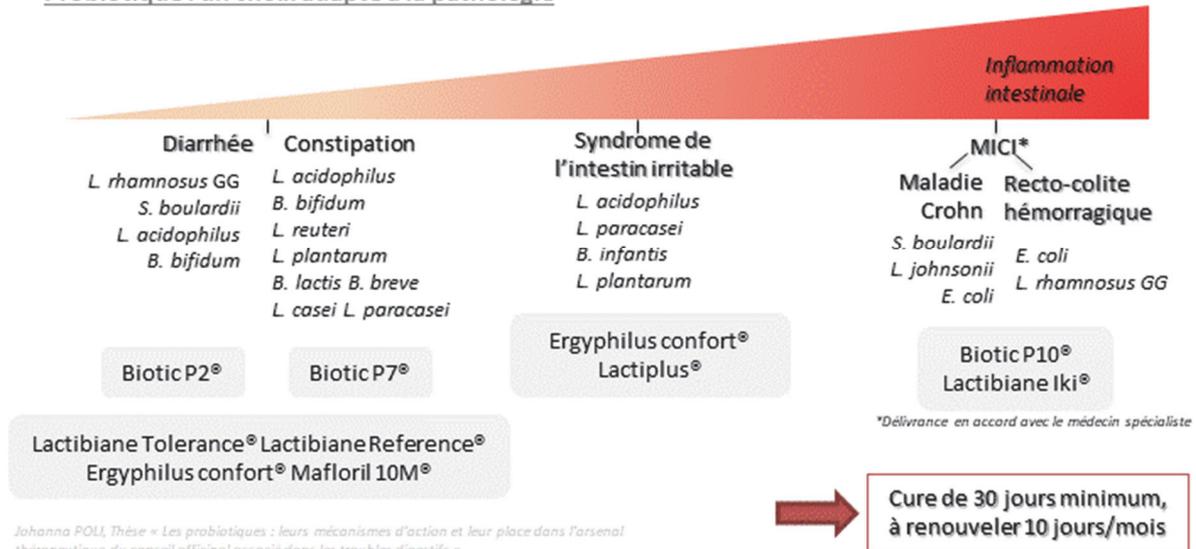
Questions à poser au patient :

Avez-vous des troubles du transit type diarrhée, constipation ? Si oui, depuis combien de temps ?
 Ressentez-vous une fatigue chronique ?
 Etes-vous sujet aux infections de façon régulière ?
 Quel type d'alimentation avez-vous ?

Produits à conseiller :

Permealine® Eryprotect confort®
 Permea-regen®
 → composant principal : la glutamine
 10 jours minimum

Probiotique : un choix adapté à la pathologie



Johanna POLI, Thèse « Les probiotiques : leurs mécanismes d'action et leur place dans l'arsenal thérapeutique du conseil officinal associé dans les troubles digestifs »

Figure 13 : Fiche récapitulative destinée aux pharmaciens

4.2) Questionnaire destiné aux patients

Le questionnaire a été rédigé dans le but d'analyser ce que les patients savent des probiotiques (définition, utilité), mais aussi d'évaluer leur intérêt et croyance quant à leur utilisation.

Le questionnaire contient 11 questions : six questions fermées où il est demandé de répondre par oui ou par non, trois questions ouvertes où les patients peuvent exprimer leur ressenti et deux questions semi-ouvertes où, en plus d'une série de réponses, le répondant peut choisir une réponse supplémentaire qui lui permet d'insérer son propre texte de réponse.

Voici le questionnaire destiné aux patients lors de l'étude :

Les probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (bactéries, levures) qui, consommés, produisent un bénéfice pour la santé. (Exemple : Ultra-levure®)

Avez-vous déjà entendu parler des probiotiques ? Oui Non

Si oui, de quelle manière ? (à la pharmacie, sur internet, dans la presse, bouche à oreille, autre...)

.....

A quoi servent-ils ?

.....

Avez-vous déjà pris des probiotiques ? Oui Non

Si oui, dans quel cas ?

Avez-vous ressenti un bienfait ? Oui Non

Croyez-vous en l'efficacité des probiotiques ? Oui Non

A quoi assimilez-vous les probiotiques ?

- Médicament thérapeutique Complément alimentaire
 Médecine alternative (comme la phytothérapie, l'homéopathie) Autre :

Seriez-vous prêt à utiliser des probiotiques pour vous soigner, en alternative aux médicaments de « confort » ?

Oui Non

Si oui, pour quels types de désagréments ?

- Ballonnements
 Diarrhée
 Constipation
 Transit perturbé
 Accompagnement d'un traitement antibiotique
 Cure avant de partir en voyage
 Maladie chronique
 Autre :

Pensez-vous qu'une fiche récapitulative sur les probiotiques vous serait utile ?

Oui Non

Réponses recueillies aux questions fermées

Avez-vous déjà entendu parler des probiotiques ?	Oui 92 %	Non 8 %
Avez-vous déjà pris des probiotiques ?	Oui 61 %	Non 39 %
Avez-vous ressenti un bienfait ?	Oui 87 %	Non 13 %
Croyez-vous en l'efficacité des probiotiques ?	Oui 91 %	Non 9 %
Seriez-vous prêt à utiliser des probiotiques pour vous soigner, en alternative aux médicaments de « confort » ?	Oui 87 %	Non 13 %
Pensez-vous qu'une fiche récapitulative sur les probiotiques vous serait utile ?	Oui 94 %	Non 6 %

Sur les 116 patients interrogés, seulement neuf d'entre eux n'ont jamais entendu parler des probiotiques, et 61 % en ont déjà pris.

87 % des patients ont ressenti un bienfait grâce aux probiotiques, et 91 % des répondants croient en leur efficacité. Il y a plus de personnes croyant à l'efficacité des probiotiques que de personnes qui ont ressenti un effet bénéfique. On peut supposer que cette différence est liée à une mauvaise utilisation du probiotique : non respect de la posologie ou souche non adaptée.

