



HAL
open science

Implication du microbiote dans la physiopathologie de pathologies fréquentes et place des ingrédients et aliments prébiotiques et probiotiques

Julie Perrot

► **To cite this version:**

Julie Perrot. Implication du microbiote dans la physiopathologie de pathologies fréquentes et place des ingrédients et aliments prébiotiques et probiotiques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03454177

HAL Id: dumas-03454177

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03454177v1>

Submitted on 29 Nov 2021

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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année : 2021

Thèse n°129

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par PERROT Julie

Né(e) le 9 Janvier 1996 à St Michel

Le 4 Novembre 2021

**Implication du microbiote dans la physiopathologie
de pathologies fréquentes et place des ingrédients
et aliments prébiotiques et probiotiques**

Sous la direction de : Mme Catherine Dumartin

Membres du jury :

I. Berque-Bestel

Professeur des Universités

Présidente

C. Dumartin

Maître de conférences - Praticien hospitalier

Directrice

N. Daude

Docteur en Pharmacie

Examineur

A. Daubigny

Docteur en Pharmacie

Examineur

REMERCIEMENTS

A Madame Berque-Bestel, pour m'avoir fait l'honneur d'être la présidente du jury.

A Madame Dumartin, pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée pour
mener à bien ce travail.

A Antoine Daubigny, pour ton amitié et tes conseils,

A Mme Daube pour avoir accepté de juger cette thèse,

A mes parents et à ma famille, mes plus grands remerciements pour m'avoir encouragé et fait confiance
depuis toujours.

A mes amis, pour votre compréhension.

A Raphaël, pour ton soutien ; je t'en serai éternellement reconnaissante.

SOMMAIRE

ACRONYMES	6
TABLE DES FIGURES	8
TABLE DES TABLEAUX	9
INTRODUCTION	10
I. LE MICROBIOTE, LES PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES	11
1. Microbiote, microbiome	11
1.1 Définition	11
1.2 Etude du microbiome	11
1.3 Composition du microbiote	12
1.4 Localisation des bactéries du microbiote	13
1.5 Développement du microbiote	14
1.6 Evolution du microbiote	14
1.7 Fonctions du microbiote	16
1.7.1 Fonction métabolique	16
1.7.2 Fonction de protection contre les agents pathogènes	17
1.7.3 Communication microbiote - cerveau	17
2. Les probiotiques	20
2.1 Définition	20
2.2 Critères de qualification des souches probiotiques	20
2.3 Historique	21
3. Les prébiotiques	22
3.1 Définition	22
3.2 Fibres	23
3.3 Historique	23
4. Cadres juridiques applicables aux produits contenant des probiotiques et prébiotiques	23
4.1 Les aliments	23
4.1.1 Définition	23
4.1.2 Aliments probiotiques	24
4.1.3 Aliments prébiotiques	24
4.1.4 Allégation	24
4.1.5 Réglementation	26
4.2 Les compléments alimentaires	26
4.2.1 Définition	26
4.2.2 Réglementation	26

4.2.3 Exemple de compléments alimentaires probiotiques	27
4.2.4 Exemple de compléments alimentaires prébiotiques	27
4.3 Les médicaments	28
4.3.1 Définition	28
4.3.2 Mise sur le marché	28
4.3.3 Médicament d'origine microbienne	29
4.3.4 Transplantation de microbiote fécal	29
4.4 Aperçu des statuts juridiques appliqués aux probiotiques dans le monde	30
4.4.1 Etats-Unis	30
4.4.2 Canada	30
4.4.3 Japon	30
5. Etude du marché des probiotiques dans le monde et de la consommation des probiotiques en France	31
5.1 Etude du marché des probiotiques dans le monde	31
5.1.1 Part du marché	31
5.1.2 Acteurs et distribution	32
5.1.3 Produits et ingrédients	32
5.2 Consommation des probiotiques et prébiotiques en France	33
5.2.1 Consommation des probiotiques	33
5.2.2 Le rapport des français aux probiotiques	34
5.2.3 Consommation des prébiotiques	34
II. DES MALADIES IMPLIQUANT LE MICROBIOTE	35
1. Infection à Clostridioides difficile	35
1.1 Définition	35
1.2 Supplémentation en Lactobacilles et Bifidobactéries	36
2. Maladies chroniques à implication nutritionnelle	38
2.1 Hypertension	38
2.1.1 Définition	38
2.1.2 Souches probiotiques et leurs mécanismes d'action	36
2.2 Diabète	40
2.2.1 Définitions	40
2.2.2 Composition microbienne de patients atteints de diabète de type 1 et 2	40
2.2.3 Mécanisme physiopathologiques des Bacteroidetes dans le diabète	41
2.2.4 Supplémentation en Lactobacilles et Bifidobactéries dans le diabète gestationnel	42
2.3 Dyslipidémie	43
2.3.1 Définition	43
2.3.2 Supplémentation en Lactobacilles, Bifidobactéries et oligosaccharides	43

2.4 Obésité	45
2.4.1 Définition	45
2.4.2 Le microbiote dans la physiopathologie de l'obésité	45
2.4.3 Supplémentation en probiotiques	47
2.4.4 Supplémentation en prébiotiques	48
3. Maladies psychiatriques et neurodégénératives	49
3.1 Dépression, anxiété, stress	49
3.1.1 Définition	49
3.1.2 Composition du microbiote chez un patient déprimé	50
3.1.3 Mécanismes d'action des probiotiques dans le stress, l'anxiété et la dépression	50
3.2 Maladie d'Alzheimer	51
3.2.1 Définition	51
3.2.2 Le microbe dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	52
3.3 Maladie de Parkinson	53
3.3.1 Définition	53
3.3.2 Le microbiote dans la physiopathologie de de la maladie de Parkinson	54
III. INGREDIENTS ET ALIMENTS PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES DANS LA MODULATION DU MICROBIOTE ET LEURS INTÉRÊTS PHYSIOPATHOLOGIQUES	55
1. Ingrédients prébiotiques	55
1.1 Fructanes	55
1.2 Galacto-oligosaccharides	56
1.3 Oligosaccharides pectiques	56
1.4 Amidon résistant	56
1.5 Flavanols	57
1.6 Modulation des bactéries du microbiote via les prébiotiques	57
1.7 Impacts biologiques et physiologiques des prébiotiques et mécanismes hypothétiques sous-jacents.	58
1.7.1 Diabète	58
1.7.2 Dyslipidémie	59
1.7.3 Obésité	59
1.7.4 Système nerveux	59
1.7.5 Immunité	59
2. Aliments probiotiques : les aliments fermentés	60
2.1 Définition	60
2.2 Produits de soja fermentés	61
2.2.1 Tempeh	61
2.2.1.1 Effets physiologiques et mécanisme d'action	61

2.2.2 Natto	62
2.2.2.1 Effets physiologiques et mécanisme d'action	62
2.3 Légumes fermentés : kimchi	63
2.3.1 Définition	63
2.3.2 Effet physiologique et mécanismes d'action	63
2.4 Lait fermenté : Le Kéfir	64
2.4.1 Définition	64
2.4.2 Mécanismes d'action	64
2.5 Thé fermenté : Le Kombucha	65
2.5.1 Définition	65
2.5.2 Mécanismes d'action	66
2.6 Mécanismes d'actions des aliments fermentés	66
CONCLUSION	67
BIBLIOGRAPHIE	69

ACRONYMES

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ATC : Anatomique Thérapeutique et Chimique
ATP : Adénosine Triphosphate
BHE : Barrière Hémato Encéphalique
CSP : Code de la Santé Publique
DASS 42 : Depression Anxiety Stress Scales
DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes
ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECR : Essai Clinique Randomisé
EFSA : European Food Safety Authority (Autorité européenne de sécurité des aliments)
FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FDCA : Food Drug and Cosmetic Act
FNFC : Foods with Nutrient Function Claims
FOS : fructo-oligosaccharides
FOSHU : Foods for Specified Health Uses
GAD : Glutamate Décarboxylase
GADA : Ac anti-GAD
GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1
GOS : galactooligosaccharides
GRAS : Generally Recognized As Safe
HDL : High Density Lipoproteins
ICD : Infections à Clostridioides *difficile*
IMC : Indice de Masse Corporelle
INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
IPA : International Probiotics Association
ISAPP : Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
LDL : Low Density Lipoproteins
LPL : Lipoprotéine lipase
LPS : lipopolysaccharides
MAC : Microbiota Accessible Carbohydrates
MetaHIT : Metagenomics of the human intestinal tract
MHLW : Ministry of Health, Labour and Welfare
MLGs : Metagenomic linkage groups
OMS : Organisation mondiale de la santé
POS : Pectic oligosaccharides

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
PYY : Peptide YY
RFO : Raffinose Family Oligosaccharides
SCOBY : Symbiotic Culture Of Bacteria and Yeast
SIAM : Système Immunitaire Associé aux Muqueuses
SNA : Système Nerveux Autonome
SNC : Système Nerveux Central
SNE : Système Nerveux Entérique
TCAC : Taux de Croissance Annuel Composé
TLR2 : Toll Like Receptor 2
TLR5 : Toll Like Receptor 5
UFC : Unité Formant Colonie
VLDL : Very Low Density Lipoprotein

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des bactéries

Figure 2 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon [3]

Figure 3 : Principaux phyla et genres bactériens du microbiote intestinal humain

Figure 4 : Dysbiose causée par l'industrialisation et incompatibilité du microbiote avec son hôte [9]

Figure 5 : Communication bidirectionnelle entre le Système Nerveux Central et le Système Nerveux Entérique

Figure 6 : Axe intestin-microbiote-cerveau [12]

Figure 7 : Représentation schématique des principaux mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement de l'hypertension

Figure 8 : Groupe de liaison métagénomique dans le diabète de type 2 [32]

Figure 9 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie du diabète

Figure 10 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement du diabète gestationnel

Figure 11 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement de la dyslipidémie

Figure 12 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie de l'obésité

Figure 13 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement de l'obésité

Figure 14 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des prébiotiques dans le traitement de l'obésité

Figure 15 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement des troubles psychiatriques

Figure 16 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Figure 17 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson

Figure 18 : Représentation schématique des rôle potentiel des prébiotiques dans la modulation des bactéries du microbiote

Figure 19 : Représentation schématique des potentiels rôles des prébiotiques dans la physiopathologie de l'obésité, de la dyslipidémie, du diabète, des maladies psychiatriques et neurodégénératives

Figure 20 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'action du tempeh

Figure 21 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions du Kimchi dans le traitement de l'obésité et de la dyslipidémie

Figure 22 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions du Kimchi

Figure 23 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions du Kéfir

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Synthèse de neurotransmetteurs par les bactéries du microbiote et leurs effets physiologiques [11]

Tableau 2. Protocole d'association du Kefir Lifeway à l'antibiothérapie contre l'Infection à *Clostridioides difficile* [27]

INTRODUCTION

Dès la naissance, la santé humaine est prédéterminée par la génétique. Cependant, nous devrions plutôt dire les génétiques. En effet, il a été découvert chez l'homme un **second génome malléable qui pourrait influencer la santé : celui des micro-organismes de l'intestin**. Et comme l'illustrent Justin et Erica Sonnenburg dans leur livre, *The Good Gut*, “ *ces bactéries intestinales redéfinissent ce que signifie être humain* ” [1].

En effet, combinaison du séquençage haut débit et de bio-informatique, la métagénomique a permis de révéler les espèces bactériennes présentes dans l'intestin humain et leurs fonctions bénéfiques sur la santé. C'est pourquoi, il est maintenant connu qu'un déséquilibre du microbiote pourrait déclencher ou aggraver des maladies. Nous nous intéresserons donc dans ce travail au rôle physiopathologique du microbiote, ainsi qu'aux probiotiques et prébiotiques qui représentent une approche préventive et/ou complémentaire aux thérapeutiques existantes, dans des maladies impliquant le microbiote.

Pour conduire ce travail, une recherche d'articles scientifiques a été effectuée en français et en anglais sur la base de données PubMed.

Nous présenterons dans un premier temps les **généralités** sur le **microbiote, le microbiome, les prébiotiques et probiotiques**, en définissant les termes et fonctions ainsi qu'en retraçant leur historique. Nous exposerons les cadres juridiques des produits pouvant contenir des prébiotiques et probiotiques (aliments, compléments alimentaires, médicament) puis nous nous intéresserons au marché des probiotiques dans le monde et à leur consommation en France.

Nous exposerons dans un second temps les recherches sur **l'implication du microbiote sur des pathologies ayant des incidences grandissantes dans les pays occidentaux** (infections gastro-intestinales, maladies chroniques métaboliques, maladie psychiatriques et neurologiques).

Nous terminerons ce travail en présentant des **ingrédients et aliments** dont la composition en bactéries (probiotiques) et composés actifs (prébiotiques) représente une perspective future de développement thérapeutique pour restaurer un microbiote sain.

I. LE MICROBIOTE, LES PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES

Nous allons définir les termes microbiote, microbiome probiotique et prébiotique. Puis, nous qualifierons les probiotiques et prébiotiques en tant que produit, car la qualification est l'élément clé qui détermine le cadre juridique, les procédures à réaliser ainsi que les autorités compétentes, associés au produit.

1. Microbiote, microbiome

1.1 Définition

Les termes microbiote et microbiome sont souvent utilisés de manière analogue, alors que leur définition scientifique est différente.

Selon le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie le terme **microbiote** désigne « *l'ensemble des microorganismes qui colonisent un environnement particulier [tel que] l'intestin* ». Parmi les différents micro-organismes colonisant l'intestin (archées, bactéries, champignons, virus) nous nous intéresserons aux bactéries et plus précisément aux bactéries exerçant un effet bénéfique sur la santé humaine. Ces bactéries sont dites symbiotiques, car elles vivent en association durable et réciproquement bénéfique avec leur hôte humain.

Le terme **microbiome** désigne l'ensemble des génomés (c'est-à-dire l'information génétique) des microorganismes constituant le microbiote.

1.2 Etude du microbiome

L'étude du microbiome grâce au séquençage génomique a apporté des nouvelles informations sur la composition du microbiote intestinal. En effet, la culture cellulaire ne permettait pas l'étude des bactéries anaérobies strictes, largement présentes dans le microbiote intestinal.

Il a été estimé que le corps humain comprend 10 fois plus de cellules microbiennes (100 000 milliards de cellules microbiennes) que de cellules humaines.

Concernant le microbiome, en 2008, l'Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) a coordonné le projet européen Metagenomics of the human intestinal tract (Meta-HIT) visant notamment à créer un catalogue de référence des gènes microbiens de l'intestin humain. Il a été conclu que le microbiome humain compte au moins 3,3 millions de gènes, appartenant à plus de 1000 espèces dont 99% sont bactériennes [2]. Ce nombre est non négligeable car cela signifie métaphoriquement, qu'un alignement de toutes les bactéries intestinales humaines, bout à bout, représente une distance permettant d'atteindre la lune.

La masse du microbiote intestinal est estimée à 1 - 2 kg, comparable au poids du cerveau.

1.3 Composition du microbiote

Les bactéries appartiennent au domaine des *Bacteria*, composé des rangs taxonomiques inférieurs suivants : phylum → classe → ordre → *famille* → *genre* → *espèce* (Figure 1)



Figure 1 : Classification des bactéries.

Le microbiote humain est dominé par les phyla **Firmicutes (60-80 %)**, **Bacteroidetes (15-30 %)**, **Actinobacteria (2-25 %)**, **Proteobacteria (1-2 %)**, couvrant plus de 90 % du total de la population bactérienne, et comprend de nombreux autres phyla mineurs tels que Verrucomicrobia (1-2 %) et Fusobacteria (Figure 2) [3].

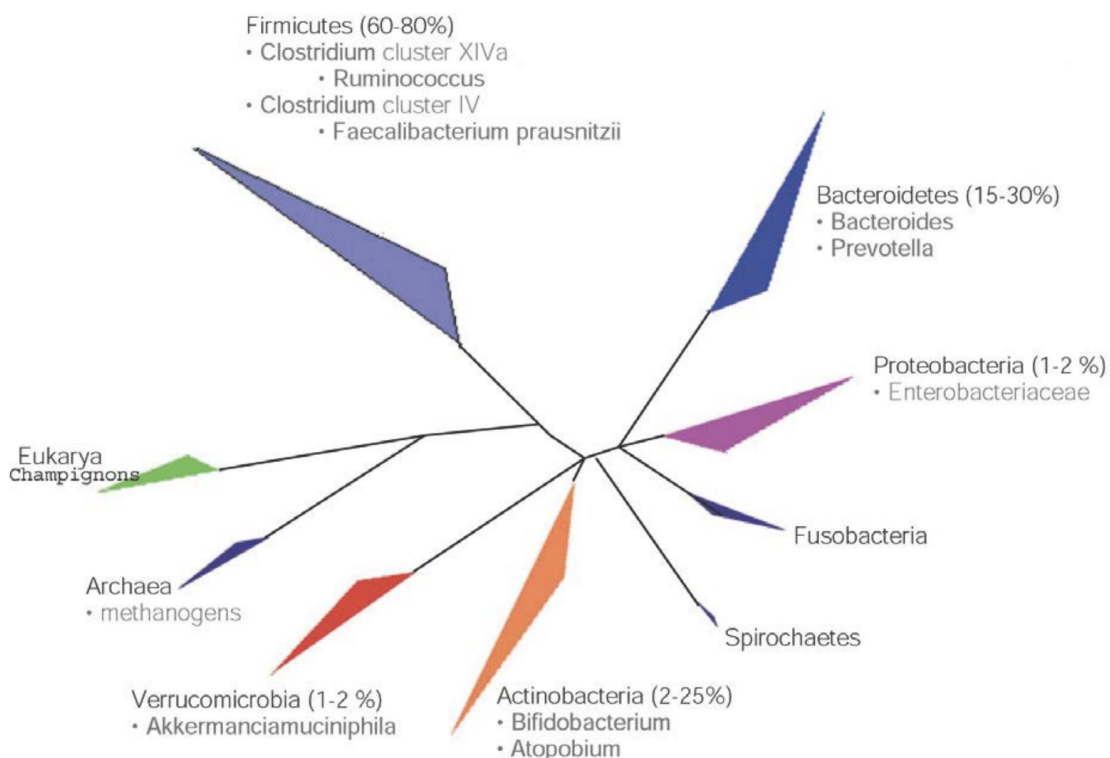


Figure 2 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des microorganismes du côlon [3].

Le phylum Firmicutes est composé de bactéries essentiellement Gram positives, vivant en aérobie et anaérobie. Les membres sont inclus dans les genres *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* et pour la plupart d'entre elles, dans le genre

Clostridioides (anciennement *Clostridium*) qui se compose de 2 groupements : *Clostridioides* du groupe XIVa (comptant 21 espèces dont une espèce du genre *Ruminococcus*) et *Clostridioides* du groupe IV (comptant 4 espèces dont *Faecalibacterium prausnitzii*).

Le phylum des Bacteroidetes est composé de bactéries à Gram négatif et comprend le genre *Bacteroides* comprenant plusieurs espèces y compris *B. thetaiotaomicron*, *B. fragilis*, *B. ovatus*, et *B. caccae* et le genre *Prevotella*.

Le phylum Actinobacteria est composé de bactéries à Gram positif, parmi lesquels les genres *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* et *Atopobium* sont les plus fréquemment détectés.

Enfin, le **phylum Proteobacteria** contient des bactéries Gram négatifs, notamment le genre *Enterobacter* [4].

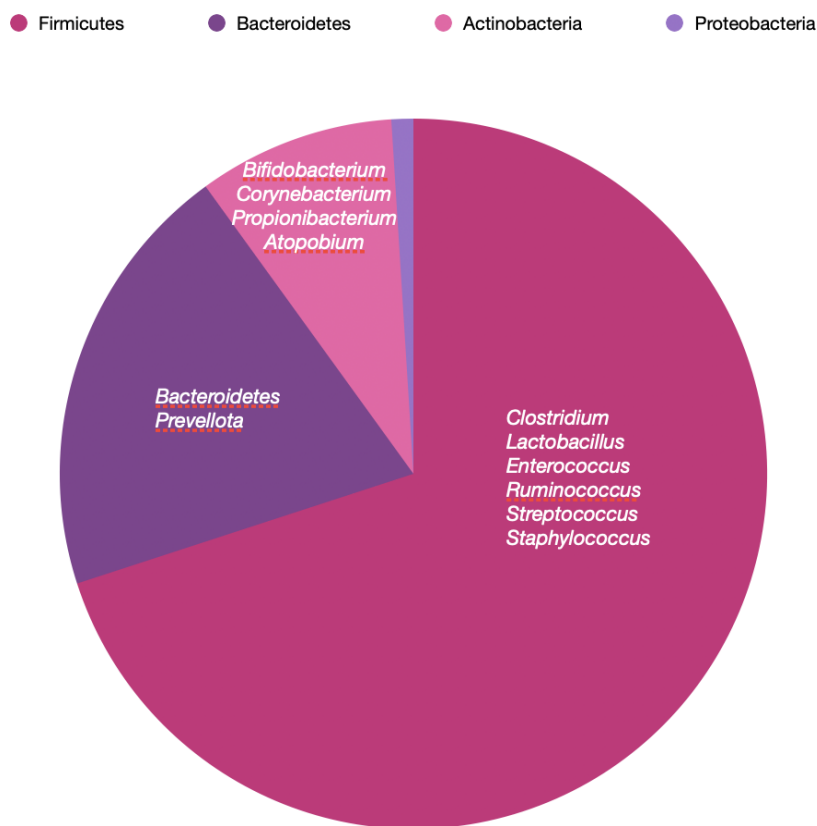


Figure 3 : Principaux phyla et genres bactériens du microbiote intestinal humain.

1.4 Localisation des bactéries du microbiote

Les bactéries du microbiote intestinal se situent entre la lumière du tube digestif et la couche interne de mucus et sont globalement réparties **selon un gradient croissant de l'estomac** ($10^1 - 10^3$ UFC/g) **au côlon** (10^9-10^{12} UFC/g). En effet, la faible teneur en oxygène, la disponibilité en nutriments et la faible vitesse du transit du colon, en fait un endroit privilégié, contrairement à l'environnement acide de l'estomac.

1.5 Développement du microbiote

La colonisation microbienne commence dès la naissance, par le microbiote vaginal de la mère (en cas de naissance par voie basse), ou des soignants et de l'environnement (en cas de césarienne). Selon Yatsuneko et al, La composition microbienne évolue ensuite, notamment sous influence de l'alimentation pour atteindre une composition fonctionnelle entre 2 et 4 ans.