87 % sont prêts à utiliser les probiotiques pour se soigner en alternative aux médicaments de « confort ».

La quasi-totalité, 109 personnes sur 116, trouverait utile d'avoir une fiche récapitulative.

Réponses recueillies aux questions ouvertes

Avez-vous déjà entendu parler des probiotiques ?

Si oui, de quelle manière ? (à la pharmacie, sur internet, dans la presse, bouche à oreille, autre...)

Les répondants, en grande majorité, ont entendu parler des probiotiques *via* leur pharmacie, la presse, internet et le bouche à oreille. Ces réponses étant citées comme exemple de réponse dans la question, il peut exister un biais.

Beaucoup d'entre eux en ont aussi entendu parler grâce à leur médecin, nutritionniste ou gynécologue, et certains durant leurs études.

Sont également citées comme source d'information les parents et les amis.

A quoi servent-ils ?

Pour la plupart du panel, les probiotiques servent à restaurer la flore intestinale. Il s'agit de la réponse retrouvée en grande majorité.

En bien moindre proportion, on retrouve comme réponses « diminuer les troubles digestifs », « améliorer la santé » et « renforcer les défenses immunitaires ».

De façon ponctuelle, les patients disent les utiliser en « complément de la médecine conventionnelle », comme « traitement de fond de certaines pathologies » et pour « aider à améliorer nos petits soucis comme la perte de poids ».

Sur la totalité de l'échantillon, seulement six personnes ne savent pas à quoi ils servent.

Avez-vous déjà pris des probiotiques ?

Si oui, dans quel cas ?

Sur les 71 personnes qui ont déjà pris un probiotique, on en retrouve 66 qui nous expliquent dans quel cas.

Près d'un tiers nous indique qu'ils ont pris un probiotique lors de la prise d'un antibiotique pour prévenir les effets indésirables (diarrhée, perturbation de la flore intestinale).

Un autre tiers s'en sert pour les désagréments intestinaux, où sont cités la diarrhée, la constipation, la colopathie, les ballonnements, l'hyperperméabilité intestinale. A deux reprises, la marque et le produit précis utilisé a été cité : « Lactibiane » de Pileje et « Eryphilus confort » de Nutergia.

Dans une moindre mesure, les probiotiques sont utilisés lors de problèmes gynécologiques, lors d'un rééquilibrage alimentaire ou régime, pour renforcer l'organisme avant l'hiver, lors d'une fatigue intense, en prévention lors d'un voyage. La notion de « yaourts » est également citée deux fois.

Réponses recueillies aux questions semi-ouvertes

A quoi assimilez-vous les probiotiques ?

- **Médicament thérapeutique**
- **Complément alimentaire**
- **Médecine alternative (comme la phytothérapie, l'homéopathie)**
- **Autre : ...**

Les réponses obtenues pour cette question semi-ouverte sont les suivantes :

- médicament thérapeutique : **28 %**
- complément alimentaire : **32 %**
- médecine alternative : **39 %**

On constate que les probiotiques sont considérés comme médecine alternative pour la plupart (39 % soit 45 personnes), à la même échelle que la phytothérapie et l'homéopathie.

Ensuite, pour 32 %, les probiotiques sont assimilés à des compléments alimentaires. Néanmoins, on retrouve quand même 28 %, soit 32 patients, qui considèrent les probiotiques comme un médicament thérapeutique.

Le 1 % restant, qui ne représente que deux patients, a soit coché la case « Autre » sans justifier, soit répondu « Je ne connais pas ». Parmi les neuf personnes qui ne connaissaient pas les probiotiques au début du questionnaire, sept ont malgré tout répondu à cette question.

Seriez-vous prêt à utiliser des probiotiques pour vous soigner, en alternative aux médicaments de « confort » ?

Si oui, pour quels types de désagréments ?

La totalité des personnes ayant répondu « oui » à l'utilisation des probiotiques en alternative aux médicaments de « confort » ont répondu à la question qui suivait.

Les réponses à la question « pour quels types de désagréments » pouvaient être multiples, les résultats obtenus sont les suivants :

- Ballonnements : **69 %**
- Diarrhée : **56 %**
- Constipation : **48 %**
- Transit perturbé : **73 %**
- Accompagnement d'un traitement antibiotique : **71 %**
- Cure avant de partir en voyage : **29 %**
- Maladie chronique : **35 %**
- Autres :
 - o Douleurs abdominales : **1 %**
 - o Problème de reflux : **1 %**
 - o Troubles gynécologiques : **1 %**

Les réponses prépondérantes restent autour de la sphère digestive.