1.6 Evolution du microbiote

Il a été observé que les microbiotes des populations traditionnelles sont enrichis d'un ensemble de taxons rares ou absents dans les populations industrialisées. En conséquence, des espèces telles que les familles des Prevotellaceae, Spirochaetaceae et Succinivibrionaceae sont spécifiquement retrouvées dans le microbiote de ces populations traditionnelles [5]. Une explication possible à cette discordance de microbiote entre les populations traditionnelles et industrialisées serait que le microbiote humain co-évolue avec son hôte et l'industrialisation aurait donc contribué à un remaniement du microbiote. En effet, les régimes alimentaires des sociétés industrialisées ont changé rapidement, avec une abondance de graisses, de sucres et une diminution de fibres, aussi appelées glucides accessibles au microbiote (Microbiota Accessible Carbohydrates (MAC)). De plus, l'utilisation accrue d'antibiotiques et l'inclusion de produits chimiques dont les conservateurs, pesticides, additifs et émulsifiants pourraient moduler la composition du microbiote [6,7].

Les chercheurs ont proposé le terme « syndrome d'insuffisance microbiologique » pour décrire « la perte de taxons microbiens et des fonctions associées ». Ils sont d'avis que cette perte de taxon induit une incompatibilité entre le microbiote humain, d'adaptation récente et le génome humain à adaptation plus lente [5,8]. Cela aurait pour conséquence une mauvaise régulation de systèmes importants, dont le système immunitaire, le métabolisme et le système nerveux central. Ces changements pourraient être un facteur causal ou contributif aux maladies chroniques, en hausse dans les sociétés industrialisées.

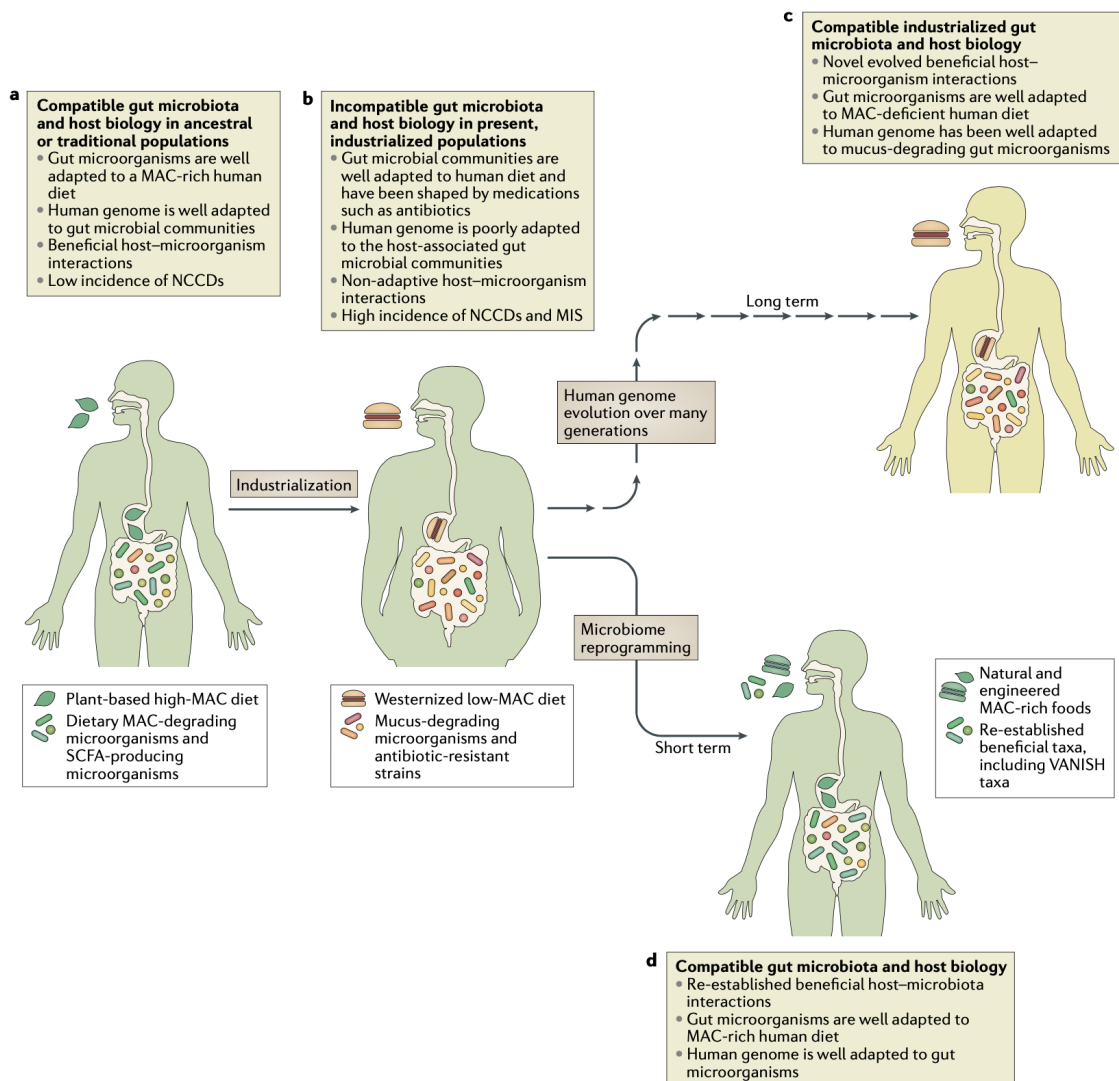


Figure 4. Dysbiose causée par l'industrialisation et incompatibilité du microbiote avec son hôte [9].

Comme le montre la figure 4 : un régime de type traditionnel, riche en fibres fermentées par les bactéries du microbiote en des Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC) (butyrate, acétate et propionate) favorise un microbiote adapté au génome de son hôte, diminuant l'incidence des maladies chroniques (a). La diète industrialisée moderne, riche en graisses et pauvre en fibres, avec la consommation d'antibiotiques a remodelé le microbiote qui n'est désormais plus compatible avec son hôte, augmentant l'incidence des maladies chroniques (b). La solution, à court terme serait de retrouver une alimentation riche en fibres (et nous le verrons par la suite riche aussi en probiotiques), afin de retrouver un microbiote ancestral, compatible avec le génome humain (d) et non pas d'attendre que le génome humain s'adapte à un nouveau microbiote, conséquence d'un régime industrialisé (c) [9].

1.7 Fonctions du microbiote

Le microbiote exerce plusieurs fonctions bénéfiques à l'hôte. Nous allons brièvement présenter les fonctions métaboliques, de protection aux agents pathogènes, ainsi que de maturation du système immunitaire intestinal. [10]

1.7.1 Fonction métabolique

La fonction métabolique du microbiote repose sur la fermentation des glucides, des protéines, des lipides (à l'origine de la formation de gaz) grâce aux actions complémentaires des différentes bactéries présentes dans le côlon. Ce métabolisme digestif permet l'assimilation de composés non digestes sans microbiote (telle que les fibres) grâce à des enzymes dont l'organisme n'est pas pourvu.

Les bactéries à activité polysaccharidase hydrolysent les polymères glucidiques en oses et oligosides. S'ensuit une glycolyse aboutissant à la formation de pyruvate, transformé *in fine* en acides gras à chaîne courte (AGCC) : acétate, propionate et butyrate.

Concernant les bactéries productrices d'AGCC et leurs fonctions :

- L'acétate est essentiellement synthétisé via des bactéries du phylum Bacteroidetes, il génère de l'Adénosine Triphosphate (ATP).
- Le propionate est essentiellement synthétisé via des bactéries du phylum Bacteroidetes, il régule la synthèse de cholestérol au niveau du foie.
- Le butyrate est essentiellement synthétisé par des bactéries du phylum Firmicute, il est le principal nutriment des cellules du côlon, il réduit la perméabilité des jonctions serrées ainsi que l'inflammation intestinale.

Les protéines sont hydrolysées en acides aminés, source d'énergie et d'azote, désaminées en AGCC et ammoniacque.

Le microbiote joue un rôle dans la transformation du cholestérol colique, qui provient de la bile (essentiellement), de l'alimentation et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales, en coprostanol.

L'hydrogène est fermenté en méthane, acétate et sulfure.

Le microbiote permet aussi la synthèse de vitamines essentielles (K, B8, B9...) et de neurotransmetteurs [11].

Tableau 1. Synthèse de neurotransmetteurs par les bactéries du microbiote et leurs effets physiologiques [11].

Neurotransmetteur	Genre bactérien producteur	Effet physiologique
GABA	<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	Anxiolytique, myorelaxant
Noradrénaline	<i>Escheridia, Bacillus, Saccharomyces</i>	Multiples, dont ralentissement du péristaltisme
Sérotonine	<i>Candida, Streptococcus, Escheridia, Enterococcus</i>	Multiples, dont action antidépressive
Dopamine	<i>Bacillus</i>	Multiples, dont plaisir et motivation
Acétylcholine	<i>Lactobacillus</i>	Multiples

1.7.2 Fonction de protection contre les agents pathogènes

Le microbiote participe à la défense contre les agents pathogènes, exogènes et endogènes. Pour cela, les bactéries commensales entrent en compétition avec les bactéries pathogènes pour l'accès aux nutriments et aux sites d'adhésion aux cellules endothéliales. De plus, le microbiote se défend en induisant la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, et en produisant des IgA sécrétoires qui, en s'associant avec l'antigène en des complexes immuns, empêchent l'adhésion des bactéries pathogènes. Enfin, le microbiote permet de renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales, bloquant le passage d'éléments pathogènes dans la circulation sanguine.

Le microbiote est aussi impliqué dans le maintien de l'homéostasie intestinale. Il participe au développement du Système Immunitaire Associé aux Muqueuses (SIAM), qui le tolère. Il existe un équilibre entre tolérance immune et protection des agents pathogènes. Un équilibre rompu pourra être à l'origine de réactions inflammatoires chroniques pathologiques. Le microbiote joue aussi un rôle dans la maturation des réponses adaptatives, en faisant intervenir les lymphocytes Th17 muqueux.

1.7.3 Communication microbiote - cerveau

1.7.3.1 Axe intestin-Système Nerveux Central

Les interactions entre l'intestin et le Système Nerveux Central (SNC) forment ce que l'on appelle l'axe intestin-cerveau. Cet axe semble être déjà établi pendant la vie fœtale et perdurer jusqu'à la vieillesse. Via cet axe, le SNC communique en permanence avec le tube digestif. Cette connexion est bi-directionnelle et se fait via des afférences et efférences sympathiques et parasympathiques, les neurones afférents au Système Nerveux Autonome (SNA) projetant vers le SNC et les neurones efférents innervant le tube digestif.

Comme présenté dans la figure 5 :

- Le nerf vague, via ses fibres afférentes (80%) achemine au SNC l'information reçue des stimuli mécaniques et chimiques, facteurs inflammatoires, neurotransmetteurs contenus dans la lumière digestive.
- Le nerf splanchnique, via ses fibres afférentes, véhicule essentiellement l'information de douleur digestive vers le SNC.

Le SNC est donc informé en continu de la nature de l'environnement du tube digestif. Il module en retour les fonctions gastro-intestinales via les fibres efférentes du SNA, qui stimulent le Système Nerveux Entérique (SNE). Le SNE, composé des neurones de la paroi du tube digestif, contrôle l'activité motrice (péristaltisme, vomissements) sécrétrice et vasculaire du tube digestif, via ses fibres efférentes.

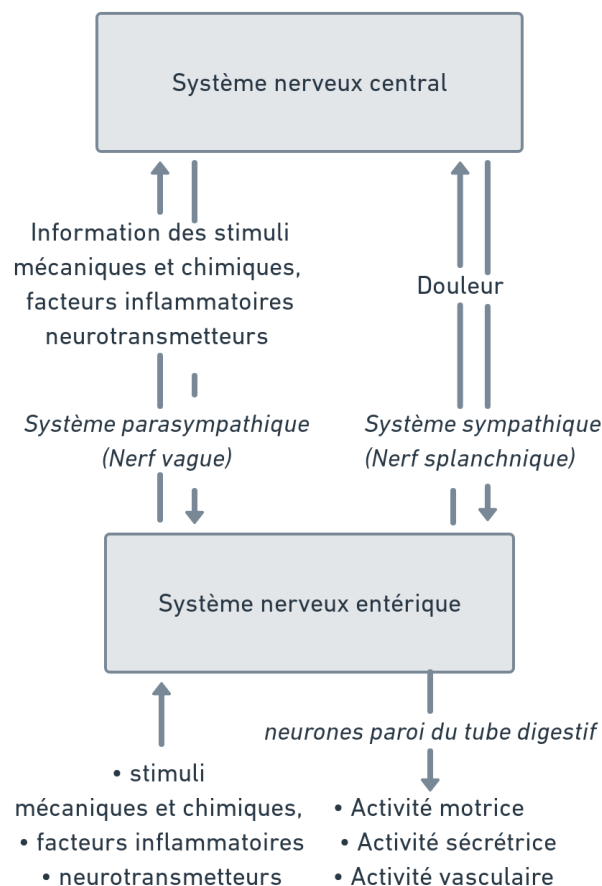


Figure 5 : Communication bidirectionnelle entre le Système Nerveux Central et le Système nerveux entérique.

1.7.3.2. Vers un axe intestin-microbiote-cerveau

Il a été suggéré, qu'en plus de ses fonctions métabolique et immunitaire, le microbiote interviendrait dans l'axe intestin-cerveau. Cette **communication intestin - microbiote - cerveau se produirait par plusieurs voies** : la voie neuronale (impliquant le nerf vague), la voie hormonale

(impliquant des hormones intrinsèques au tube digestif ou synthétisées par les glandes annexes, le tissu adipeux ou l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien) et la voie immunitaire (impliquant des cytokines) [12].

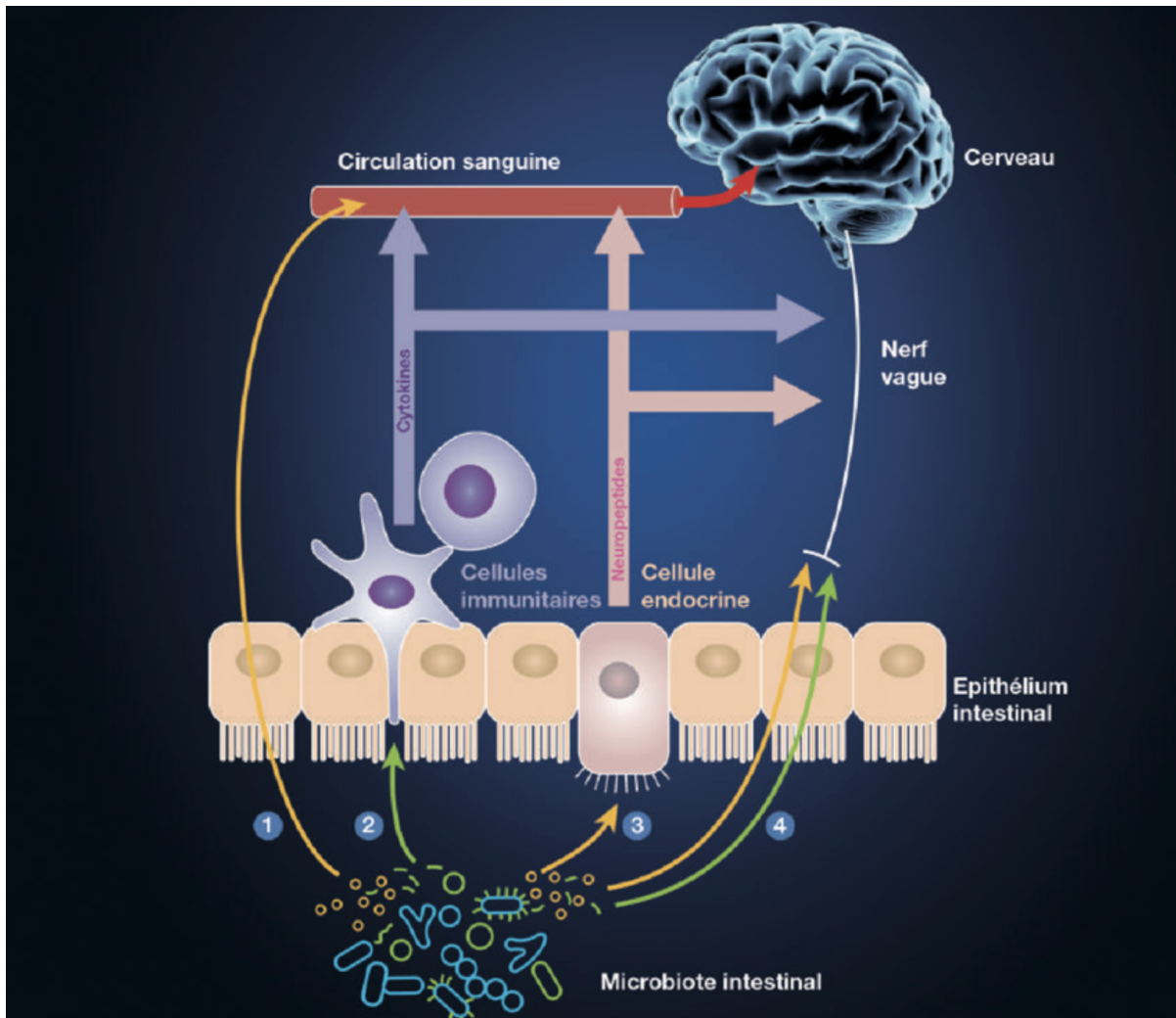


Figure 6 : Axe intestin-microbiote-cerveau [12].

Les molécules mises en jeu sont :

- des molécules produites par les bactéries (produits de fermentation, neurotransmetteurs) représentés en jaune dans la figure 6. Par exemple, des chercheurs ont montré qu'une colonisation par *Lactobacillus* diminuait le nombre de cytokines inflammatoires via une production d'acide lactique (qui abaisse le pH) au contraire d'une colonisation par *Staphylococcus aureus*.
- des molécules constituantes des bactéries elles-mêmes (lipo-polysaccharides de l'enveloppe cellulaire) représentées en vert.
Ces molécules peuvent agir :
 - directement sur le SNC par voie circulatoire (1).

- indirectement *via* le système immunitaire en déclenchant la libération de cytokines (2). Par exemple, les cytokines pro-inflammatoires sembleraient activer les fibres afférentes vagues, mécanisme clé par lequel le cerveau reçoit des informations sur l'inflammation systémique, contribuant aux symptômes affectifs et initiant des réponses comportementales, telles que la dépression [13].
- indirectement *via* le système endocrinien en entraînant la libération de neuropeptides par les cellules entéro-endocrines (3).
- indirectement *via* les terminaisons neuronales du SNA, comme celles du nerf vague (4).

2. Les probiotiques

2.1. Définition

Les probiotiques sont « *des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels* ». Cette définition officielle des probiotiques a été donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'Agriculture (FAO) après l'invention du terme probiotique par Lilly et Stillwell décrivant “ *un facteur non identifié produit par un cilié [Colpidium campylum] qui favorisait la croissance d'un autre* ” [Tetrahymena pyriformis] [14]

2.2. Critères de qualification des souches probiotiques

Pour être qualifiées de probiotiques, les souches doivent répondre à un ensemble de critères fixés en 2002, par une consultation d'experts de la FAO et de l'OMS.

Les exigences minimales pour autoriser une souche probiotiques en tant qu'ingrédient alimentaire ou complément alimentaire nécessitent que :

- la souche soit caractérisée sur le plan taxonomique (genre, espèce, souche spécifique) *in vitro* et *in vivo*, et soit inscrite dans une collection de culture reconnue à l'échelle internationale ;
- la souche résiste à l'acidité gastrique, à l'acide biliaire et au lysozyme (test *in vitro* et *in vivo*) ;
- une démonstration de la sécurité sanitaire de la souche pour l'utilisation prévue soit faite.

Les exigences minimales pour autoriser un aliment contenant des probiotiques nécessitent que :

- la quantité de microorganismes soit connue ;
- la souche soit viable et stable lors de la consommation après la culture, la manipulation et le stockage ;
- les bénéfices nutritionnels ou physiologiques de l'aliment pour la santé soient démontrés ;
- les propriétés fonctionnelles de la souche soient conservées au sein de l'aliment (prouvé par études *in vivo* et *in vitro*) ;

- la souche induit un effet chez l'hôte une fois ingérée (prouvé par une étude clinique) [15].

2.3. Historique

La notion de probiotique est apparue dès 1908, dans l'ouvrage « The Prolongation of Life : Optimistic Studies » de Ilya Ilich Metchnikov. L'histoire des probiotiques commence réellement fin du XIXe siècle, grâce à la découverte par Louis Pasteur de la fermentation des bactéries lactiques, décrites comme des bactéries « *bénéfiques pour protéger les aliments de la détérioration* ». Puis en 1928, Alexander Fleming découvre que la moisissure *Penicillium notatum* synthétise une substance antibactérienne. En 1899, Henri Tissier, pédiatre de l'Institut Pasteur, découvre *Bifidobacterium bifidum* dans des échantillons de matières fécales de nourrissons allaités et rapporte que « *la bactérie pourrait être utilisée pour empêcher les bébés de développer la diarrhée* ». Élie Metchnikoff, biologiste d'origine russe émet l'hypothèse qu' « *il existe un lien entre l'intestin et la dégénérescence sénile [et que] les aliments peuvent moduler avantageusement la flore intestinale, en particulier les bactéries contenues dans les aliments fermentés* ». Il émet pour hypothèse que les bactéries lactiques pourraient inhiber la production de toxines dans l'intestin. Il a donc travaillé à isoler des cultures pures d'un échantillon de lait fermenté bulgare, parmi lesquelles *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* ; les deux espèces utilisées aujourd'hui pour produire du yaourt.

En 1919, Isaac Carasso (homme d'affaire Grec affecté par les niveaux de malnutrition et de maladie qu'il a observés chez les enfants espagnols) mélange du lait frais avec des ferments isolés à l'Institut Pasteur, pour créer ce qui est devenu le premier yaourt Danone, remis en main propre comme aliment diététique, aux pharmacies de la ville. En 1924, le site de production est visité par le Collège des Médecins de Barcelone, qui complimentent le produit. Des pharmacies, le yaourt est passé à d'autres canaux, accessibles à un large éventail de consommateurs et est devenu un produit courant.

S'appuyant sur l'héritage de Pasteur, les scientifiques du XXe siècle ont isolé d'autres souches bénéfiques pour la santé de l'intestin humain, parmi lesquelles *Escherichia coli Nissle* (1917), *Lactobacillus acidophilus* LB (1907) et *Lactobacillus casei Shirota* (1935).

En 1987, Danone a démarré la production de laits fermentés contenant des probiotiques avec *Bifidobacterium lactis* et en 1994 *L. casei* , respectivement dénommés Activia® et Actimel®. En 1990 a eu lieu le lancement d'un programme d'étude ayant pour but de justifier les bienfaits des probiotiques pour la santé. De 2007 à 2013, le Human Microbiome Project et les consortiums de laboratoires Européens et Américains, MetaHIT (Metagenomics of the Human intestinal Tract, 2008–2012), ont développé des outils et des concepts bioinformatiques débloquent la recherche sur le microbiome. Aujourd'hui, les outils de séquençage de métagénomique disponibles permettent aux scientifiques de capturer rapidement la complexité du microbiome et d'étudier les microorganismes sans avoir besoin de les isoler [16].

3. Les prébiotiques

3.1. Définition

Un prébiotique se définit comme « *un substrat qui est utilisé de manière sélective par les micro-organismes hôtes, conférant un bénéfice pour la santé* » [17].

Plus simplement, un prébiotique est l'aliment du probiotique, favorable à sa croissance et au maintien de ses fonctions cellulaires. Par exemple, l'effet prébiotique d'un aliment est apporté par sa teneur en fibres. Les bactéries intestinales en digérant les fibres alimentaires libèrent des composés bénéfiques pour l'organisme (dont les AGCC, le butyrate, propionate...). Les principaux ingrédients prébiotiques et leurs mécanismes d'action seront présentés dans la troisième partie de ce travail.

3.2. Fibres

Les fibres alimentaires ont été définies en 2008 par le Codex Alimentarius comme des « *polymères glucidiques composés de trois unités monomériques ou plus, qui ne sont ni digérés ni absorbés dans l'intestin grêle humain* ». Elles peuvent être :

- naturellement présentes dans la denrée alimentaire,
- obtenues physiquement, chimiquement, enzymatiquement à partir de denrée alimentaire brute,
- synthétiques.

S'ajoute pour les deux dernières catégories citées, un effet physiologique bénéfique démontré par des critères scientifiques pertinents, à savoir :

- une diminution du temps de transit intestinal ;
- une augmentation du volume des selles ;
- une fermentation par la microflore colique ;
- une réduction de la cholestérolémie totale et de la cholestérolémie LDL ;
- une réduction de la glycémie post-prandiale et/ou de l'insulinémie.

Sont définies comme fibres :

- les constituants des parois végétales : hémicelluloses, cellulose ou substances pectiques ;
- des produits utilisés comme additifs pour leurs propriétés technofonctionnelles : gommés (guar, xanthane...) et carraghénanes ;
- les amidons résistants ;
- des oligosaccharides non digestibles : fructo-oligosaccharides, oligo-fructoses, galacto-oligosaccharides [18].

3.3. Historique

La définition des prébiotiques a considérablement évolué au cours des deux dernières décennies. Le concept de prébiotiques a été introduit pour la première fois en 1995 comme « *un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte de manière bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité de bactéries dans le côlon et améliore ainsi la santé de l'hôte* » [19]. Seules les bifidobactéries et lactobacilles ont été prises en compte dans les premières discussions.

En 2004, la définition de prébiotique a été mise à jour, précisant l'action des prébiotiques qui devaient « *permettre la fermentation par le microbiote intestinal* »

Avec les progrès des méthodes moléculaires et de plus en plus de preuves sur la diversité et la densité des communautés bactériennes, l'Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques (ISAPP), en 2010, a publié une déclaration de consensus mettant à jour la définition du prébiotique alimentaire comme « *un ingrédient fermenté sélectivement dont résultent des modifications spécifiques de la composition et / ou de l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant ainsi un ou plusieurs avantages à la santé de l'hôte*. Cette définition mise à jour élargit davantage l'emplacement considéré, du côlon puis de l'intestin, à toute la longueur du tractus gastro-intestinal.

Plus récemment, l'ISAPP s'est de nouveau réuni en décembre 2017 pour élargir la portée du concept de prébiotique et en donner la définition actuelle. Tout substrat spécifiquement utilisé par les microorganismes et non plus seulement les bactéries, dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal et non plus seulement le côlon, favorisant la santé de l'hôte est donc aujourd'hui considéré comme prébiotique. Tout en conservant la notion d'avantages pour la santé, les prébiotiques ne sont donc plus limités aux substances alimentaires [17].

4. Cadres juridiques applicables aux produits contenant des probiotiques et prébiotiques

Selon l'International Probiotics Association (IPA), les probiotiques sont essentiellement consommés au niveau mondial dans des aliments (73 %), boissons (15 %) et compléments alimentaires (12 %). Les aliments contenant des probiotiques sont principalement des yaourts et les boissons étant des laits fermentés.

Nous allons présenter les cadres juridiques potentiellement applicables aux prébiotiques et probiotiques. Puis, nous donnerons un aperçu des statuts existants au sein des différents pays.

4.1 Les aliments

4.1.1 Définition

Un aliment est défini comme une « *substance habituellement ingérée par un être vivant et lui fournissant les matières et l'énergie nécessaires à sa vie et à son développement* ».

4.1.2 Aliments probiotiques

Il existe dans notre consommation courante, des aliments naturellement riches en probiotiques : les aliments fermentés. Tous les aliments sont susceptibles d'être fermentés : les produits laitiers, les fruits et légumes, les viandes, les poissons ... Des exemples les plus courants sont :

- i. le lait fermenté : lait principalementensemencé en Europe par les genres bactériens Lactobacillus et Bifidobacterium. Il existe de nombreux noms pour désigner le lait fermenté, dépendant de l'espèce animale et du pays de fabrication. Par exemple, le lait fermenté de vache, s'appelle "kéfir" en Russie.
- ii. le yaourt : qui est un lait fermentéensemencé uniquement par les bactéries lactiques Lactobacillus bulgaricus et Streptococcus thermophilus.
- iii. les produits de soja fermentés (tempeh, natto, miso), les légumes fermentés (kimchi)...

Les bienfaits de ces aliments probiotiques sur le microbiote seront présentés dans une troisième partie.

4.1.3 Aliments prébiotiques

Les fibres sont des aliments prébiotiques favorables à la croissance des bactéries bénéfiques. Étant les composantes de la paroi des cellules végétales, nous retrouvons des fibres dans le règne végétal, essentiellement dans les légumineuses (pois chiche, lentilles), produits céréaliers complets (son, farine ..), légumes, fruits à des teneurs variables selon les aliments. Les bienfaits de ces aliments prébiotiques seront présentés dans une troisième partie.

En France, les aliments fermentés et les fibres ne peuvent pas revendiquer d'effet santé ni être considérés comme probiotiques ou prébiotiques, sans bénéficier d'allégation santé.

4.1.4 Allégations revendiquées

Les aliments, tout comme les compléments alimentaires, s'ils veulent revendiquer un effet sur la santé, sont contraints au système d'allégation. Ce système est né en 1979 du besoin de réguler le marché des aliments pour répondre à des attentes convergentes de la part des consommateurs (besoin d'informations), de l'industrie (accroître le marché), des chercheurs (justifier les caractéristiques d'un aliment) et des autorités (fournir une base de données objective pour le contrôle). Dans le CODEX Alimentarius (CAC/GL 1-1979), a donc été introduit le terme « allégation » comme « *toute mention qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée possède des caractéristiques particulières liées à son origine, ses propriétés nutritives, sa nature, sa production, sa transformation, sa composition ou toute autre qualité* ». Il existe différentes allégations définies réglementairement selon l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) :

- Une allégation est dite nutritionnelle quand elle fait référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment (ex : riche en calcium).

- Une allégation est dite "de santé" quand elle met en avant un lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé. Une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque ou d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant la prévention ou guérison d'une pathologie.

En regard des allégations santé, avant 2007, la réglementation de l'Union Européenne n'apportait pas de garanties suffisantes sur la véracité des allégations de santé des aliments et compléments alimentaires, jusqu'à ce que le Règlement Européen N°1924/2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé soit paru, et entré en vigueur en juillet 2007. Il vise à ce que les allégations portant sur les effets bénéfiques des produits soient étayées par des preuves scientifiques. L'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA, European Food Safety Authority), qui fournit des avis scientifiques à la Commission Européenne, est chargée d'évaluer si ces allégations reposent effectivement sur des données sérieuses.

En 2012, l'EFSA et la Commission Européenne se sont prononcées sur certaines allégations santé des aliments et des compléments alimentaires, contenant une très grande variété de probiotiques (de toutes espèces). Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que les produits examinés ne peuvent pas prétendre :

- protéger les cellules et les organes des radicaux libres (effet antioxydant) ;
- contribuer au bon fonctionnement du système immunitaire et renforcer la résistance aux infections ;
- réduire la sensibilité du système immunitaire aux allergènes ;
- contribuer à la santé ou au confort intestinal, prévenir ou soulager ballonnements et flatulences, renforcer la barrière ou l'immunité intestinale ;
- maintenir une flore microbienne équilibrée dans les intestins, la bouche ou le vagin, y compris lors d'infection, de stress ou de traitement antibiotique ;
- soulager la constipation ou favoriser un transit intestinal régulier ;
- améliorer la tolérance ou la digestion du lactose ;
- réduire la colonisation de l'intestin par *C. difficile* chez les personnes âgées (une bactérie responsable de diarrhées) ;
- protéger la santé intestinale lors de voyages ;
- maintenir le bon état de la peau, ses défenses immunitaires, ou réduire sa sensibilité aux allergies ;
- participer à la santé cardiovasculaire, en contribuant à maintenir une pression artérielle normale ;
- contribuer au développement intellectuel des enfants ;
- participer à l'établissement d'une flore digestive équilibrée chez les nourrissons.

Ces revendications d'effets sont désormais interdites et il faut noter qu'**aucune allégation de santé relative aux probiotiques déposée par les industriels auprès de l'EFSA n'a été reconnue comme valide à ce jour**. De plus, le terme « probiotique » impliquant dans sa définition un bénéfice pour

la santé, il est en lui-même considéré en France comme une allégation et il est donc interdit de l'inscrire sur les étiquetages et de l'utiliser dans des communications [23]. Cependant, cela n'est pas le cas pour tous les pays européens : l'Espagne, les Pays-Bas, le Danemark et l'Italie autorisent la mention du terme sur les étiquetages.

4.1.5 Réglementation pour l'accès au marché des aliments

La Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF), administration française relevant du ministère de l'Économie est en charge du contrôle de la conformité des denrées alimentaires à la réglementation en vigueur. Ses services reçoivent les demandes d'autorisation d'emploi déposées par les professionnels et les transmettent à l'ANSES, afin de recueillir son avis.

4.2 Les compléments alimentaires

4.2.1 Définition

On entend par compléments alimentaires « *les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* » [20].

4.2.2 Réglementation

Concernant la mise sur le marché, afin de pouvoir commercialiser un complément alimentaire, celui-ci doit obligatoirement être déclaré à la DGCCRF par téléservice, conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n°2006-352. Toute déclaration doit comporter un étiquetage lisible, ainsi que des informations permettant de juger de la recevabilité de la demande, au regard des exigences des articles 15 et 16 (telles que la nature des ingrédients à but nutritionnel ou physiologique, ainsi que la composition du complément alimentaire).

Depuis 2002, les compléments alimentaires disposent donc d'un cadre réglementaire propre, qui leur confère un véritable statut, cependant ils doivent aussi respecter les textes relatifs aux denrées alimentaires, avec obligation de sécurité et d'information comprenant les allégations nutritionnelles de santé, détaillées dans le paragraphe précédent.

Concernant le suivi après commercialisation, les professionnels de santé, les producteurs, les distributeurs ont obligation de participer à la nutrivigilance. Elle consiste en une obligation de signalement en cas d'effets secondaires liés à la prise d'un complément alimentaire, auprès de l'ANSES qui évaluera notamment l'imputabilité des effets constatés. Les producteurs doivent en plus adopter une démarche pro-active dans le signalement, en surveillant les revues bibliographiques disponibles.

4.2.3 Exemple de compléments alimentaires probiotiques

En France, les laboratoires Pilège et Nutergia sont des acteurs importants du marché des compléments alimentaires à base de souches microbiotiques, vendus en pharmacie. Voici un exemple des produits commercialisés.

Produits du laboratoire Pilège :

- **Lactibiane Référence®** : Complément alimentaire constitué de 4 souches microbiotiques (*Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus helveticus* LA102, *Lactococcus Lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104) dosées à 10.10^9 UFC par gélule.
- **Lactibaine Immuno®** : complément alimentaire constitué de Vitamine C, Vitamine D, *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactobacillus paracasei* LA802 dosées à 2.10^9 UFC par gélule.

Produits du laboratoire Nutergia :

- **ERGYPHILUS® Plus** : complément alimentaire constitué de vitamine C et de 4 souches revivifiantes (*Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Lactobacillus paracasei* LMG P-21380, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892) dosées à 6 milliards par gélule.
- **ERGYPHILUS® Confort** : complément alimentaire constitué de vitamine B3, et de 5 souches revivifiantes (*Lactobacillus plantarum* LMG P-21021, *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103, *Bifidobacterium longum* DSM 16603, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717, *Bifidobacterium bifidum* DSM 22892) dosées à 6 milliards par gélule.

4.2.4 Exemple de compléments alimentaires prébiotiques

Produit du laboratoire Pilège :

- **Biofilm®** : complément alimentaire composé de 4,8 g de fibres par sachet, soit 2,4 g de fibre soluble d'inuline de chicorée, et 2,4 g de **FOS** (fructo-oligosaccharides), dont la fermentation produit des butyrates et des propionates.

Ce complément peut être conseillé dans les situations d'alimentation déséquilibrée en fibres alimentaires.

Produits du laboratoire Nutergia :

- **ERGYPROTECT PLUS®** : complément alimentaire composé pour 3 sachets de 5,1 g fibres et oligosaccharides de pomme, sarrasin fermenté (*Fagopyrum esculentum* Moench), 1,5 g d'inuline de chicorée (*Cichorium intybus* L.), 1,2 g de L-glutamine, 240 mg d'extraits de camomille (*Matricaria chamomilla* L.) et de 252 mg d'extrait de raisin (*Vitis vinifera* L.), 396 mg d'extrait de curcuma (*Curcuma longa* L.), 192 mg de peptides de caroube (*Ceratonia siliqua* L.), 0,63 mg de vitamine B2.

Ce complément peut être conseillé lors de digestion ralentie et/ou lors d'alimentation pauvre en fibres, déséquilibrée, La camomille contribuant au confort digestif et la vitamine B2 au maintien de muqueuses normales.

4.3 Les médicaments

4.3.1 Définition

Selon le Code de la Santé Publique (CSP), article L.5111-1, un médicament est défini comme « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.* »

De plus, il est spécifié que « *sont notamment considérés comme des médicaments, les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve* ».

4.3.2. Mise sur le marché

Il est important de noter, que compte tenu de la réglementation, la mise sur le marché d'un médicament prendra environ 10 ans, avec un cadre juridique exigeant pour la constitution du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), comportant notamment un essai clinique, contrairement au complément alimentaire qui, elle, prendra 10 mois. De plus, l'efficacité et l'innocuité du médicament seront évaluées avant la mise sur le marché, contrairement au complément alimentaire ou seule la non toxicité sera évaluée.

4.3.3 Médicament d'origine microbienne

Une seule levure, *Saccharomyces boulardii* dispose d'une AMM dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée ; la spécialité **ULTRA-LEVURE®** est la seule à relever du statut du médicament. Tous les autres produits contenant *Saccharomyces boulardii* sont commercialisés en tant que compléments alimentaires. Aucun autre médicament d'origine microbienne n'est actuellement disponible sur le marché.

Auparavant, trois médicaments indiqués dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, appartenant à la classe ATC « micro-organismes produisant de l'acide lactique » ont été commercialisés. Ils ne sont actuellement plus sur le marché. Ils se présentaient sous forme de gélule ou sachet comme suivant :

- **LENIA** se composait d'une culture lyophilisée de *Lactobacillus casei* variété *rhamnosus* titrant au minimum 8.10^8 germes par gramme.
- **LYO Bifidus** se composait de bifidobacterium bifidum dosé à 1 milliard.

4.3.4 Transplantation de microbiote fécal

4.3.4.1 Définition

La transplantation de microbiote fécal consiste en l'introduction des selles d'un donneur sain, dans le tube digestif d'un patient receveur, afin de rééquilibrer la flore intestinale altérée, de l'hôte.

Cette approche thérapeutique suscite un intérêt grandissant dans de nombreuses pathologies telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et l'obésité. Ce traitement est notamment proposé dans des recommandations internationales dans les infections à *C. difficile* multirécidivantes et est utilisé en France sous forme de préparation magistrale dans les Centres hospitaliers universitaires. Il est en phase d'essai clinique dans d'autres indications. L'encadrement de la transplantation de microbiote fécale dans les essais cliniques en France est disponible sur le lien suivant : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-Information2>.

4.3.4.2 Règlementaire

Concernant le cadre législatif et le contexte règlementaire, il existe une hétérogénéité entre les différents pays concernant le statut du microbiote fécal. En France, comme le microbiote fécal est utilisé à visée curative à l'égard de maladies humaines, il est considéré comme un médicament, tout comme aux Etats-Unis.

Dans le reste du travail, nous nous intéresserons uniquement aux aliments et compléments alimentaires à l'exception de la levure de bière, qui bénéficie selon le produit, du statut de complément alimentaire ou de médicament.

4.4 Aperçu des statuts juridiques appliqués aux probiotiques dans le monde.

Le cadre juridique applicable aux probiotiques est complexe de par sa variabilité dans le monde.

4.4.1 ETATS-UNIS

Aux États-Unis, tous les aliments et ingrédients alimentaires sont réglementés en vertu du Food Drug and Cosmetic Act (FDCA). La sécurité des aliments est sous la responsabilité du fabricant. Les probiotiques et prébiotiques destinés à être utilisés dans des aliments autres que des compléments alimentaires sont réglementés selon le même régime que tous les autres ingrédients alimentaires, c'est-à-dire qu'ils peuvent être introduits comme additifs alimentaires ou comme GRAS, substance généralement reconnues comme sûres (Generally-Recognized-As-Safe). Le statut GRAS est déterminé par un groupe d'experts scientifiques de la FDA qui émettent l'opinion selon laquelle il existe une « raisonnable certitude de l'absence de dommage » découlant de l'utilisation prévue.

Un probiotique en tant que complément alimentaire ne peut prétendre prévenir, diagnostiquer, atténuer, traiter ou guérir une maladie. Il est également largement admis que toutes les bactéries ne sont pas des ingrédients diététiques et que les bactéries qui n'ont jamais été consommées comme aliments sont peu susceptibles d'être qualifiées d'ingrédients diététiques.

4.4.2 CANADA

Au Canada, les probiotiques ont le statut spécial de « produits de santé naturelle », entre l'aliment et le médicament. Ils doivent faire l'objet d'une licence de mise sur le marché où la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits doivent être démontrées.

4.4.3. JAPON

Au Japon, les probiotiques et les prébiotiques peuvent faire partie des catégories suivantes, qui peuvent pour les trois dernières avoir des allégations de santé (dont les critères d'éligibilité sont identiques à ceux des aliments traditionnels) :

- Aliments à usage diététique spécial : usage médical, pour les femmes enceintes, les nourrissons et les patients atteints de dysphagie.

- Aliments pour usages sanitaires spécifiés : les FOSHU (Foods for Specified Health Uses), pouvant présenter des allégations de réduction de maladies. Ils sont scientifiquement reconnus comme utiles pour maintenir et promouvoir la santé et sont autorisés à porter des allégations telles que « Ralentit l'absorption du cholestérol ». Afin de vendre un aliment en tant que FOSHU, l'évaluation de la sécurité de l'aliment et de l'efficacité des fonctions pour la santé est requise, et l'allégation doit être approuvée par le ministère de la Santé, du Travail et des Affaires sociales (Ministry of Health, Labour and Welfare ; MHLW).
- Aliment avec allégation nutritionnelle fonctionnelle : les FNFC (Foods with Nutrient Function Claims) peuvent être utilisés pour compléter les besoins quotidiens en nutriments (vitamines, minéraux, etc.) qui ont tendance à être insuffisants dans l'alimentation quotidienne. Si le produit alimentaire contient certaines quantités de nutriments dont la fonction a déjà été étayée par des preuves scientifiques, il peut porter une allégation nutritionnelle fonctionnelle prescrite dans les normes, sans soumettre de notification au gouvernement.

5. Etude du marché des probiotiques dans le monde et de la consommation des probiotiques en France

5.1 Etude du marché des probiotiques dans le monde

Cette étude de marché a été réalisée par Grans View Research, en Juin 2019 et porte sur le marché des probiotiques dans le monde sur la période 2019 - 2025 [21].

5.1.1. Part du marché

La taille du marché mondial des probiotiques était estimée à 48,38 milliards USD en 2018 et devrait croître à un Taux de Croissance Annuel Composé (TCAC) de 6,9 % au cours de la période 2019 - 2025. Elle est motivée par la tendance croissante des consommateurs à adopter des soins de santé préventifs, où les probiotiques jouent un grand rôle en renforçant le système immunitaire. De plus, les compléments alimentaires probiotiques sont devenus plus populaires, parmi les consommateurs à la recherche de solutions naturelles à divers maux de santé. Ainsi, la sensibilisation croissante aux soins de santé préventifs et naturels devrait profiter à la croissance globale du marché des probiotiques, au cours de la période de prévision.

La région Asie-Pacifique était en tête avec une part de marché de 41,7 % en 2018. En effet, elle connaît une augmentation substantielle de la notoriété des probiotiques chez les consommateurs.

La forte demande de pays tels que l'Inde, la Chine et l'Australie contribue à la croissance globale. L'augmentation de la population, associée à la hausse du revenu disponible et du niveau de vie, seraient des facteurs contributifs.

L'Amérique du Nord devrait également connaître une croissance considérable au cours de la période de prévision, car la demande de produits alimentaires, boissons à base de probiotiques ainsi que

de compléments alimentaires probiotiques est qualifiée d'excessive. En 2016, 204 produits à base de probiotiques, pour adultes, ont été commercialisés dans le pays.

Compte tenu de cette forte prévalence d'utilisation, il sera important de retrouver sur le marché des compléments alimentaires sûrs et efficaces, d'où l'intérêt du système de Nutrivigilance.

Même si le marché des compléments alimentaires est en pleine croissance, de nombreuses difficultés viennent freiner la commercialisation des probiotiques et prébiotiques, dont les problèmes de stabilité et efficacité, ainsi que les difficultés associées au brevetage des espèces bactériennes.