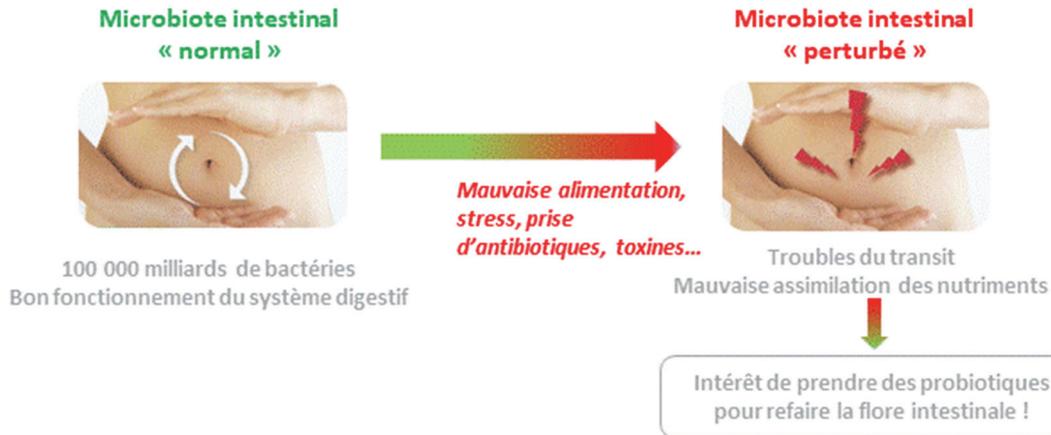
Synthèse

L'analyse des réponses des patients a permis de constater que les probiotiques sont connus de la part des patients principalement pour reconstituer la flore intestinale, pour soulager les problèmes digestifs et en association au traitement antibiotique. On a pu également observer que les probiotiques sont véritablement pris au sérieux puisque presque un tiers de la population ciblée les considère comme des médicaments thérapeutiques et 87% des répondants sont prêts à les utiliser en alternative aux traitements de confort. Connus à travers la pharmacie, la presse ou encore le bouche à oreille, les patients croient véritablement en l'efficacité de ces probiotiques. La conception d'une fiche récapitulative sur les probiotiques semble intéresser la quasi-totalité du panel interrogé.

LES PROBIOTIQUES : A QUOI CA SERT ?

Quelques rappels...

Il existe différents microbiotes, le plus important est le **microbiote intestinal**. Il est composé de 100 000 milliards de bactéries !
Les **probiotiques** sont des bactéries ou levures présentes naturellement dans notre organisme.



Foire aux questions...

Faut-il les prendre à jeun ?

L'idéal est de les prendre à distance d'un repas (environ 30 min).
Pendant un traitement antibiotique, on attendra 2h entre la prise de l'antibiotique et la prise du probiotique.

Pendant combien de temps ?

La durée d'une cure de probiotiques dépend du symptôme traité et de l'état de la muqueuse intestinale. En général, il faut une cure de **30 jours minimum** à renouveler 10 jours par mois.

Doit-on les prendre systématiquement avec un traitement antibiotique ?

Absolument ! Le **microbiote intestinal** est altéré 24h après la prise du premier comprimé et jusqu'à **6 semaines** après l'arrêt d'un traitement antibiotique.
Les probiotiques sont indispensables !

Existe-il des effets indésirables ?

Ils sont très rares ! Les effets indésirables recensés sont intervenus chez des patients présentant un terrain particulier.
Toujours demander conseil à son pharmacien ou son médecin.



Pour toute autre question, n'hésitez pas à demander conseil à votre pharmacien

Johanna POU, Thèse « Les probiotiques : leurs mécanismes d'action et leur place dans l'arsenal thérapeutique du conseil officinal associé dans les troubles digestifs »

Figure 14 : Fiche récapitulative destinée aux patients

CONCLUSION

Les pathologies digestives constituent une part importante dans la demande de conseils au comptoir. Le pharmacien d'officine dispose de nombreux et différents produits pour répondre à cette demande : de la phytothérapie, de l'homéopathie et des médicaments conseils plus classiques.

Depuis quelques années sont apparus les probiotiques. L'essor du marché, au niveau officinal, nous a amené à nous demander si ceci était une nouvelle « tendance » qui ne resterait pas ou si le bénéfice apporté par ces probiotiques était bien réel et démontré. Pour ceci, ce travail a débuté par une analyse du microbiote intestinal. Tout d'abord dans son état « normal » : on parle d'eubiose, puis dans des états pathologiques : on parle alors de dysbiose.

Actuellement, les patients ne veulent plus uniquement un traitement, ils veulent aussi comprendre à la fois leur pathologie et à la fois comment le traitement conseillé va agir. Ils souhaitent être actifs au niveau de leur santé et sont de plus en plus à la recherche de produits naturels. Aussi, le fait que les probiotiques soient constitués de microorganismes présents naturellement dans leur corps est déjà un élément rassurant.

Suite à ces réflexions, ce travail a sélectionné les pathologies touchant le système digestif parmi les plus fréquentes au comptoir et y a démontré l'influence du microbiote. L'apport en compléments alimentaires à base de probiotiques, fortement dosés, permet d'atténuer les symptômes et désagréments de ces pathologies bien que ces effets bénéfiques ne soient pas systématiques.

Les équipes officinales ainsi que les patients sont avides de conseils quant à la bonne utilisation des probiotiques. En particulier, le professionnel a besoin de savoir utiliser la bonne souche pour la bonne pathologie. La réalisation de fiches adaptées semble donc nécessaire.

Le microbiote intestinal, considéré comme le « deuxième cerveau », est le plus important mais il en existe d'autres tels que l'urogénital, le cutané, l'ORL... Il apparaît donc important de continuer dans cette même voie de recherche. L'élaboration d'une « cartographie » des souches de ces microbiotes serait utile afin de connaître les souches nécessaires aux traitements dans les pathologies qui affectent ces systèmes. Tout ceci dans le but d'élargir la recherche du conseil ciblé du pharmacien d'officine et de son équipe.