Il est plus difficile d'obtenir des données sur la proportion de population consommant des aliments contenant des probiotiques, ce type d'études n'étant pas soutenue par les industries agro-alimentaires.

5.1.2. Acteurs et distribution

Arla Foods Inc, Lallemand Inc, Danone, Se nicher, Danisco A/S, et Chr. Hansen comptent parmi les principaux acteurs du marché mondial, se concentrant principalement sur les marchés de l'Asie du Sud-Est, en raison de la présence d'une base de consommateurs importante dans la région, comme vu précédemment.

Concernant l'industrie pharmaceutique, les probiotiques constituent aujourd'hui un marché de 3,5-3,83 million de dollars américains, avec une croissance de +5 % sur 2013-2018, portée par les 10 marques suivantes : Linex (GlaxoSmithKline Plc), Biform (Pfizer Inc), Enterogermina (Sanofi), Hylak (Procter & Gamble Co, The), Enterolactis (Sofar SpA), Yovis (Alfasigma), Neolactoflorene (Montefarmaco SpA), Acipol (OTCPharm OAO), Bion (Merck KGaA), Lactofiltrum (Leksir ZAO) [22].

En ce qui concerne les réseaux de distribution des probiotiques, ils sont majoritairement vendus en pharmacie, puis sur internet, pour un prix moyen tout canal de 12 euros.

5.1.3. Produits et ingrédients

Sur la base du produit, le marché est segmenté en deux catégories, à savoir les aliments et boissons probiotiques et les compléments alimentaires probiotiques. Les aliments et les boissons sont en outre classés en produits laitiers, non laitiers, céréales, aliments cuits au four, viande fermentée et probiotiques pour aliments secs.

Les progrès technologiques concernant les probiotiques ont élargi la gamme des produits destinés à la consommation humaine. Cela a conduit des acteurs clés à explorer l'espace des jus. Par exemple, Ganeden Inc., un fabricant d'ingrédients probiotiques basé aux États-Unis, fournit des jus probiotiques destinés à être consommés par les enfants, les personnes âgées et les athlètes.

Le développement de nouveaux systèmes de distribution tels que les bonbons gélifiés, les poudres pétillantes, ainsi que les produits à mâcher devrait encore stimuler la croissance.

Par ingrédient, le marché peut être largement divisé en deux catégories, à savoir les bactéries et les levures. Les bactéries peuvent être divisées en lactobacilles, Bifidobacterium, streptococcus et autres,

tandis que la levure peut être classée en *Saccharomyces boulardii* et autres. La plupart des probiotiques sont principalement bactériens, notamment en utilisant des lactobacilles ou d'autres bactéries lactiques. Ces ingrédients trouvent principalement une application dans les aliments fermentés tels que le kéfir, la choucroute, le yogourt et le kimchi.

De plus, de nombreuses bactéries appartenant aux genres *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus* et *Propionibacterium* sont reconnues comme des candidats potentiels au statut probiotique. Il est important de souligner que les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* constituent la majorité des probiotiques présents sur le marché. En particulier, les bactéries lactiques *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* et *L. salivarius*, ainsi que *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. longum* et *B. thermophilum* font partie des principales espèces de probiotiques commercialisées dans le monde.

Concernant les levures, *Saccharomyces boulardii* comme vu précédemment est le type de levure le plus couramment utilisé dans l'industrie des probiotiques, en raison de sa propriété anti-diarrhéique, pour aider à résister aux sucs pancréatiques, biliaires et à d'autres acides gastriques.

5.2 Consommation des probiotiques et prébiotiques en France

Nous nous référons pour l'étude du marché des probiotiques aux données issues d'une enquête-consommateurs réalisée par Harris Interactive, à la demande du Syndicat National des Compléments Alimentaires (Synadiet). L'étude a été réalisée du 10 au 12 Février 2021, sur 1084 personnes représentatives de la population Française, comprenant 483 consommateurs de probiotiques.

5.2.1. Consommation des probiotiques

Selon l'enquête, 40 % des Français sont des consommateurs de probiotiques représentant une population jeune avec enfant et active. Les enfants font partie des consommateurs avec 42 % des parents (n=294) ayant répondu avoir donné des probiotiques à leurs enfants au cours des 2 années passées. Parmi les différents canaux d'informations sur les probiotiques, le pharmacien arrive en tête (42 %) suivi du médecin généraliste ou pédiatre (28 %), spécialiste (17 %), des articles de magazine (16 %), publicité à la télévision (10 %), réseaux sociaux (9 %), autres (dont la connaissance personnelle 20 %).

Les probiotiques trouvent leur place dans le domaine du renforcement du système immunitaire et de la régulation du transit, avec une consommation chez l'enfant incluant aussi les reflux gastriques. Nous verrons que les années à venir devraient asseoir les probiotiques dans ces segments, tout en voyant apparaître de nouveaux segments, tels que la gestion du poids.

5.2.2. Le rapport des français aux probiotiques

Comme nous l'avons vu précédemment, il est interdit en France d'apposer la mention « probiotique » sur l'étiquette de produits en contenant. Des questions ont été posées afin d'appréhender la compréhension des Français sur l'offre des probiotiques.

Selon l'enquête, l'absence du terme « probiotiques » sur les packaging ne permet qu'à 25 % des français d'identifier les compléments alimentaires en contenant. Et la seule mention des sources probiotiques sur le packaging ne permet pas à la majorité de la population de connaître l'utilité des produits.

Nous pouvons conclure que, du fait de la réglementation, l'identification des produits probiotiques et de leur utilité semble difficile. Enfin, l'enquête rapporte que 75 % de la population aimerait que le terme probiotique soit mentionné sur les produits.

La question de savoir si l'absence de la mention probiotique induit un potentiel frein à leur utilisation dans la population reste à être élucidée [23].

5.2.3. Consommation des prébiotiques

Selon la troisième étude de l'ANSES sur les consommations et les habitudes alimentaires de la population française (incluant 3157 adultes), l'apport moyen en fibres était de 20 grammes par jour. Il est considéré comme trop faible par rapport aux recommandations de l'ANSES (30g/j) [24].

II. LES MALADIES IMPLIQUANT LE MICROBIOTE

Nous allons étudier le rôle physiopathologique du microbiote dans des maladies sur la base de publications ayant exploré (i) la différence de composition microbienne chez les patients comparativement aux individus sains, (ii) et ou l'efficacité de traitements probiotiques ou prébiotiques visant à modifier la flore intestinale dans ces pathologies.

Le choix des maladies s'est fait selon trois critères (i) maladies à incidence grandissante dans les pays en voie de développement (ii) connaissance scientifique forte, moyenne, faible (iii) intérêt personnel.

Nous présenterons des exemples de maladies où l'implication du microbiote dans la physiopathologie, ainsi que l'intérêt d'une supplémentation en probiotique ou prébiotique sont :

- relativement bien connus, avec un nombre important d'études chez l'homme et l'animal et émergence de recommandations : l'infection à *C. difficile*
- en phase d'exploration avec essentiellement des études animales : maladies chroniques à implication nutritionnelle (hypertension, diabète, dyslipidémie, obésité)
- en phase de découverte : maladies psychiatriques (dépression et anxiété) et neurologiques (maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer)

1. Infection à *Clostridioides difficile*

1.1 Définition

C. difficile est une bactérie intestinale et environnementale dont les souches pathogènes sont responsables de 10 à 25 % des diarrhées post-antibiotiques, de 10 % des diarrhées nosocomiales et de plus de 95 % des colites pseudo-membraneuses. Les symptômes des infections à *C. difficile* (ICD) sont de gravité variable, de la diarrhée sans retentissement sur l'état général, à la colite fulminante, pouvant aboutir à la perforation digestive et au décès du patient. Les principaux facteurs de risque d'ICD sont l'administration d'antibiotiques (à l'exception des aminosides par voie parentérale) et un âge supérieur à 65 ans (> deux tiers des ICD).

En France, l'incidence des ICD dans les établissements de santé est estimée entre 0,5 et 3 cas pour 10 000 patients-jours, et d'après la base nationale de données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information en Médecine, Chirurgie et Obstétrique (PMSI MCO), le nombre de séjours pour entérocolite à *C. difficile*, a plus que doublé, entre 2010 et 2015 [25].

Des chercheurs ont décrit les probiotiques comme « *les plus susceptibles d'être utilisés comme traitement d'appoint à la thérapie antibactérienne et comme moyen de prévenir les infections à C. difficile primaires et récurrentes* ». Les lignes directrices de l'Organisation mondiale de gastroentérologie,

approuvent l'existence de preuves solides, montrant l'efficacité de probiotiques spécifiques pour prévenir les ICD.

1.2. Supplémentation en Lactobacilles et Bifidobactéries

Vidlock et al, ont passé en revue les données cliniques disponibles sur le traitement de la diarrhée infectieuse à l'aide de probiotiques, dans une méta-analyse de 34 essais cliniques randomisés, contrôlés, à double aveugle, incluant 4131 patients traités par antibiotiques.

Ils ont estimé la réduction du risque de diarrhée associée aux antibiotiques et ont recherché les facteurs associés à une telle réduction [26]. Les Lactobacilles étaient les espèces probiotiques les plus utilisées (n=24 études) dont 8 études testant l'effet de *Lactobacillus GG*. *Saccharomyces boulardii* a été testé dans 7 études et 10 études ont utilisé des bifidobactéries (seules ou en association). Il a été conclu que les probiotiques sont protecteurs dans la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques, qu'ils réduisent la fréquence des selles et raccourcissent la durée de la diarrhée infectieuse.

De plus, l'analyse montre que l'effet préventif de l'administration probiotique est observé de manière égale chez les enfants et les adultes, et semble être indépendante des antibiotiques concomitants utilisés ou de l'indication du traitement antibiotique. L'administration de probiotique pourrait donc être une option de traitement alternative ou complémentaire aux antibiotiques, pour éviter les altérations du microbiote, ou pour restaurer plus rapidement sa composition normale. Les auteurs concluaient que d'autres essais cliniques sont nécessaires pour identifier les souches probiotiques et les doses les plus efficaces.

Chez les patients de plus de 65 ans, deux études indiquent que les formulations probiotiques spécifiques (Lifeway® kéfir et Bio-Kp®) sont efficaces pour prévenir les ICD primaires et récurrentes, chez les patients les plus à risque, lorsqu'ils sont administrés avec une antibiothérapie [27, 28].

L'étude de Bakken et al. relève de la mise en œuvre d'un schéma thérapeutique pour les ICD récurrentes, utilisant un schéma de sevrage antibiotique progressif combiné à une ingestion orale régulière de kéfir. Chaque patient (n=25, moyenne d'âge 68 ans) devait boire un verre de 5 oz (=15 cL) de Kéfir Lifeway à chaque repas (soit au moins 3 verres par jour). Le kéfir Lifeway est un produit laitier fermenté avec 12 cultures de probiotiques (*Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus diacetylactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Saccharomyces florentinus*, *Leuconostoc cremoris*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus reuteri*). En parallèle, une dose d'antibiotique (métronidazole ou vancomycine) a été commencé pour le sevrage, une fois que le patient avait retrouvé des selles normales, suite à une infection à *C.difficile* traité par un antibiotique (métronidazole, vancomycine, fidaxomicine ou nitazoxanide). L'antibiotique de sevrage a été pris à 72 heures d'intervalle, sur une période de 6 semaines, avec une réduction progressive de la dose toutes les 2 semaines. Les patients ont reçu pour instruction, de continuer à boire du kéfir pendant au moins 2 mois après la fin de l'étude [27].

Tableau 2. Protocole d'association du Kéfir Lifeway à l'antibiothérapie contre l'ICD récurrente [27].

Antibiotic	Metronidazole		Vancomycin		Kefir
Time Course	Dose/Frequency		Dose/Frequency		
Weeks 1-2	250 mg Q 6h	OR	125 mg Q 6h	PLUS	150 mL TID
Weeks 3-4	750 mg Q 72h		375 mg Q 72h		150 mL TID
Weeks 5-6	500 mg Q 72h		250 mg Q 72h		150 mL TID
Weeks 7-8	250 mg Q 72h		125 mg Q 72h		150 mL TID
Weeks 9-15					150 mL TID

Vingt et un des 25 patients (84%) n'ont déclenché aucune diarrhée, au cours des 9 mois suivants et sont restés sans symptôme pendant plus de 12 mois. Quatre patients (16%) ont manifesté une rechute de diarrhée, mais cette dernière a été résolue après un traitement conventionnel de 2 semaines de vancomycine orale (125 mg 4 fois par jour), suivies d'une cure de rifaximine (2 semaines 200 mg deux fois par jour).

Dans l'étude de cohorte prospective Maziade et al ont évalué l'impact de l'ajout de prophylactique Bio-K + ; un lait fermenté contenant *L.acidophilus CL1285*, *L.casei LBC80R* et *L.rhamnosus*, aux mesures de prévention de la diarrhée associée à *C. difficile* existantes dans un hôpital. Dans l'ensemble, plus de 31 000 patients recevant des antibiotiques ont pris du Bio-K +, qui s'est révélé efficace pour réduire les taux de diarrhée (de 73 %), de cas graves (de 76,4 %) et de cas récurrents (39 %). Il s'est également avéré être sûr, car aucun événement grave ou bactériémie liée aux probiotiques ont été observés [28].

Des recommandations sur l'utilisation des probiotiques dans l'ICD ont été effectuées pour la première fois en 2008, par la suite étayées par un groupe d'experts composé de spécialistes des maladies infectieuses, au Canada et aux États-Unis. Ils ont abordé les stratégies de prévention de l'ICD et ont inclus l'utilisation d'une thérapie d'appoint avec des probiotiques spécifiques (Bio-K® ; contenant 50 milliards d'UFC de *L. acidophilus CL1285* et *L. casei LBC80R*) dans leurs recommandations [29]. Il n'existe cependant pas à ce jour de recommandation en France.

2. Maladies chroniques à implication nutritionnelle

2.1 Hypertension

2.1.1 Définition

On parle d'hypertension artérielle lorsque la pression systolique et/ou diastolique est supérieure aux valeurs normales (140 mmHg pour la pression systolique et 90 mmHg pour la pression diastolique). L'hypertension est la maladie chronique la plus fréquente en France, affecte plus d'un milliard de personnes dans le monde et est l'un des facteurs de risque les plus répandus de maladies cardiovasculaires. Son incidence ne cesse d'augmenter dans les pays occidentaux, comme dans les pays en développement, notamment à cause de l'augmentation de la consommation d'aliments riches en graisses saturées, glucides et sodium. Cependant, la cause de l'hypertension artérielle est difficile à identifier en raison de sa nature multifactorielle (impliquant à la fois des facteurs génétiques et environnementaux). La réduction de l'hypertension repose sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques associées à un traitement antihypertenseur. Cependant, 10-30 % des hypertendus seraient résistants au traitement et la découverte de nouvelles approches thérapeutiques représente donc un enjeu majeur en termes de santé publique.

2.1.2 Souches probiotiques et leurs mécanismes d'action

José L de Brito Alves et al, ont présenté les connaissances actuelles issues d'études expérimentales et cliniques sur la manière dont l'apport en probiotiques pouvait abaisser la pression artérielle, dans les conditions hypertensives [30].

Des études expérimentales ont étudié l'effet de diverses suppléments en probiotiques chez le rat hypertendu.

Une supplémentation pendant 4 semaines de 2g/jour de myrtilles fermentées contenant 10^9 UFC de *Lactobacillus plantarum* a réduit la pression artérielle du rat d'environ 45%.

Dans une autre étude, l'administration de *L. fermentum* ou de *L. coryniformis* plus *L. gasseri* ($3,3 \times 10^{10}$ UFC / jour, pendant 5 semaines) a également induit une réduction de la pression artérielle systolique du rat. La réduction de pression étant liée à une amélioration de la fonction endothéliale, une réduction du stress oxydatif vasculaire et une diminution de l'inflammation vasculaire de l'aorte des rats.

La solution de probiotiques VSL # 3 (composée des bactéries *Streptococcus thermophilus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* et *L. bulgaricus*) (dosée à 50 milliards de bactéries par kilo de poids par jour pendant 7 semaines) a prévenu le dysfonctionnement endothélial et amélioré le stress oxydatif vasculaire du rat.

Selon les chercheurs, les mécanismes impliqués pourraient permettre la réduction de la translocation bactérienne (passage des bactéries vers les ganglions mésentériques et organes à distance) et la réduction de la production d'angiotensine. Des bactéries, notamment lactiques, pourraient réduire la production d'angiotensine en produisant des peptides inhibiteurs de l'enzyme de conversion de

l'angiotensine (ECA). L'inhibition de l'ECA empêche la synthèse de l'angiotensine II, diminuant la vasoconstriction et la pression artérielle.

Dans un essai clinique randomisé en double aveugle, la supplémentation en lait de soja contenant *L. plantarum* A7 a réduit significativement la pression systolique et diastolique de 20 diabétiques de type 2.

Une autre étude clinique a montré qu'une supplémentation en *L. plantarum* pendant 6 semaines, dans une population de 36 fumeurs, entraînait une baisse de la pression systolique, des Interleukines 6 (IL6) et une diminution de la formation d'espèces réactives de l'oxygène, conduisant à une réduction des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires [30].

Même si les mécanismes d'action permettant la réduction de la pression artérielle ne sont pas encore élucidés, ces résultats montrent que les probiotiques (plusieurs espèces de Lactobacilles) pourraient être une approche thérapeutique contribuant à la prévention ou au traitement de l'hypertension.

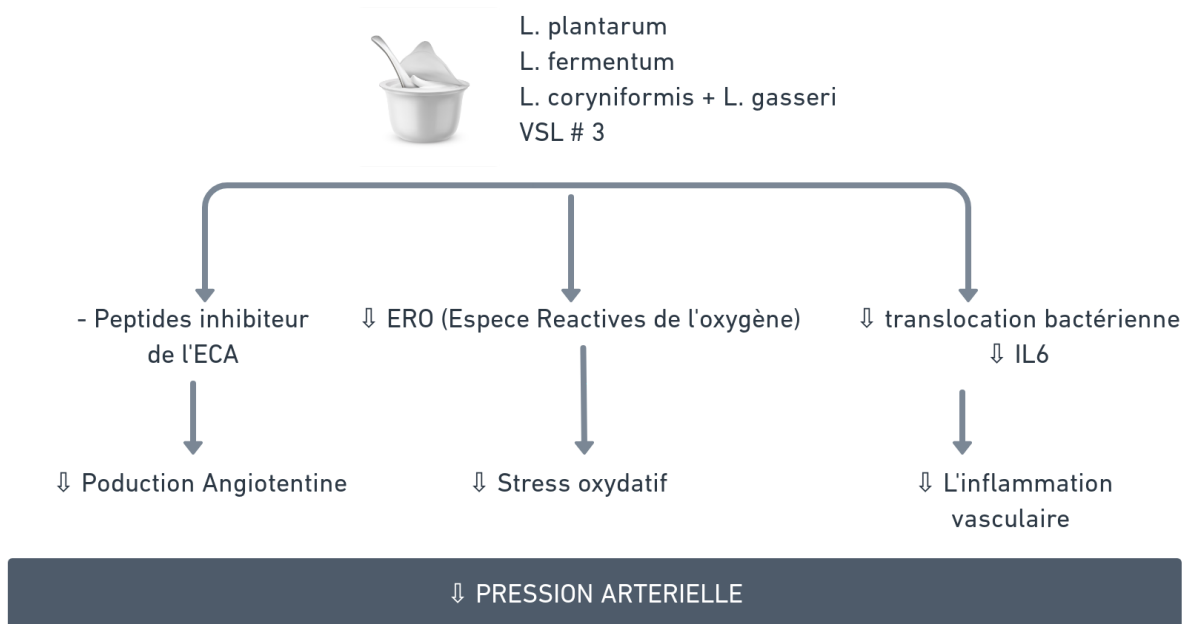


Figure 7 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement de l'hypertension.

2.2 Diabètes

2.2.1 Définitions

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune induite par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans, diminuant la sécrétion d'insuline hypoglycémisante, provoquant une hyperglycémie. Depuis une vingtaine d'années, le nombre de personnes atteintes de diabète de type 1 ne cesse d'augmenter (au rythme de 3 à 4 % par an) avec une apparition de plus en plus précoce, et une augmentation importante de la prévalence chez les enfants de moins de 5 ans. Un apport exogène en insuline permet le maintien de la glycémie des patients dans des valeurs normales. Cependant, la recherche continue afin de décrypter les mécanismes de la maladie permettant d'améliorer le traitement existant contraignant, et de trouver des solutions préventives.

Le diabète de type 2, comme le diabète de type 1, est caractérisé par une diminution de l'insulino-sécrétion, provoquant l'hyperglycémie. Cette insulino-déficience est la conséquence d'une période (10-20 ans) d'hyperinsulinisme liée à une résistance des tissus périphériques à l'insuline. Des facteurs génétiques (hypersensibilité du tissu adipeux à l'insuline) et des facteurs environnementaux (alimentation riche en graisses et en sucres rapides, sédentarité) sont impliqués dans le diabète de type 2. Au cours des trois dernières décennies, la prévalence du diabète de type 2 a considérablement augmenté dans les pays de tous niveaux de revenu, et est devenu un problème de santé publique majeur dans le monde.

Le diabète gestationnel est défini comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, ayant pour conséquence un risque accru de complications pendant la grossesse et à l'accouchement.

À l'heure actuelle, la recherche vise à analyser les facteurs génétiques sous-jacents des diabètes, impliquant les facteurs provenant du microbiome intestinal.

2.2.2 Composition microbienne de patients atteints de diabète de type 1 et 2

Diabète de type 1

Diverses études chez l'homme et chez le rongeur, ont analysé l'association entre le développement du diabète de type 1 et le microbiote intestinal. Le diabète de type 1 s'est révélé être inversement couplé à l'abondance de bactéries productrices de butyrate, dans plusieurs études : les bactéries du genre Clostridioides, tels que Faecalibacterium et Roseburia, seraient sous-représentées dans le microbiote des personnes atteintes de diabète de type 1. A l'inverse, plusieurs études ont mis en évidence une association entre le genre Bacteroides et le diabète de type 1 [31].

Diabète de type 2

Qin et al ont étudié l'ADN microbien intestinal de 345 individus chinois, menant à l'identification d'environ 60 000 marqueurs associés au diabète de type 2. Par la suite, ils ont analysé les taxons impliqués au niveau des espèces. L'analyse des groupes de liaison métagénomique (MLGs :

Metagenomic linkage groups), représenté sur la figure 8, a montré que les patients atteints de diabète de type 2, étaient caractérisés par un degré modéré de dysbiose microbienne intestinale, une diminution de l'abondance de bactéries productrices de butyrate et une augmentation d'agents pathogènes opportunistes favorisant la résistance au stress oxydatif. Sur la figure 8, la taille des nœuds est proportionnelle au nombre de gènes. La couleur indique le taxon. Les lignes de connexion représentent les valeurs de coefficient de corrélation de Spearman supérieures à 0,4 (bleu) ou moins de 0,4 (rouge) [32].

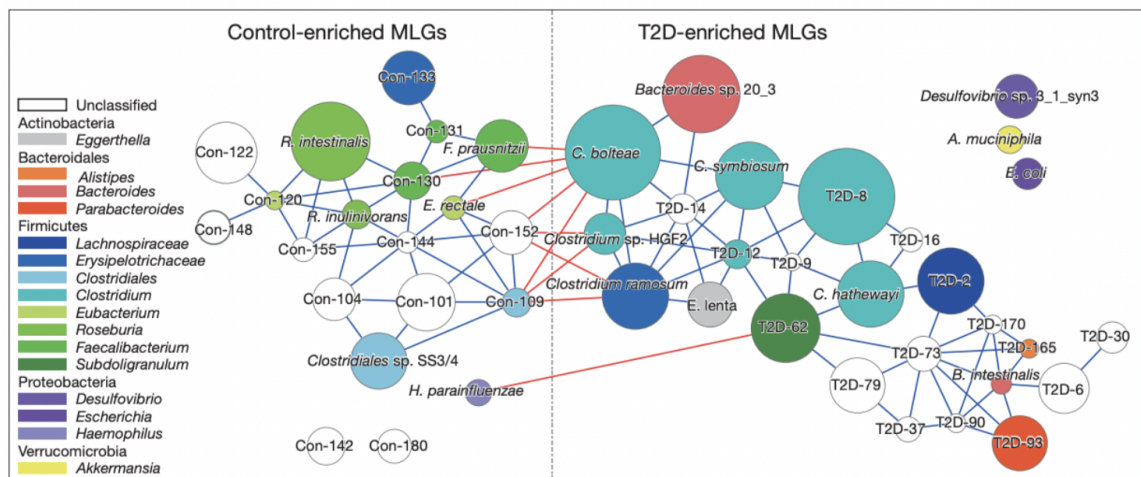


Figure 8 : Groupe de liaison métagénomique dans le diabète de type 2 [32].

2.2.3 Mécanisme physiopathologiques des Bacteroidetes dans le diabète

Les hypothèses de cette association bacteroidete - diabète sont multiples.

La première raison est que Bacteroides n'est pas un producteur de butyrate car il produit du propionate et de l'acétate et donc, une surabondance de Bacteroides laissera moins de place aux producteurs de butyrate dans l'intestin. Or, le butyrate a un rôle protecteur de la barrière intestinale en maintenant les jonctions serrées et en augmentant la sécrétion de mucine. Une diminution de production de butyrate aura donc un impact sur l'intégrité de la barrière intestinale.

Deuxièmement, les Bacteroides, comme *Escherichia coli*, sont des bactéries à Gram négatif, dont certains composants de la paroi cellulaire, à savoir les lipopolysaccharides (LPS), peuvent induire une réponse inflammatoire en agissant comme des endotoxines.

De plus, l'environnement intestinal d'un patient diabétique de type 2 stimulerait le stress oxydatif. En revanche, le microbiote intestinal des patients atteints de diabète de type 2 voit les fonctions de métabolisme des cofacteurs et des vitamines diminuées [32].

Un lien possible avec le diabète de type 1, est que les Bacteroides (et les streptocoques) produisent la glutamate décarboxylase (GAD), qui pourrait être un déclencheur de l'auto-immunité GAD (GADA) via le mimétisme moléculaire. Lorsque le corps humain produit des auto-anticorps contre la GAD bactérienne, il pourrait accidentellement attaquer par la suite ses propres cellules productrices de GAD

(cellules bêta productrices d'insuline du pancréas et cellules neuronales), entraînant ainsi le diabète de type 1, lorsque les cellules productrices d'insuline sont détruites [33].

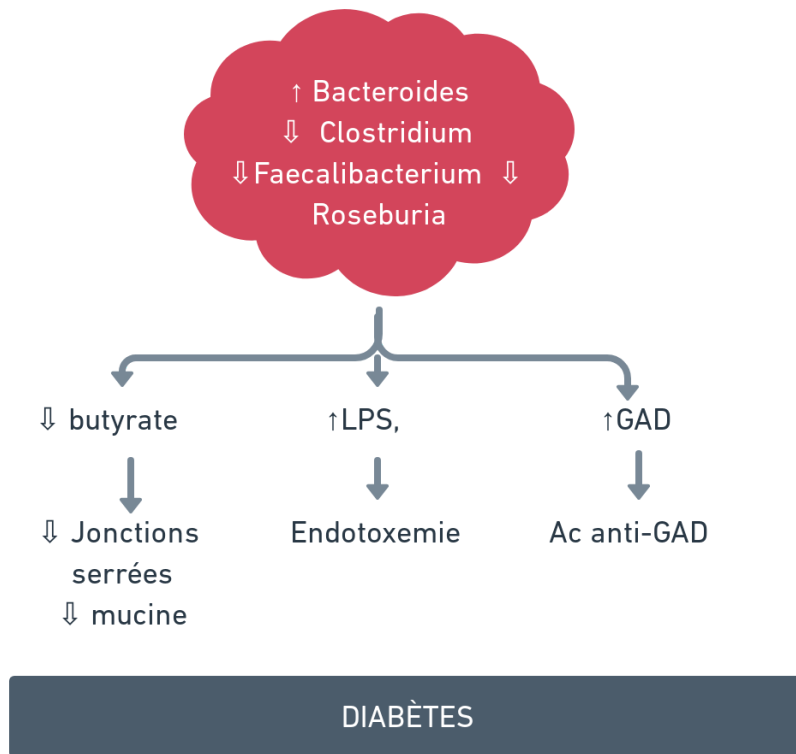


Figure 9 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie du diabète.

2.2.4. Supplémentation en Lactobacilles et Bifidobactéries dans le diabète gestationnel

Le premier essai clinique randomisé, contrôlé, en double aveugle évaluant l'efficacité de l'intervention probiotique dans la réduction du risque de diabète gestationnel chez la femme enceinte a été mené en Finlande, sur 256 femmes, lors de leur premier trimestre de grossesse. Les femmes ont été réparties en 3 groupes : contrôle, conseils diététiques, conseils diététiques + probiotiques *Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103)* et *Bifidobacterium lactis (Bb-12)*. Durant l'étude, les valeurs de glycémie les plus basses ont été retrouvées dans le groupe de femmes recevant les probiotiques. A la fin de l'étude, le taux de diabète gestationnel a été significativement réduit de 36 % à 13 % chez les femmes recevant à la fois des conseils diététiques et des pro-biotiques. De plus, une meilleure tolérance au glucose a été observée dans ce même groupe, durant le dernier trimestre de grossesse.

Des recherches sont nécessaires pour comprendre pleinement l'intérêt de la supplémentation en probiotique pour réduire le risque de diabète gestationnel. La supplémentation en probiotique pourrait comme pour le diabète de type 1 et 2 permettre d'équilibrer les propriétés du microbiote aberrant, normaliser l'augmentation de la perméabilité intestinale, et réguler la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires [34].

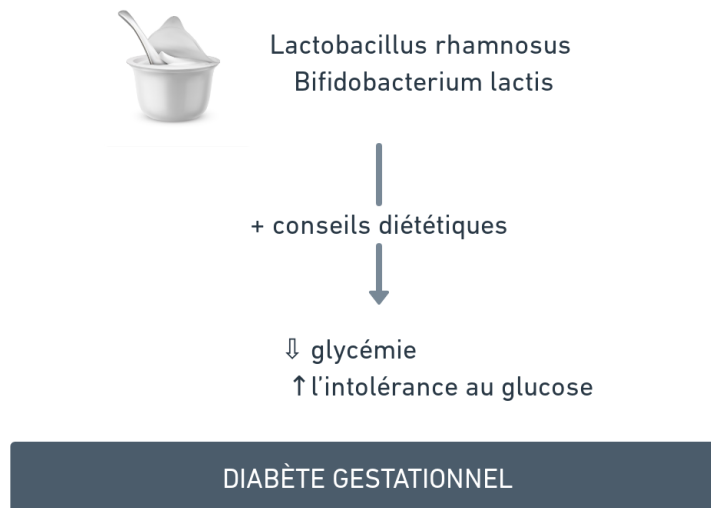


Figure 10 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d’actions des probiotiques dans le traitement du diabète gestationnel.

2.3. Dyslipidémie

2.3.1 Définition

Les dyslipidémies se définissent comme des anomalies pathologiques, quantitatives ou qualitatives, de la composition des lipides plasmatiques (HDL et LDL cholestérol, triglycérides, lipoprotéines). Selon la classification internationale de Fredrickson, 90 % des dyslipidémies sont réparties en 3 groupes : 10 % des cas correspondent à une hypercholestérolémie essentielle de type IIa (caractérisée par une concentration sérique de cholestérol total > 2,5 g/L, et de triglycérides normaux), 40 % des cas correspondent à une hyperlipoprotéïnémie mixte de type IIb (caractérisée par des concentrations sérique de cholestérol total et de triglycérides élevés) et 48% des cas correspondent à une hypertriglycéridémie endogène de type IV (caractérisée par une concentration sérique de cholestérol total normale et de triglycérides très élevée).

Chez tous les patients, une modification du mode de vie doit être adoptée avant la pharmacothérapie, en prévention primaire des maladies cardiovasculaires, et de nombreux patients se tournent vers des alternatives aux traitements médicamenteux pour gérer leurs taux de lipides.

2.3.2 Supplémentation en Lactobacilles, Bifidobactéries et oligosaccharides

La plupart des études sur les probiotiques dans les dyslipidémies ont été menées sur des petits échantillons, et leurs résultats ont été synthétisés par Paola M Hunter et al. Il a été démontré dans un essai clinique randomisé en simple aveugle, chez 37 femmes enceintes, que la consommation de yaourts conventionnels (contenant *S. thermophilus* et *L. bulgaricus*) et probiotiques (yaourt conventionnel enrichi

Lactobacillus acidophilus LA5 et *Bifidobacterium animalis* BB12 avec un total de minimum 1×10^7 UFC) abaissent les niveaux de cholestérol total et de LDL cholestérol.

Une autre étude, réalisée sur 34 femmes en bonne santé, a conclu que la consommation régulière de yaourt probiotique et conventionnel pendant 4 semaines avait un effet positif sur le profil lipidique du plasma ; la consommation de yogourt probiotique pouvant augmenter les niveaux de cholestérol HDL.

Une méta-analyse de 30 essais contrôlés randomisés, avec 1624 participants, a également noté chez les sujets traités avec des probiotiques, une réduction du cholestérol total et du cholestérol LDL, ainsi qu'une diminution de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) et du tour de taille, pour une étude. Les chercheurs ont constaté que l'effet des probiotiques différait en fonction des souches bactériennes. *L. acidophilus*, un mélange de *L. acidophilus* et *B. lactis*, et *L. plantarum* ont eu des effets bénéfiques significatifs, contrairement à *L. helveticus* et *E. faecium*. Divers espèces de *Lactobacillus* ont démontré une variété d'effets améliorant la santé avec *L. Plantarum* et *L. acidophilus*, capables de survivre dans des environnements acides et biliaires et de coloniser le tractus intestinal.

L'hétérogénéité des profils lipidiques de base des participants a montré que les bénéfices hypocholestérolémiants des probiotiques peuvent être plus forts dans les populations ayant des taux de cholestérol total de base plus élevés.

La plupart des recherches ont utilisé le yogourt comme méthode d'administration des probiotiques. Facilement disponible, il pourrait être incorporé à une alimentation saine, chez les personnes à risques ou malades. Un minimum de 107 UFC par jour est la dose recommandée, ce qui équivaut à environ 1 à 2 portions de yogourt (175 à 350 g) par jour selon le produit [35].

Concernant les mécanismes d'actions bénéfiques des probiotiques dans la dyslipidémie, des études ont suggéré la capacité des bactéries probiotiques à absorber le cholestérol, le rendant indisponible à l'absorption dans le tractus gastro-intestinal. De plus, les bactéries intestinales favorisent la production d'acides gras à chaîne courte à partir d'oligosaccharides, pouvant se lier aux PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*, un récepteur nucléaire liant les lipides impliqués dans l'adipogénèse) et inhiber l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), réduisant l'hydrolyse des triglycérides des VLDL et des chylomicrons. Enfin, les bactéries pourraient aussi convertir le cholestérol en coprostanol, ce dernier étant mal absorbé [36].

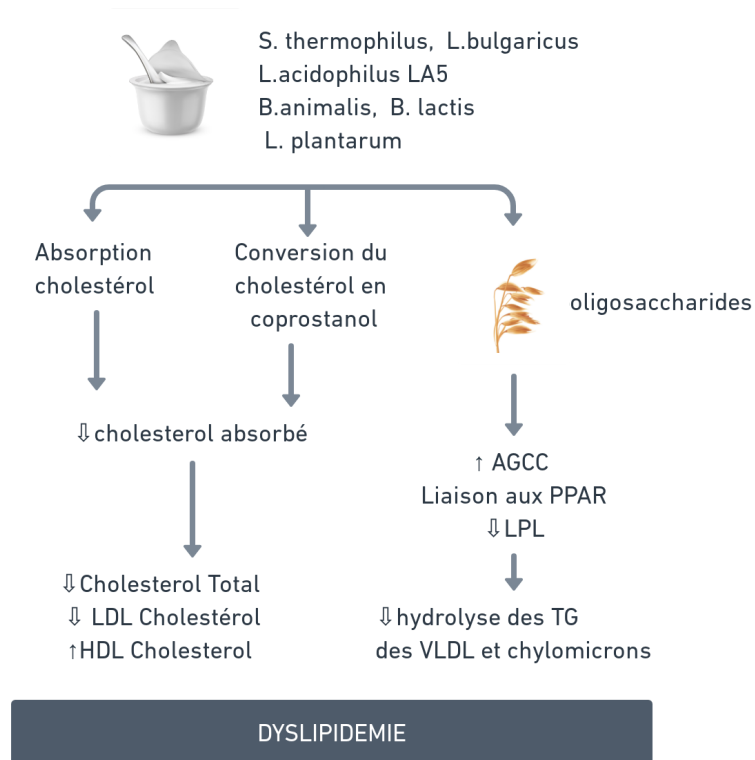


Figure 11 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d'actions des probiotiques dans le traitement de la dyslipidémie.

2.4. Obésité

2.4.1 Définition

L'obésité est une maladie chronique due à une accumulation anormale ou excessive de masse grasse, qui présente un risque pour la santé. L'OMS définit l'obésité lorsque l'IMC (avec $IMC = \text{poids en kg} / \text{taille}^2 \text{ en m}$) est égal ou supérieur à 30. D'origine multifactorielle, elle résulte d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. L'obésité est un facteur de risque de nombreuses maladies, dont les maladies cardio-vasculaires et concerne 13 % des adultes dans le monde, selon les données de l'Inserm.

2.4.2 Le microbiote dans la physiopathologie de l'obésité

Le manque de diversité du microbiote de sujet obèse a été mis en évidence, contrairement à l'abondance/réduction de certains phylums. Initialement, l'équipe de Jeff Gordon avait proposé que le microbiote de sujets obèses contenait plus de Firmicutes et moins de Bacteroidetes que le microbiote de sujets sains. Cependant, de nombreuses études ont par la suite cherché à définir des phylums majoritaires et minoritaires chez les sujets obèses et les résultats sont très hétérogènes selon les études [37].

Des chercheurs ont mis en évidence le caractère transmissible de l'obésité via le microbiote chez l'animal, puis de l'homme à l'animal. Parallèlement, les transferts de microbiotes d'un sujet mince à une souris sans germe et d'un sujet obèse à une souris sans germe, ont induit une reproductibilité des phénotypes respectivement mince et obèse chez les souris.

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'action du microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'obésité.

Voies induites par les composants bactériens.

Cani et al, ont émis l'hypothèse que l'endotoxémie, c'est-à-dire l'élévation de la présence dans le sang de LPS (aussi appelée endotoxine) des membranes bactériennes des bactéries du microbiote, pourrait être un facteur déclencheur de l'inflammation observée lors de l'obésité, via le récepteur TLR-4. En effet, l'endotoxémie augmenterait l'expression de cytokines inflammatoires. Le passage des bactéries et LPS dans la circulation sanguine se ferait via les jonctions serrées de la barrière intestinale (mécanisme de translocation bactérienne). Normalement étanche, la barrière intestinale deviendrait plus perméable à cause d'un régime hyperlipidique.

De plus, des bactéries du microbiote pourraient activer la lipoprotéine lipase (en inhibant la protéine ANGPTL4 un de ses inhibiteurs), augmentant le stockage des triglycérides dans les adipocytes.

Enfin, le récepteur du flagelle des bactéries (TLR- 5) aurait un rôle préventif de l'obésité, car son absence s'accompagne chez la souris d'un dépôt graisseux viscéral, de dyslipidémie et de résistance à l'insuline. Au contraire, un récepteur de lipoprotéines bactérienne (TLR-2) induirait le développement de l'obésité chez la souris [38].

Voies induites par les métabolites bactériens

La fermentation des glucides dans un microbiote de sujet obèse produirait plus d'AGCC que dans un microbiote de sujet maigre. Cela induirait plus d'acétate et de propionate disponibles pour la néoglucogénèse (sous leur forme active Acétyl-CoA et Propionyl CoA) [39].

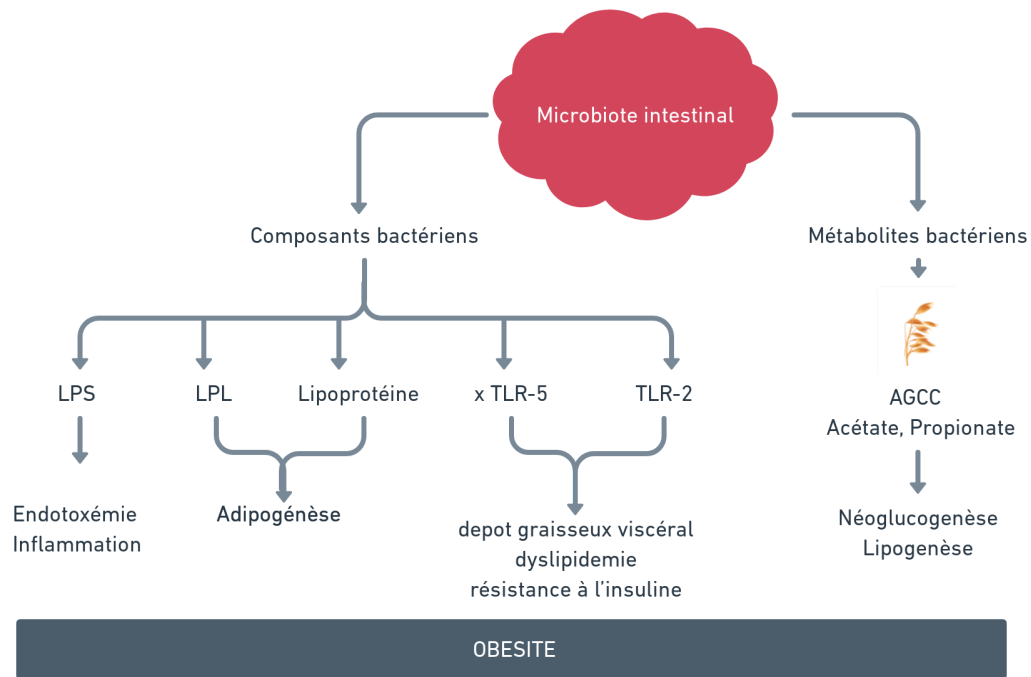


Figure 12 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie de l'obésité.

2.4.3 Supplémentation en probiotiques

Chez les adultes, différentes souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, seules ou en association, et de *Pediococcus pentosaceus*, ont conduit à une réduction significative du poids corporel, de l'IMC, du tour de taille et de la masse grasse. Plusieurs études ont été réalisées avec *L. gasseri* SBT 2055. Chez des sujets présentant de grandes zones de graisse viscérale, l'intervention avec du lait fermenté contenant 108 UFC / jour de *L. gasseri* SBT 2055 pendant 12 semaines a réduit de manière significative l'adiposité abdominale, le poids corporel, l'IMC et le tour de taille. Une diminution significative de la masse grasse totale chez des sujets en surpoids, ayant consommé 109 UFC / jour, pendant 43 jours de *Lactobacillus amylovorus*, a aussi été observée [40].

Une étude a montré une perte de poids significativement plus importante chez la femme obèse que chez l'homme, suite à une supplémentation en *L. rhamnosus* CGMCC1.3724, concomitante à un régime hypocalorique. Ces résultats pourraient être dus à des effets des probiotiques sur le sentiment de satiété et la modulation de l'humeur [37].

Akkermansia muciniphila a montré un rôle dans le renfort de la barrière intestinale via plusieurs mécanismes : (i) en augmentant la couche de mucus, (ii) en induisant la synthèse par les cellules de la paroi intestinale d'un peptide anti-microbien (Reg3 γ), (iii) en stimulant la production de peptide anti-inflammatoire. De plus, *Akkermansia muciniphila* réduirait la masse grasse de la souris en augmentant l'oxydation des graisses du tissu adipeux [38].

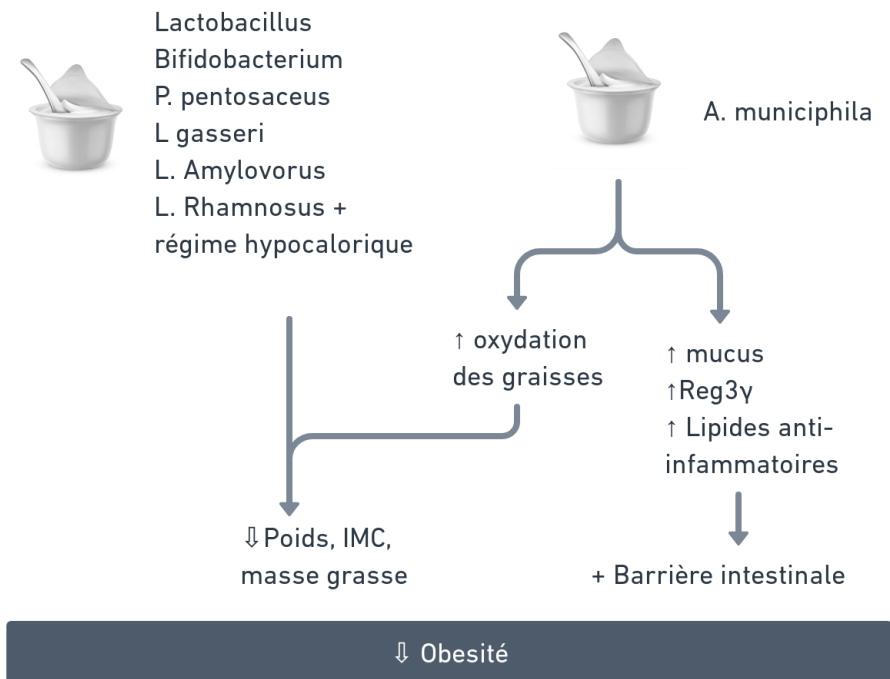


Figure 13 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d’actions des probiotiques dans le traitement de l’obésité.