Bibliographie

1. Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: The First Pediatric Infectious Diseases Physician? *Clinical Infectious Diseases*. 15 oct 2007;45(8):1025-9.
2. Chung K-T, Bryant MP. Robert E. Hungate: Pioneer of Anaerobic Microbial Ecology. *Anaerobe*. août 1997;3(4):213-7.
3. Hungate RE. Chapter IV A Roll Tube Method for Cultivation of Strict Anaerobes. In: *Methods in Microbiology* [Internet]. Elsevier; 1969. p. 117-32. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0580951708705038>
4. Suau A, Gibson GR, Collins MD, Dore J. Direct Analysis of Genes Encoding 16S rRNA from Complex Communities Reveals Many Novel Molecular Species within the Human Gut. *APPL ENVIRON MICROBIOL*. 1999;65:9.
5. Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*. John Libbey Eurotext. 2017. 338 p.
6. Schloss PD, Handelsman J. Introducing DOTUR, a Computer Program for Defining Operational Taxonomic Units and Estimating Species Richness. *Appl Environ Microbiol*. mars 2005;71(3):1501-6.
7. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. *Science*. 2 juin 2006;312(5778):1355-9.
8. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*. 22 janv 2009;457(7228):480-4.
9. MetaHIT Consortium, Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. mars 2010;464(7285):59-65.
10. MetaHIT Consortium, Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*. août 2014;32(8):834-41.
11. Lee PY, Chin S-F, Neoh H, Jamal R. Metaproteomic analysis of human gut microbiota: where are we heading? *Journal of Biomedical Science* [Internet]. déc 2017;24(1). Disponible sur: <http://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-017-0342-z>
12. Juste C, Kreil DP, Beauvallet C, Guillot A, Vaca S, Carapito C, et al. Bacterial protein signals are associated with Crohn's disease. *Gut*. oct 2014;63(10):1566-77.
13. Lagier J-C, Armougom F, Million M, Hugon P, Pagnier I, Robert C, et al. Microbial culturomics: paradigm shift in the human gut microbiome study. *Clinical Microbiology and Infection*. déc 2012;18(12):1185-93.
14. Turnbaugh PJ, Gordon JI. An Invitation to the Marriage of Metagenomics and Metabolomics. *Cell*. sept 2008;134(5):708-13.

15. Coudeyras S, Forestier C. Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine. *Canadian Journal of Microbiology*. août 2010;56(8):611-50.
16. Tap J, Mondot S, Levenez F, Pelletier E, Caron C, Furet J-P, et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environmental Microbiology*. 2009;11(10):2574-84.
17. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. In: Dobrindt U, Hacker JH, Svanborg C, éditeurs. *Between Pathogenicity and Commensalism* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 323-46. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/82_2011_189
18. Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of Bacterial Groups within Human Fecal Flora by Oligonucleotide Probe Hybridization. *Appl Environ Microbiol*. mai 2000;66(5):2263-6.
19. Rigottier-Gois L, Bourhis A-G, Gramet G, Rochet V, Doré J. Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiology Ecology*. mars 2003;43(2):237-45.
20. Lay C, Rigottier-Gois L, Holmstrøm K, Rajilic M, Vaughan EE, de Vos WM, et al. Colonic Microbiota Signatures across Five Northern European Countries. *Appl Environ Microbiol*. juill 2005;71(7):4153-5.
21. Dridi B, Henry M, El Khéchine A, Raoult D, Drancourt M. High Prevalence of *Methanobrevibacter smithii* and *Methanosphaera stadtmanae* Detected in the Human Gut Using an Improved DNA Detection Protocol. *PLoS One* [Internet]. 17 sept 2009;4(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2738942/>
22. Hoffmann C, Dollive S, Grunberg S, Chen J, Li H, Wu GD, et al. Archaea and Fungi of the Human Gut Microbiome: Correlations with Diet and Bacterial Residents. *PLoS One* [Internet]. 17 juin 2013;8(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3684604/>
23. Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JM, Nulton J, Salamon P, et al. Metagenomic Analyses of an Uncultured Viral Community from Human Feces. *J Bacteriol*. oct 2003;185(20):6220-3.
24. Stewart JA. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *Journal of Medical Microbiology*. 1 déc 2005;54(12):1239-42.
25. Adlerberth I, Carlsson B, Man PD, Jalil F, Khan SR, Larsson P, et al. Intestinal Colonization with Enterobacteriaceae in Pakistani and Swedish Hospital-Delivered Infants. *Acta Paediatrica*. 1991;80(6-7):602-10.
26. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. mai 2007;31(5):533-42.

27. Biasucci G, Rubini M, Riboni S, Morelli L, Bessi E, Retetangos C. Mode of delivery affects the bacterial community in the newborn gut. *Early Human Development*. 1 juill 2010;86(1, Supplement):13-5.
28. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 29 juin 2010;107(26):11971-5.
29. Grönlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. janv 1999;28(1):19-25.
30. Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS, et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 19 mars 2013;185(5):385-94.
31. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-Function Relationships of Human Milk Oligosaccharides. *Adv Nutr*. 4 mai 2012;3(3):383S-391S.
32. Langhendries J, Paquay T, Hannon M, Darimont J. Acquisition de la flore intestinale néonatale: rôle sur la morbidité et perspectives thérapeutiques. *Archives de Pédiatrie*. juin 1998;5(6):644-53.
33. Pannaraj PS, Li F, Cerini C, Bender JM, Yang S, Rollie A, et al. Association Between Breast Milk Bacterial Communities and Establishment and Development of the Infant Gut Microbiome. *JAMA Pediatr*. 1 juill 2017;171(7):647-54.
34. Stark PL, Lee A. The microbial ecology of the large bowel of breast-fed and formula-fed infants during the first year of life. *J. Med Microbiol*. 1982. 189-203 p.
35. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. janv 2016;101(1):233-42.
36. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. janv 2016;27:27-31.
37. MetaHIT consortium, Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. août 2013;500(7464):541-6.
38. ANR MicroObes consortium, ANR MicroObes consortium members, Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. août 2013;500(7464):585-8.
39. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 7 oct 2011;334(6052):105-8.

40. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr* [Internet]. 17 avr 2019;6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478664/>
41. Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y. Fecal Microbial Diversity in a Strict Vegetarian as Determined by Molecular Analysis and Cultivation. *Microbiology and Immunology*. déc 2002;46(12):819-31.
42. De Palma G, Nadal I, Collado MC, Sanz Y. Effects of a gluten-free diet on gut microbiota and immune function in healthy adult human subjects. *British Journal of Nutrition*. oct 2009;102(08):1154.
43. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2 août 2005;102(31):11070-5.
44. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *The Lancet*. mai 2003;361(9368):1496-501.
45. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 15 mars 2011;108(Suppl 1):4554-61.
46. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *The ISME Journal*. mai 2007;1(1):56-66.
47. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-Associated Diarrhea Accompanied by Large-Scale Alterations in the Composition of the Fecal Microbiota. *J Clin Microbiol*. mars 2004;42(3):1203-6.
48. Sommer F, Anderson JM, Bharti R, Raes J, Rosenstiel P. The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease. *Nature Reviews Microbiology*. 19 juin 2017;15(10):630-8.
49. Thaïss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom Control of Microbiota Diurnal Oscillations Promotes Metabolic Homeostasis. *Cell*. oct 2014;159(3):514-29.
50. Gordon H, Bruckner-Kardoss E, Wagner S, Wostmann B. Characteristics of the germfree rat. *Acta Anatomica*. 1966;367-89.
51. Tomas J, Reygnier J, Mayeur C, Ducroc R, Bouet S, Bridonneau C, et al. Early colonizing *Esche richia coli* elicits remodeling of rat colonic epithelium shifting toward a new homeostatic state. *ISME J*. janv 2015;9(1):46-58.
52. Marcobal A, Southwick AM, Earle KA, Sonnenburg JL. A refined palate: Bacterial consumption of host glycans in the gut. *Glycobiology*. 1 sept 2013;23(9):1038-46.

53. Heazlewood CK, Cook MC, Eri R, Price GR, Tauro SB, Taupin D, et al. Aberrant Mucin Assembly in Mice Causes Endoplasmic Reticulum Stress and Spontaneous Inflammation Resembling Ulcerative Colitis. *PLoS Medicine*. 2008;5(3):21.
54. Srikanth CV, McCormick BA. Interactions of the Intestinal Epithelium with the Pathogen and the Indigenous Microbiota: A Three-Way Crosstalk. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [Internet]. 2008;2008. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2648619/>
55. Gerding D, Meyer T, Lee C. Administration of spores of nontoxigenic of *Clostridium difficile* strain M3 for prevention of recurrent *C. difficile* infection. *JAMA*. 2015;
56. Zheng J, Gänzle MG, Lin XB, Ruan L, Sun M. Diversity and dynamics of bacteriocins from human microbiome: Bacteriocins of human microbiome. *Environ Microbiol*. juin 2015;17(6):2133-43.
57. Buffie CG, Bucci V, Stein RR, McKenney PT, Ling L, Gobourne A, et al. Precision microbiome restoration of bile acid-mediated resistance to *Clostridium difficile*. *Nature*. 8 janv 2015;517(7533):205-8.
58. Ulluwishewa D, Anderson RC, McNabb WC, Moughan PJ, Wells JM, Roy NC. Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components. *The Journal of Nutrition*. 1 mai 2011;141(5):769-76.
59. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. sept 2010;34:S16-22.
60. Willemsen LEM, Koetsier MA, van Deventer SJH, van Tol EAF. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*. oct 2003;52(10):1442-7.
61. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-Chain Fatty Acids Activate GPR41 and GPR43 on Intestinal Epithelial Cells to Promote Inflammatory Responses in Mice. *Gastroenterology*. août 2013;145(2):396-406.e10.
62. Vinolo MAR, Rodrigues HG, Hatanaka E, Sato FT, Sampaio SC, Curi R. Suppressive effect of short-chain fatty acids on production of proinflammatory mediators by neutrophils. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. sept 2011;22(9):849-55.
63. Macfarlane GT, Cummings JH. The colonic flora, fermentation and large bowel digestive function. In: *The large intestine: physiology, pathophysiology and disease*. 1991.
64. Robert C, Bernalier-Donadille A. The cellulolytic microflora of the human colon: evidence of microcrystalline cellulose-degrading bacteria in methane-excreting subjects. *FEMS Microbiology Ecology*. oct 2003;46(1):81-9.
65. Chassard C, Goumy V, Leclerc M, Del'homme C, Bernalier-Donadille A. Characterization of the xylan-degrading microbial community from human faeces: Xylanolytic microbiota from human faeces. *FEMS Microbiology Ecology*. juill 2007;61(1):121-31.
66. Flint H, Scott K, Louis P, Duncan S. The role of the gut microbiota in nutrition and health. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2012;9.

67. David YB, Dassa B, Borovok I, Lamed R, Koropatkin NM, Martens EC, et al. Ruminococcal cellulosome systems from rumen to human. *Environmental Microbiology*. 2015;17(9):3407-26.
68. Jaeger K-E, Ransac S, Dijkstra BW, Colson C, Heuvel M, Misset O. Bacterial lipases. *FEMS Microbiology Reviews*. sept 1994;15(1):29-63.
69. Baron S, Hylemon P. Biotransformation of bile acids, cholesterol and steroid hormones. In: *Gastrointestinal microbiology, gastrointestinal ecosystems and fermentations*. 1997.
70. Gillor O, Etzion A, Riley MA. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. déc 2008;81(4):591-606.
71. Liévin-Le Moal V, Servin AL. The Front Line of Enteric Host Defense against Unwelcome Intrusion of Harmful Microorganisms: Mucins, Antimicrobial Peptides, and Microbiota. *Clin Microbiol Rev*. avr 2006;19(2):315-37.
72. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota — masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. avr 2013;11(4):227-38.
73. Macpherson A, Harris N. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4:478-85.
74. Salim SY, Söderholm JD. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases: *Inflammatory Bowel Diseases*. janv 2011;17(1):362-81.
75. Tremel H, Kienle B, Weilemann L, Stehle P, Furst P. Glutamine Dipeptide-Supplemented Parenteral Nutrition Maintains Intestinal Function in the Critically Ill. *Gastroenterology*. 1994;
76. Hulst RRWJ van der, Meyenfeldt MF von, Deutz NEP, Soeters PB, Brummer RJM, Kreel BK von, et al. Glutamine and the preservation of gut integrity. *The Lancet*. 29 mai 1993;341(8857):1363-5.
77. Li N, Lewis P, Samuelson D, Liboni K, Neu J. Glutamine regulates Caco-2 cell tight junction proteins. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. sept 2004;287(3):G726-33.
78. Finamore A, Massimi M, Conti Devirgiliis L, Mengheri E. Zinc Deficiency Induces Membrane Barrier Damage and Increases Neutrophil Transmigration in Caco-2 Cells. *J Nutr*. 1 sept 2008;138(9):1664-70.
79. Watson JL, Ansari S, Cameron H, Wang A, Akhtar M, McKay DM. Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin gallate blocks epithelial barrier dysfunction provoked by IFN- γ but not by IL-4. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 nov 2004;287(5):G954-61.
80. Suzuki T, Hara H. Quercetin Enhances Intestinal Barrier Function through the Assembly of Zonula Occludens-2, Occludin, and Claudin-1 and the Expression of Claudin-4 in Caco-2 Cells. *The Journal of Nutrition*. 1 mai 2009;139(5):965-74.

81. Osanai M, Nishikiori N, Murata M, Chiba H, Hansen T, Sawada N. Cellular retinoic acid bioavailability determines epithelial integrity : Role of retinoic acid receptor alpha agonists in colitis. *Mol Pharmacol.* 2007;
82. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA, McCullough FSW, Das BS, Lunn PG. Innate Immunity, Gut Integrity, and Vitamin A in Gambian and Indian Infants. *J INFECT DIS.* sept 2000;182(s1):S23-8.
83. Wang H-B, Wang P-Y, Wang X, Wan Y-L, Liu Y-C. Butyrate Enhances Intestinal Epithelial Barrier Function via Up-Regulation of Tight Junction Protein Claudin-1 Transcription. *Dig Dis Sci.* déc 2012;57(12):3126-35.
84. Peng L, Li Z-R, Green RS, Holzman IR, Lin J. Butyrate Enhances the Intestinal Barrier by Facilitating Tight Junction Assembly via Activation of AMP-Activated Protein Kinase in Caco-2 Cell Monolayers. *J Nutr.* sept 2009;139(9):1619-25.
85. Nébot-Vivinus M, Harkat C, Bziouche H, Cartier C, Plichon-Dainese R, Moussa L, et al. Multispecies probiotic protects gut barrier function in experimental models. *World J Gastroenterol.* 14 juin 2014;20(22):6832-43.
86. Holowacz S, Guigné C, Chêne G. Probiotic supplementation reduced obesity, insulin resistance and gene expression modulating inflammation in gut and adipose tissue of mice fed a high-fat diet. *Pharmanutrition.* 2015;
87. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J. Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Journal of Pediatrics.* 2001;138:361-5.
88. Rosenfeldt V, Michaelsen K, Jakobsen M, Larsen C, Moller P. Effect of probiotic Lactobacillus strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2002;21:417-9.
89. Siitonen S, Vapaatalo H, Salminen S, Gordin A, Saxelin M, Wikberg R, et al. Effect of Lactobacillus GG Yoghurt in Prevention of Antibiotic Associated Diarrhoea. *Annals of Medicine.* 1 janv 1990;22(1):57-9.
90. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the Treatment and Prevention of Acute Infectious Diarrhea in Infants and Children: A Systematic Review of Published Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials: *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* oct 2001;33:S17-25.
91. Sindhu KNC, Sowmyanarayanan TV, Paul A, Babji S, Ajjampur SSR, Priyadarshini S, et al. Immune Response and Intestinal Permeability in Children With Acute Gastroenteritis Treated With Lactobacillus rhamnosus GG: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 15 avr 2014;58(8):1107-15.
92. Dinleyici E, Kara A, Ozen M, Vandenplas Y. Saccharomyces boulardii CNCM I-745 in different clinical conditions. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;
93. Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintoni J, Gurevich R, Romero G, et al. Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatrica.* 2007;96(4):538-41.

94. De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the Dominant Human Fecal Microbiota upon Short-Course Antibiotic Challenge. *Journal of Clinical Microbiology*. 1 nov 2005;43(11):5588-92.
95. Mangin I, Suau A, Gotteland M, Brunser O, Pochart P. Amoxicillin treatment modifies the composition of Bifidobacterium species in infant intestinal microbiota. *Anaerobe*. août 2010;16(4):433-8.
96. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015;42(7):793-801.
97. Szajewska H, Mrukowicz J. Meta-analysis: non-pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2005;22(5):365-72.
98. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 28 mai 2013;7(2):e56-67.
99. Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Médecine et Maladies Infectieuses*. nov 2017;47(7):477-83.
100. Plummer S, Weaver MA, Harris JC, Dee P, Hunter J. *INTERNATIONAL MICROBIOLOGY* (2004) 7:59–62. 2004;7:4.
101. Khalif IL, Quigley EMM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Digestive and Liver Disease*. 1 nov 2005;37(11):838-49.
102. Husebye E, Hellström PM, Sundler F, Chen J, Midtvedt T. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 mars 2001;280(3):G368-80.
103. The Effect of *Lactobacillus reuteri* Supplementation in Adults with Chronic Functional Constipation: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Gastrointest Liver Dis [Internet]*. 1 déc 2014;23(4). Disponible sur: <http://www.jgld.ro/2014/4/9.html>
104. Del Piano M, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballare M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2010;
105. Mazlyn MM, Nagarajah LH-L, Fatimah A, Norimah AK, Goh K-L. Effects of a probiotic fermented milk on functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled study: Probiotics for functional constipation. *J Gastroenterol Hepatol*. juill 2013;28(7):1141-7.
106. Riezzo G, Orlando A, D'Attoma B, Guerra V, Valerio F, Lavermicocca P, et al. Randomised clinical trial: efficacy of *Lactobacillus paracasei*-enriched artichokes in the treatment of patients with functional constipation - a double-blind, controlled, crossover study. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2012;35(4):441-50.

107. Bu L-N, Chang M-H, Ni Y-H, Chen H-L, Cheng C-C. Lactobacillus casei rhamnosus Lcr35 in children with chronic constipation. *Pediatr Int.* août 2007;49(4):485-90.
108. Li T, Lu X, Yang X. Stachyose-Enriched α -Galacto-oligosaccharides Regulate Gut Microbiota and Relieve Constipation in Mice. *J Agric Food Chem.* 4 déc 2013;61(48):11825-31.
109. Miki K, Moore D. The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *The Journal of Pediatrics.* 1998;750-4.
110. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 21 août 2007;104(34): 13780-5.
111. Manichanh C. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut.* 1 févr 2006;55(2):205-11.
112. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermudez-Humaran LG, Gratadoux J-J, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 28 oct 2008;105(43):16731-6.
113. Quévrain E, Maubert MA, Michon C, Chain F, Marquant R, Tailhades J, et al. Identification of an anti-inflammatory protein from Faecalibacterium prausnitzii, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut.* mars 2016;65(3):415-25.
114. Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud J-C, Bouhnik Y, et al. Alterations in the Intestinal Microbiome (Dysbiosis) as a Predictor of Relapse After Infliximab Withdrawal in Crohn's Disease: *Inflammatory Bowel Diseases.* avr 2014;1.
115. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology.* août 2004;127(2):412-21.
116. Barnich N, Darfeuille-Michaud A. Adherent-invasive Escherichia coli and Crohn's disease. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2007;23:16-20.
117. Bourreille A, Cadiot G, Le Dreau G, Laharie D, Beaugerie L, Dupas J, et al. Saccharomyces boulardii Does Not Prevent Relapse of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* août 2013;11(8):982-7.
118. Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, et al. Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut.* juin 2006;55(6):842-7.
119. Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, et al. A Meta-Analysis on the Efficacy of Probiotics for Maintenance of Remission and Prevention of Clinical and Endoscopic Relapse in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* sept 2008;53(9):2524-31.
120. Lindsay JO. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1 mars 2006;55(3):348-55.

121. Gecse K, Roka R, Sera T. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion*. 2012;85:40-6.
122. Varela E, Manichanh C, Gallart M, Torrejón A, Borrueal N, Casellas F, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2013;38(2):151-61.
123. Tursi A, Brandimarte G, Papa A, Giglio A, Elisei W, Giorgetti GM, et al. Treatment of Relapsing Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis With the Probiotic VSL#3 as Adjunctive to a Standard Pharmaceutical Treatment: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study: *American Journal of Gastroenterology*. oct 2010;105(10):2218-27.
124. Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, et al. The Probiotic Preparation, VSL#3 Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderately Active Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. nov 2009;7(11):1202-1209.e1.
125. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano R, Staiano A. Effect of a Probiotic Preparation (VSL# 3) on Induction and Maintenance of Remission in Children With Ulcerative Colitis. *The American journal of gastroenterology*. 1 févr 2009;104:437-43.
126. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 1997;11(5):853-8.
127. Rembacken B, Snelling A, Hawkey P, Chalmers D, Axon A. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *The Lancet*. 21 août 1999;354(9179):635-9.
128. Kruis W. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 1 nov 2004;53(11): 1617-23.
129. Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2004;20(10):1133-41.
130. Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. juin 2006;23(11):1567-74.
131. Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G, et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis: Randomised clinical trial: rectal *Lactobacillus reuteri* in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. févr 2012;35(3):327-34.
132. Sang L-X. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. *WJG*. 2010;16(15):1908.
133. Casellas F, Borrueal N, Torrejón A, Varela E, Antolin M, Guarner F, et al. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated

- and associated with lowered faecal calprotectin: Inulin supplementation in acute ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 16 févr 2007;25(9): 1061-7.
134. Bertiaux-Vandaele N, Youmba S, Belmonte L. The expression and the cellular distribution of the tight junction proteins are altered in irritable bowel syndrome patients with differences according to the disease subtype. *American Journal of Gastroenterology*. 2011;106(12):2165-73.
 135. Bertrand J, Ghouzali I, Guerin C. Glutamine restores tight junction protein Claudin-1 expression in colonic mucosa of patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2016;40:1170-6.
 136. Miquel S, Martín R, Lashermes A, Gillet M, Meleine M, Gelot A, et al. Anti-nociceptive effect of *Faecalibacterium prausnitzii* in non-inflammatory IBS-like models. *Sci Rep*. mai 2016;6(1):19399.
 137. Lee KN, Lee OY. Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 21 juill 2014;20(27):8886-97.
 138. Balsari A, Ceccarelli A, Dubini F, Fesce E, Poli G. The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica*. 1982;
 139. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. févr 2008;32(2): 147-52.
 140. Yuan F, Ni H, Asche CV, Kim M, Walayat S, Ren J. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 3 juill 2017;33(7):1191-7.
 141. Nobaek S, Johansson M, Molin G, Ahrne S, Jeppsson B. Alteration of intestinal microflora is associated with reduction in abdominal bloating and pain in patients with irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95:1231-8.
 142. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2001;13:1143-7.
 143. Johansson M-L, Nobaek S, Berggren A, Nyman M, Björck I, Ahrné S, et al. Survival of *Lactobacillus plantarum* DSM 9843 (299v), and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink with fermented oats. *International Journal of Food Microbiology*. juin 1998;42(1-2):29-38.
 144. Xiao S, Zhang D, Jiang S, Liu H, Wang G, Xu G, et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther*. 2003;
 145. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nature medicine*. 1 févr 2007;13:35-7.

146. Silk DBA, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. mars 2009;29(5):508-18.
147. Joly F, Mayeur C, Bruneau A, Noordine M-L, Meylheuc T, Langella P, et al. Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome. *Biochimie*. juill 2010;92(7):753-61.
148. Davidovics ZH, Carter BA, Luna RA, Hollister EB, Shulman RJ, Versalovic J. The Fecal Microbiome in Pediatric Patients With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. nov 2016;40(8):1106-13.
149. Engstrand Lilja H, Wefer H, Nyström N, Finkel Y, Engstrand L. Intestinal dysbiosis in children with short bowel syndrome is associated with impaired outcome. *Microbiome* [Internet]. 4 mai 2015;3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418071/>
150. A. Zaouche CL P de Lagausie, M Peuchmaur, J Macry, F Fitoussi, P Bernasconi, E Bingen, JP Cezard. Effects of Oral *Saccharomyces boulardii* on Bacterial Overgrowth, Translocation, and Intestinal Adaptation after Small-Bowel Resection in Rats. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 janv 2000;35(2):160-5.
151. Sentongo T, Cohran V, Korff S, Iyer K, Zheng X. Intestinal permeability and effects of *Lactobacillus rhamnosus* therapy in children with short bowel syndrome. *J Pediatric Gastroenterology Nutr*. 2008;
152. Sadoun-Journo E, Gaillard J, Blehaut H, Goulet O, Bernasconi P, Ricour C. Grêle court dysfonctionnel compliqué de pullulation bactérienne chez l'enfant: effet de *Saccharomyces boulardii*. *Gastroenterology Clin Biol*. 1994;
153. Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease. *Journal of Clinical Pathology*. 1 mars 2009;62(3):264-9.
154. Di Cagno R, De Angelis M, De Pasquale I, Ndagijimana M, Vernocchi P, Ricciuti P, et al. Duodenal and faecal microbiota of celiac children: molecular, phenotype and metabolome characterization. *BMC Microbiol*. 4 oct 2011;11:219.
155. Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, Litwin O, Meisel M, Jabri B, et al. Intestinal Microbiota Modulates Gluten-Induced Immunopathology in Humanized Mice. *Am J Pathol*. nov 2015;185(11):2969-82.
156. Cinova J, De Palma G, Stepankova R, Kofronova O, Kverka M, Sanz Y, et al. Role of Intestinal Bacteria in Gliadin-Induced Changes in Intestinal Mucosa: Study in Germ-Free Rats. *PLoS One* [Internet]. 13 janv 2011;6(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3020961/>
157. Orlando A, Linsalata M, Notarnicola M, Tutino V, Russo F. *Lactobacillus GG* restoration of the gliadin induced epithelial barrier disruption: the role of cellular polyamines. *BMC Microbiol*. 31 janv 2014;14:19.

158. Papista C, Gerakopoulos V, Kourelis A, Sounidaki M, Kontana A, Berthelot L, et al. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Lab Invest. avr* 2012;92(4):625-35.
159. D'Arienzo R, Stefanile R, Maurano F, Mazzarella G, Ricca E, Troncone R, et al. Immunomodulatory Effects of *Lactobacillus casei* Administration in a Mouse Model of Gliadin-Sensitive Enteropathy: *L. casei* Modulates Gliadin-Sensitive Enteropathy. *Scandinavian Journal of Immunology*. oct 2011;74(4):335-41.
160. Lindfors K, Blomqvist T, Juuti-Uusitalo K, Stenman S, Venäläinen J, Mäki M, et al. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture. *Clinical & Experimental Immunology*. 2008;152(3):552-8.
161. Klemenak M, Dolinšek J, Langerholc T, Di Gioia D, Mičetić-Turk D. Administration of *Bifidobacterium breve* decreases the production of TNF- α in children with celiac disease. 2015;60:3386-92.
162. Medina M, De Palma G, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. *Bifidobacterium* strains suppress in vitro the pro-inflammatory milieu triggered by the large intestinal microbiota of coeliac patients. *J Inflamm (Lond)*. 3 nov 2008;5:19.
163. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. oct 2003;17(5):725-40.
164. Liong M-T. Safety of probiotics: translocation and infection: *Nutrition Reviews*©, Vol. 66, No. 4. *Nutrition Reviews*. 26 mars 2008;66(4):192-202.
165. Marteau P, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier E, Trivin F, Rambaud JC. Metabolism of Bile Salts by Alimentary Bacteria During Transit in the Human Small Intestine. *Microbial Ecology in Health and Disease*. janv 1995;8(4):151-7.
166. Connolly E, Abrahamsson T, Björkstén B. Safety of D(-)-lactic acid producing bacteria in the human infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;
167. Sartor RB, Bond TM, Schwab JH. Systemic uptake and intestinal inflammatory effects of luminal bacterial cell wall polymers in rats with acute colonic injury. *Infect Immun*. août 1988;56(8):2101-8.
168. Butel. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect*. 2014.

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Ghjuramentu di Galien

Ghjurgu, incù a presenza di i mo maestri di a Facultà, di i cunsiglieri di l'Ordine di i farmacisti è di i mo cundiscepuli :

- ❖ D'onorà quelli chì m'anu instruitu ind'è i precetti di a mo arte è di testimugnà li a mo ricunniscenza, rimanente fida à u so insegnamentu.*
- ❖ Di esercità, ind'è l'interessu di a salute publica, a mo professione incù cuscenza è di rispettà non sulamente a legislazione in vigore, ma dinù e regule di l'onore, di a prubità è di u disinteressu.*
- ❖ D'un mai scurdà a mo rispunsabilità è i mo duveri versu u malatu è a so dignità umana, di rispettà u secretu prufeziunale.*
- ❖ Mai, un cunseteraghju à utilizà e mo cunniscenze è u mo statu pè currompe l'usi è favurisce atti criminali.*

Chì l'omi m'accordessinu a so stima s'èiu sò fida à e mo prumesse.

Ch'èiu fussi cuperta d'opprobriu, disprezzata di i mo cunfratelli, s'èiu ci mancu.