2.4.4. Supplémentation en prébiotiques

Des études ont indiqué que la consommation de 30g/jour de fibres, augmentait la production d’AGCC induisant la production d’hormones de la satiété : Glucagon Like Peptide 1 (GLP-1) et Peptide YY (PYY) aboutissant, *in fine*, à une perte de poids [41].

Parnell et Reimer ont étudié les effets des prébiotiques sur la faim et la satiété, chez 48 sujets en surpoids et obèses, âgés de 20 à 70 ans. Les participants ont reçu soit un supplément d’oligofructose (21 g / j ; Raftilose P95, Quadra Chemicals Ltd, Burlington, Canada) soit un placebo pendant 12 semaines. À la fin du traitement, les taux de peptide YY (hormone anorexigène) en réponse à un test de tolérance aux repas ont été augmentés, et ceux de la ghréline (hormone orexigène) ont diminué dans le groupe pré-biotique, accompagné d’une diminution de l’apport alimentaire total et d’une perte de poids significative [40].

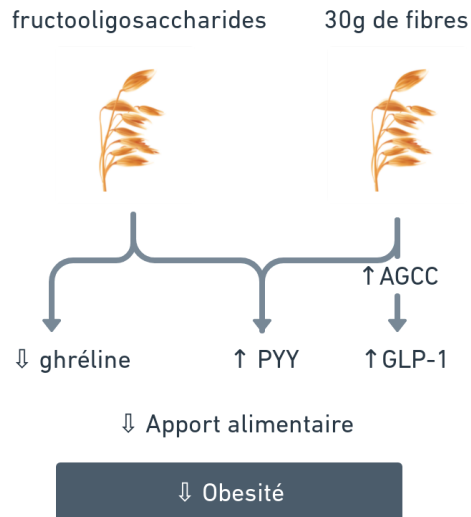


Figure 14 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d’actions des prébiotiques dans le traitement de l’obésité.

Pour conclure, la sélection de probiotiques via la justification de souche, durée de prise, doses efficaces dans des essais cliniques randomisés contrôlés de large échelle sont attendues. Tout comme l’utilisation de nutriments prébiotiques, les probiotiques semblent prometteurs dans le développement de nouvelles thérapies préventives, ou curatives de l’obésité.

3. Maladies psychiatrique et neurodégénérative

Des altérations du Système Nerveux Central pourraient être liées à des modifications de la composition microbienne.

3.1 Dépression, anxiété, stress

3.1.1 Définition

La dépression est une maladie mentale qui concerne 15 à 20 % de la population. Elle se caractérise par une modification profonde de l’état thymique dans le sens de la tristesse, de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur. Depuis les années 1980, le traitement pharmacologique principal repose sur les antidépresseurs, mais leur efficacité dans la prise en charge d’un épisode dépressif caractérisé se situe entre 55-65 %. Suite à la découverte de l’association entre le microbiote intestinal et la santé mentale, les probiotiques sont étudiés comme traitement d’appoint ou substitutif aux antidépresseurs.

En 2013, le terme « psychobiotique » a été utilisé pour la première fois par une équipe de chercheurs irlandais. Il désigne un organisme vivant qui, lorsqu’il est ingéré en quantité adéquate, produit

un bénéfice pour la santé, chez des patients souffrant de maladie psychiatrique [43]. Les bactéries en produisant des substances neuroactives (telles que l'acide gamma-aminobutyrique et la sérotonine) qui agissent de manière bénéfique sur l'axe cerveau-intestin pourraient donc répondre à la définition des psychobiotiques.

L'anxiété est un sentiment d'un danger imminent et indéterminé s'accompagnant d'un état de malaise, d'agitation, de désarroi et d'anéantissement devant ce danger. On parle d'anxiété pathologique quand la réaction devient trop forte et persiste. C'est la durée de ce sentiment qui différencie l'anxiété du stress, où dans le stress, les symptômes sont plus courts dans le temps.

3.1.2 Composition du microbiote chez un patient déprimé

Des chercheurs ont trouvé que les *Bacteroidetes* étaient sous-représentées malgré une augmentation du genre *Alistipes*, chez les patients déprimés [44]. D'autres études ont confirmé l'augmentation du genre *Alistipes* qui était accompagnée d'une augmentation d'*Enterobactéries* et d'une réduction de *Faecalibacterium*.

3.1.3 Mécanismes d'action des probiotiques dans le stress, l'anxiété et la dépression

Plusieurs études ont mis en évidence que de l'administration de plusieurs souches de *Lactobacilles* et *Bifidobactéries* à des patients (âgés de 20 à 55 ans) souffrant de dépression et à des volontaires sains (âgés de 20 à 60 ans) pouvait réduire efficacement les score aux échelles d'évaluation de la dépression [44].

Une étude a montré qu'un traitement par *Bifidobacteria infantis* augmentait le tryptophane (précurseur sérotoninergique) dans le plasma sanguin de rat [45]. Il diminuerait les marqueurs inflammatoires, tels que l'interféron gamma, l'interleukine 6 (IL6), le TNF α . Cela est cohérent avec le modèle inflammatoire de la dépression (où l'IL-6 et le TNF- α , seraient significativement augmentés dans la population déprimée, et à l'origine d'altération des systèmes neuronaux impliqués dans la régulation de l'humeur).

Dans deux études cliniques contrôlées, randomisées, en double aveugle incluant des adultes stressés (n= 103 et 111), la supplémentation en *L. plantarum P8* (10 log UFC/jour) ou en *Lactobacillus plantarum DR7* (1 \times 10⁹ UFC/jour) pendant 12 semaines a entraîné une réduction des sentiments de stress et d'anxiété totaux, ou sur l'échelle DASS-42 (Échelle Dépression-Anxiété-Stress). De plus, les émotions sociales, ainsi que l'apprentissage verbal et la mémoire des sujets se sont améliorés dans une étude [46]. Le taux de cortisol plasmatique et de cytokines pro-inflammatoires (telles que l'interféron- γ et le TNF α) ont été réduits, alors que le taux de cytokines anti-inflammatoires (telle que l'interleukine 10) a été augmenté. L'administration du probiotique a aussi améliorée la voie de la sérotonine [47].

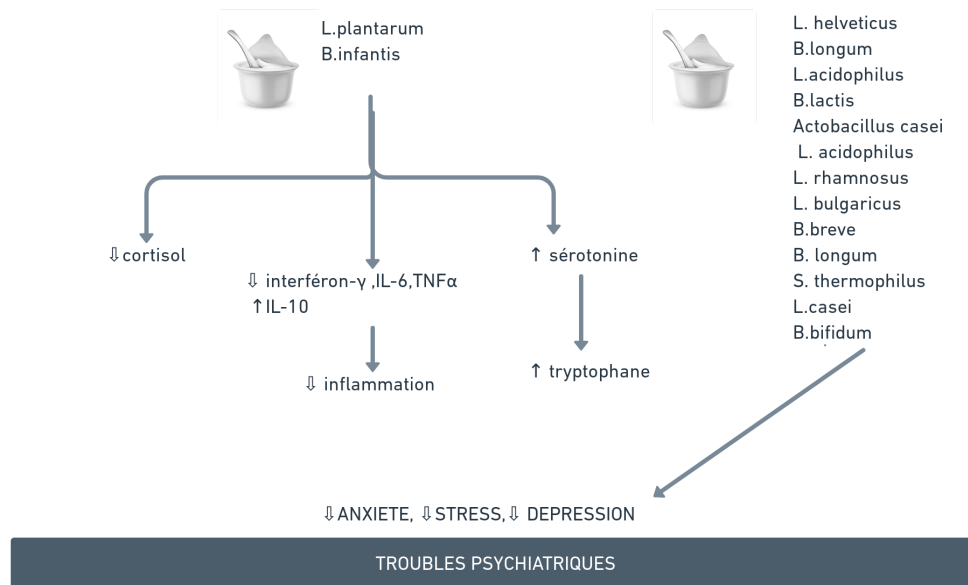


Figure 15 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d’actions des probiotiques dans le traitement des troubles psychiatriques.

Bien que les mécanismes permettant l’amélioration des humeurs dépressives, anxieuses, ou stressées, ne soient pas totalement compris, ils pourraient impliquer des réductions des marqueurs physiologiques du stress et de l’inflammation, tels que le cortisol et les cytokines pro-inflammatoires.

De plus, les bactéries pourraient agir directement au niveau du SNC via la production de neurotransmetteurs.

Ensemble, ces résultats mettent en évidence le rôle important des bactéries dans la communication bidirectionnelle de l’axe intestin-cerveau et suggèrent que certaines bactéries peuvent s’avérer avoir des compléments thérapeutiques utiles dans les maladies psychiatriques.

3.2 Maladie d’Alzheimer

3.2.1 Définition

La maladie d’Alzheimer est la première maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, induite par une atrophie cérébrale due à une perte neuronale dans le cortex. Il en résulte un syndrome démentiel induisant la perte petit à petit de la cognition, la gnosie et la praxie. Dans le cerveau d’un patient atteint de la maladie d’Alzheimer, l’accumulation de la protéine amyloïdes Aβ, induit une hyperphosphorylation de la protéine Tau, qui ne réalise plus son rôle physiologique de stabilisation des microtubules mais s’associe en enchevêtrement neurofibrillaires toxiques, à l’intérieur des neurones.

3.2.2 Le microbiote dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

L'analyse des fèces des patients atteints de la maladie d'Alzheimer a montré que leur microbiote était moins diversifié, avec une augmentation de l'abondance des Lactobacillales, et diminution de l'abondance de Bacteroidales et Selenomonadales par rapport au microbiote de sujets non malades.

La maladie d'Alzheimer pourrait avoir une origine intestinale. En effet, le microbiote intestinal peut moduler le fonctionnement du SNC de l'hôte, dont sa capacité cognitive, via l'axe microbiote-intestin-cerveau.

Des études ont montré que la mémoire spatiale et de travail des souris exemptes de germes était déficiente comparée à celle de souris témoins avec microbiote, mettant en évidence l'importance de la présence d'un microbiote sain pour le bon fonctionnement cognitif.

Il a été montré que des bactéries du microbiote pouvaient produire des peptides amyloïdes biologiquement similaires aux protéines A β retrouvées dans le SNC des malades. Hors, nous avons vu dans le chapitre précédent que le microbiote avait une influence sur la perméabilité de la barrière intestinale, pouvant laisser passer le LPS dans la circulation sanguine. De la même manière, des métabolites du microbiote agiraient sur la perméabilité de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) : Le LPS augmenterait l'influx de protéines A β vers le cerveau et diminuerait leur efflux, conduisant à une accumulation de protéines A β dans le cerveau et à la progression de la maladie d'Alzheimer.

Les neurotransmetteurs produits par le microbiote intestinal pourraient aussi augmenter ou réduire le risque de maladie d'Alzheimer. Une perturbation du microbiote intestinal, en particulier la réduction de Lactobacilles et Bifidobacteries, diminuera la métabolisation du glutamate en GABA dans l'intestin, induisant une réduction du GABA dans le SNC, contribuant à la déficience cognitive. Le microbiote intestinal synthétise 95% de la sérotonine (5-HT). Or, des études ont montré que les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), en augmentant la concentration extracellulaire de sérotonine, pouvaient réduire la production de protéines A β dans le cerveau. Une perturbation du microbiote intestinal dans le sens d'une diminution de la biosynthèse de la sérotonine pourrait donc affecter le processus pathologique de maladie d'Alzheimer. [48]

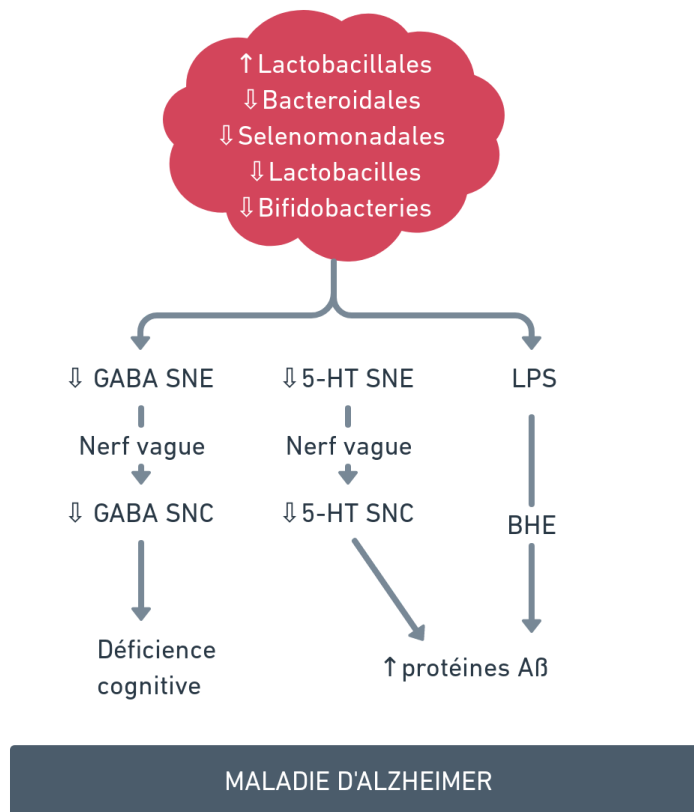


Figure 16 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer semble donc être liée au microbiote intestinal et à son déséquilibre. La modulation du microbiote intestinal via une intervention bénéfique sur le microbiote deviendra probablement un supplément ou une alternative aux traitements existants. Mais avant cela, des études cliniques randomisées chez l'homme, permettant l'analyse des différences de microbiote intestinal entre des patients atteints de maladie d'Alzheimer et des individus sains, ainsi que l'imputabilité et les mécanismes d'action des bactéries dans la maladie restent à être définis.

3.3 Maladie de Parkinson

3.3.1 Définition

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, induite par la dégénérescence de neurones dans la substance noire compacte, qui produisent normalement la dopamine. Il en résulte une triade de symptômes moteurs, à savoir l'akinésie, la rigidité et les tremblements. Dans la maladie de Parkinson, la dégénérescence neuronale a notamment pour

origine une mauvaise conformation de la protéine α -synucléine, induisant la formation de corps de Lewy dans la substance noire compacte.

3.3.2 Le Microbiote dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson

Une dysbiose a été observée dans la maladie de Parkinson. L'abondance des Prevotellaceae s'est vue réduite de 77,6% dans les fèces des patients atteints par rapport aux individus non atteints. De plus, l'abondance des Enterobacteries a été positivement associée à la sévérité des symptômes de l'instabilité posturale et de difficultés à la marche [48].

Sampson et al se sont intéressés aux curli, des protéines amyloïdes de surface cellulaire exprimées par certaines Entérobactéries intestinales. Ils ont montré que chez des souris surexprimant l' α -synucléine humaine, Escherichia coli en produisant une protéine curli favorisait le mauvais repliement de l' α -synucléine dans le SNE. L' α -synucléine mal repliée dans le SNE serait capable de transmettre l'erreur de conformation au cerveau, via le nerf vague. Les chercheurs ont donc conclu que l'exposition aux amyloïdes microbiens dans le tractus gastro-intestinal pouvait accélérer le mauvais repliement d' α -synucléine humaine dans le SNC, et par conséquent accélérer l'apparition des symptômes de la maladie de Parkinson [49,50].

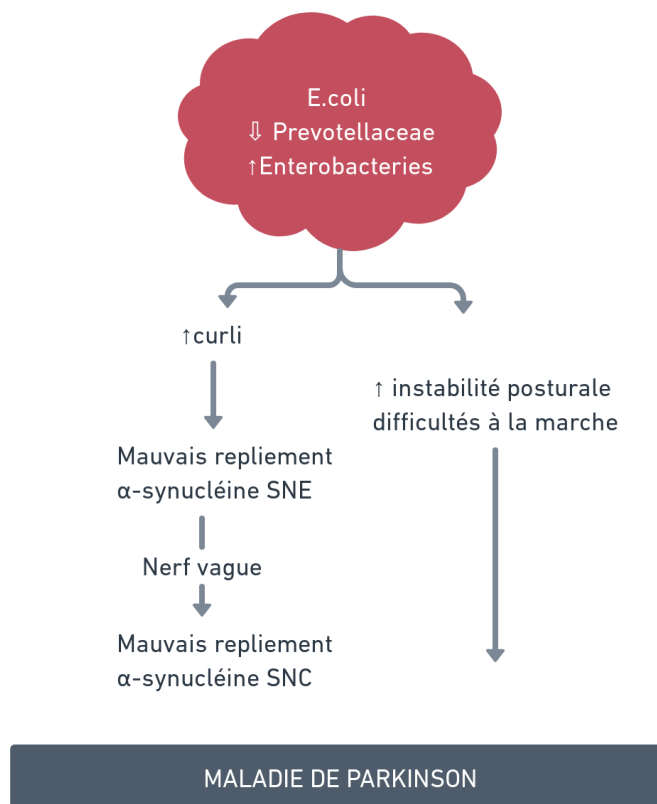


Figure 17 : Représentation schématique des potentiels rôles du microbiote dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson.

En conclusion de cette deuxième partie, l'impact physiopathologique du microbiote est de plus en plus investigué. Des études expérimentales semblent confirmer un rôle du microbiote dans de nombreuses maladies. La connaissance du microbiote de personnes malades et saines a mis en évidence que, souvent, une dysbiose était présente chez les personnes malades.

Dans la plupart de ces maladies, la question de savoir si un microbiote altéré est la cause ou la conséquence de la maladie, n'est pas encore résolue.

La question de comment restaurer un microbiote sain se pose donc. Des études cliniques commencent à montrer des effets bénéfiques de suppléments en probiotiques ou prébiotiques pour prévenir, restaurer la dysbiose ou diminuer les symptômes des patients. Cela ouvre donc une nouvelle perspective préventive et thérapeutique nutritionnelle, intégrant les probiotiques et les prébiotiques.

Nous allons donc dans une troisième partie, présenter des ingrédients et aliments prébiotiques et probiotiques et comment leur consommation permettrait de moduler le microbiote et ou lutter contre la dysbiose.

III. INGRÉDIENTS ET ALIMENTS PRÉBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES DANS LA MODULATION DU MICROBIOTE ET INTÉRÊTS PHYSIOLOGIQUES

Plusieurs études ont étudié les effets prébiotiques de divers aliments (essentiellement glucidiques), ainsi que les effets probiotiques des aliments fermentés.

Nous présenterons dans un premier temps les ingrédients prébiotiques les plus étudiés, puis leur présence naturelle dans les aliments.

Enfin, nous présenterons des aliments probiotiques, leur fermentation et leurs effets physiologiques.

Nous nous intéresserons uniquement aux effets bénéfiques en lien avec les pathologies présentées précédemment.

1. Ingrédients prébiotiques

1.1. Fructanes

Les fructanes regroupent les fructooligosaccharides (FOS), oligofructoses et l'inuline. Les FOS se composent de chaînes de fructose linéaires, en liaison β (2 \rightarrow 1), avec généralement une unité de glucose terminale, en liaison β (2 \leftrightarrow 1).

L'inuline est un polysaccharide naturel présent dans les légumes (racine de chicorée, topinambour), ainsi que dans les céréales, défini par un enchaînement de molécules de fructoses [52].

Du fait de leur faible concentration dans les plantes, les FOS sont essentiellement synthétisés enzymatiquement à partir de saccharose via les Fructosyl-transferase provenant de divers microorganismes, dont les champignons *Aspergillus niger* et *Aureobasidium pullulans*, qui sont les plus utilisés dans l'industrie [53].

1.2. Galacto-oligosaccharides

Les galacto-oligosaccharides (GOS) comprennent (i) les GOS avec un excès de galactose en C3, C4 ou C6 provenant de l'extension du lactose présent dans le lait maternel et (ii) les trans-galacto-oligosaccharides (TOS), mélange de tri- à pentasaccharides avec du galactose en liaisons β (1 \rightarrow 6), β (1 \rightarrow 3) et β (1 \rightarrow 4) fabriqués par trans-glycosylation enzymatique du lactose grâce aux galactosyltransférases ou galactosidases.

Les galactosidases peuvent provenir de micro-organismes (*Aspergillus oryzae*, *Sterigmatomyces elviae*, *Bifidobacteria*, and *Lactobacilli*), ou synthèse recombinante (*S. cerevisiae* and *Pichiapastoris*) [53].

Les légumineuses sont riches en galactooligosaccharides naturels (GOS), y compris en oligosaccharides de la famille du raffinose (RFO), qui sont basés sur l'extension du saccharose avec des résidus de galactose [52].

1.3 Oligosaccharides pectiques

Les oligosaccharides pectiques (POS) sont dérivés de la pectine. Le squelette polysaccharidique est constitué de résidus d'acide galacturonique, qui peuvent alterner avec des résidus de rhamnose. Des chaînes latérales contenant divers sucres (arabinose, galactose, xylose etc.) sont souvent présentes et peuvent être remplacées par de l'acide férulique.

La pectine est un polysaccharide présent dans divers fruits et légumes (les agrumes, la pomme, la betterave à sucre). La production et la caractérisation de nouveaux oligosaccharides à partir de fractions d'hydrates de carbone non digestibles de la biomasse, tels que les xylo-, arabino- et manno-oligosaccharides, est un domaine de recherche actif comme sources de nouveaux prébiotiques [51].

1.4 Amidon résistant

L'amidon est un polysaccharide (>9 unités de glucose), composé d'un mélange d'amylose et d'amylopectine. L'amidon résistant est la fraction d'amidon qui résiste à la digestion dans l'intestin par l'amylase pancréatique, et atteint le côlon, en raison de ses propriétés physico-chimiques. **La quantité d'amidon résistant varie selon les aliments** (comme les légumineuses, les céréales et les pommes de terre), et la transformation des aliments peut également affecter leur niveaux.

1.5 Flavanols

Les flavanols sont un sous-groupe de flavonoïdes dont la structure est basée sur le 2-phényl-3-chromanol. La classe la plus abondante dans la nature est constituée par la catéchine. **Les flavanols dérivés du cacao ont également été proposés comme prébiotiques**, car ils peuvent stimuler la production des bactéries lactiques.

1.6 Modulation des bactéries du microbiote via les prébiotiques

Chaque type de prébiotiques est une source d'énergie spécifique pour certaines bactéries du microbiote dont il en influence la croissance.

FOS : Plusieurs bactéries du microbiote dont les bactéries lactiques peuvent fermenter les FOS (selon la longueur de leur chaîne de fructoses)

GOS : Le GOS stable marqué de manière isotopique a été utilisé pour examiner la sélectivité de ce prébiotique, dans un modèle *in vitro*. Les principaux membres du microbiote directement impliqués dans la fermentation du GOS se sont avérés être *Bifidobacterium longum*, *B. bifidum*, *B. catenulatum*, *Lactobacillus gasseri* et *L. salivarius*.

POS : Les dégradateurs de pectine connus comprennent plusieurs espèces de *Bacteroides* ainsi que les Firmicutes, *Eubacterium eligens* et *F. prausnitzii*, ce dernier aboutissant à une production de butyrate.

Amidon résistant : Une stimulation sélective de plusieurs groupes bactériens appartenant aux Firmicutes en réponse à un régime riche en amidon résistant, a été démontrée dans une étude contrôlant l'apport alimentaire et analysant les changements du microbiote fécal, de 14 hommes en surpoids. L'apport en amidon résistant est associé à une forte production de butyrate.

Flavanols : Une étude cross over, contrôlée randomisée en double aveugle, a évalué le potentiel prébiotique des flavanols de cacao, chez 22 hommes en bonne santé. Par rapport à la consommation de la boisson pauvre en flavanols de cacao (23 mg de flavanols de cacao/jour), la consommation quotidienne de la boisson haute en flavanols de cacao (494 mg de flavanols de cacao/ jour), pendant 4 semaines, a augmenté de manière significative les populations de bifidobactéries et de lactobacilles et a significativement diminué le nombre de *Clostridioïdes* [54]. Ces changements microbiens étaient parallèles à des réductions significatives des concentrations plasmatiques de triacylglycérol et de protéine C-réactive, cette dernière étant spécifiquement liée à des changements dans le nombre de lactobacilles.

Cette étude montre donc, que la consommation de flavanols de cacao peut affecter de manière significative la croissance d'espèces dans le microbiote, suggérant les avantages prébiotiques potentiels des aliments riches en flavanols.

Les prébiotiques sont donc des substrats énergétiques qui modulent le microbiote en induisant la croissance directe d'espèces microbiennes. Ces dernières sont des productrices de métabolites susceptibles de moduler le microbiote :

- indirectement via une modification de l'environnement microbien, induisant une modification des bactéries pouvant y résider. Par exemple, le butyrate en induisant une baisse de pH favorise l'augmentation de *F.prausnitzzi* et la diminution des *Bacteroides*.
- directement en favorisant la croissance d'autres bactéries. Par exemple, le lactate est un substrat énergétique de *Eubacterium hallii*.

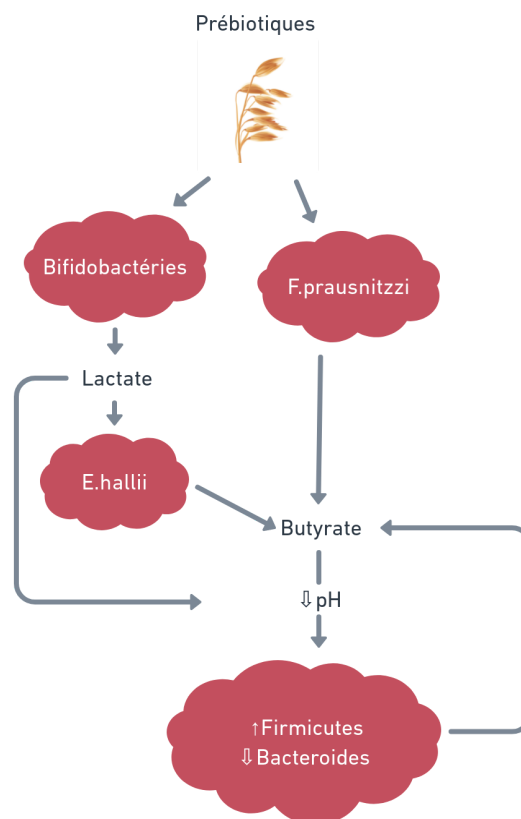


Figure 18 : Représentation schématique des rôle potentiel des prébiotiques dans la modulation des bactéries du microbiote.

1.7. Impacts biologiques et physiologiques des prébiotiques et mécanismes hypothétiques sous-jacents.

1.7.1. Diabète

L'apport en prébiotiques régulerait la glycémie en ralentissant le transit intestinal [52].

1.7.2. Dyslipidémie

L'apport en FOS diminuerait les niveaux de triglycérides. L'apport en FOS, GOS et inuline diminuerait le LDL cholestérol. Le propionate synthétisé suite à un apport en FOS inhiberait la lipogenèse [52].

1.7.3. Obésité

L'apport en FOS et (et potentiellement en GOS) s'accompagne d'une augmentation des peptides anorexigènes GLP-1 et PYY, induit la satiété et une réduction de l'apport énergétique total en diminuant la ghréline, hormone orexigène.

La supplémentation en FOS diminuerait la perméabilité de la barrière intestinale, augmenterait les jonctions serrées, via une augmentation de bactéries sécrétrices de mucus, des AGCC dont le butyrate qui améliore la trophicité de la muqueuse et induit aussi la sécrétion de mucus. Ces mécanismes permettraient la diminution de l'endotoxémie [52].

1.7.4. Système nerveux

Les FOS et le GOS, ont des effets régulateurs du Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), de neurotransmetteurs (par exemple, la d-sérine) via le nerf vague.

Un essai randomisé contrôlé en double aveugle a démontré que l'administration de fibres non amidogènes (3,6 g par jour) pendant douze semaines améliorerait les processus de mémoire chez 109 adulte d'âge moyen.

Une étude a montré que l'administration d'oligofructose enrichi en inuline pouvait améliorer l'humeur, la reconnaissance, la mémoire immédiate, mais pas la mémoire à long terme.

L'administration de mélange de polydextrose et de GOS a diminué le comportement anxieux chez les porcelets mâles et favoriserait des interactions sociales positives chez les rats. De plus, la consommation de ce mélange aurait boosté leur mémoire cognitive [53].

1.7.5. Immunité

L'utilisation de FOS a montré une diminution de l'expression de l'ARNm et de la concentration protéique de cytokines pro-inflammatoires. *F. prausnitzii* a aussi présenté des effets anti-inflammatoires en sécrétant des métabolites capables de bloquer l'activation du NF- κ B et la production d'IL-8.

Chez l'homme adulte, les nourrissons ou les personnes âgées, un mélange de GOS et d'inuline, semble efficace pour améliorer la réponse immunitaire adaptative uniquement chez les nourrissons.

Les AGCC auraient des propriétés immunomodulatrices directes. Leurs récepteurs sont les récepteurs couplés aux protéines G (GPR41 et GPR43) exprimés sur les leucocytes, entérocytes et les

cellules entéroendocrines du côlon. Le butyrate diminuerait la production de cellules pro-inflammatoires d'IL-2, d'IFN-γ et d'IL-10.

Certains lactobacilles, bifidobactéries, *F. prausnitzii* peuvent améliorer les défenses immunitaires innées et adaptatives, entraînant une production accrue de phagocytes et de molécules effectrices immunitaires.

Des effets anti-inflammatoires des prébiotiques ont aussi été révélés en augmentant les médiateurs anti-inflammatoires et diminuant les médiateurs pro-inflammatoires [52].

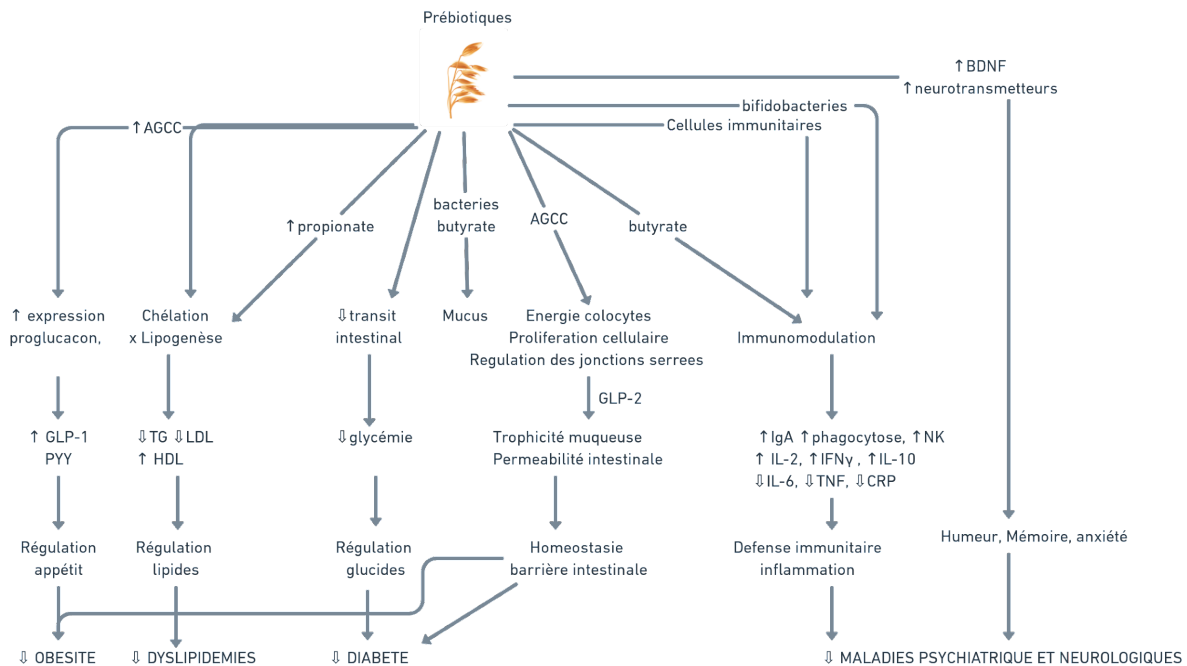


Figure 19 : Représentation schématique des potentiels rôles des prébiotiques dans la physiopathologie de l'obésité, de la dyslipidémie, du diabète, des maladies psychiatriques et neurodégénératives.

Mieux comprendre les actions bénéfiques des ingrédients à action prébiotiques sur le microbiote permettra de les utiliser dans des formulations spécifiques à des états pathologiques permettant de prévenir ou compléter les thérapeutiques existantes sur le marché.

2. Aliments probiotiques : les aliments fermentés

2.1 Définition

Les aliments fermentés sont définis comme des « *aliments ou boissons produits par croissance microbienne contrôlée et par conversion de composants alimentaires grâce à l'action enzymatique* » [56].

L'usage d'aliments fermentés existe depuis des millénaires notamment dans les cuisines asiatiques. Nous présenterons les aliments fermentés courants (tempeh, natto, kimchi), les bactéries qu'ils contiennent ainsi que les potentiels effets physiologiques d'intérêt dans les pathologies présentées dans la partie II.

Il existe **deux méthodes principales par lesquelles les aliments sont fermentés.** Les aliments peuvent être **fermentés** grâce à l'action de micro-organismes («ferments sauvages» ou «ferments spontanés») **naturellement présents** dans les aliments crus ou l'environnement de transformation, tel que le kimchi. Sinon, les aliments peuvent être **fermentés via l'ajout de cultures de départ**, appelées «starter», par exemple le kombucha [55].

2.2 Produits de soja fermentés

Il existe de nombreux produits à base de soja fermenté, provenant de différentes régions d'Asie, nous présenterons le tempeh et le natto.

2.2.1 Tempeh

Le tempeh est un aliment traditionnel indonésien, produit en fermentant du soja bouilli et décortiqué, avec une culture de départ de l'espèce fongique *Rhizopus oligopus* à température ambiante, pendant 35 à 37 heures. Cela produit un gâteau blanc moelleux, à saveur de champignon. La composition microbienne du tempeh varie en fonction des productions. Le tempeh contient des bactéries lactiques, *Enterococcus faecium* et des champignons filamenteux *Rhizopus* [55].

2.2.1.1 Effets physiologiques et mécanisme d'action

Il a été proposé que les produits à base de soja fermenté aient des effets bénéfiques sur la santé, notamment des effets «anti-diabétiques», «antioxydants», «anti-inflammatoires» «anti-hyperlipidémiques» et «anti-cancérigènes», bien que la plupart des preuves existantes soient limitées aux études *in vitro* et animales [56]. Le tempeh a été associé *in vitro*, à une grande capacité de piégeage des radicaux libres [57]. De plus, la fermentation du soja peut réduire les concentrations d'acide phytique qui empêche la bonne absorption des nutriments.

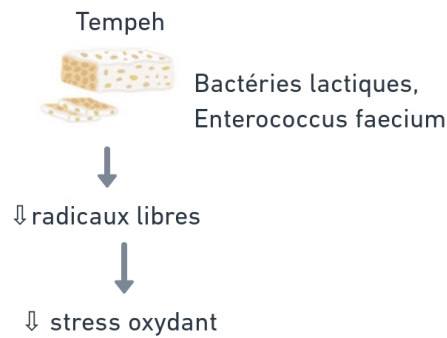


Figure 20 : Représentation schématique des potentiels rôles des prébiotiques dans la physiopathologie de l'obésité, la dyslipidémie, le diabète, les maladies psychiatriques et neurodégénératives

2.2.2 Natto

Le natto est un soja fermenté japonais traditionnel, dont Itohiki-Natto est le plus couramment consommé. Le natto est obtenu par fermentation de soja jaune cuit, avec *Bacillus subtilis natto*, produisant un aliment visqueux. Les caractéristiques du natto varient en fonction du temps de cuisson, de l'humidité, du temps de fermentation et de la température.

2.2.2.1. Effets physiologiques et mécanisme d'action

La fermentation de Natto produit un certain nombre de facteurs bioactifs, dont la nattokinase, la bacillopeptidase F, la vitamine K2. De petits essais cliniques randomisés chez l'homme ont mis en évidence une activité anti-hypertensive de la nattokinase [58].



Figure 21 : Représentation schématique des potentiels effets préventifs du Natto dans l'hypertension.

2.3 Légumes fermentés : kimchi

2.3.1 Définition

Le Kimchi, originaire de Corée, est un terme utilisé pour désigner un groupe de légumes salés et fermentés. Il se compose de chou chinois et/ou de radis et de divers ingrédients aromatisants (piment, poivre, ail, oignon, gingembre), assaisonnements (sel, sauce soja, graines de sésame) et d'autres aliments supplémentaires (carotte, pomme, poire, crevettes).

Pour produire du kimchi, le chou est salé, massé, égoutté, puis assaisonné. Lors de la fermentation, la diversité bactérienne diminue et la communauté bactérienne est rapidement dominée par le genre *Leuconostoc* (*Leuconostoc gasicomitatum* et *Leuconostoc gelidum*)

Plusieurs genres d'Archaea (par exemple, *Halococcus*, *Natronococcus*) et de levure (par exemple, *Saccharomyces*, *Candida*, *Trichosporon*) ont également été identifiées dans les kimchi disponibles dans le commerce [55].

2.3.2 Effet physiologique et mécanismes d'action

Une étude a montré que la consommation de kimchi, qui contenait *Leuconostoc mesenteroides*, pouvait présenter des propriétés potentielles de contrôle du poids chez la souris, en réduisant l'expression de l'ARNm hépatique des gènes liés à l'adipogenèse et l'inflammation, et en réduisant IL1 et IL-6 dans le tissu adipeux épидидymaire [59].

Des réductions du cholestérol total sérique, des triglycérides, des taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité et de l'indice athérogène ont également été démontrées chez le rat, suite à la consommation de kimchi fermenté par *Leuconostoc kimchi GJ2* [60].

Une étude humaine a démontré que la consommation de kimchi fermenté pendant 8 semaines entraînait des changements dans l'expression des gènes liés aux voies métaboliques et à l'immunité [61].

Dans un modèle de colite murine, *Lactobacillus paracasei*, une souche isolée du kimchi, a diminué la production de cytokines, l'activité myéloperoxydase et le nombre de macrophages et de neutrophiles, suggérant un effet anti-inflammatoire potentiel [62].

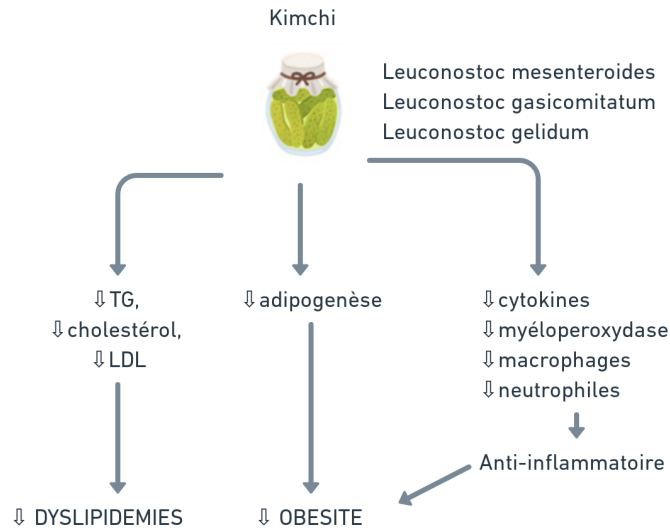


Figure 22 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d’actions du Kimchi dans le traitement de l’obésité et de la dyslipidémie.

2.4 Lait fermenté : Le Kéfir

2.4.1 Définition

Le kéfir traditionnel, originaire des montagnes du Caucase, est une boisson au lait fermenté, crémeuse et effervescente, au goût aigre. Il est produit en ajoutant une culture de départ, appelée « grains de kéfir » au lait.

Les grains de kéfir sont constitués de levures symbiotiques à fermentation lactique (par exemple, *Kluyveromyces marxianus*) et de levures à fermentation non lactique (par exemple, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces unisporus*), ainsi que de bactéries productrices d'acide lactique et acétique, hébergées dans une matrice de polysaccharides et de protéines appelée kéfiran. Les acides lactiques, les composants générateurs d'arôme par exemple l'acétaldéhyde, l'éthanol et le dioxyde de carbone, sont tous des sous-produits de la fermentation et contribuent aux propriétés organoleptiques du kéfir [55].

L. kefir peut représenter 80% de toutes les espèces de *Lactobacillus* dans la boisson fermentée finale. La FAO et l’OMS suggèrent que les grains de kéfir devraient contenir au moins 107 UFC/g de micro-organismes et que le produit final devrait contenir au moins 104 UFC/g de levure.

2.4.2. Mécanisme d’action

L’impact du kéfir et de ses micro-organismes constitutifs sur le microbiote intestinal a été étudié dans plusieurs études *in vitro*, animales et humaines. Il a été démontré que le kéfir ou ses souches

constitutives ont un impact considérable sur la population du microbiote intestinal avec des augmentations des concentrations de *Lactobacillus*, *Lactococcus* et *Bifidobacterium*, et des réductions des concentrations de protéobactéries et d'entérobactéries, démontrées dans des études animales [63].

Une étude a révélé des concentrations plus élevées de Firmicutes, Bacteroidetes et Prevotella, ainsi qu'un poids des selles et une eau des selles plus élevés, chez les souris auxquelles *Lactobacillus kefiranofaciens* a été administré [55].

Des études *in vitro* et animales ont suggéré des effets anti-oxydants, anti-hypertenseurs, anti-cancérogènes et hypocholestérolémiants et hypoglycémiant du kéfir [55].

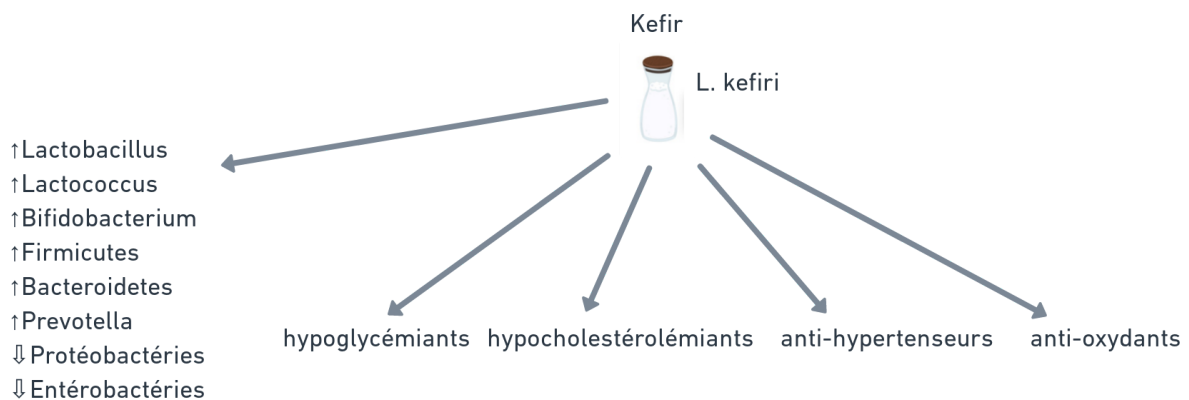


Figure 23 : Représentation schématique des potentiels mécanismes d’actions du Kéfir.

2.5 Thé fermenté : Le Kombucha

2.5.1 Définition

Kombucha est le nom de la boisson obtenue à partir de la fermentation du thé, originaire du nord-est de la Chine vers 220 avant J.-C. Le goût de la boisson est légèrement acide et elle est légèrement gazéifiée. Le kombucha traditionnel est produit par fermentation aérobie de thé principalement noir (mais aussi vert), avec du sucre ajouté comme substrat pour la fermentation par des bactéries et levures, qui s’associent en une membrane épaisse connue sous le nom de Culture Symbiotique de Bactéries et de Levures (SCOBY). Les levures transforment le saccharose en éthanol (en plus des acides organiques et du dioxyde de carbone), puis les bactéries le transforment en acétaldéhyde et en acide acétique [63].

La composition microbienne et métabolique du kombucha varie en fonction de la composition exacte du SCOBY, du type et de la concentration du thé et du sucre, des concentrations en oxygène, du temps de fermentation, de la température et du stockage.

Les espèces bactériennes et fongiques constituant le SCOBY comprennent typiquement des bactéries d'acide acétique (*Acetobacter*, *Gluconobacter*), des bactéries lactiques (*Lactobacillus*, *Lactococcus*) et des levures (*Saccharomyces*, *Zygosaccharomyces*).

Après fermentation, les genres *Candida* et *Zygosaccharomyces* sont les levures prédominantes dans le kombucha, tandis que *Komagataeibacter*, *Lyngbya*, *Gluconobacter*, *Lactobacilli* et *Bifidobacteria* sont les genres bactériens les plus abondants.

2.5.2 Mécanismes d'action

Des études *in vivo*, sur l'animal ont étudié les effets du kombucha. Le kombucha pourrait exercer des effets :

- **Sur la glycémie** en inhibant l'activité de l' α -amylase retardant l'absorption des glucides [64].
- **Sur la perte de poids.** L'administration de thé Kombucha pendant 15 jours a induit une perte de poids chez des rats diabétiques [65].
- **Hypocholestérolémiant** : *In vivo*, le Kombucha réduit le cholestérol total et les LDL [66]. De plus, la prise de kombucha (5 ml / kg de poids corporel par jour, pendant 30 jours) a augmenté le niveau de HDL cholestérol chez des rats diabétiques [64].
- **Antioxydant** : les catéchines (dérivés de polyphénol) agissent comme de puissants antioxydants en piégeant les radicaux libres [66]. L'acide gluconique (GlcUA) (précurseur de l'acide L-ascorbique (vitamine C)) présent dans le kombucha, augmente aussi son action anti-oxydante. De plus, le GlcUA est **protecteur de la peroxydation lipidique**, considérée comme un facteur de risque de la maladie de Parkinson [68]. L'administration orale de thé Kombucha à des rats exposés au plomb, pendant 45 jours, a diminué la peroxydation lipidique (potentiel facteur de risque de la maladie de Parkinson) et les dommages à l'ADN, avec une augmentation concomitante du taux de glutathion [69].

2.6. Mécanismes d'actions des aliments fermentés

Grâce aux études essentiellement *in vitro*, les effets physiologique et mécanismes d'action des aliments fermentés sur le microbiote commencent à être compris ; (i) composition riche en probiotiques, (ii) formation de métabolites biologiquement actifs grâce au procédé de fermentation, (iii) amélioration de l'absorption des nutriments et réduction des toxines, laissant entrevoir l'intérêt de leur consommation dans la population.

Cependant, une limitation importante des études sur les aliments fermenté est que chaque lot peut être composé de différents micro-organismes. Des preuves cliniques sont donc attendues dans des essais cliniques randomisés de grande ampleur, pour établir pleinement l'intérêt physiologique des aliments fermentés.

CONCLUSION

Le microbiote intestinal s'apparente à une pierre angulaire de la santé et du bien-être humain, en exerçant des fonctions métaboliques, immunitaires, de protection et en communiquant avec le cerveau. Son bon fonctionnement est dépendant d'un apport en probiotiques, dont la croissance est dépendante d'un apport en prébiotiques. Même si nous ne savons toujours pas définir ce qu'est un microbiote sain, ni quelle est l'influence de notre constitution génétique sur ce dernier, la présence d'une diversité microbienne et d'une production d'AGCC ont été associées à son bon fonctionnement.

Des altérations du microbiote pourraient être à l'origine ou contributives d'une mauvaise régulation de systèmes importants, dont le système immunitaire, le métabolisme et le système nerveux central. En effet, l'implication du microbiote dans la survenue de maladies est établie pour certaines ou commence à être envisagée pour d'autres. En effet, de nombreuses études ont confirmé la contribution du microbiote intestinal dans l'obésité et ses comorbidités métaboliques telles que le diabète de type 2 ; les mécanismes physiopathologiques impliqueraient une modification de la composition microbienne, induisant une modification qualitative et ou quantitative des métabolites bactériens produits et de leurs fonctions. Mais l'influence du microbiote intestinal sur des pathologies neuropsychologiques reste à approfondir.

L'intérêt préventif ou curatif des probiotiques et prébiotiques est de plus en plus étudié dans les maladies impliquant le microbiote comme l'ICD, des maladies chroniques métaboliques et des maladies du SNC. La compréhension des mécanismes d'actions des bactéries et l'identification de souches spécifiques est très complexe, de par la multitude d'interrelations entre les espèces et des études cliniques de grande ampleur sont nécessaires pour caractériser les souches spécifiques bénéfiques à chaque état et un protocole d'administration (dose, durée) efficace. Malgré tout, les résultats prometteurs des études poussent à repenser la prise en charge des maladies impliquant le microbiote, en envisageant cette approche nutritionnelle complémentaire aux traitements existants. Pour cela, il sera nécessaire que des études cliniques documentent les potentielles interactions avec les traitements existants, vérifiant leur compatibilité.

Des aliments naturellement composés de prébiotiques tels que les glucides riches en fibres et de probiotiques tels que les yaourts ont montré des effets bénéfiques sur la santé. Mais il est difficile de faire une distinction claire entre les effets du microbiote médiés par la fermentation des prébiotiques ou probiotique et les effets induits par d'autres activités microbiennes, telles que la biotransformation de produits végétaux secondaires en métabolites favorables à la santé. La mise en place d'un cadre réglementaire homogène spécifique serait un moyen contributif à la croissance du marché des produits probiotiques et prébiotiques, avec des acteurs investissant dans la R&D.

Cependant, le génome microbien est unique ; les progrès scientifiques et technologiques devront donc un jour permettre un diagnostic individuel du microbiote, permettant l'optimisation de sa prise en charge, notamment via une nutrition personnalisée.

Plus de 25 siècles après les aphorismes d'Hippocrate « Toutes les maladies commencent dans l'intestin » et « que la nourriture soit votre médicament », le concept de « santé par l'intestin » semble s'intégrer à l'approche émergente holistique de la médecine intégrative.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sonnenburg E & Sonnenburg J. The good Gut. New York (US) : Penguin Press ; 2015
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010 Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821. PMID: 20203603; PMCID: PMC3779803.
3. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;358:323-46. doi: 10.1007/82_2011_189. PMID: 22094893.
4. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci*. 2013 Jan;70(1):55-69. doi: 10.1007/s00018-012-1028-z. Epub 2012 May 27. PMID: 22638926.
5. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab*. 2014 Nov 4;20(5):779-786. doi: 10.1016/j.cmet.2014.07.003. Epub 2014 Aug 21. PMID: 25156449; PMCID: PMC4896489.
6. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*. 2015 Mar 5;519(7541):92-6. doi: 10.1038/nature14232. Epub 2015 Feb 25. Erratum in: *Nature*. 2016 Aug 11;536(7615):238. PMID: 25731162; PMCID: PMC4910713.
7. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*. 2014 Oct 9;514(7521):181-6. doi: 10.1038/nature13793. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231862.
8. Blaser MJ. The theory of disappearing microbiota and the epidemics of chronic diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017 Jul 27;17(8):461-463. doi: 10.1038/nri.2017.77. PMID: 28749457.
9. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jun;17(6):383-390. doi: 10.1038/s41579-019-0191-8. PMID: 31089293.
10. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie (CDU-HGE). Les fondamentaux de la pathologie digestive©. France (FR) : Elsevier-Masson ; 2014
11. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Mar;46(1):77-89. doi: 10.1016/j.gtc.2016.09.007. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28164854.
12. Vermersch P, Daugé V. L'impact du microbiote sur l'axe intestin-cerveau. *La revue des microbiotes* [En ligne] Juin 2015. [cité le 10 janvier 2021] ; [environ 7 écrans]. Disponible: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/2>
13. Yang I, Corwin EJ, Brennan PA, Jordan S, Murphy JR, Dunlop A. The Infant Microbiome: Implications for Infant Health and Neurocognitive Development. *Nurs Res*. 2016 Jan-Feb;65(1):76-88. doi: 10.1097/NNR.000000000000133. PMID: 26657483; PMCID: PMC4681407.
14. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms *Science*. 1965 Feb 12;147(3659):747-8. doi: 10.1126/science.147.3659.747. PMID: 14242024.

15. Document de travail n°CX/NFSDU18/40/12 concernant les directives harmonisées sur les probiotiques destinés à une utilisation dans les aliments et les compléments alimentaires. Programme mixte FAO/OMS sur les normes alimentaires. Comité du Codex sur la nutrition et les aliments diététiques ou de régime. [En ligne] Juil 2019. [cité le 15 Février 2021] ; [environ 2 écrans].
Disponible: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?Ink=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-41%252FWD%252FAppendix%2BVlf.pdf>
16. Veiga P, Miret S, Jiménez L. The gut microbiome and probiotics – 100 years of shared history. Danone Nutricia Research [En ligne]. [cité le 10 janvier 2021] ; [environ 5 écrans]. Disponible: <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d42473-019-00336-9/d42473-019-00336-9.pdf>
17. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017 Aug;14(8):491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75. Epub 2017 Jun 14. PMID: 28611480.
18. Champ M. Les fibres alimentaires. Nutridoc. [En ligne] Fév 2010. [cité le 15 Février 2021] ; [environ 2 écrans].
Disponible: https://www.cerin.org/wp-content/uploads/woocommerce_uploads/2010/02/83-fibres-alimentaires.pdf
19. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr. 1995 Jun;125(6):1401-12. doi: 10.1093/jn/125.6.1401. PMID: 7782892.
20. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, article 2. (J.O 21 mars 2006)
21. Grans view research [En ligne]. San Francisco (US) : Gransviewresearch ; 2019 [cité le 10 oct 2020]. Disponible : <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/probiotics-market>
22. Cultier F. pepswork [En ligne] Casablanca (MA) : pepswork ; 2017 [cité le 10 oct 2020]. Disponible : <https://pepswork.com/2017/06/19/les-probiotiques-une-tendance-qui-se-confirme/>
23. Harris Interactive pour Synadiet. Rapport de connaissance des probiotiques [En ligne]. Paris (FR): Synadiet ; 17 Mai 2021. [consulté le 20 Mai 2021]. Disponible : <https://www.synadiet.org/actualites/communique-de-presse-probiotiques-2021>
24. INCA 3
<https://www.anses.fr/fr/content/inca-3-evolution-des-habitudes-et-modes-de-consommation-de-nouveaux-enjeux-en-mati%C3%A8re-de>
25. Modification de la nomenclature des actes de biologie médicale pour les actes de diagnostic biologique des infections à Clostridium difficile. HAS [En ligne]. 28 Juil 2016 [cité le 10 septembre 2020] ; [environ 1 écran]. Disponible:

https://www.has-sante.fr/jcms/c_2607794/fr/modification-de-la-nomenclature-des-actes-de-biologie-medicale-pour-les-actes-de-diagnostic-biologique-des-infections-a-clostridium-difficile

26. Videlock EJ, Cremonini F. Meta-analysis: probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(12):1355-69. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05104.x. Epub 2012 Apr 24. PMID: 22531096.
27. Bakken JS. Staggered and tapered antibiotic withdrawal with administration of kefir for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 15;59(6):858-61. doi: 10.1093/cid/ciu429. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24917658.
28. Maziade PJ, Pereira P, Goldstein EJ. A Decade of Experience in Primary Prevention of *Clostridium difficile* Infection at a Community Hospital Using the Probiotic Combination *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, and *Lactobacillus rhamnosus* CLR2 (Bio-K+). *Clin Infect Dis.* 2015 May 15;60 Suppl 2:S144-7. doi: 10.1093/cid/civ178. PMID: 25922400.
29. Goldstein EJ, Johnson S, Maziade PJ, McFarland LV, Trick W, Dresser L, Millette M, Mazloun H, Low DE. Pathway to Prevention of Nosocomial *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2015 May 15;60 Suppl 2:S148-58. doi: 10.1093/cid/civ142. PMID: 25922401.
30. de Brito Alves JL, de Sousa VP, Cavalcanti Neto MP, Magnani M, Braga VA, da Costa-Silva JH, Leandro CG, et al. New Insights on the Use of Dietary Polyphenols or Probiotics for the Management of Arterial Hypertension. *Front Physiol.* 2016 Oct 6;7:448. doi: 10.3389/fphys.2016.00448. PMID: 27766081; PMCID: PMC5053078.
31. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, Ilonen J, Ruohtula T, Härkönen T, et al. Fecal microbiota composition differs between children with β -cell autoimmunity and those without. *Diabetes.* 2013 Apr;62(4):1238-44. doi: 10.2337/db12-0526. Epub 2012 Dec 28. PMID: 23274889; PMCID: PMC3609581.
32. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 Oct 4;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23023125.
33. Harmsen HJ, de Goffau MC. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:95-108. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_7. PMID: 27161353.
34. Isolauri E, Rautava S, Collado MC, Salminen S. Role of probiotics in reducing the risk of gestational diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Aug;17(8):713-9. doi: 10.1111/dom.12475. Epub 2015 May 20. PMID: 25885278.
35. Hunter PM, Hegele RA. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2017 May;13(5):278-288. doi: 10.1038/nrendo.2016.210. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28133369
36. Ishimwe N, Daliri EB, Lee BH, Fang F, Du G. The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. *Mol Nutr Food Res.* 2015 Jan;59(1):94-105. doi: 10.1002/mnfr.201400548. PMID: 25403164.

37. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aiello V, Romano B, De Lorenzo A, Izzo AA, Capasso R. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019 Nov 7;11(11):2690. doi: 10.3390/nu11112690. PMID: 31703257; PMCID: PMC6893459.
38. Gérard P, Ritz P. Microbiote intestinal, obésité et troubles métaboliques associés. *La revue des microbiotes* [En ligne] Mars 2016. [cité le 10 janvier 2021] ; [environ 1 écran]. Disponible: <https://www.larevuedesmicrobiotes.fr/numeros/4>
39. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007 Jul;56(7):1761-72. doi: 10.2337/db06-1491. Epub 2007 Apr 24. PMID: 17456850.
40. Nova E, Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. The Role of Probiotics on the Microbiota: Effect on Obesity. *Nutr Clin Pract*. 2016 Jun;31(3):387-400. doi: 10.1177/0884533615620350. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26869611.
41. Babio N, Toledo E, Estruch R, Ros E, Martínez-González MA, Castañer O, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *CMAJ*. 2014 Nov 18;186(17):E649-57. doi: 10.1503/cmaj.140764. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25316904; PMCID: PMC4234734.
42. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23759244.
43. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Aug;26(8):1155-62. doi: 10.1111/nmo.12378. Epub 2014 Jun 1. PMID: 24888394.
44. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016 Aug 6;8(8):483. doi: 10.3390/nu8080483. PMID: 27509521; PMCID: PMC4997396.
45. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res*. 2008 Dec;43(2):164-74. doi: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.009. Epub 2008 May 5. PMID: 18456279.
46. Lew LC, Hor YY, Yusoff NAA, Choi SB, Yusoff MSB, Roslan NS, et al. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Nutr*. 2019 Oct;38(5):2053-2064. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.010. Epub 2018 Sep 19. PMID: 30266270.
47. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019 Apr 19;10(4):355-373. doi: 10.3920/BM2018.0135. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30882244.
48. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*. 2016 Oct;59(10):1006-1023. doi: 10.1007/s11427-016-5083-9. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27566465.
49. Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *FEBS J*. 2020 Mar;287(5):833-855. doi: 10.1111/febs.15217. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31955527.

50. Sampson TR, Challis C, Jain N, Moiseyenko A, Ladinsky MS, Shastri GG, et al. A gut bacterial amyloid promotes α -synuclein aggregation and motor impairment in mice. *Elife*. 2020 Feb 11;9:e53111. doi: 10.7554/eLife.53111. PMID: 32043464; PMCID: PMC7012599.
51. Willyard C. How gut bacteria could drive brain disorders. *Nature* **590**, 22-25 (2021) doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00260-3> [En ligne]. 3 Fev 2021 [cité le 5 Février 2021] ; [environ 4 écrans]. Disponible: <https://www.nature.com/articles/d41586-021-00260-3>
52. Louis P, Flint HJ, Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:119-42. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_9. PMID: 27161355.
53. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*. 2019 Mar 9;8(3):92. doi: 10.3390/foods8030092. PMID: 30857316; PMCID: PMC6463098.
54. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JP. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jan;93(1):62-72. doi: 10.3945/ajcn.110.000075. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21068351.
55. Dimidi E, Cox SR, Rossi M, Whelan K. Fermented Foods: Definitions and Characteristics, Impact on the Gut Microbiota and Effects on Gastrointestinal Health and Disease. *Nutrients*. 2019 Aug 5;11(8):1806. doi: 10.3390/nu11081806. PMID: 31387262; PMCID: PMC6723656.
56. Jayachandran M, Xu B. An insight into the health benefits of fermented soy products. *Food Chem*. 2019 Jan 15;271:362-371. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.07.158. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30236688.
57. Kuligowski M, Pawłowska K, Kuligowska I, Jasińska-Kuligowska I, Nowak J. Isoflavone composition, polyphenols content and antioxidative activity of soybean seeds during tempeh fermentation. *CyTA-Journal of Food*. 2017, 15, 27–33. doi: 10.1080/19476337.2016.1197316
58. Jensen GS, Lenninger M, Ero MP, Benson KF. Consumption of nattokinase is associated with reduced blood pressure and von Willebrand factor, a cardiovascular risk marker: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter North American clinical trial. *Integr Blood Press Control*. 2016 Oct 13;9:95-104. doi: 10.2147/IBPC.S99553. PMID: 27785095; PMCID: PMC5066864.
59. Cui M, Kim H-Y, Lee K, Jeong J-K, Hwang J-H, Yeo K-Y, et al. Antiobesity effects of kimchi in diet-induced obese mice. *J. Ethn. Foods* 2015, 2, 137–144.
60. Jo S.Y, Choi E.A, Lee J.J, Chang H.C. Characterization of starter kimchi fermented with *Leuconostoc kimchii* GJ2 and its cholesterol-lowering effects in rats fed a high-fat and high-cholesterol diet. *J. Sci. Food Agric*. 2015, 95, 2750–2756.
61. Han K, Bose S, Wang JH, Kim BS, Kim MJ, Kim EJ, et al. Contrasting effects of fresh and fermented kimchi consumption on gut microbiota composition and gene expression related to metabolic syndrome in obese Korean women. *Mol Nutr Food Res*. 2015 May;59(5):1004-8. doi: 10.1002/mnfr.201400780. Epub 2015 Mar 23. PMID: 25688926.

62. Park JS, Joe I, Rhee PD, Jeong CS, Jeong G. A lactic acid bacterium isolated from kimchi ameliorates intestinal inflammation in DSS-induced colitis. *J Microbiol.* 2017 Apr;55(4):304-310. doi: 10.1007/s12275-017-6447-y. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28124779.
63. Jayabalan R, Malbaša RV, Lončar ES, Vitas JS, Sathishkumar M. A Review on Kombucha Tea-Microbiology, Composition, Fermentation, Beneficial Effects, Toxicity, and Tea Fungus. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2014 Jul;13(4):538-550. doi: 10.1111/1541-4337.12073. PMID: 33412713.
64. Aloulou A, Hamden K, Elloumi D, Ali MB, Hargafi K, Jaouadi B, Ayadi F, et al. Hypoglycemic and antilipidemic properties of kombucha tea in alloxan-induced diabetic rats. *BMC Complement Altern Med.* 2012 May 16;12:63. doi: 10.1186/1472-6882-12-63. PMID: 22591682; PMCID: PMC3403982.
65. Morshedi A, Dashti M.H, Mosaddegh M.H, Rafati A, Salami A.S. The chronic effect of Kombucha Tea consumption on weight loss in diabetic rats. *J. Med. Plants* 2006; 1 (17), 17-22
66. Yang Z-W, Ji B, Zhou F, Li B, Luo Y, Yang L, et al. Hypocholesterolaemic and antioxidant effects of kombucha tea in high-cholesterol fed mice. *J. Sci. Food Agric.* 2009, 89, 150–156
67. Valenzuela, A. (2004). El consumo de té y la salud: Características y propiedades benéficas de esta bebida milenaria. *Revista Chilena De Nutrición*, 31, 72–82.
68. Mylonas C, Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage. *In Vivo.* 1999 May-Jun;13(3):295-309. PMID: 10459507.
69. Dipti P, Yogesh B, Kain AK, Pauline T, Anju B, Sairam M, et al. Lead induced oxidative stress: beneficial effects of Kombucha tea. *Biomed Environ Sci.* 2003 Sep;16(3):276-82. PMID: 14631833.

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RÉSUMÉ :

Le microbiote est un acteur important pour la santé humaine comme peut en témoigner l'intérêt grandissant de la recherche à son sujet. Il exerce des actions protectrices, métaboliques, immunitaires et communique avec le cerveau. Les produits pouvant moduler de façon bénéfique la composition du microbiote existent sous différents statuts réglementaires. Les compléments alimentaires et les aliments se positionnent dans un marché actuellement en croissance mondiale. Le rôle du microbiote et des prébiotiques et probiotiques dans la physiopathologie et/ou les traitements des maladies telles que : l'infection à *Clostridioides difficile*, les maladies chroniques métaboliques à implication nutritionnelle (hypertension, diabète, dyslipidémie, obésité), les maladies psychiatriques (dépression, anxiété) et neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et maladie de Parkinson) a été plus ou moins investigué en fonction des maladies présentées. Concernant les études évaluant l'intérêt des ingrédients prébiotiques et des aliments probiotiques dans la prévention ou le traitement des pathologies précitées, les résultats prometteurs restent à confirmer par des études cliniques. Le concept de santé par l'intestin pourrait dans un futur proche permettre le développement de nouvelles solutions préventives et thérapeutiques dans des pathologies à incidence grandissante dans les pays industrialisés.

MOTS-CLÉS :

Microbiote, probiotiques, prébiotiques, infections à *Clostridioides difficile*, maladies chroniques à implication nutritionnelle, aliments fermentés.

ABSTRACT :

The microbiota is an important player in human health as shown by the growing interest of researches on it. It exerts protective, metabolic and immune functions and communicates with the brain. Products that can beneficially modulate the composition of the microbiota exist under different regulatory status. Dietary supplements and foods are positioned in a growing market worldwide. The role of the microbiota and of prebiotics and probiotics in the pathophysiology and / or treatment of diseases such as: *Clostridioides difficile* infection, chronic diseases with nutritional implications (hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity), psychiatric diseases (depression, anxiety) and neurodegenerative (Alzheimer's disease and Parkinson's disease) have been more or less investigated depending on the diseases presented. Regarding studies evaluating the interest of prebiotic ingredients and probiotic foods in the prevention or treatment of the previous pathologies, the promising results remain to be confirmed by clinical studies. The concept of health by the intestine could in the near future allow the development of new preventive and therapeutic solutions in pathologies with increasing incidence in industrialized countries.

Laboratoire de droit et économie pharmaceutiques
UFR des Sciences Pharmaceutiques
146, rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex