



HAL
open science

Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des prébiotiques et probiotiques : étude bibliographique

Marie Brugman

► **To cite this version:**

Marie Brugman. Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des prébiotiques et probiotiques : étude bibliographique. Médecine vétérinaire et santé animale. 2022. dumas-04105088

HAL Id: dumas-04105088

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04105088v1>

Submitted on 24 May 2023

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.

ANNEE 2022 THESE : 2022– TOU 3 – 4086

EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOMODULATEURS DES PREBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THESE D'EXERCICE

pour obtenir le titre de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

BRUGMAN Marie

Directeur de thèse : M. Philippe GUERRE

JURY

PRESIDENT :
M. Gilles FOUCRAS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

ASSESEURS :
M. Philippe GUERRE
Mme Hélène DANIELS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

**Ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation
ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE**

Liste des directeurs/assesseurs de thèse de doctorat vétérinaire

Directeur : Professeur Pierre SANS

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

- M. **BERTAGNOLI Stéphane**, *Pathologie infectieuse*
- M. **BOUSQUET-MELOU Alain**, *Pharmacologie, thérapeutique*
- M. **BRUGERE Hubert**, *Hygiène et industrie des aliments d'origine animale*
- Mme **CHASTANT-MAILLARD Sylvie**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **CONCORDET Didier**, *Mathématiques, statistiques, modélisation*
- M. **DELVERDIER Maxence**, *Anatomie pathologique*
- M. **ENJALBERT Francis**, *Alimentation*
- Mme **GAYRARD-TROY Véronique**, *Physiologie de la reproduction, endocrinologie*
- Mme **HAGEN-PICARD Nicole**, *Pathologie de la reproduction*
- M. **MEYER Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **SCHELCHER François**, *Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour*
- Mme **TRUMEL Catherine**, *Biologie médicale animale et comparée*

PROFESSEURS 1^{ère} CLASSE

- M. **BAILLY Jean-Denis**, *Hygiène et industrie des aliments*
- Mme **BOURGES-ABELLA Nathalie**, *Histologie, anatomie pathologique*
- Mme **CADIERGUES Marie-Christine**, *Dermatologie vétérinaire*
- M. **DUCOS Alain**, *Zootecnie*
- M. **FOUCRAS Gilles**, *Pathologie des ruminants*
- M. **GUERIN Jean-Luc**, *Aviculture et pathologie aviaire*
- M. **JACQUIET Philippe**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
- Mme **LACROUX Caroline**, *Anatomie pathologique, animaux d'élevage*
- Mme **LETRON-RAYMOND Isabelle**, *Anatomie pathologique*
- M. **LEFEBVRE Hervé**, *Physiologie et thérapeutique*
- M. **MAILLARD Renaud**, *Pathologie des ruminants*

PROFESSEURS 2^{ème} CLASSE

- Mme **BOULLIER Séverine**, *Immunologie générale et médicale*
- M. **CORBIERE Fabien**, *Pathologie des ruminants*
- Mme **DIQUELOU Armelle**, *Pathologie médicale des équidés et des carnivores*
- M. **GUERRE Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
- Mme **MEYNADIER Annabelle**, *Alimentation animale*
- M. **MOGICATO Giovanni**, *Anatomie, imagerie médicale*
- Mme **PAUL Mathilde**, *Epidémiologie, gestion de la santé des élevages avicoles*
- M. **RABOISSON Didier**, *Médecine de population et économie de la santé animale*

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

- M. **BERGONIER Dominique**, *Pathologie de la reproduction*
Mme **BIBBAL Delphine**, *Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale*
Mme **CAMUS Christelle**, *Biologie cellulaire et moléculaire*
M. **JAEG Jean-Philippe**, *Pharmacie et toxicologie*
M. **LYAZRHI Faouzi**, *Statistiques biologiques et mathématiques*
M. **MATHON Didier**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **PALIERNE Sophie**, *Chirurgie des animaux de compagnie*
Mme **PRIYMENKO Nathalie**, *Alimentation*
M. **VOLMER Romain**, *Microbiologie et infectiologie*

MAITRES DE CONFERENCES CLASSE NORMALE

- M. **ASIMUS Erik**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **BRET Lydie**, *Physique et chimie biologiques et médicales*
Mme **BOUHSIRA Emilie**, *Parasitologie, maladies parasitaires*
M. **CARTIAUX Benjamin**, *Anatomie, imagerie médicale*
M. **CONCHOU Fabrice**, *Imagerie médicale*
Mme **DANIELS Hélène**, *Immunologie, bactériologie, pathologie infectieuse*
Mme **DAVID Laure**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DIDIMO IMAZAKI Pedro**, *Hygiène et industrie des aliments*
M. **DOUET Jean-Yves**, *Ophthalmologie vétérinaire et comparée*
Mme **FERRAN Aude**, *Physiologie*
Mme **GRANAT Fanny**, *Biologie médicale animale*
Mme **JOURDAN Géraldine**, *Anesthésie, analgésie*
M. **JOUSSERAND Nicolas**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **LALLEMAND Elodie**, *Chirurgie des équidés*
Mme **LAVOUE Rachel**, *Médecine Interne*
M. **LE LOC'H Guillaume**, *Médecine zoologique et santé de la faune sauvage*
M. **LIENARD Emmanuel**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **MEYNAUD-COLLARD Patricia**, *Pathologie chirurgicale*
Mme **MILA Hanna**, *Elevage des carnivores domestiques*
M. **NOUVEL Laurent**, *Pathologie de la reproduction*
M. **VERGNE Timothée**, *Santé publique vétérinaire, maladies animales réglementées*
Mme **WARET-SZKUTA Agnès**, *Production et pathologie porcine*

INGENIEURS DE RECHERCHE

- M. **AUMANN Marcel**, *Urgences, soins intensifs*
M. **AUVRAY Frédéric**, *Santé digestive, pathogénie et commensalisme des entérobactéries*
M. **CASSARD Hervé**, *Pathologie des ruminants*
M. **CROVILLE Guillaume**, *Virologie et génomique cliniques*
Mme **DEBREUQUE Maud**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **DIDIER Caroline**, *Anesthésie, analgésie*
Mme **DUPOUY GUIRAUTE Véronique**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
Mme **GAILLARD Elodie**, *Urgences, soins intensifs*
Mme **GEFFRE Anne**, *Biologie médicale animale et comparée*
Mme **GRISEZ Christelle**, *Parasitologie et maladies parasitaires*
Mme **JEUNESSE Elisabeth**, *Bonnes pratiques de laboratoire*
Mme **PRESSANTI Charline**, *Dermatologie vétérinaire*
M. **RAMON PORTUGAL Félipe**, *Innovations thérapeutiques et résistances*
M. **REYNOLDS Brice**, *Médecine interne des animaux de compagnie*
Mme **ROUCH BUCK Pétra**, *Médecine préventive*

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Gilles FOUCRAS

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pathologie des ruminants - UMR IHAP, Immunologie

Pour avoir accepté de présider ce jury de thèse. Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Philippe GUERRE

Professeur de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Pharmacie et toxicologie

Pour m'avoir proposé ce sujet et pour ses précieux conseils lors de la réalisation de ce travail. Sincères remerciements.

A Madame la Docteure Hélène DANIELS

Maître de Conférences de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse

Immunologie, Bactériologie, Pathologies Infectieuses

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être mon assesseure, ainsi que la marraine de notre promotion il y a plus de 5 ans. Sincères remerciements.

Table des matières

Liste des tableaux	9
Liste des abréviations	10
Introduction	11
I. Généralités	12
A. Définitions	12
1. Prébiotiques	12
2. Probiotiques	13
3. Synbiotiques.....	14
B. Effets généraux	15
1. Prébiotiques	15
2. Probiotiques	17
3. Synbiotiques.....	19
C. Fonctionnement normal du système immunitaire	20
1. L'immunité innée	20
2. L'immunité adaptative	22
3. Les cytokines	26
II. Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs digestifs	27
A. Mécanismes d'action	27
1. Probiotiques	27
2. Prébiotiques	32
B. Maladies inflammatoires de l'intestin	34
1. Présentation	34
2. Maladie de Crohn	35
3. Colite ulcéreuse.....	38
4. Pochite	41
C. Syndrome de l'intestin irritable	42
1. Présentation	42
2. Effets des prébiotiques.....	42
3. Effets des probiotiques	43
4. Effets des synbiotiques.....	45
D. Maladie cœliaque	47

1.	Présentation	47
2.	Effet des prébiotiques	47
3.	Effet des probiotiques	48
E.	Entérocologie nécrisante.....	50
1.	Présentation	50
2.	Effets des prébiotiques.....	50
3.	Effets des probiotiques	51
4.	Effets des synbiotiques.....	52
F.	Applications en médecine vétérinaire des carnivores domestiques.....	53
1.	Animaux sains.....	53
2.	Animaux souffrant d'affections digestives	54
III.	Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs systémiques.....	60
A.	Effets sur l'immunité systémique	60
1.	Renforcement de l'immunité	60
2.	Renforcement de la réponse vaccinale	61
3.	Effets antiallergiques.....	63
B.	Obésité.....	65
1.	Présentation	65
2.	Effet des prébiotiques	66
3.	Effet des probiotiques	67
4.	Effet des synbiotiques	69
C.	Les maladies cutanées	70
1.	Mécanismes généraux.....	70
2.	Dermatite atopique.....	70
3.	Psoriasis.....	74
4.	Acné vulgaire	75
D.	Les maladies respiratoires	76
1.	Mécanismes généraux.....	76
2.	Asthme	77
3.	Infections pulmonaires.....	81
4.	Mucoviscidose	83
E.	Applications en médecine vétérinaire des carnivores domestiques.....	84
1.	Renforcement de l'immunité systémique.....	84
2.	Dermatite atopique canine	87
3.	Asthme félin	88

Conclusion91

Bibliographie93

Liste des tableaux

Tableau 1. Principaux prébiotiques utilisés chez l'Homme (Brosseau et al. 2019)...	13
Tableau 2. Principaux micro-organismes probiotiques utilisés chez l'Homme (Markowiak, Śliżewska 2017)	14
Tableau 3. Principaux synbiotiques utilisés chez l'Homme (Markowiak, Śliżewska 2017)	15
Tableau 4. Les principales cytokines, origine et fonctions (McComb et al. 2019).....	26
Tableau 5. Classification des principales cytokines selon leur rôle dans l'inflammation	27
Tableau 6 : Synthèse des effets des prébiotiques et probiotiques sur l'inflammation, l'immunité, et les signes cliniques des affections digestives	58
Tableau 7 : Synthèse des effets des prébiotiques et probiotiques sur l'inflammation, l'immunité, et les signes cliniques des affections systémiques	89

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ARN : Acide RiboNucléique
BCR : B-Cell Receptor
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
COX : Cyclo-Oxygénase
CRP : C-Reactive Protein
FOS : Fructo-OligoSaccharide
Foxp3 : Forkhead Box P3
GALT : Gut-Associated Lympoid Tissue
GOS : Galacto-OligoSaccharide
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
INF : Interféron
LPS : Lipopolysaccharide
MOS : Mannane-OligoSaccharide
NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B
NK : Natural Killer
PAMP : Pathogen-Associated Molecular Pattern
PRR : Pattern Recognition Receptor
TCR : T-Cell Receptor
TGF : transforming growth factor
Th : T helper
TLR : Toll-Like Receptor
TNF : Tumor Necrosis Factor
Treg : T regulator
XOS : Xylo-OligoSaccharide

Introduction

D'un point de vue évolutif, l'inflammation est considérée comme un mécanisme contribuant à l'élimination des micro-organismes pathogènes. Mais ces moyens de défense utilisés par notre système immunitaire peuvent également avoir un impact négatif sur la santé. En effet, dans les pays industrialisés où le mode de vie est occidental, on observe de plus en plus de pathologies caractérisées par une inflammation excessive et l'incapacité de l'organisme à la réguler. L'inflammation chronique peut survenir chez tous les mammifères à partir de l'âge adulte, indépendamment d'une infection, et elle progresse graduellement. Elle est la cause de nombreuses maladies inflammatoires chroniques, et nuit à la longévité. Elle est due à une incapacité du système de défense à arrêter cette réaction face à une agression réelle ou supposée. L'inefficacité du corps à éliminer un agent induisant une inflammation entraîne un état pro-inflammatoire qui peut atteindre tout l'organisme. Ainsi, on observe chez l'Homme et l'animal de nombreuses maladies caractérisées par une inflammation chronique de bas grade. Il s'agit par exemple des allergies telles que l'asthme ou l'atopie cutanée, de certaines maladies auto-immunes, des maladies inflammatoires de l'intestin, du syndrome de l'intestin irritable, de la maladie cœliaque ou encore de l'obésité. Ces maladies partagent pour la plupart d'entre elles les mêmes facteurs de risque environnementaux et génétiques.

De nombreuses études ont montré l'impact du microbiote digestif sur la santé. En effet, il est capable de moduler l'environnement interne de l'hôte, et il a été prouvé que la composition et les produits issus des micro-organismes intestinaux exerçaient une grande influence sur la réponse immunitaire. Par conséquent, la régulation du microbiote digestif dans le but d'améliorer la santé et l'immunité de l'hôte connaît un grand engouement. Cette régulation peut se faire grâce à l'utilisation de probiotiques, de prébiotiques ou de synbiotiques. Les probiotiques sont apparus aux débuts de la civilisation humaine, lorsque les Hommes ont commencé à consommer des aliments fermentés. Elie Metchnikoff serait le premier à avoir décrit les effets bénéfiques des micro-organismes sur le tube digestif de l'Homme au début des années 1900. Il a suggéré que la santé pouvait être améliorée en modulant le microbiote digestif avec des bactéries bénéfiques retrouvées dans le yaourt (Yadav et al. 2022). Le terme de probiotique est introduit pour la première fois par Ferdinand Vergin en 1954 dans son ouvrage « Anti-und Probiotika » dans lequel il compare l'effet délétère des

antibiotiques sur la flore digestive avec celui des bactéries bénéfiques exerçant un effet positif sur la santé humaine (Vergin 1954). Le terme est issu du grec *pro*, signifiant « pour », et *biotika*, signifiant « la vie ». Les prébiotiques ont quant à eux été introduits en 1995 par Gibson et Roberfroid, qui ont montré que certains aliments non digestibles stimulaient la croissance et le métabolisme de bactéries bénéfiques dans le tube digestif. Les prébiotiques améliorent donc aussi la santé de l'organisme de l'hôte (Gibson, Roberfroid 1995).

L'objet de cet étude bibliographique est de recenser les données scientifiques disponibles sur les effets anti-inflammatoires et/ou immunomodulateurs des prébiotiques et probiotiques. Cette analyse sera présentée dans un premier temps au niveau digestif, puis au niveau systémique. Les données présentées sont issues d'études expérimentales ou cliniques, en médecine humaine ou vétérinaire. Les mécanismes d'action des effets observés, ainsi que leur application dans le cadre de certaines maladies inflammatoires chroniques sont analysés.

I. Généralités

A. Définitions

1. Prébiotiques

Les prébiotiques sont définis comme des substrats sélectivement utilisés par les micro-organismes de l'hôte conférant un effet bénéfique sur sa santé (Gibson et al. 2017). Ils doivent donc résister à la digestion dans l'estomac et l'intestin proximal, être fermentescibles par le microbiote intestinal de l'hôte, et stimuler spécifiquement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques à la santé. Ce sont des molécules composées de glucides complexes tels que des oligosaccharides ou des polysaccharides à chaîne courte. Ils ne sont pas digestibles par les enzymes digestives de l'hôte, et servent donc de substrat sélectif à des souches bactériennes intestinales bénéfiques. Les micro-organismes les plus fréquemment ciblés sont les bifidobactéries et les lactobacilles. Leur fermentation par le microbiote entraîne la synthèse d'acides gras à chaîne courte, qui sont également bénéfiques pour l'hôte, ainsi qu'une réduction du pH intestinal et une rétention osmotique d'eau dans le tube digestif. Les prébiotiques les plus étudiés pour leur effet modulateur sur le microbiote digestif sont les fructanes, tels que les fructo-oligosaccharides (FOS) et l'inuline, les galactanes, tels que les galacto-oligosaccharides (GOS), et le lactulose. Les FOS et

l'inuline sont les prébiotiques les plus fréquemment retrouvés dans l'alimentation humaine, on les trouve notamment dans certains légumes, fruits et céréales. Ils peuvent également être synthétisés de façon industrielle. Les prébiotiques sont également présents dans le lait maternel humain, et sont appelés oligosaccharides du lait humain (Brosseau et al. 2019). Les principaux prébiotiques sont présentés dans le *Tableau 1*.

Tableau 1. Principaux prébiotiques utilisés chez l'Homme (Brosseau et al. 2019)

Fructo-oligosaccharides (FOS)	Oligosaccharides du lait humain	Acide linoléique conjugué
Galacto-oligosaccharides (GOS)	Lactulose	Acides gras polyinsaturés
Mannane-oligosaccharides (MOS)	Oligosaccharides de soja	Composés phytochimiques
Xylo-oligosaccharides (XOS)	Gommes	Composés phénoliques
Inuline	Fibres alimentaires fermentescibles	

2. Probiotiques

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, les probiotiques sont des micro-organismes (levures ou bactéries) vivants qui, consommés en quantité adéquate, exercent un effet bénéfique sur la santé de l'hôte (Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization 2006). Leur efficacité dépend de la dose administrée, ainsi que de la souche utilisée. La plupart d'entre eux sont des bactéries Gram-positives. Les bactéries lactiques (*Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Enterococcus*) et *Bifidobacterium* sont les plus étudiées. Les bactéries appartenant au genre *Bacillus* et les levures appartenant au genre *Saccharomyces* sont aussi communément utilisées comme probiotiques (Markowiak, Śliżewska 2017). Les principaux probiotiques sont présentés dans le *Tableau 2*. Les probiotiques sont fréquemment utilisés en combinaison de plusieurs souches. Une association souvent utilisée est le probiotique VSL#3, qui contient 4 souches de *Lactobacillus* (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), 3 souches de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*), et une souche de *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*.

Tableau 2. Principaux micro-organismes probiotiques utilisés chez l'Homme (Markowiak, Śliżewska 2017)

Type <i>Lactobacillus</i>	Autres bactéries lactiques	Type <i>Bifidobacterium</i>	Autres micro-organismes
<i>L. acidophilus</i>			
<i>L. casei</i>		<i>B. adolescentis</i>	
<i>L. gasseri</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917
<i>L. helveticus</i>		<i>B. bifidum</i>	
<i>L. johnsonii</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>B. breve</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardi)
<i>L. pentosus</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>B. infantis</i>	
<i>L. plantarum</i>		<i>B. longum</i>	
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			

L'intérêt principal des probiotiques réside dans la modulation et le maintien de la santé du tractus digestif, et particulièrement de l'intestin. Or, le microbiote intestinal commensal améliore la résistance aux infections par un effet de barrière, et contribue au renforcement du système immunitaire de l'hôte. Les probiotiques sont donc proposés dans le traitement et la prévention de certaines maladies infectieuses, habituellement prises en charge par l'administration d'antibiotiques. Leur utilisation en alternative aux antibiothérapies permettrait de réduire l'utilisation d'antibiotiques, et donc d'éviter les effets indésirables de ces derniers, ainsi que l'apparition de résistances bactériennes (Silva et al. 2020). De plus, de nombreuses études suggèrent un rôle immunomodulateur et un rôle anti-inflammatoire des probiotiques (Yadav et al. 2022), ce qui permet de les envisager comme une alternative à l'utilisation de molécules immunomodulatrices et anti-inflammatoires, associées à de nombreux effets indésirables également.

3. Synbiotiques

Les synbiotiques sont définis comme l'association de prébiotiques et de probiotiques. Ils sont donc utilisés pour améliorer la survie des micro-organismes contenu dans le probiotique, mais également pour stimuler la prolifération de souches bactériennes natives spécifiques déjà présentes dans le tractus digestif. Le prébiotique utilisé dans la formulation d'un synbiotique doit avoir un effet favorable sur le

probiotique contenu dans cette formulation afin que l'efficacité du synbiotique soit maximale. Les combinaisons les plus fréquemment utilisées sont l'association d'une bactérie du genre *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* avec des FOS (Markowiak, Śliżewska 2017). Les principaux synbiotiques sont présentés dans le *Tableau 3*. Il existe deux types de synbiotiques : les complémentaires et les synergiques. Les synbiotiques complémentaires sont une association de prébiotique et de probiotique qui confèrent chacun un bénéfice à la santé de l'hôte, mais ne nécessitent pas de fonctions co-dépendantes. Un synbiotique synergique contient un prébiotique qui sert de substrat et est sélectivement utilisé par le probiotique co-administré (Yadav et al. 2022).

Tableau 3. Principaux synbiotiques utilisés chez l'Homme (Markowiak, Śliżewska 2017)

<i>Lactobacillus</i> + inuline
<i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> et <i>Bifidobacterium</i> + FOS
<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus</i> + FOS
<i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i> + oligofructose
<i>Lactobacillus</i> et <i>Bifidobacterium</i> + inuline

B. Effets généraux

1. Prébiotiques

a) *Modulation du microbiote digestif*

La consommation de prébiotiques affecte de façon importante la composition du microbiote intestinal et son activité métabolique. La structure moléculaire des prébiotiques détermine leurs effets physiologiques et le type de micro-organismes capables de les utiliser comme source de carbone et d'énergie dans l'intestin. Malgré la diversité de carbohydrates montrant des propriétés prébiotiques, l'effet de leur administration est une augmentation du nombre de bactéries bénéfiques dans l'intestin, principalement du genre *Bifidobacterium*. Les prébiotiques stimulent donc la croissance et l'activité de bactéries bénéfiques dans le tractus gastrointestinal, conférant des bénéfices sur la santé de l'hôte. Les produits issus de la fermentation des prébiotiques par le microbiote sont principalement des acides gras à chaîne courte, tels que l'acétate, le butyrate ou le propionate, qui sont utilisés par l'hôte

comme source d'énergie. A la suite de ces fermentations, *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* produisent certains composés capables d'inhiber le développement de pathogènes gastro-intestinaux, et de réduire le pH intestinal. Or, les bactéries du genre *Bifidobacterium* tolèrent mieux que certains pathogènes cette baisse de pH et la synthèse d'acides gras à chaîne courte. Ainsi, en plus de la stimulation de bactéries bénéfiques, l'administration de prébiotiques participerait à l'inhibition du développement de bactéries pathogènes dans l'intestin (Markowiak, Śliżewska 2017).

b) Modulation du métabolisme lipidique

En stimulant la synthèse d'acides gras à chaîne courte, et notamment de propionate, les prébiotiques régulent l'action des enzymes hépatiques lipogéniques. De plus, l'administration d'inuline entraîne une réduction des niveaux sanguins de VLDL (lipoprotéine de très basse densité) en réduisant les taux de triacylglycérols de 27% et ceux de cholestérol de 5%. Cet effet est associé à l'effet des prébiotiques sur le métabolisme hépatique et à l'inhibition de l'acétyl-coenzyme A carboxylase et de la glucose-6-phosphate déshydrogénase. Par ailleurs, l'oligofructose accélérerait le catabolisme lipidique (Markowiak, Śliżewska 2017).

c) Effets sur la carcinogénèse

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique des prébiotiques sur la carcinogénèse. Chez les rats, la supplémentation en prébiotiques réduit significativement l'index de carcinogénèse, et le butyrate pourrait être un facteur chimiopréventif, ou un agent protecteur dans le développement du carcinome colorectal en stimulant la différenciation cellulaire. (Scheppach, Weiler 2004). De même, l'administration d'inuline et d'oligofructose à des rats inhibe la croissance du carcinome colorectal induit expérimentalement (Verghese et al. 2002). Ces deux prébiotiques réduisent également l'incidence des tumeurs mammaires et de leurs métastases pulmonaires chez les rats (Taper, Roberfroid 2002).

d) Autres effets bénéfiques

Les prébiotiques protégeraient l'hôte des infections bactériennes. En effet, les FOS ont montré un effet positif sur la protection contre les infections à *Salmonella* Typhimurium et *Listeria monocytogenes* (Buddington, Donahoo, Buddington 2002). Ils protégeraient également contre des micro-organismes pathogènes tels que *Salmonella* Enteritidis et *Escherichia coli*. Cet effet protecteur contre les pathogènes de l'hôte peut s'expliquer par leurs nombreux effets bénéfiques sur les fonctions

immunologiques et sur la régulation de l'inflammation. Ces effets ont été démontrés dans de nombreuses études, mais leur mécanisme d'action reste encore incertain (Brosseau et al. 2019).

Enfin, il a été montré que l'administration de prébiotiques augmenterait l'absorption de minéraux, principalement celle de magnésium et de calcium (Demigné et al. 2008). De manière plus générale, les prébiotiques pourraient également modifier la disponibilité d'oligo-éléments et toxines.

2. Probiotiques

a) *Colonisation et compétition avec les pathogènes de l'intestin*

L'intérêt principal des probiotiques est leur effet sur le développement du microbiote digestif, qui assure un équilibre entre les germes pathogènes et les bactéries nécessaires au fonctionnement normal de l'organisme. Ils peuvent donc être utilisés pour réensemencer la flore digestive après une antibiothérapie. Ils peuvent également contrer l'activité de bactéries pathogènes introduites dans le tube digestif par la nourriture ou l'environnement. Ils sont ainsi capables de prévenir les intoxications alimentaires en inhibant le développement de bactéries telles que *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli*, plusieurs espèces de *Shigella*, *Staphylococcus*, et *Yersinia*. Un des mécanismes d'action des probiotiques est leur capacité à co-agréger, leur permettant de former une barrière protectrice empêchant la colonisation de l'épithélium par les bactéries pathogènes. D'autre part, leur adhésion aux cellules de l'épithélium intestinal empêche l'adhésion des pathogènes à la muqueuse, et donc leur colonisation (Manzoor et al. 2022).

Enfin, le fer est un nutriment essentiel pour presque toutes les bactéries, à l'exception des bactéries lactiques, et donc des bactéries probiotiques du genre *Lactobacillus*. Or, *Lactobacillus delbrueckii* est capable de lier l'hydroxyde de fer à sa surface cellulaire, le rendant indisponible pour les autres micro-organismes qui en ont besoin (Markowiak, Śliżewska 2017).

b) *Production de facteurs antimicrobiens*

L'inhibition du développement de micro-organismes pathogènes dans l'intestin par les probiotiques s'explique aussi par leur capacité à produire des facteurs antimicrobiens. En effet, les bactéries du genre *Lactobacillus* sont capables de synthétiser

des bactériocines, ainsi que quelques antibiotiques. Les bactériocines sont des protéines possédant des propriétés antibiotiques, puisqu'elles peuvent avoir un effet bactéricide, ou un effet bactériostatique. D'autre part, certains probiotiques, tels que *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*, produiraient des dérivés d'acides biliaires conférant un effet antibactérien plus fort que celui des sels biliaires produits par l'hôte lui-même (Begley, Hill, Gahan 2006).

Par ailleurs, les probiotiques sont également capables d'inhiber la production de toxines bactériennes, ou d'inactiver ces dernières et de les éliminer du corps de l'hôte. Cette détoxification peut se faire par adsorption, en liant les toxines à leur paroi cellulaire, limitant ainsi leur absorption intestinale, ou bien grâce au métabolisme des mycotoxines par les micro-organismes. Cependant, cette propriété est limitée à seulement certaines souches probiotiques, et tous les probiotiques n'ont donc pas de propriétés détoxifiantes (Brandão et al. 1998).

c) *Renforcement de la barrière épithéliale intestinale*

La barrière mucoale de l'intestin est la première barrière que doivent franchir les micro-organismes pathogènes après leur entrée dans le tube digestif. Or, certains d'entre eux produisent des substances spécifiques capables de dégrader le mucus. Il a été prouvé que les probiotiques pouvaient renforcer cette fonction de barrière en stimulant la sécrétion de mucus (Liu et al. 2020). De plus, une autre fonction des probiotiques est de garantir l'intégrité de la barrière épithéliale. *In vitro*, le mélange probiotique VSL#3 et le probiotique seul *Lactobacillus rhamnosus* GG interagissent directement avec des cellules épithéliales intestinales de souris, et maintiennent l'intégrité de la barrière épithéliale (Ohland, Macnaughton 2010). Les probiotiques peuvent également réduire la perméabilité intestinale, en stimulant la production de mucine par les cellules caliciformes de l'intestin, afin d'inhiber l'adhérence des pathogènes (Wang, Zhang, Zhang 2021). L'intégrité de l'épithélium intestinal est également maintenue par les probiotiques grâce à leur effet régulateur sur les jonctions serrées, qu'ils renforcent en stimulant l'expression des protéines qui les composent (La Fata, Weber, Mohajeri 2018). Ainsi, les probiotiques maintiennent la perméabilité intestinale, l'intégrité de la barrière mucoale, et renforcent les barrières physiques pour maintenir la santé de l'hôte.

d) *Modulation de l'immunité*

Tout comme le microbiote intestinal, les probiotiques ont des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Ces effets sont basés sur trois phénomènes : l'induction et la maintenance d'un état de tolérance immunologique face aux antigènes environnementaux ; l'induction et le contrôle des réactions immunologiques face aux pathogènes d'origines bactérienne et virale ; l'inhibition de réactions auto-agressives et allergiques. Ainsi, l'adhésion des probiotiques aux cellules épithéliales déclenche une cascade de signalisations menant à une réponse immunitaire modulée. Le relargage de certains composés à la suite de cette reconnaissance peut aussi causer directement ou indirectement l'activation de cellules immunitaires. Ceci joue un rôle important dans la prévention et le traitement de maladies infectieuses, mais aussi de maladies inflammatoires chroniques (Markowiak, Śliżewska 2017).

D'autre part, les acides gras à chaîne courte sont des métabolites importants des micro-organismes, et leur concentration dans l'intestin augmente avec la prise de probiotiques. Or, ils ont également un effet bénéfique sur l'immunité, et agissent comme signal chimique pour la communication intestin-cerveau (Wang, Zhang, Zhang 2021).

3. Synbiotiques

Tout comme les prébiotiques et probiotiques qu'ils contiennent, les synbiotiques sont capables de moduler le microbiote digestif afin de stimuler la croissance d'une flore microbienne bénéfique pour l'hôte, en inhibant la croissance des micro-organismes pathogènes dans l'intestin. D'autre part, l'ajout de prébiotiques semblerait apporter une plus grande tolérance des micro-organismes probiotiques à leurs conditions environnementales, telles que l'oxygénation, la température ou le pH. Deux modes d'action des synbiotiques ont été décrits : l'amélioration de la viabilité des micro-organismes probiotiques, et l'apport d'effets spécifiques sur la santé. Leur utilisation entraîne, comme les prébiotiques et probiotiques, l'augmentation des niveaux d'acides gras à chaîne courte, qui ont des effets positifs sur la santé de l'hôte.

Les synbiotiques présenteraient aussi des effets antibactériens, anticancéreux et antiallergiques. Ils ralentissent également les processus de vieillissement dans l'intestin et préviennent la constipation et la diarrhée. Ils seraient aussi très efficaces dans la prévention de l'ostéoporose, la réduction des taux de matière grasse et de sucre dans le sang, la régulation du système immunitaire, et le traitement des

affections cérébrales associées à une dysfonction hépatique (Markowiak, Śliżewska 2017). De plus, il a été montré que leur utilisation réduisait significativement certains facteurs de risques cardiovasculaires, la prévalence du syndrome métabolique, ainsi que des marqueurs d'insulinorésistance chez les patients âgés (Cicero et al. 2021). Les synbiotiques protégeraient également l'hôte des infections bactériennes. En effet, l'association de *Bifidobacterium breve* avec des trans-galacto-oligosaccharides montre un effet protecteur dans la prévention des infections à *Salmonella* Typhimurium dans un modèle murin (Asahara et al. 2001).

C. Fonctionnement normal du système immunitaire

L'objectif de cette partie est de brièvement présenter les acteurs du système immunitaire, qui sont par la suite cités comme de potentielles cibles des prébiotiques et probiotiques.

1. L'immunité innée

a) Définition

L'immunité innée est un système de défense de l'organisme de première ligne, composé de barrières physiques telles que la peau, de barrières chimiques, de défenses moléculaires, et de défenses cellulaires telles que les macrophages ou les cellules dendritiques. La réponse immunitaire innée se fait rapidement, en quelques minutes. Elle reconnaît de façon non spécifique les pathogènes par reconnaissance de leur motif moléculaire de surface, connu sous le nom de « pathogen-associated molecular pattern » (PAMP), présents à la surface de la majorité des pathogènes. Les PAMP des pathogènes sont reconnus par les « pattern recognition receptors » (PRR), ou récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires de l'hôte (Gómez-Llorente, Muñoz, Gil 2010). Ces PRR sont présents à la surface de nombreuses cellules de l'immunité innée (McComb et al. 2019).

b) Les cellules de l'immunité innée

Les principales cellules de l'immunité innée sont les granulocytes, les macrophages, les cellules dendritiques, les mastocytes, et les cellules Natural Killer.

Les granulocytes ou polynucléaires se divisent en trois groupes : les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles. Ils agissent de façon précoce face aux parasites, aux bactéries extracellulaires et aux tumeurs. Leur arrivée sur le site de l'infection génère une réaction inflammatoire aiguë et une vasodilatation locale permettant un afflux rapide des autres cellules immunitaires. Les neutrophiles

constituent la moitié des leucocytes circulants chez l'Homme, ils sont capables de phagocyter les pathogènes et de sécréter des médiateurs de l'inflammation, tels que des cytokines ou des peptides antimicrobiens.

Les macrophages sont également des cellules phagocytaires. Contrairement aux neutrophiles qui sont présents dans la circulation sanguine, ils résident dans tous les tissus du corps. Ils induisent aussi l'inflammation en produisant des cytokines et chimiokines qui attirent et activent d'autres cellules immunitaires sur le site de l'infection.

Les cellules dendritiques réalisent aussi la phagocytose, mais leur rôle principal est d'activer les cellules de l'immunité adaptative. En effet, elles sont comme les macrophages des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), c'est-à-dire qu'elles sont capables d'internaliser le pathogène, et de présenter les peptides de ce dernier sur leur surface cellulaire. Ces peptides sont présentés sur un récepteur appelé le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH-II). Après migration vers le site lymphoïde, les cellules présentatrices d'antigènes entrent en contact et activent les lymphocytes via la reconnaissance du CMH-II.

Les mastocytes sont des cellules capables de relarguer rapidement de l'histamine et de l'héparine en réponse à une infection. Cette réponse rapide est importante dans l'initiation de l'inflammation, et est également impliquée dans les réponses allergiques.

Les cellules Natural Killer (NK) sont des cellules qui éliminent les pathogènes par sécrétion de composés cytotoxiques. Elles détruisent également les cellules du soi qui ne présentent pas de CMH à leur surface, telles que les cellules tumorales ou les cellules infectées par un virus. Une fois activées, les cellules NK sécrètent des cytokines IL-2 et IL-15, entraînant leur propre prolifération, ainsi que d'autres cytokines qui stimuleront l'activité d'autres cellules du système immunitaire ou entraîneront au contraire une diminution de la réponse (McComb et al. 2019).

c) *La réaction inflammatoire*

Lors d'une lésion ou d'une infection, les macrophages, cellules dendritiques et neutrophiles sont les cellules qui vont intervenir en première ligne de défense. Leur PRR à leur surface, notamment les Toll-like receptors (TLR) vont reconnaître les PAMP à la surface des pathogènes, tels que le lipopolysaccharide (LPS), la flagelline ou le motif CpG (segment d'ADN dont la séquence est GC) des virus et bactéries. Les TLR sont les principaux PRR, ce sont des récepteurs transmembranaires qui

reconnaissent une grande diversité de pathogènes. Le TLR2 reconnaît le peptidoglycane des Gram+, tandis que le TLR4 reconnaît le LPS des Gram- et certains virus, et le TLR9 reconnaît le motif CpG des virus et bactéries. TLR5 reconnaît la flagelline, TLR3 l'ARN double brin des virus, et TLR7-8 leur ARN simple brin. Les PRR ont des actions variées sur les cellules immunitaires qui les portent : certains vont provoquer la sécrétion de cytokines et chimiokines, d'autres vont provoquer la phagocytose du pathogène reconnu. La signalisation via les PRR entraîne l'augmentation du facteur de transcription NF- κ B, qui induira la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6 et TNF- α ou INF. La reconnaissance PRR-PAMP déclenche donc la réponse inflammatoire et la phagocytose. La sécrétion de TNF- α et IL-6 stimule la production hépatique de protéines de la phase aiguë de l'inflammation telle que la CRP (C-reactive protein), qui est un bon marqueur diagnostique de l'inflammation. Cette cascade de signalisations entraîne le recrutement de neutrophiles puis de macrophages qui réalisent la phagocytose, et de mastocytes qui réalisent la dégranulation afin d'éliminer le pathogène. On a un retour au silence si le pathogène est éliminé, qui s'opère sous forme de rétrocontrôle négatif grâce à la sécrétion de molécules anti-inflammatoires par les neutrophiles et macrophages. IL-10 agit contre l'action et la production des cytokines pro-inflammatoires, et TGF- β inhibe les mastocytes (McComb et al. 2019).

Dans la majorité des cas, l'immunité innée suffit à éliminer le pathogène, mais dans certains cas, l'intervention de l'immunité adaptative est nécessaire. En effet, pendant que les cellules de l'immunité innée tentent d'éliminer le pathogène, les macrophages et les cellules dendritiques s'occupent également de transporter le pathogène ou ses débris jusqu'à un nœud lymphatique. Là, elles jouent leur rôle de cellules présentatrices d'antigène en présentant l'antigène aux cellules de l'immunité adaptative.

2. L'immunité adaptative

a) Définition

L'immunité adaptative, ou acquise, est une réponse de l'organisme spécifique à un agent infectieux acquise à la suite de sa rencontre. Les cellules de l'immunité adaptative ont un délai de réponse retardé par rapport à celui des cellules de l'immunité innée. Il peut être de plusieurs jours, mais cette réponse permet la mise en place d'une mémoire immunitaire. Après leur fabrication dans la moelle osseuse, les

cellules de l'immunité innée, les cellules B et T, mûrissent dans les organes lymphoïdes primaires. Il s'agit du thymus et de la moelle osseuse. Ces lymphocytes vont ensuite résider dans les organes lymphoïdes secondaires, tels que les nœuds lymphatiques, la rate, ou les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou MALT (mucosal-associated lymphoid tissue). Parmi ces derniers, le tissu lymphoïde associé au tube digestif ou GALT (gut-associated lymphoid tissue) constitue le principal support du système immunitaire du tractus gastro-intestinal. Les plaques de Peyer sont l'un des constituants de ce tissu lymphoïde, situées dans l'intestin, elles sont composées en grande partie de lymphocytes T et de lymphocytes B (McComb et al. 2019).

b) Les cellules de l'immunité adaptative

Les cellules de l'immunité adaptative sont principalement les lymphocytes T et les lymphocytes B.

Les cellules T sont des lymphocytes exprimant à leur surface des récepteurs CD4 ou des récepteurs CD8 qui interviennent dans la reconnaissance entre leur T-cell receptor (TCR) et le CMH des cellules présentatrices d'antigènes. Les lymphocytes T CD8 sont des cellules T cytotoxiques qui, après reconnaissance du pathogène, sécrètent des composés cytotoxiques et induisent son apoptose. Les lymphocytes T CD4 sont des cellules T helper (Th) car elles contribuent à la réponse cytokinique, qui stimule l'immunité cellulaire par les macrophages et les cellules T CD8, ou bien l'immunité humorale médiée par les cellules B. Lorsque les cellules T CD4 sont activées en présence d'interleukine (IL) 12 et d'interféron gamma (IFN- γ), elles acquièrent le phénotype Th1 et sécrètent à leur tour de l'IFN- γ dans leur environnement. Cela induit de l'inflammation et stimule l'activité d'élimination des pathogènes des macrophages et des cellules T CD8. En revanche, lorsqu'elles sont activées en présence d'IL-4, elles acquièrent un phénotype Th2 qui stimule la production d'anticorps par les lymphocytes B (McComb et al. 2019).

Les lymphocytes B permettent une surveillance des signes d'infection en circulant dans le sang et dans la lymphe. Ce sont les principales cellules produisant des anticorps. Une fois activées par la reconnaissance d'un pathogène via leur B-cell receptor (BCR), elles se différencient en plasmocytes et sécrètent des anticorps, capables à leur tour de se fixer sur l'antigène cible afin de le neutraliser.

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) jouent un rôle important dans la suppression des allergies et des maladies auto-immunes. Les lymphocytes Th17 sont des lymphocytes T CD4 produisant de l'IL-17, qui serait hautement pro-inflammatoire

et induirait une auto-immunité sévère, mais ces cellules ont également montré un rôle protecteur face aux infections pulmonaires. Leur différenciation est induite par IL-6 et par le facteur de croissance transformant ou TGF- β (transforming growth factor- β). En effet, TGF- β induit le facteur de transcription Foxp3 et génère des cellules T régulatrices ; mais en présence d'IL-6, l'expression de Foxp3 induite par TGF- β est inhibée, et IL-6 et TGF- β induisent ensemble des cellules Th17 (Bettelli, Oukka, Kuchroo 2007). Foxp3 est un facteur de transcription exprimé par les lymphocytes Treg qui joue un rôle majeur dans la modulation de l'immunotolérance, puisqu'il régule le développement et la fonction des cellules Treg. Il est donc utilisé dans les études comme marqueur de surface de cellules Treg (Grover, Goel, Greene 2021).

c) *La réponse adaptative*

Lorsque la cellule dendritique reconnaît un pathogène, elle le phagocyte et présente l'antigène à sa surface, sur son CMH. Elle migre alors vers les organes lymphoïdes secondaires et présente l'antigène aux lymphocytes T et B qui vont le reconnaître grâce au CMH. Pendant sa migration, la cellule dendritique va s'activer et murer. Cette activation est principalement due au facteur NF- κ B, dont l'expression est induite par la reconnaissance PRR-PAMP. Il induit la sécrétion d'un grand nombre de molécules, dont des cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-12 et TNF- α . Lors de la rencontre entre une cellule présentatrice d'antigène activée et un lymphocyte T naïf, la reconnaissance entre CMH et TCR entraîne l'activation du lymphocyte T et sa prolifération. La sécrétion d'IL-2 par la cellule présentatrice d'antigène entretient cette prolifération, puisque c'est un facteur de croissance pour eux, c'est elle qui permet l'amplification clonale. Les lymphocytes T CD8 activés par reconnaissance du CMH-I deviennent alors des LT cytotoxiques qui vont migrer en périphérie afin de reconnaître le pathogène et le détruire. Les lymphocytes T CD4 eux se différencieront en un certain type de lymphocyte T helper dépendant de la nature du pathogène et des cytokines sécrétées. Les lymphocytes T CD4 activés par reconnaissance du CMH-II se différencieront en cellules de type Th1 en présence d'IL-12 et INF- γ , ou en cellules de type Th2 en présence d'IL-4.

Une réponse de type Th1 est une immunité cellulaire qui permet d'éliminer les pathogènes intracellulaires tels que les virus, bactéries ou protozoaires en activant des lymphocytes T DC8. Les lymphocytes Th1 sécrètent principalement de l'INF- γ , qui inhibe le développement des lymphocytes Th2 et agit sur les lymphocytes B, qui vont sécréter des IgG2a capables d'activer la cascade du complément et d'augmenter

l'activité des macrophages. Le rôle des lymphocytes Th1 est aussi l'activation et l'amplification des lymphocytes T CD8 via IL-2 et INF- γ . Il y a alors destruction directe et spécifique du pathogène.

Une réponse de type Th2 est une immunité humorale qui entraîne l'activation de lymphocytes B et l'élimination des pathogènes extracellulaires. Les lymphocytes Th2 sécrètent principalement de l'IL-4, qui inhibe la voie des lymphocytes Th1, ainsi que de l'IL-5 qui stimule l'activité des éosinophiles.

Le lymphocyte T CD4 peut également s'orienter vers un phénotype Th17 en présence d'IL-6 et TGF- β lorsque le pathogène, tel que des bactéries ou champignons, entre dans les muqueuses. Leur amplification est stimulée par IL-23, et ils sécrètent ensuite de l'IL-17 et de l'IL-22 afin d'attirer les neutrophiles et d'amplifier la réaction inflammatoire. Ils activent également les macrophages et recrutent et stimulent les monocytes sanguins, qui deviendront des macrophages. Les lymphocytes Th17 recrutent aussi des lymphocytes Th1 sur le site inflammatoire.

Enfin, les lymphocytes Treg sont des LT helpers qui permettent la régulation de la réponse des lymphocytes T dans les organes lymphoïdes secondaires pour revenir au silence. Ils sécrètent donc les cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β . Ils permettent d'empêcher que le système immunitaire ne s'emballe et entraînent un rétrocontrôle négatif (McComb et al. 2019).

Les lymphocytes B naïfs du nœud lymphatique sont activés par reconnaissance du pathogène ou d'un lymphocyte T CD4 activé, et en présence de cytokines telles que l'IL-4. Ils se différencient alors en plasmocytes capables de produire une grande quantité d'anticorps spécifiques libérés dans la circulation sanguine et capables de se lier et d'inactiver l'antigène. Il existe plusieurs types d'anticorps, ou immunoglobulines (Ig) : les IgG, IgM, IgA, IgE et IgD. Les IgG représentent 75% des Ig sériques totales, elles jouent un rôle majeur lors de la réponse immunitaire secondaire, puisque ce sont les récepteurs BCR des cellules mémoires. Les IgM représentent 10% des Ig sériques totales, et jouent un rôle lors de la réponse immunitaire primaire, puisque ce sont les récepteurs BCR des cellules naïves. Les IgM sont donc les premiers anticorps sécrétés par les plasmocytes, puis ce sont les IgG. Les IgA représentent 15% des Ig sériques totales. On les retrouve principalement dans le plasma et les sécrétions telles que la salive, le lait ou le colostrum. Elles peuvent être des BCR de cellules mémoires, et jouent un rôle lors de la réponse immunitaire secondaire, et surtout dans l'immunité muqueuse. En effet, elles traversent les cellules épithéliales pour se retrouver dans la

lumière du tube digestif. Elles peuvent ainsi détecter les antigènes des bactéries présentes en surface. Elles sont capables de neutraliser les antigènes, mais elles sont non inflammatoires et n'activent pas la cascade du complément, évitant ainsi une inflammation chronique. Enfin, les IgE sont présentes à l'état de traces dans le sérum, et elles peuvent être des BCR des cellules mémoires. Elles jouent un rôle lors de la réponse antiparasitaire et lors des allergies (hypersensibilité de type I). En plus de neutraliser les antigènes, elles entraînent la dégranulation des mastocytes et des basophiles, ce qui entretient la réaction inflammatoire. Les IgD sont peu ou pas sécrétées, et on ne connaît pas leur rôle exact dans la réponse immunitaire.

3. Les cytokines

Les cytokines rassemblent une grande variété de peptides, protéines et glycoprotéines de signalisation intervenant dans la communication intercellulaire. Elles sont produites par les cellules immunitaires et agissent sur ces dernières. Elles incluent les interleukines, les interférons (IFN- α , β ou γ) qui interfèrent avec la réplication virale, et les facteurs de nécrose tumorale ou TNF (tumor necrosis factor) (TNF- α ou β). Les trois principales cytokines pro-inflammatoires sont IL-1, TNF- α et IL-6. A faibles concentrations elles jouent un rôle principalement local, mais à moyennes concentrations, elles jouent un rôle systémique qui peut être gravement délétère. Les principales cytokines sont présentées dans le *Tableau 4*.

Tableau 4. Les principales cytokines, origine et fonctions (McComb et al. 2019)

Cytokine	Produite par	Fonctions
IL-1	monocytes, macrophages	augmentation des molécules d'adhérence de l'endothélium vasculaire
IL-2	lymphocytes T	prolifération des lymphocytes T
IL-4	lymphocytes, mastocytes	activation des lymphocytes B et différenciation cellulaire Th2
IL-6	lymphocytes T, macrophages, cellules endothéliales	croissance et différenciation des lymphocytes T et B
IL-8	macrophages, mastocytes	recrutement de neutrophiles, basophiles et mastocytes
IL-10	monocytes, cellules Th2 et Treg	inhibition des macrophages et de la différenciation des cellules Th1
IL-12	macrophages et cellules dendritiques	activation des cellules NK et différenciation des cellules Th1

IL-17	lymphocytes T et macrophages	production des cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales, endothéliales et les fibroblastes
IFN- γ	lymphocytes Th1, T CD8 et NK	activation des macrophages et des cellules NK, inhibition de la différenciation des cellules Th2
TGF- β	lymphocytes T CD4 et Treg	inhibition de la croissance des cellules T mais promotion de leur survie, inhibition de l'activation des macrophages
TNF- α	lymphocytes T	inhibition de la tumorigénèse
GM-CSF	lymphocytes T et macrophages	différenciation des cellules dendritiques, activation des macrophages

Certaines cytokines telles que l'IFN- α , l'IL-2 et le GM-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages) sont utilisées en médecine pour le traitement de certains cancers. Les cytokines sont également utilisées dans le traitement des maladies auto-immunes, et sont dans ce cas de nature anti-inflammatoire, telle que IL-10 pour le psoriasis ou la maladie de Crohn (McComb et al. 2019). Le *Tableau 5* présente le rôle des principales cytokines dans l'inflammation.

Tableau 5. Classification des principales cytokines selon leur rôle dans l'inflammation

Cytokines pro-inflammatoires		Cytokines anti-inflammatoires
IL-1	IL-6	
IL-8	IL-12	IL-10
IL-17	IL-18	TGF- β
TNF- α	INF- γ	

II. Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs digestifs

A. Mécanismes d'action

1. Probiotiques

a) Interactions entre les probiotiques et l'immunité mucoale de l'intestin

Les probiotiques agissent sur l'environnement intestinal intraluminal, et sur la barrière mucoale de l'intestin dont ils régulent les fonctions immunitaires. Ils interagissent avec différentes cellules impliquées dans l'immunité innée et acquise,

telles que les cellules dendritiques, les monocytes, les cellules Natural Killer, les macrophages, les lymphocytes, et les cellules épithéliales. Ils activent en particulier les TLR, qui activent à leur tour des cascades de signalisations menant à une prolifération cellulaire et à une production de cytokines, modulant ainsi le système immunitaire. Certaines souches de probiotiques activent les cellules dendritiques, qui transportent et présentent leur antigène dans les nœuds lymphatiques locaux, entraînant un relargage d'IL-10 et IL-12. Les cellules dendritiques induisent alors la différenciation de cellules T et B naïves. Les cellules Th peuvent se différencier en cellules Treg, en Th1 ou en Th2. Les cellules B peuvent se différencier en plasmocytes impliqués dans la réponse humorale, ou en cellules B régulatrices impliquées dans la production de TGF- β et IL-10. De plus, certains probiotiques, tels que les bactéries lactiques, stimulent la production d'INF- γ par les cellules Natural Killer via les cellules dendritiques (Cristofori et al. 2021).

b) Action sur les cellules dendritiques

Les probiotiques déclenchent la maturation des cellules dendritiques, et *L. rhamnosus* amorce la réponse immunitaire vers un profil Th1 en favorisant la synthèse d'INF- γ par les cellules dendritiques (Martínez-Abad et al. 2016). En revanche, *in vitro*, le probiotique VSL#3 stimule fortement la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 par les cellules dendritiques tissulaires et sanguines, et inhibe la production de cellules Th1. Les souches de bifidobactéries contenues dans ce mélange probiotique réduisent la production d'INF- γ par les cellules T. VSL#3 diminue également les effets pro-inflammatoires du LPS en diminuant la production d'IL-12 induite par ce dernier tout en maintenant celle d'IL-10 (Hart et al. 2004). L'administration de probiotiques induit la formation de cellules dendritiques régulatrices, impliquées dans l'expression des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β , qui à leur tour potentialisent la production de cellules Treg CD4+Foxp3+ dans les nœuds lymphatiques mésentériques. De plus, ils permettent une diminution de la réponse cellulaire B et T et inhibent la production de cytokines Th1, Th2 et Th17 (Kwon et al. 2010). Lorsque la levure probiotique *Saccharomyces boulardii* est mise en présence de cellules dendritiques de patients atteints de la maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse, on observe une baisse de la concentration en TNF- α et IL-6, et une augmentation de celles d'IL-8 et TGF- β . Ce probiotique inhibe donc la polarisation de la réponse Th1 et contrôle l'inflammation (Thomas et al. 2011). Ces résultats confirment ceux d'une étude précédente, qui avait en plus montré que la levure induisait une augmentation

de la sécrétion d'IL-10, bloquant l'activation des cellules T et favorisant la polarisation de cellules T naïves vers des cellules Treg (Thomas et al. 2009). Les probiotiques affecteraient d'autre part le dialogue entre les cellules dendritiques et les cellules NK de différentes façons selon les souches, et influencent donc l'orientation de la réponse immunitaire adaptative. En effet, les cellules dendritiques activent les cellules NK qui peuvent éliminer les cellules infectées et générer l'immunité adaptative. Les NK joueraient un rôle dans l'orientation de l'immunité vers une réponse Th1 en interagissant avec les cellules dendritiques exposées à des agents microbiens tels que les probiotiques. Le rôle régulateur de ce dialogue est donc important au niveau de la muqueuse intestinale, et il peut être influencé par des probiotiques tels que les bactéries lactiques (Rizzello et al. 2011).

Ainsi, les probiotiques semblent stimuler la production de cytokines anti-inflammatoires par les cellules dendritiques, orientant la réponse immunitaire vers un profil Treg qui exerce un rétrocontrôle négatif sur la réponse inflammatoire. Cependant, leur action sur les cellules dendritiques peut être différente selon les souches utilisées.

c) *Action sur les monocytes et macrophages*

De même qu'avec les cellules dendritiques, les probiotiques tels que *Lactobacillus plantarum* montrent des effets immunomodulateurs en stimulant *in vitro* la production d'IL-10 par les macrophages et les cellules T extraites de côlon inflammé (Pathmakanthan et al. 2004). Cependant, les effets bénéfiques des probiotiques dépendent de la souche utilisée, puisque certaines souches de *Lactobacillus* favorisent la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6, IL-8, ou TNF- α par les macrophages. D'autres souches induisent également l'expression d'IL-1 β . *Lactobacillus* augmente aussi l'activité phagocytaire et bactéricide des macrophages (Rocha-Ramírez et al. 2017). De même pour les *Bifidobacterium*, *B. bifidum*, *B. breve* et *B. infantis* stimulent plus la production d'IL-10 par les macrophages et moins celle d'IL-12 et TNF- α que *B. adolescentis* (He et al. 2002). Le mélange probiotique contenant *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, et *Bifidobacterium longum* induit également une augmentation de la production d'IL-10 par les macrophages et réduit la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-6 (Sichetti et al. 2018).

d) Action sur les immunoglobulines A

La muqueuse intestinale contient principalement des plasmocytes et elle est le lieu où la production d'IgA est majoritaire. Les IgA sont des anticorps produits par le système immunitaire des muqueuses et constituent la première ligne de défense immunitaire contre les toxines et les agents infectieux présents dans l'environnement. Le probiotique *Lactobacillus casei* entraîne une augmentation du nombre de cellules produisant des IgA et IL-6 dans la lamina propria de l'intestin grêle de souris. De plus, il y active également la synthèse de récepteurs TLR2 (Galdeano, Perdigón 2006). De même, *Bifidobacterium bifidum* induit la synthèse d'IgA et d'IgM dans les nœuds lymphatiques mésentériques et dans les cellules des plaques de Peyer. Il stimule également le nombre de cellules sécrétant des IgM, des IgG et des IgA dans les nœuds lymphatiques mésentériques (Park et al. 2002), renforçant ainsi l'immunité locale.

e) Action sur les Toll-like receptors

Les TLR sont des PRR qui reconnaissent des composants microbiens spécifiques et induisent la production de cytokines Th1 via la voie de signalisation NF- κ B (Gómez-Llorente, Muñoz, Gil 2010). TLR2 est un récepteur important qui reconnaît les peptidoglycanes, composant majoritaire des bactéries à Gram positif. TLR4 reconnaît lui le lipopolysaccharide (LPS), composant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif. *Bifidobacterium breve* induit la maturation de cellules dendritiques et augmente leur durée de vie, ainsi que la production d'IL-10, via l'activation des récepteurs TLR2 (Hoarau et al. 2006). De plus, l'effet immunomodulateur des bifidobactéries dépend de TLR2, puisque des cellules dendritiques dépourvues de ces récepteurs produisent plus d'IL-12 et moins d'IL-10 en réponse à ce probiotique (Zeuthen, Fink, Frøkiær 2008). L'administration de *Lactobacillus* à des souris saines augmente l'expression de TLR2, TLR4 et TLR9, ainsi que la production et la sécrétion de TNF- α , INF- γ et IL-10 dans les plaques de Peyer. Après infection par *Salmonella*, le probiotique module la réponse inflammatoire en réduisant la production de TNF- α et en augmentant celle d'INF- γ , IL-6 et IL-10 dans la lamina propria de l'intestin grêle (Castillo et al. 2011). TLR9 est donc également un récepteur impliqué dans le mécanisme d'action des probiotiques, puisqu'il est capable de reconnaître l'ADN bactérien et exerce une voie de signalisation médiant une réponse anti-inflammatoire. En effet, l'administration d'un probiotique à des souris atteintes de colite induite montre une amélioration de l'inflammation chez les souris

déficientes en TLR2 ou en TLR4, mais aucune amélioration chez celles déficientes en TLR9, démontrant le rôle essentiel de ce dernier dans la médiation de l'effet anti-inflammatoire des probiotiques (Rachmilewitz et al. 2004). Enfin, *L. plantarum*, *L. plantarum*, *L. fermentum*, *L. acidophilus*, et *S. thermophilus* sont capables de stimuler le récepteur hétérodimérique TLR2/TLR6, qui est essentiel dans les mécanismes de régulation de l'immunité et semble impliqué dans la prévention de certaines maladies (Ren et al. 2016).

f) *Différenciation cellulaire Th1/Th2*

Les probiotiques sont également capables de déplacer la réponse de type Th2 vers une réponse Th1, permettant ainsi de réduire les réactions allergiques. En effet, en présence de bactéries lactiques probiotiques *in vitro*, les lymphocytes sanguins périphériques et les cellules mononucléées du sang périphérique sont capables d'augmenter la production d'INF- γ par les cellules T et NK (Haller et al. 2000). De même, *Lactobacillus rhamnosus* induit la synthèse d'INF- γ par les lymphocytes, ainsi que celle d'IL-12 et IL-18 par les macrophages de souris chez lesquelles a été induite une réponse immunitaire de type Th2 (Cross et al. 2002). Exposées à *Lactobacillus*, les cellules dendritiques humaines sécrètent de plus grandes concentrations d'IL-12 et IL-18, mais pas IL-10. Elles orientent les cellules T CD4⁺ et T CD8⁺ vers une réponse Th1, via une augmentation de la sécrétion d'INF- γ (Mohamadzadeh et al. 2005). Certaines souches de probiotiques sont également capables de promouvoir une réponse Treg. *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus casei* amorcent le développement de cellules Treg via les cellules dendritiques. Ces cellules Treg produisent des niveaux augmentés d'IL-10, et exercent donc un effet anti-inflammatoire (Smits et al. 2005). Les levures ont également des propriétés probiotiques et immunomodulatrices, puisque *Kluyveromyces marxianus* et *Saccharomyces boulardii* stimulent la production d'IL-12, IL-1 β , IL-6 et IL-10 par les cellules dendritiques. Ces deux souches ont cependant des effets différents, puisque *Kluyveromyces marxianus* favorise la formation de cellules Treg et d'IL-10, alors que *Saccharomyces boulardii* induit une réponse Th1 avec la sécrétion d'INF- γ (Smith et al. 2016).

2. Prébiotiques

a) *Activité immunomodulatrice des acides gras à chaîne courte*

Les prébiotiques sont métabolisés par le microbiote intestinal, ce qui conduit à la production d'acides gras à chaîne courte, tels que l'acétate, le butyrate ou le propionate (Guarino et al. 2020). Ces acides gras à chaîne courte ont des propriétés immunomodulatrices, ils influencent la signalisation impliquant TLR4 ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires (Van der Beek et al. 2017). En effet, des études *in vivo* ont montré qu'ils supprimaient la production des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL-12 et augmentaient celle d'IL-10. Ils réduisent également l'infiltration de la muqueuse colique par les lymphocytes, réduisant la réponse immunitaire (Säemann et al. 2000). De plus, le butyrate régule la différenciation des cellules mucoales Treg et stimule *in vitro* l'expression du facteur de transcription Foxp3 par ces dernières (Furusawa et al. 2013). Ces cellules jouent un rôle important dans la réduction de la réponse inflammatoire dans l'intestin via la production d'IL-10. De plus, les acides gras à chaîne courte modulent l'expression génétique en favorisant l'expression des gènes nécessaires à la différenciation des plasmocytes B aussi bien dans les tissus intestinaux que systémiques. Cela conduit à des taux augmentés d'IgA dans la muqueuse digestive, ainsi que des taux augmentés d'IgG circulants. Ces acides gras réduisent donc la déficience immunitaire chez des souris produisant peu d'acides gras à chaîne courte et qui avaient une faible réponse en anticorps spécifiques, et donc une fragilité plus importante face aux pathogènes (Kim et al. 2016).

b) *Modulation du microbiote digestif*

Les prébiotiques sont capables de résister à la digestion par l'intestin grêle, et arrivent donc intacts dans le côlon, où ils sont fermentés par des bactéries commensales bénéfiques telles que des lactobacilles et des bifidobactéries, qui ont des effets probiotiques. Il a ainsi été montré que l'administration de FOS entraîne une augmentation du nombre de bifidobactéries fécales (Bouhnik et al. 2006), tout comme la consommation de légumes riches en inuline qui favorise notamment *B. longum*, *B. bifidum* et *B. adolescentis* (Hiel et al. 2019). Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle a également montré l'effet bifidogénique des GOS chez 59 adultes sains (Depeint et al. 2008). La consommation de lactulose à dose et durée suffisantes

entraîne aussi une augmentation du nombre de bifidobactéries fécales (Bouhnik et al. 2004). Plusieurs études ont mis en évidence l'effet bifidogénique des XOS, et une seule d'entre elles a observé une augmentation significative du nombre de *Lactobacillus spp* fécaux (Lin et al. 2016). Les prébiotiques favorisent donc la prolifération intestinale de bactéries probiotiques, qui ont elles-mêmes des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs.

c) *Activité immunomodulatrice des prébiotiques*

L'administration d'oligosaccharides extraits de soja à des souris entraîne une augmentation significative de la proportion de lymphocytes T et de la prolifération lymphocytaire, suggérant qu'ils favorisent l'immunité cellulaire chez les souris. De plus, ils induisent des modifications significatives dans l'activité des cellules NK, dans l'activité phagocytaire, la production de cytokines, et dans les concentrations en immunoglobulines, par rapport au groupe contrôle (Ma et al. 2017). Les FOS entraînent également une augmentation de la concentration fécale en IgA chez les souris, et l'augmentation de la sécrétion d'IgA par le GALT stimulerait l'activité phagocytaires des macrophages (Delgado et al. 2012). Chez des patientes atteintes de diabète de type 2, la consommation d'inuline enrichie en oligofructose permet une diminution significative des taux d'IL-6, TNF- α et de LPS plasmatique (Dehghan et al. 2014). La supplémentation en GOS chez des personnes âgées conduit à une augmentation significative du nombre de bifidobactéries, à des concentrations plus élevées en IL-8, IL-10 et CRP, à une activité plus importante des cellules NK, et à une baisse des taux d'IL-1 β (Vulevic et al. 2015). Elle conduit également à une augmentation de la phagocytose, et à une réduction de la production d'IL-6 et TNF- α (Vulevic et al. 2008). L'administration d'extrait de thé vert associé à des isomalto-oligosaccharides comme prébiotiques à des souris recevant un régime riche en matières grasses prévient l'augmentation de LPS circulant et de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α et IL-1 β , mais prévient aussi la réduction de la cytokine inflammatoire IL-6 (Singh et al. 2017). Les polysaccharides contenus dans le soja ont également des effets immunomodulateurs, puisqu'ils inhibent la production de TNF- α , IL-1 β , IL-6, mais aussi IL-10 (Le, Pham, Yang 2020). Le resvératrol est un polyphénol présentant des effets prébiotiques. Il aurait des effets anti-inflammatoires en inhibant des médiateurs pro-inflammatoires tels que COX-2, IL-6, TNF- α et NF- κ B (Namasivayam 2011). Enfin *in vivo*, l'administration de flavanols de cacao, un potentiel

prébiotique, entraînerait une baisse significative de concentration en CRP, associée à des modifications du microbiote intestinal (Tzounis et al. 2011).

d) *Activité antioxydante des prébiotiques*

Les prébiotiques ont une activité antioxydante. En effet, *ex vivo*, l'inuline protège la muqueuse colique humaine des lésions induites par le LPS grâce à son effet protecteur contre le stress oxydatif induit par le LPS (Pasqualetti et al. 2014). L'inuline contrebalance les altérations induites par le LPS sur certaines protéines impliquées dans la contraction intestinale, et elle réduit l'activation de protéines impliquées dans le stress oxydatif médié par des radicaux libres (Guarino et al. 2017).

B. Maladies inflammatoires de l'intestin

1. Présentation

Les maladies inflammatoires de l'intestin se caractérisent par un ensemble de désordres digestifs impliquant des réactions inflammatoires qui touchent l'intestin grêle et le gros intestin. Il en existe deux différents types qui se différencient par leur localisation : la maladie de Crohn touche l'ensemble du tractus digestif et principalement le côlon et l'iléon, tandis que la colite ulcéreuse (ou rectocolite hémorragique) touche le côlon et le rectum (Fakhoury et al. 2014). L'étiologie exacte de ces maladies inflammatoires reste peu connue, mais elle est multifactorielle et implique des facteurs environnementaux, immunitaires, génétiques, et le rôle du microbiote intestinal dans ces désordres est majeur (Stojanov, Berlec, Štrukelj 2020). En effet, la maladie de Crohn se caractérise par un défaut d'intégrité de la barrière épithéliale et de production de mucus, exposant ainsi le système immunitaire mucosal aux antigènes microbiens intraluminaux, ce qui entraîne une augmentation significative de la production de cytokines pro-inflammatoires. La maladie de Crohn est associée à une réponse immunitaire de type Th1 principalement, causant ainsi une inflammation chronique de l'intestin (Cobrin, Abreu 2005). De plus, les patients atteints d'une maladie intestinale chronique présentent des taux significativement plus élevés de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α (Thomson, Gupta, Freeman 2012), et des taux de cytokine anti-inflammatoire IL-10 diminués (Helwig et al. 2006). Ces patients présentent également un microbiote intestinal altéré, avec un déséquilibre de la flore digestive (Gophna et al. 2006). Les patients atteints de colite ulcéreuse présentent quant à eux une production excessive de TNF- α , mais également des interleukines IL-1 β , IL-6 et IL-8 (Sun et al. 2020).

Ainsi, les prébiotiques et probiotiques agissant sur l'intégrité de la barrière intestinale, sur la flore digestive, sur l'orientation de la réponse immunitaire, et sur l'inhibition de la production de cytokines pro-inflammatoires, leur utilisation dans le cadre des maladies inflammatoires de l'intestin pourrait être bénéfique dans le traitement de ces dernières.

2. Maladie de Crohn

a) *Effets de prébiotiques*

Une étude pilote ouverte a montré une diminution significative des signes cliniques chez 10 patients souffrant d'une forme modérée de la maladie de Crohn après l'administration de FOS. De plus, les FOS ont induit une augmentation des concentrations fécale et mucosale en bifidobactéries, ainsi qu'une augmentation de l'expression de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 et des récepteurs TLR2 et TLR4 par les cellules dendritiques de la lamina propria (Lindsay et al. 2006). Or, il a été prouvé que ces dernières étaient capables d'étendre leurs appendices entre les cellules épithéliales et ainsi entrer en contact avec les PAMP des bactéries commensales via les récepteurs TLR2 et TLR4 à leur surface (Rescigno et al. 2001). Cette interaction provoque une maturation de ces cellules dendritiques et donc une sécrétion de cytokines permettant d'activer les LT helper naïfs pour aboutir à une réponse équilibrée Th1 et Th2 (Walker 2008). Il a également été montré qu'une interaction prolongée entre des antigènes bactériens et les récepteurs TLR2 et TLR4 pouvait activer des régulateurs négatifs inhibant la transcription de certains facteurs, conduisant ainsi à la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (Otte, Podolsky 2004). Les FOS semblent donc bien avoir des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs, notamment chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Cependant, l'étude de Lindsay et al. ne disposait pas de groupe contrôle, et ses résultats ont été partiellement réfutés par une étude contrôlée randomisée en double-aveugle, qui n'a montré aucune amélioration clinique après l'administration de FOS à des patients malades, bien qu'elle ait confirmé l'augmentation de la production d'IL-10 et la diminution de celle d'IL-6 par les cellules dendritiques (Benjamin et al. 2011).

Concernant l'inuline, son administration à des rats atteints de colite induite a permis une réduction significative de la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, ainsi qu'une atteinte moins importante de l'épithélium intestinal par rapport aux rats non traités (Videla et al. 2001). Les mêmes effets bénéfiques sont observés lorsqu'elle est

associée à de l'oligofructose, permettant une diminution significative de la translocation bactérienne vers les nœuds lymphatiques mésentériques (Osman et al. 2006). Une étude menée sur un modèle de colite spontanée chez des rats transgéniques a également montré un effet anti-inflammatoire significatif de l'inuline associée à de l'oligofructose, puisqu'elle diminuait significativement les lésions histologiques de colite, augmentait les populations caecales de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, diminuait la production tissulaire de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 β et augmentait celle de molécules immunomodulatrices telles que TGF- β (Hoentjen et al. 2005).

Quant au lactulose, une étude sur des rats atteints de colite induite a montré que ce prébiotique exerçait des effets anti-inflammatoires en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , et en augmentant les populations de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* dans le côlon (Camuesco et al. 2005). En revanche, dans les études cliniques, l'administration de lactulose n'a montré aucun effet bénéfique sur les patients souffrant de la maladie de Crohn (Hafer et al. 2007).

b) Effets des probiotiques

La maladie de Crohn est modélisée dans les études expérimentales *in vivo* chez les souris par une colite induite par le sulfate de dextran. L'administration du probiotique *Lactobacillus fermentum* chez des souris atteintes de colite expérimentale a montré une modification du microbiote intestinal, une amélioration de leur état clinique, une modulation de la réponse immunitaire innée avec un renforcement de la barrière épithéliale et une réduction de l'infiltration leucocytaire (Jang et al. 2019). *Lactobacillus fermentum* module également la réponse immunitaire adaptative chez ces souris en réduisant les réponses de type Th1, Th2 et Th17 et donc la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6 ou INF- γ , et en augmentant la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Jang et al. 2019). D'autres études *in vivo* ont démontré les effets positifs du probiotique *Lactobacillus plantarum*, puisqu'il induit la sécrétion d'IL-10 et inhibe celle d'IL-1 β , IL-6, TNF- α et Foxp3, COX-2 et TLR4 (Le, Yang 2018). L'administration de la souche de probiotique *Lactobacillus casei* a montré les mêmes effets sur des souris atteintes de colite induite (Thakur et al. 2016). Il entraîne *in vitro* une orientation de la réponse immunitaire vers des cellules de type Treg, favorise la sécrétion d'IL-10 et TGF- β et inhibe celle de TNF- α et IL-6. De plus, cette souche améliore les manifestations cliniques de la colite chez les souris et entraîne une augmentation de l'expression des récepteurs TLR2 à la surface des

cellules dendritiques (Thakur et al. 2016). Les effets anti-inflammatoires du probiotique *Lactococcus lactis* ont également été démontrés, puisqu'il favorise une réponse immunitaire de type Treg, prévient la diminution d'IL-10, réduit l'expression de TNF- α , et améliore l'état clinique des souris malades (Luerce et al. 2014). *In vitro*, les probiotiques du genre *Bifidobacterium* et *E. coli* Nissle 1917 stimulent également la production d'IL-10 (Helwig et al. 2006).

Ainsi, la maladie de Crohn étant associée à une réponse immunitaire anormalement orientée Th1 et à une augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , ces études sur rongeurs semblent favorables à l'hypothèse d'un effet bénéfique des probiotiques sur la maladie.

Une étude clinique pilote a par exemple suggéré que l'administration du probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 à des patients atteints de la maladie de Crohn permet de réduire le risque de rechutes de la maladie et réduit le besoin en glucocorticoïdes comme traitement d'entretien (Malchow 1997). En revanche, l'administration de *Lactobacillus* GG en complément du traitement d'entretien à des enfants (Bousvaros et al. 2005), ou à des adultes (Prantera et al. 2002; Schultz et al. 2004) en rémission de la maladie de Crohn ne permet pas de prolonger la durée de la rémission et de prévenir les rechutes selon plusieurs études randomisées et contrôlées. Des résultats similaires ont été obtenus après administration de *Saccharomyces boulardii* chez des patients adultes (Bourreille et al. 2013). Le probiotique VSL#3 permet quant à lui une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires comme le montraient les études sur rongeurs, et permettrait de réduire le risque de rechute de la maladie par rapport à un placebo (Fedorak et al. 2015).

Finalement, l'efficacité des probiotiques chez des adultes atteints de la maladie de Crohn a été analysée dans une revue systématique avec méta-analyse portant sur 8 études randomisées et contrôlées. Cette dernière n'a montré aucun bénéfice des probiotiques dans le traitement de la maladie sous sa forme active, ni dans la prévention des rechutes dans sa forme latente ou après rémission post-chirurgicale (Derwa et al. 2017).

c) *Effets des synbiotiques*

Dans les modèles expérimentaux de colite, l'association entre *Bifidobacterium infantis*, de l'inuline et de l'oligofructose a permis une amélioration des signes de la maladie chez les rats traités et la diminution de l'expression de médiateurs de l'inflammation (Osman et al. 2006).

Une étude ouverte réalisée sur 10 patients atteints de la maladie de Crohn a montré un intérêt clinique à l'utilisation de synbiotiques (*Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus casei*, et *Bifidobacterium longum*, comme probiotiques, et du psyllium comme prébiotique) dans la gestion thérapeutique de la maladie, avec une diminution significative de la douleur abdominale et de la diarrhée (Fujimori et al. 2007). En revanche, l'administration d'un synbiotique contenant *Pediococcus pentoseceus*, *L. raffinolactis*, *L. paracasei*, et *L. plantarum* pour les probiotiques, et des β -glucanes, de l'inuline, des pectines, et de l'amidon résistant à la digestion pour les prébiotiques, n'a montré aucun bénéfice dans la prévention des rechutes post-chirurgicales de la maladie de Crohn (Chermesh et al. 2007).

L'efficacité clinique des synbiotiques sur la maladie semble donc dépendre des souches et des prébiotiques utilisés, mais les études sont trop peu nombreuses et disposent de trop faibles échantillons sans groupe contrôle pour le confirmer.

3. Colite ulcéreuse

a) Effets de prébiotiques

La colite induite par du sulfate de dextran chez les rongeurs permet également de modéliser expérimentalement la colite ulcéreuse. Dans ce modèle, l'administration d'un polysaccharide soluble extrait de la patate douce violette a permis d'améliorer les lésions tissulaires de la colite, de moduler la composition du microbiote intestinal, et d'inhiber l'augmentation des niveaux de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1 β , IL-6 et TNF- α dans les tissus et le sérum des souris étudiées (Sun et al. 2020). Plusieurs études ont démontré que les polysaccharides d'origine naturelle exerçaient de potentiels effets bénéfiques sur les maladies inflammatoires de l'intestin (Nie, Lin, Luo 2017). Dans une étude randomisée, contrôlée et en double aveugle portant sur des patients atteints de colite ulcéreuse active, l'administration d'inuline associée à de l'oligofructose a entraîné une diminution significative de la concentration fécale en calprotectine, un marqueur d'inflammation intestinale, ainsi qu'une amélioration de la réponse au traitement médical conventionnel (Casellas et al. 2007). Concernant le lactulose, son administration améliore la colite expérimentalement induite chez des rats (Rumi et al. 2004). Chez les patients atteints de colite ulcéreuse active, il n'entraîne en revanche pas de diminution de l'inflammation, mais permet une amélioration de leur qualité de vie (Hafer et al. 2007). L'orge germée a également des propriétés prébiotiques, et permettrait de réduire significativement le taux de rechute

chez des patients atteints de colite ulcéreuse stabilisée par traitement d'entretien, et de réduire les doses de corticostéroïdes reçues (Hanai et al. 2004). Enfin, la supplémentation en GOS n'a montré aucun effet bénéfique et anti-inflammatoire dans le cas de colite ulcéreuse active (Wilson et al. 2021).

b) Effets des probiotiques

Les effets des probiotiques sur la colite ulcéreuse ont également été étudiés dans des modèles de colite induite chez des souris. Par exemple, *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium bifidum* régulent significativement à la baisse la production des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , régulent à la hausse la production de facteurs anti-oxydants, et atténuent les signes cliniques en modifiant le microbiote intestinal (Wang et al. 2018).

Concernant les essais cliniques, une étude multicentrique, contrôlée, en double aveugle a étudié l'efficacité du probiotique VSL#3 chez des patients atteints de colite ulcéreuse active. Elle a montré une augmentation de l'expression du récepteur TLR2 à la surface des cellules dendritiques de la lamina propria, une augmentation de la production d'IL-10 et une réponse clinique satisfaisante (Ng et al. 2010). Plusieurs études randomisées, contrôlées en double aveugle ont également démontré l'efficacité de ce probiotique dans le traitement et l'induction d'une rémission de la maladie chez des adultes sous traitement d'entretien (Sood et al. 2009; Tursi et al. 2010). Une autre étude randomisée et contrôlée portant sur 29 enfants atteints de colite ulcéreuse a montré les effets bénéfiques de VSL#3 dans l'induction et le maintien de la rémission de la maladie après traitement médical (Miele et al. 2009).

L'effet du probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 a également été étudié, et a été prouvé comme étant équivalent à l'effet du traitement standard de la colite ulcéreuse, l'acide 5-aminosalicylique ou mésalazine, sur le maintien de la rémission de la maladie (Kruis et al. 2004). La supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* GG seul ou en association avec la mésalazine chez des patients atteints de colite ulcéreuse prolonge significativement la durée de rémission clinique par rapport à la mésalazine seule (Zocco et al. 2006). La consommation de lait fermenté aux bifidobactéries, contenant *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus*, permettrait également une amélioration des lésions histologiques dans les cas de colite active par rapport aux patients recevant le traitement standard seul, et un maintien plus long en phase de rémission de la maladie (Ishikawa et al. 2003; Kato et al. 2004). Ces résultats ont cependant été invalidés par une étude contrôlée réalisée

en double aveugle sur des patients en rémission, qui n'a pas montré d'effet du lait fermenté aux bifidobactéries sur le délai de rechute des patients (Matsuoka et al. 2018). Plusieurs études pilotes suggèrent que la levure *Saccharomyces boulardii* permet une rémission clinique chez les patients atteints de la maladie et sous traitement d'entretien, mais des études contrôlées sont nécessaires pour le confirmer (Guslandi, Giollo, Testoni 2003). L'efficacité de *Lactobacillus reuteri* par lavement rectal a été étudiée dans une étude prospective, randomisée et contrôlée réalisée sur des enfants atteints de colite ulcéreuse active recevant de la mésalazine. Les paramètres cliniques et histologiques étaient significativement améliorés chez les enfants ayant reçu le probiotique, les taux d'IL-10 ont significativement augmenté, et ceux des cytokines IL-1 β , TNF- α , et IL-8 ont significativement diminué, confirmant ainsi l'efficacité de ce probiotique (Oliva et al. 2012).

Finalement, une revue a analysé l'effet de l'ensemble des probiotiques sur l'induction d'une rémission de la colite ulcéreuse en analysant les données de 14 études. Elle a montré que des preuves de faible certitude suggèrent que les probiotiques pourraient induire une rémission clinique par rapport à un placebo. Il n'y aurait en revanche qu'une légère, voire aucune, différence de rémission par rapport à l'acide 5-aminosalicylique. Enfin, en association avec ce dernier, les preuves de l'efficacité des probiotiques sur l'induction d'une rémission sont limitées par rapport à l'acide 5-aminosalicylique seul (Kaur et al. 2020). Ils ne seraient pas efficaces non plus dans la prévention de rechutes de colite ulcéreuse latente (Derwa et al. 2017).

c) *Effets des synbiotiques*

Dans une étude randomisée et contrôlée portant sur 18 patients atteints de colite ulcéreuse active, l'administration du probiotique *Bifidobacterium longum* en association avec de l'inuline et de l'oligofructose a permis de diminuer l'inflammation au niveau de l'épithélium rectal, ainsi qu'une baisse significative des niveaux de TNF- α et IL-1 (Furrie et al. 2005). L'association du probiotique *Bifidobacterium breve* contenu dans le lait fermenté aux bifidobactéries et de GOS comme prébiotique entraîne une amélioration clinique et une diminution de l'inflammation, lorsque ce synbiotique est consommé par des patients atteints de colite modérée (Ishikawa et al. 2011).

4. Pochite

La pochite est un processus inflammatoire se développant au sein du réservoir iléal. Elle correspond à la complication à long terme la plus fréquente de la coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, qui est l'intervention de choix chez les patients atteints de colite ulcéreuse (Shen et al. 2022).

L'efficacité des probiotiques en prévention des premiers épisodes à la suite de cette chirurgie a été étudiée. L'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG à 39 patients a montré une fréquence moins élevée de premiers épisodes de pochite par rapport au groupe contrôle (Gosselink et al. 2004). Dans une étude contrôlée et randomisée portant sur 40 patients ayant subi une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, le probiotique VSL#3 permet une réduction significative de l'occurrence d'un premier épisode de pochite. Il est donc efficace dans la prévention de la pochite aiguë, et améliore également la qualité de vie de ces patients (Gionchetti et al. 2003). Dans une autre étude prospective, contrôlée et randomisée portant sur 43 patients, l'administration d'un probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*, et *Bifidobacterium bifidus* permet une diminution significative de la sévérité et de l'incidence de la pochite suite à la chirurgie (Tomasz et al. 2014). Ces études suggèrent donc un effet bénéfique des probiotiques dans la prévention de la pochite, mais elles portent sur un faible nombre de patients et les effets demeurent incertains (Nguyen et al. 2019).

L'efficacité des probiotiques dans le traitement des épisodes aigus de pochite a également été étudiée. L'administration d'antibiotiques associés à des probiotiques à des patients atteints de pochite aiguë entraîne une diminution des taux de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 α , et une augmentation des taux de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Ulisse et al. 2001). Dans une étude non contrôlée, l'administration du probiotique VSL#3 a induit une rémission chez 69% des 23 patients, et un maintien de cette rémission pendant les 6 mois de traitement (Gionchetti et al. 2007). En revanche, le probiotique contenant *Lactobacillus plantarum* et *Bifidobacterium infantis* n'a montré aucun effet bénéfique (Bengtsson et al. 2016). L'utilisation des probiotiques pour le traitement de la pochite n'est donc à ce jour pas recommandée (Shen et al. 2022).

Enfin, l'efficacité de VSL#3 dans le maintien de la rémission après induction et dans la prévention des rechutes de pochite chronique répondant aux antibiotiques a été étudiée. Une étude contrôlée et randomisée a montré que sur 36 patients ayant subi

une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, 85% des 20 patients ayant reçu le probiotique étaient encore en rémission après 1 an de traitement, contre 6% dans le groupe placebo (Mimura et al. 2004). Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude contrôlée en double aveugle, puisque sur les 20 patients ayant reçu le probiotique, 15% ont présenté des rechutes dans les 9 mois suivants, contre 100% des 20 patients ayant reçu le placebo (Gionchetti et al. 2000). L'utilisation des probiotiques en traitement de maintien de la pochite chronique est donc bénéfique et recommandée (Shen et al. 2022).

C. Syndrome de l'intestin irritable

1. Présentation

Le syndrome de l'intestin irritable, également appelé syndrome du côlon irritable, troubles fonctionnels intestinaux, ou colopathie fonctionnelle, est une affection chronique qui se caractérise par une douleur abdominale, de la diarrhée ou de la constipation ou une alternance des deux, ainsi qu'une sensation de ballonnement. Il toucherait 11% de la population, dont 55% sont des femmes, et d'âge compris entre 31 et 50 ans pour une moyenne de 40 ans (Lovell, Ford 2012). Les personnes anxieuses ou soumises à un stress persistant semblent plus à risque de souffrir de ce trouble (Ballou, Keefer 2017). Sa physiopathologie est mal connue, mais semble être associée à des dysfonctions de la motilité gastro-intestinale, une malabsorption de l'acide biliaire, et des altérations du microbiote digestif et de l'axe intestin-cerveau. Elle impliquerait également une micro-inflammation chronique au niveau de la muqueuse intestinale (Simon et al. 2021). Il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de l'intestin irritable. Sa prise en charge est donc principalement symptomatique et diététique.

2. Effets des prébiotiques

L'administration de 6 g de fructo-oligosaccharides à 21 patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable n'a montré aucune modification significative par rapport au groupe contrôle (Hunter, Tuffnell, Lee 1999). Une étude prospective multicentrique randomisée contrôlée en double aveugle n'a pas non plus montré d'amélioration des signes cliniques après administration de 20 g de ce prébiotique (Olesen, Gudmand-Høyer 2000). Dans une étude similaire, l'effet bénéfique des FOS n'était pas supérieur à celui du placebo, mais le prébiotique entraînait une modulation du microbiote intestinal. L'effet des FOS sur la sensibilité du rectum était cependant supérieur au

placebo chez les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable prédominé par la constipation (Azpiroz et al. 2017). L'effet préventif de l'association d'inuline, de FOS et de GOS sur le syndrome a été étudié chez des souris et *in vitro* après prélèvement de tissus intestinaux chez ces souris. Le prébiotique entraîne une diminution significative de l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-1 β , IL-8 et TNF- α , et pas celle d'IL-10 aussi bien *in-vitro* que chez les souris malades (Qian Chen et al. 2017).

D'autre part, les patients souffrant de la maladie et ayant reçu de la gomme de guar partiellement hydrolysée comme prébiotique présentaient moins de ballonnements, mais aucune amélioration des autres symptômes ni de la qualité de vie par rapport au placebo (Niv et al. 2016). Chez les patients touchés par le syndrome prédominé par la constipation, la consommation de yaourt enrichi en inuline permet une accélération du transit et une amélioration de la qualité des selles par rapport au groupe contrôle (Isakov et al. 2013). L'utilisation de trans-galacto-oligosaccharide permettrait de réduire les symptômes de l'affection et de stimuler la production fécale de bifidobactéries (Silk et al. 2009). L'administration de pectine à des patients atteints de la forme clinique dans laquelle la diarrhée prédomine a permis une amélioration de la qualité des selles, de la qualité de vie, une augmentation du taux de bifidobactéries fécales, et une normalisation du ratio IL-10/IL-12, habituellement modifié chez les patients malades (Xu et al. 2015).

Une revue systématique avec méta-analyse de 11 essais randomisés et contrôlés a en revanche conclu que les prébiotiques n'amélioraient pas les signes digestifs des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable, ni leur qualité de vie, mais augmentaient leur concentration fécale en bifidobactéries. Le type et la dose de prébiotiques influencent cependant l'amélioration ou au contraire l'exacerbation des symptômes (Wilson et al. 2019).

3. Effets des probiotiques

L'efficacité du probiotique VSL#3 dans le traitement du syndrome du côlon irritable a été analysé dans plusieurs études. Chez les patients atteints de la forme pour laquelle la diarrhée prédomine, son utilisation n'a pas montré d'effet bénéfique sur les symptômes par rapport au placebo (Michail, Kenche 2011). Une autre étude a mis en évidence un effet bénéfique de ce probiotique uniquement sur les ballonnements abdominaux, mais pas sur les autres symptômes (Kim et al. 2003). Chez les enfants et les adolescents en revanche, il permettrait une amélioration des symptômes et de la qualité de vie (Guandalini et al. 2010). Le probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG

serait lui aussi bénéfique chez les enfants atteints, puisqu'il réduirait significativement la fréquence et la sévérité de la douleur abdominale (Francavilla et al. 2010). Dans une autre étude chez des enfants, ce probiotique réduit significativement la fréquence de cette douleur, mais pas sa sévérité (Gawrońska et al. 2007). Dans une étude randomisée, contrôlée en double-aveugle, l'administration d'un mélange probiotique contenant des bactéries lactiques n'a pas montré de différence significative dans le soulagement des symptômes globaux, mais a permis une réduction significative de la douleur abdominale, notamment chez les patients avec alternance diarrhée-constipation. Il a également permis une augmentation de la fréquence des selles chez les patients souffrant du syndrome avec constipation prédominante (Drouault-Holowacz et al. 2008). Le probiotique *Bifidobacterium infantis* permettrait également d'améliorer significativement la douleur abdominale, ainsi que les ballonnements et le transit digestif, mais uniquement à partir d'une certaine dose (Whorwell et al. 2006). Ces résultats confirment ceux d'une étude précédente, qui avait en plus démontré que chez les patients atteints de cette affection, le ratio IL-10/IL-12 était modifié, indiquant un état pro-inflammatoire associé à une réponse Th1 majoritaire. Ce ratio est normalisé par l'administration de *Bifidobacterium infantis*, suggérant un rôle immunomodulateur de ce probiotique dans le syndrome (O'Mahony et al. 2005).

De nombreuses méta-analyses ont été réalisées afin d'étudier l'efficacité des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (Ooi, Correa, Pak 2019). Une revue systématique ayant analysé 53 études contrôlées et randomisées a conclu que l'utilisation des probiotiques permettait une amélioration significative des symptômes de la maladie (Ford et al. 2018). D'autres méta-analyses ont également étudié l'efficacité de l'administration de souches seules. L'utilisation de souches de *Lactobacillus* serait par exemple plus bénéfique qu'un placebo d'après une méta-analyse portant sur 6 études contrôlées et randomisées (Tiequn, Guanqun, Shuo 2015). Une autre analyse portant sur deux études randomisées contrôlées incluant 579 patients a conclu que *Saccharomyces cerevisiae* améliorerait significativement la douleur ou l'inconfort abdominal chez les patients malades (Cayzeele-Decherf et al. 2017). En revanche, l'efficacité de *Bifidobacterium infantis* ne serait pas meilleure qu'un placebo (Yuan et al. 2017). Chez les enfants et les adolescents, l'utilisation de probiotiques serait plus efficace que le placebo dans le traitement de la douleur abdominale, d'après une revue systématique avec méta-analyse basée sur 4 études randomisées et contrôlées (Kortterink et al. 2014).

De nombreuses études suggèrent donc l'efficacité des probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable, mais leur mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. L'effet de *Lactobacillus casei* dans la modulation de la réponse inflammatoire et immunitaire a été étudié dans un modèle de culture d'organe *ex vivo*. Le probiotique diminue significativement les taux des cytokines pro-inflammatoires IL-1 α , IL-6 et IL-8 ainsi que l'expression de la protéine TLR4, et il augmente significativement les taux de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 dans les muqueuses iléale et colique (Compare et al. 2017). Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle a étudié l'effet anti-inflammatoire d'un probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus* et 4 souches de *Bifidobacterium* sp. en analysant les variations de concentrations de plusieurs métabolites de l'inflammation. Ses résultats montrent une amélioration des symptômes et des changements de taux des métabolites urinaires indiquant un effet anti-inflammatoire de ce probiotique (Kim et al. 2019). En revanche, une autre étude randomisée, contrôlée en double aveugle sur 107 patientes a montré des résultats contradictoires (Hod et al. 2017). En effet, la CRP est un marqueur de l'inflammation dont les taux sont plus élevés chez les patients malades ; et la calprotectine fécale est un marqueur plus spécifique de l'inflammation intestinale (Hod et al. 2016). Mais cette étude n'a montré aucune différence significative avec le placebo, ni dans l'amélioration des symptômes, ni dans les taux de CRP et de calprotectine fécale après administration d'un probiotique contenant 6 souches de *Lactobacillus*, 4 souches de *Bifidobacterium* et *Lactococcus lactis* (Hod et al. 2017).

Ainsi, les probiotiques semblent tout de même efficaces dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable, mais cette efficacité dépend des souches utilisées, et leur mécanisme d'action est encore incertain.

4. Effets des synbiotiques

Une étude contrôlée en simple aveugle menée sur 68 patients atteints du syndrome de l'intestin irritable a montré l'effet bénéfique d'un synbiotique contenant *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium* dans un milieu enrichi en vitamines et extraits de plantes. En effet, il a été déclaré comme efficace par 80% des patients l'ayant reçu et inefficace par seulement 5% d'entre eux, contre 40% des patients ayant reçu le placebo qui l'ont déclaré comme inefficace. Les signes digestifs ont également été améliorés par ce synbiotique (Tsuchiya et al. 2004). Une étude multicentrique ouverte menée sur 636 patients a étudié l'effet de l'association de *Bifidobacterium longum* et un oligosaccharide. 27% des patients déclaraient ne plus

avoir de ballonnements après avoir reçu le synbiotique contre 3% avant, et 44% d'entre eux déclaraient ne plus avoir de douleur abdominale contre 8% avant traitement (Colecchia et al. 2006). La consommation d'un yaourt enrichi en *Bifidobacterium lactis* et en fibres d'acacia a des effets thérapeutiques puisqu'elle améliore significativement les symptômes de l'affection (Min et al. 2012). Une autre étude contrôlée et randomisée a montré que le synbiotique contenant *Bacillus coagulans* et des FOS permettait une réduction de la douleur abdominale et des épisodes de diarrhée, mais pas des épisodes de constipation (Rogha, Esfahani, Zargarzadeh 2014). De même, l'administration de lait fermenté contenant *L. acidophilus*, *B. animalis* ssp. *Lactis*, de l'inuline et de l'oligofructose à des patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable prédominé par la constipation n'a pas montré d'effet bénéfique supérieur au placebo (Šmid et al. 2016). Il a été montré dans une étude randomisée, contrôlée en double aveugle que l'administration d'un synbiotique contenant six souches de *Lactobacillus* (*rhamnosus*, *acidophilus*, *casei*, *bulgaricus*, *plantarum*, et *salivarius*) et deux souches de *Bifidobacterium* (*bifidum* et *longum*), ainsi que de l'inuline et des FOS, permettait à forte dose d'améliorer l'inconfort abdominal, les ballonnements, et la qualité des selles chez les patients atteints de ce syndrome (Lee et al. 2018). Les effets gastro-intestinaux mais également immunologiques d'un synbiotique contenant *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium lactis*, et *Bifidobacterium bifidum*, ainsi que de l'inuline et des FOS ont été analysés dans une étude pilote ouverte menée sur des patients touchés par la forme clinique dans laquelle la diarrhée prédomine. Après traitement, une diminution significative des cellules T CD4+ mucosales dans le côlon ascendant a été observée, mais pas dans le duodénum, suggérant une modulation anti-inflammatoire des cellules de la muqueuse colique, bien que cette hypothèse nécessite d'être confirmée par d'autres études. La sévérité des symptômes était également significativement moindre après le traitement (Moser et al. 2019). Les synbiotiques semblent donc moduler la réponse immunitaire et réduire les signes cliniques chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable.

D. Maladie cœliaque

1. Présentation

La maladie cœliaque, ou intolérance au gluten, est une maladie intestinale chronique et auto-immune liée à l'ingestion de gluten, formé à partir de la gliadine contenue dans certains produits céréaliers. Elle toucherait 0,7 à 2% de la population, et atteint des individus prédisposés génétiquement, mais elle est également sous influence d'autres facteurs tels que l'environnement ou le régime alimentaire (Chibbar, Dieleman 2019). C'est une entéropathie faisant intervenir les immunités innée et adaptative. En effet, la rencontre de la gliadine avec la lamina propria active la réponse humorale et la production de cytokines pro-inflammatoires telles que IFN- γ , IL-17 et TNF- α (Gianfrani, Auricchio, Troncone 2005). Elle est également médiée par une réponse cellulaire CD4+ (D'Arienzo et al. 2011). Cette maladie donne lieu à des symptômes mineurs, mais elle entraîne une altération de la digestion et une moins bonne assimilation de la majorité des nutriments, minéraux et vitamines. A ce jour, l'unique traitement efficace connu de la maladie cœliaque est un régime strict sans gluten (Marasco et al. 2020).

2. Effet des prébiotiques

Les études portant sur les effets des prébiotiques sur la maladie cœliaque sont encore très récentes et trop peu nombreuses. De plus, elles sont principalement menées par un même groupe de chercheurs. Drabińska et al. ont en effet mené une étude pilote randomisée et contrôlée sur 34 enfants souffrant de la maladie cœliaque et suivant un régime sans gluten. Ces patients ont reçu 10 g d'un prébiotique contenant de l'inuline enrichie en oligofructose ou un placebo pendant 3 mois, et différents paramètres ont été évalués. Ils ont d'abord montré que la consommation du prébiotique augmentait significativement le nombre de *Bifidobacterium*, ainsi que les taux fécaux d'acétate et butyrate, entraînant une augmentation de des concentrations en acides gras à chaîne courte de 31% (Drabińska, Jarocka-Cyrta, et al. 2018). Or, il a été montré que le nombre et la diversité de *Bifidobacterium* était diminué chez les patients souffrant de cette maladie (Sanz et al. 2007). De plus, ces bactéries sont des probiotiques et elles modulent donc la réponse inflammatoire et immunitaire chez ces patients. Drabińska et al. ont également montré dans cette étude l'effet bénéfique du prébiotique sur le métabolisme des acides aminés, (Drabińska, Krupa-Kozak, et al. 2018), sur le métabolisme osseux (Drabińska et al. 2019), sur l'absorption intestinale

du fer (Feruś et al. 2018), et peut-être sur la fonction de la barrière intestinale (Drabińska, Krupa-Kozak, Jarocka-Cyrta 2020).

Ainsi, les prébiotiques semblent efficaces dans la prise en charge de la maladie cœliaque, cependant les études sont encore trop rares, il n'en existe aucune portant sur des individus adultes, et les effets des prébiotiques sur les symptômes et la qualité de vie des patients n'ont pas été évalués. De plus, leurs effets anti-inflammatoire et immunomodulateur ne semblent pas avoir été étudiés non plus dans le cadre de la maladie cœliaque.

3. Effet des probiotiques

L'utilisation des probiotiques dans la maladie cœliaque pourrait moduler la composition et le fonctionnement du microbiote intestinal. En effet, plusieurs études *in vitro* ont montré leurs effets anti-inflammatoires. Les souches *Bifidobacterium animalis*, *B. longum* et *B. bifidum* entraînent une diminution de la production des médiateurs pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et NF- κ B par les cellules intestinales exposées à la gliadine (Laparra, Sanz 2010). Ces résultats ont été confirmés par les mêmes auteurs dans un modèle d'entéropathie induite par la gliadine chez des rats sensibilisés par de l'IFN- γ . *B. longum* atténue chez ces rats la production de ces cytokines pro-inflammatoires et la réponse immunitaire médiée par des cellules T CD4+ et T CD4+Foxp3+ ; et il stimule la production de NF- κ B, d'IL-10, ainsi que les populations de cellules T CD8+ (Laparra et al. 2012). Ce probiotique semble donc atténuer les réponses T helper et T régulatrice et stimuler la réponse T cytotoxique. Dans un modèle similaire de souris transgéniques sensibilisées à la gliadine, l'administration de *Lactobacillus casei* induit un rétablissement complet des lésions villositaires engendrées, associé à une perte de poids moins rapide et une normalisation des niveaux de TNF- α , dont l'expression était dérégulée chez les souris malades non traitées. *L. casei* permet donc de restaurer l'architecture mucoale normale ainsi que l'homéostasie du GALT (D'Arienzo et al. 2011). Le probiotique *Saccharomyces boulardii* semble également améliorer l'entéropathie induite chez des souris et avoir un effet anti-inflammatoire (Papista et al. 2012).

L'effet des probiotiques sur la maladie cœliaque a également été étudié dans des essais cliniques. Une étude randomisée, contrôlée en double aveugle a par exemple montré que l'administration de *Bifidobacterium infantis* à des patients malades consommant encore du gluten entraînait une amélioration significative de leurs

symptômes gastro-intestinaux ainsi que des modifications immunologiques (Smecuol et al. 2013). Une autre étude a comparé l'effet de ce probiotique chez des patients non traités (consommant du gluten) à l'effet d'un régime sans gluten. Elle a montré que le régime sans gluten seul diminuait le nombre de macrophages dans le duodénum de manière plus importante que le probiotique, mais que ce dernier entraînait une baisse du nombre de cellules de Paneth, ainsi que de l'expression de la α -défensine-5, peptide impliqué dans l'immunité innée (Pinto-Sánchez et al. 2017). Chez les enfants malades consommant un régime sans gluten, *Bifidobacterium longum* diminue la quantité de lymphocytes T matures périphériques et diminue légèrement le taux de TNF- α . Il diminue également la concentration fécale en IgA par rapport au placebo (Olivares et al. 2014). De même, *Bifidobacterium breve* entraîne une diminution significative des concentrations en TNF- α chez des enfants avec régime sans gluten, mais il n'a montré aucun effet sur les taux d'IL-10 (Klemenak et al. 2015). Le mélange de probiotiques contenant *Lactobacillus plantarum* et *L. paracasei* semble avoir le même effet sur les enfants atteints de la maladie, puisqu'il module la réponse immunitaire cellulaire périphérique et diminue significativement les taux d'IgA (Håkansson et al. 2019). Les probiotiques semblent donc avoir un effet anti-inflammatoire dans le cas de la maladie cœliaque, mais il a également été confirmé qu'ils avaient un effet sur la qualité de vie des patients. En effet, l'administration d'un mélange de probiotiques contenant *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium breve* et *B. animalis* permet une amélioration significative des symptômes gastro-intestinaux chez des patients répondant mal au régime sans gluten (Francavilla et al. 2019). De même, les patients avec régime sans gluten recevant des probiotiques présentent une diminution significative de la diarrhée par rapport à ceux recevant uniquement le régime sans gluten (Ali, Khan 2022). *Bifidobacterium infantis* permet de réduire les symptômes des patients traités hautement symptomatiques (Smecuol et al. 2020). En revanche, VSL#3 ne semble pas apporter d'effet bénéfique, puisque lorsqu'il est administré à des patients adultes dont les symptômes répondent mal au régime sans gluten, il n'entraîne aucune modification du microbiote fécal, et pas d'amélioration significative des symptômes (Harnett, Myers, Rolfe 2016). Les probiotiques ne semblent pas efficaces non plus dans la prévention de la maladie, d'après une étude prospective portant sur 6520 enfants génétiquement susceptibles de la développer (Uusitalo et al. 2019).

Ainsi, l'administration de probiotiques semble permettre de restaurer la composition du microbiote digestif, de prédigérer le gluten dans la lumière intestinale, de réduire l'inflammation associée à la consommation de gluten ainsi que la perméabilité intestinale et la production de cytokines et d'anticorps. Cela expliquerait l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie des patients recevant un régime sans gluten traités avec des probiotiques (Marasco et al. 2020).

E. Entérocolite nécrosante

1. Présentation

L'entérocolite nécrosante est la principale cause de mortalité parmi les maladies gastro-intestinales des nourrissons prématurés. Elle se caractérise par une nécrose soudaine de l'intestin grêle, conduisant à un sepsis et au décès dans la plupart des cas. Dans l'intestin immature, les gènes de l'immunité innée tels que NF- κ B, TLR4 ou TNF sont surexprimés, tandis que les gènes de la régulation négative sont sous-exprimés. En conséquence, ces nourrissons présentent des taux augmentés de cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 et IL-18 dans le plasma et les intestins (Hoang et al. 2018). La maladie résulte d'un signal excessif de l'épithélium intestinal en réponse à l'activation des récepteurs TLR4, qui sont plus nombreux chez les enfants prématurés. Leur activation par le lipopolysaccharide (LPS), composant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, entraîne une rupture de la muqueuse intestinale, donc une translocation bactérienne conduisant à l'activation des TLR4 endothéliaux, à une vasoconstriction et à une ischémie intestinale. Il n'existe pas de traitement de cette maladie, sa prise en charge repose donc principalement sur sa prévention notamment chez les enfants à risque (Sodhi et al. 2021). Ainsi, au vu des mécanismes inflammatoires en jeu, et des interactions existant entre les prébiotiques ou les probiotiques et les récepteurs TLR, il semble possible que ceux-ci aient un effet immunomodulateur et/ou anti-inflammatoire bénéfique dans la prise en charge de cette maladie.

2. Effets des prébiotiques

Les effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des prébiotiques sur l'entérocolite nécrosante ont été étudiés dans des modèles expérimentaux. L'impact de la complémentation en oligosaccharides contenus dans le lait maternel humain a été évalué chez des souriceaux nouveau-nés, chez des porcelets prématurés, et *ex vivo*. Il a été montré que cette supplémentation limitait la maladie en réduisant

l'apoptose, l'inflammation, la perte de poids et les lésions histologiques. Ces oligosaccharides inhibent le signal inflammatoire NF- κ B médié par TLR4 dans l'intestin de souris et humain (Sodhi et al. 2021). Les prébiotiques semblent donc avoir un effet immunomodulateur qui pourrait être bénéfique dans la prise en charge de l'entérocolite nécrosante.

Seules quelques études cliniques ont été menées sur l'efficacité des prébiotiques dans le traitement de la maladie. Une étude randomisée contrôlée menée sur 75 nourrissons prématurés a montré qu'une complémentation en FOS et en GOS réduisait significativement l'incidence de l'entérocolite nécrosante ainsi que la durée de l'hospitalisation (Armanian et al. 2014). Cependant, dans une étude similaire menée sur 167 prématurés, l'administration de ces prébiotiques pendant 16 jours n'a montré aucun effet sur l'incidence de la maladie ou d'une septicémie (Dasopoulou et al. 2015). De même, l'inuline administrée à des nouveau-nés de très faible poids de naissance pendant 8 semaines ne réduit pas l'incidence de la maladie (Dilli et al. 2015). En revanche, le lactulose semble réduire la sévérité et la fréquence de l'entérocolite chez les nourrissons prématurés (Riskin et al. 2010). Finalement, une méta-analyse a examiné 18 études randomisées et contrôlées portant sur les effets des prébiotiques chez les enfants prématurés, et elle n'a montré aucun effet bénéfique sur l'incidence de l'entérocolite nécrosante (Chi et al. 2019).

3. Effets des probiotiques

De nombreuses études ont été réalisées sur les probiotiques et l'entérocolite nécrosante, et leurs résultats sont divergents. En effet, une récente revue a référencé 34 études randomisées et contrôlées, dont 17 rapportent des effets bénéfiques significatifs, 11 ne rapportent aucun effet, et 6 montrent une tendance à prévenir la maladie (Murphy et al. 2021). Dans le plus large essai clinique réalisé sur le sujet, 1315 nourrissons prématurés ont reçu aléatoirement *Bifidobacterium breve* ou un placebo. Les résultats n'ont montré aucune différence significative dans l'incidence de la maladie, la mortalité, et la survenue de sepsis (Costeloe et al. 2016). Une méta-analyse ayant inclus 51 études contrôlées et randomisées a conclu que *Lactobacillus acidophilus* était le probiotique le plus efficace dans la réduction du risque d'entérocolite nécrosante, et que *Bifidobacterium lactis* réduisait également ce risque (Beghetti et al. 2021).

Concernant les mécanismes d'action des probiotiques, plusieurs études expérimentales ont analysé le lien entre leurs effets anti-inflammatoires et leur

potentielle efficacité. Une étude s'est intéressée à l'effet de *Bifidobacterium infantis* dans deux modèles expérimentaux d'entérocolite nécrosante. Le probiotique a significativement réduit la survenue de la maladie, il améliore significativement la cicatrisation des lésions intestinales, et réduit les taux de cytokines inflammatoires. Cependant, ces résultats sont dépendants du modèle utilisé (Lueschow et al. 2022). L'efficacité de ce probiotique a été confirmée dans un essai clinique réalisé sur 483 enfants de très faible poids de naissance. En effet, son administration est associée à une réduction significative de l'incidence de la maladie, ainsi que de sa mortalité (Tobias et al. 2022). Une autre étude a été réalisée sur l'effet de *Lactobacillus rhamnosus* dans des modèles de souris nouveau-nées ou de porcelets prématurés, ainsi que *ex vivo*. Elle a montré que le probiotique était efficace sur l'entérocolite nécrosante, et qu'il impliquait l'activation du récepteur de l'immunité innée TLR9. Il réduit également l'expression du signal pro-inflammatoire médié par le récepteur TLR4, démontrant ainsi son effet immunomodulateur (Good et al. 2014). Une autre étude expérimentale a mis en évidence le rôle du récepteur TLR2 dans l'effet immunomodulateur de *Lactobacillus reuteri*. Elle a en effet montré dans un modèle d'entérocolite chez des souris que l'administration de ce probiotique réduisait l'incidence de la maladie, ainsi que la proportion de cellules T CD4+ activées tandis qu'il augmentait les cellules régulatrices T Foxp3+. Le pourcentage de cellules dendritiques tolérogènes, c'est-à-dire qui induisent de la tolérance aux antigènes, était augmenté dans les intestins des souris ayant reçu le probiotique. De plus, les taux de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IFN- γ étaient diminués après administration du probiotique. Or, tous ces effets étaient absents chez les souris dont le récepteur TLR2 avait été inactivé, suggérant ainsi son implication dans les mécanismes immunomodulateurs des probiotiques (Hoang et al. 2018).

Ainsi, même si l'efficacité des probiotiques dans la prise en charge de l'entérocolite nécrosante reste à confirmer, leur rôle immunomodulateur semble être impliqué dans leur mécanisme d'action.

4. Effets des synbiotiques

Les études sur les synbiotiques sont également peu nombreuses. L'incidence de l'entérocolite nécrosante chez des enfants de très faible poids de naissance est significativement plus faible chez les nouveau-nés ayant reçu un synbiotique contenant *Bifidobacterium lactis* et de l'inuline, par rapport à ceux ayant reçu un placebo (2.0% contre 18.0%) (Dilli et al. 2015). Dans une étude prospective,

randomisée et contrôlée portant sur 110 prématurés, l'administration d'un synbiotique contenant *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium animalis*, des FOS et des GOS a permis une baisse significative de l'incidence de la maladie, ainsi que du taux de mortalité par rapport au groupe contrôle (Güney-Varal et al. 2017). De même, la lactoferrine bovine associée ou non à *Lactobacillus rhamnosus* GG diminue significativement l'incidence de l'entérocolite nécrosante et le taux de mortalité chez des nouveau-nés de très faible poids de naissance (Manzoni et al. 2014). L'association de *L. acidophilus*, *B. longum*, *L. rhamnosus*, *L. plantaris*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *B. infantis*, et *B. breve* avec des FOS réduit également de 50% l'incidence de la maladie chez les prématurés, mais pas sa sévérité (Nandhini et al. 2016). Les synbiotiques semblent donc efficaces dans la réduction de l'incidence de l'entérocolite nécrosante.

F. Applications en médecine vétérinaire des carnivores domestiques

1. Animaux sains

Il existe un grand nombre d'études s'intéressant à l'efficacité des prébiotiques et probiotiques chez les carnivores domestiques, mais peu étudient leur mécanisme et l'implication de leurs effets anti-inflammatoires ou immunomodulateurs dans cette efficacité. L'une d'entre elles a étudié les effets du probiotique *Lactobacillus acidophilus*, ceux d'un mélange de prébiotiques contenant des FOS, des MOS, de l'inuline, de la pulpe de betterave et du varech, ainsi que ceux de leur association synbiotique sur des chiens sains. A la fin du traitement, le taux fécal d'IgA était plus élevé chez les chiens ayant reçu le prébiotique et le synbiotique, par rapport à ceux ayant reçu le probiotique. De plus, seuls les chiens ayant reçu le prébiotique présentaient des taux fécaux d'IgA plus élevés à la fin par rapport au début du traitement (Panasevich et al. 2021). Les IgA sont des anticorps produits par le système immunitaire des muqueuses et constituent la première ligne de défense immunitaire contre les toxines et les agents infectieux présents dans l'environnement, suggérant ainsi l'effet immunomodulateur de ce mélange prébiotique. *Lactobacillus acidophilus* permettrait également de renforcer la barrière intestinale, et montre des effets anti-inflammatoires du fait de sa capacité à atténuer la production d'IL-8 induite par le LPS dans les entérocytes. IL-8 est en effet une cytokine responsable de l'initiation de cascades inflammatoires et du recrutement de neutrophiles dans la muqueuse (Kainulainen et al. 2015). Chez les chats sains, l'administration de *L. acidophilus*

semble avoir des effets immunomodulateurs systémiques bénéfiques, en plus de son impact sur le microbiote intestinal. En effet, le probiotique entraîne une diminution du nombre de lymphocytes circulants, une amélioration des capacités phagocytaires des granulocytes, et une baisse de la concentration plasmatique en endotoxines. En revanche, les taux d'IgG, d'IgM et de sérum amyloïde A (SAA ; protéine de la phase aiguë de l'inflammation) étaient inchangés (Marshall-Jones et al. 2006). Chez les chiens sains, ce probiotique entraîne une modulation du microbiote, une augmentation significative du nombre de neutrophiles et de monocytes, et du taux sérique d'IgG (Baillon, Marshall-Jones, Butterwick 2004).

L'impact de l'administration d'un synbiotique contenant *Enterococcus faecium*, *Streptococcus salivarius*, *Bifidobacterium longum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii* et des FOS et arabinogalactanes sur les concentrations sérique et fécale en IgA a également été évalué chez des chiens et chats sains. Cette fois, aucun changement dans les fonctions gastrointestinales ou dans les marqueurs immunitaires n'a été observé pendant ou après l'administration de ce synbiotique (Garcia-Mazcorro et al. 2011).

L'efficacité des prébiotiques a également été mesurée dans une étude portant sur seulement 8 chats sains ayant reçu des FOS, des GOS, ou l'association des deux. La complémentation en prébiotiques semble moduler le microbiote fécal, mais n'a eu aucun effet sur les concentrations sanguines en globules blancs (Kanakupt et al. 2011). Cependant, une autre étude a montré des résultats différents à la suite de l'administration de FOS, de MOS ou de l'association des deux à des chiens sains. En effet, les concentrations iléales en IgA étaient plus élevées chez les chiens ayant reçu des FOS et MOS, la proportion de lymphocytes était plus importante chez les chiens supplémentés en MOS, et les concentrations sériques en IgA tendaient à être plus élevées chez ces derniers. Ainsi, la supplémentation en prébiotiques pourrait avoir des effets bénéfiques sur la santé digestive et le statut immunitaire des carnivores domestiques, bien que des études randomisées et contrôlées de plus grande ampleur soient nécessaires.

2. Animaux souffrant d'affections digestives

De nombreuses études ont évalué l'efficacité clinique des prébiotiques et probiotiques dans le traitement des affections digestives aiguës, et notamment dans le cas de diarrhée aiguë, mais rares sont celles qui ont étudié leur mécanisme et l'implication de leur effet immunomodulateur ou anti-inflammatoire. L'une d'elles a

étudié l'effet thérapeutique du probiotique VSL#3 lors d'infection parvovirale chez 20 chiens naturellement infectés présentant une entérite. La récupération clinique était plus rapide et les numérations leucocytaire et lymphocytaire ont été significativement restaurées après traitement chez les chiens recevant le mélange probiotique (Aksu 2012). Les prébiotiques semblent également bénéfiques chez les chiens, puisqu'une étude évaluant l'intérêt des MOS dans le traitement des gastroentérites, en association avec un traitement antibiotique, antiparasitaire, antiémétique et vitaminique chez 16 chiots a mis en évidence, 10 jours après le début du traitement, une élimination d'*Escherichia coli* dans les selles chez plus de 85% des animaux supplémentés contre 25% dans le groupe ayant reçu le traitement sans prébiotiques (Gouveia et al. 2006).

Concernant les affections digestives chroniques, les études sont plus nombreuses. Chez les chiens souffrant de colite chronique, l'administration d'un mélange probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. helveticus*, *L. brevis*, *Streptococcus thermophilus*, et *B. lactis* a permis une amélioration significative des scores fécal et clinique, ainsi que des lésions histopathologiques (Rossi et al. 2020). L'effet du même mélange probiotique a été mesuré dans une étude pilote sur 10 chats atteints de constipation chronique et/ou de mégacôlon idiopathique ne répondant pas au traitement médical. De même que chez les chiens souffrant de colite chronique, une diminution significative des scores clinique et fécal a été observée, ainsi qu'une amélioration des lésions histologiques mucosales. Les paramètres histologiques suggèrent donc un potentiel effet anti-inflammatoire du probiotique, associé à une réduction de l'infiltration mucoale et à une restauration de la structure intestinale (Rossi et al. 2018).

Concernant *Saccharomyces boulardii*, son administration à des chiens atteints d'entéropathie chronique permet d'améliorer significativement les signes cliniques, la fréquence et la consistance des selles et le score corporel par rapport au placebo, mais pas les lésions histologiques (D'Angelo et al. 2018). L'effet de trois souches de *Lactobacilli* spp. a été étudié dans une culture *ex vivo* de biopsies duodénales prélevées chez des chiens malades. Il a été observé que le probiotique entraînait une stimulation de l'expression d'IL-10, et diminuait les ratio TNF- α /IL-10 et IFN- γ /IL-10, ce qui est en faveur d'un effet anti-inflammatoire et donc d'une réduction de l'inflammation intestinale (Sauter et al. 2005). Cependant, *in vivo* les auteurs n'ont pas obtenu les mêmes résultats. En effet, chez les chiens souffrant de diarrhée répondant au changement d'alimentation, le score clinique était diminué après administration du

probiotique mais également après le placebo. De plus, les chiens ayant reçu le probiotique présentaient des taux duodénaux d'IL-10 diminués, et des taux coliques d'IFN- γ augmentés, contrairement aux résultats de l'étude *ex vivo* (Sauter et al. 2006).

L'administration d'un probiotique identique à VSL#3 en composition à des chiens souffrant de maladie inflammatoire intestinale idiopathique est associée à un renforcement de la barrière intestinale, une modulation du microbiote digestif, mais pas à une amélioration des lésions inflammatoires histopathologiques (White et al. 2017). Cependant, une autre étude a comparé l'effet de VSL#3 avec l'effet d'un traitement standard à base de prednisone et métronidazole chez des chiens malades. Les scores clinique et histologique, ainsi que le nombre de lymphocytes T matures ont significativement diminué avec les deux traitements. Le nombre de cellules exprimant Foxp3 a augmenté uniquement chez les chiens ayant reçu le probiotique, et le nombre de cellules exprimant TGF- β a augmenté dans les deux groupes après traitement, mais de façon plus importante dans celui ayant reçu VSL#3. Ainsi, ce probiotique présente un effet bénéfique au moins équivalent au traitement standard et il est associé à une stimulation des marqueurs des cellules T régulatrices. Il permet également une normalisation de la dysbiose après un traitement sur le long terme (Rossi et al. 2014).

Enterococcus faecium est un probiotique très utilisé en médecine vétérinaire. Son efficacité, en association avec des FOS et de la gomme arabique, a été étudiée sur des chiens atteints d'entéropathie chronique répondant à l'alimentation dans une étude pilote prospective randomisée, contrôlée en double aveugle. Aucune différence significative n'a été observée concernant l'efficacité clinique, les scores histologiques, ou l'expression des gènes intestinaux de l'inflammation tels que TLR2, TLR4, IL-1 β , IL-4, TNF- α , IFN- γ ou TGF- β (Schmitz et al. 2015). Dans une étude similaire, *Enterococcus faecium* augmentait significativement la production de TNF- α , mais sans différence entre les chiens sains et ceux atteints d'entéropathie chronique. Il n'avait pas non plus d'effet sur la production d'IL-10 (Schmitz et al. 2014). De même, l'administration de ce probiotique à des chiens atteints de giardiose chronique n'a montré aucun effet sur l'infestation parasitaire, la concentration fécale en IgA, et l'activité phagocytaire des leucocytes circulants. Ce probiotique n'a donc pas altéré les réponses immunitaires innée ou adaptative chez ces chiens (Simpson et al. 2009).

Quant à l'utilisation des prébiotiques et des synbiotiques, peu d'études sont disponibles. Une étude ouverte s'est intéressée à l'effet d'un synbiotique contenant 2

prébiotiques, et *Enterococcus faecium*, *Streptococcus (Enterococcus) thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *Bifidobacterium bifidum*, et *L. plantarum* chez des chats atteints de diarrhée chronique. Elle a montré que l'administration de ce synbiotique pendant 21 jours permettait une amélioration du score fécal moyen et donc une amélioration de la diarrhée (Hart et al. 2012). Dans une étude randomisée et contrôlée, l'effet d'un prébiotique contenant du sulfate de chondroïtine, des MOS, des β -glucanes et de l'amidon résistant a été évalué chez des chiens souffrant de maladie inflammatoire de l'intestin. Une amélioration significative des lésions histologiques a été observée chez les chiens ayant reçu le prébiotique, mais pas de différence par rapport au placebo concernant l'effet clinique (Segarra et al. 2016).

Ainsi, les effets des probiotiques et des prébiotiques sur les affections digestives des carnivores domestiques sont très variables. Leur efficacité semble dépendre de l'affection prise en charge, mais également de la souche probiotique et de la quantité utilisée, de la durée d'administration, et de l'individu lui-même.

Tableau 6 : Synthèse des effets des prébiotiques et probiotiques sur l'inflammation, l'immunité, et les signes cliniques des affections digestives

Affection	Prébiotiques	Probiotiques	Références
Maladie de Crohn	Réduction de l'inflammation dans les études expérimentales, mais pas d'amélioration clinique chez les patients	Réduction de l'inflammation et orientation vers une réponse immunitaire Treg dans les études expérimentales, mais pas d'amélioration clinique chez les patients	Lindsay et al. 2006 ; Benjamin et al. 2011 ; Videla et al. 2001 ; Osman et al. 2006 ; Hoentjen et al. 2005 ; Camuesco et al. 2005 ; Hafer et al. 2007 ; Jang et al. 2019 ; Le, Yang 2018 ; Thakur et al. 2016 ; Luerce et al. 2014 ; Helwig et al. 2006 ; Malchow 1997 ; Bousvaros et al. 2005 ; Prantera et al. 2002 ; Schultz et al. 2004 ; Bourreille et al. 2013 ; Fedorak et al. 2015 ; Derwa et al. 2017
Colite ulcéreuse	Réduction de l'inflammation et amélioration des signes cliniques, selon les prébiotiques	Réduction de l'inflammation, induction et maintien d'une rémission clinique en association avec les traitement standard	Sun et al. 2020 ; Nie, Lin, Luo 2017 ; Casellas et al. 2007 ; Rumi et al. 2004 ; Hafer et al. 2007 ; Hanai et al. 2004 ; Wilson et al. 2021 ; Wang et al. 2018 ; Ng et al. 2010 ; Sood et al. 2009 ; Tursi et al. 2010 ; Miele et al. 2009 ; Kruis et al. 2004 ; Zocco et al. 2006 ; Ishikawa et al. 2003 ; Kato et al. 2004 ; Matsuoka et al. 2018 ; Guslandi, Giollo, Testoni 2003 ; Oliva et al. 2012 ; Kaur et al. 2020 ; Derwa et al. 2017
Pochite	Absence de données	Prévention du premier épisode, réduction de l'inflammation et induction d'une rémission clinique en phase aiguë, prévention des rechutes	Gosselink et al. 2004 ; Gionchetti et al. 2003 ; Tomasz et al. 2014 ; Ulisse et al. 2001 ; Gionchetti et al. 2007 ; Bengtsson et al. 2016 ; Mimura et al. 2004 ; Gionchetti et al. 2000
Syndrome de l'intestin irritable	Réduction de l'inflammation dans les études expérimentales, mais pas d'amélioration clinique chez les patients	Modulation de la réponse immunitaire, réduction des signes cliniques	Hunter, Tuffnell, Lee 1999 ; Olesen, Gudmand-Høyer 2000 ; Azpiroz et al. 2017 ; Qian Chen et al. 2017 ; Niv et al. 2016 ; Isakov et al. 2013 ; Silk et al. 2009 ; Xu et al. 2015 ; Wilson et al. 2019 ; Michail, Kenche 2011 ; Kim et al. 2003 ; Guandalini et al. 2010 ; Francavilla et al. 2010 ; Gawrońska et al. 2007 ; Drouault-Holowacz et al. 2008 ; Whorwell et al. 2006 ; O'Mahony et al. 2005 ; Ford et al. 2018 ; Tiequn, Guanqun, Shuo 2015 ; Cayzeele-Decherf et al. 2017 ; Yuan et al. 2017 ; Korterink et al. 2014 ; Compare et al. 2017 ; Kim et al. 2019 ; Hod et al. 2017

Maladie cœliaque	Augmentation du nombre de bifidobactéries et des concentrations en acides gras à chaîne courte dans l'intestin	Réduction de l'inflammation et des signes cliniques, modulation de la réponse immunitaire, mais pas d'effet préventif	Drabińska, Jarocka-Cyrta, et al. 2018 ; Laparra, Sanz 2010 ; Laparra et al. 2012 ; D'Arienzo et al. 2011 ; Papista et al. 2012 ; Smecuol et al. 2013 ; Pinto-Sánchez et al. 2017 ; Olivares et al. 2014 ; Klemenak et al. 2015 ; Håkansson et al. 2019 ; Francavilla et al. 2019 ; Ali, Khan 2022 ; Smecuol et al. 2020 ; Harnett, Myers, Rolfe 2016 ; Uusitalo et al. 2019
Entérocolite nécrosante	Réduction de l'inflammation dans les études expérimentales, mais pas d'effet sur l'incidence chez les nouveau-nés	Effet immunomodulateur et anti-inflammatoire dans les études expérimentales, réduction de l'incidence ou non chez les nouveau-nés selon les souches	Sodhi et al. 2021 ; Armanian et al. 2014 ; Dasopoulou et al. 2015 ; Dilli et al. 2015 ; Riskin et al. 2010 ; Chi et al. 2019 ; Murphy et al. 2021 ; Costeloe et al. 2016 ; Beghetti et al. 2021 ; Lueschow et al. 2022 ; Tobias et al. 2022 ; Good et al. 2014 ; Hoang et al. 2018
Entéropathies chroniques des carnivores domestiques	Réduction de l'inflammation, mais pas des signes cliniques	Selon les souches, amélioration des signes cliniques, équivalence avec le traitement standard	Aksu 2012 ; Gouveia et al. 2006 ; Rossi et al. 2020 ; Rossi et al. 2018 ; D'Angelo et al. 2018 ; Sauter et al. 2005 ; Sauter et al. 2006 ; White et al. 2017 ; Rossi et al. 2014 ; Schmitz et al. 2015 ; Schmitz et al. 2014 ; Simpson et al. 2009

III. Effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs systémiques

A. Effets sur l'immunité systémique

1. Renforcement de l'immunité

a) *Effets des prébiotiques*

En plus de leurs effets locaux sur l'immunité digestive, les prébiotiques auraient également une activité immunostimulante. En effet, l'administration d'un prébiotique contenant des polysaccharides à des poulets immunodéprimés par du cyclophosphamide stimule la prolifération de lymphocytes T, ainsi que les taux d'IL-2, IFN- γ , IgG et IgM. Le prébiotique aurait ainsi permis de contrer l'effet de l'immunosuppresseur (Guo et al. 2012). De même chez les souris, l'administration de FOS stimule la prolifération des splénocytes, ainsi que l'activité phagocytaire des macrophages péritonéaux *in vitro*. *In vivo*, le prébiotique stimule également l'activité des macrophages chez les souris saines et chez les souris immunodéprimées, montrant qu'il améliore le fonctionnement de leur système immunitaire (Zhang et al. 2019). Ainsi, en plus de leurs effets anti-inflammatoires, les prébiotiques semblent également présenter des effets pro-inflammatoires en cas d'immunosuppression.

b) *Effets des probiotiques*

La composition du microbiote intestinal durant les premiers mois de vie semble importante pour le développement des mécanismes de régulation de l'immunité et les risques de survenue de maladies au cours de la vie. C'est pourquoi l'administration de probiotiques, mais également de prébiotiques ou de synbiotiques, serait la plus bénéfique dans les premiers mois de vie, voire durant la gestation (Frei, Akdis, O'Mahony 2015). Ainsi, l'administration d'un mélange probiotique à des truies en lactation a montré une augmentation de l'expression des cellules CD4⁺ (lymphocytes T helpers), CD25⁺ et CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ dans leur colostrum et leur lait, ainsi que celle des cellules CD4⁺ et CD8⁺ (lymphocytes T cytotoxiques) dans le sang des porcelets. CD25 est un marqueur de l'activation des lymphocytes T, et une augmentation de son expression chez les truies complémentées suggère que le probiotique stimule l'activité des lymphocytes T et joue un potentiel rôle immunomodulateur. Les cellules exprimant CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ sont quant à elles des cellules T régulatrices qui ont une fonction immunosuppressive et anti-inflammatoire.

La complémentation en probiotiques pendant la colostrogénèse stimule donc les mécanismes de l'immunité cellulaire, se traduisant par une augmentation des populations de cellules Treg dans le colostrum et le lait des truies, contribuant à un renforcement de l'immunité des porcelets face aux micro-organismes durant les premiers jours de vie (Jarosz et al. 2022). Chez les souris, *Lactobacillus plantarum* permettrait de limiter l'immunosuppression induite par le cyclophosphamide. En effet, le poids du thymus et de la rate des souris immunodéprimées ayant reçu le probiotique était significativement supérieur à celui des souris non traitées. La capacité de prolifération des lymphocytes ainsi que l'activité des cellules Natural Killer et l'activité phagocytaire des macrophages se sont également révélées significativement augmentées avec le traitement probiotique. Enfin, les taux d'IL-2, IL-6 et IFN- γ dans le groupe traité étaient significativement augmentés par rapport au groupe n'ayant pas reçu le probiotique, suggérant ainsi que *Lactobacillus plantarum* est un potentiel agent immunomodulateur (Meng et al. 2018). Chez l'Homme, une étude randomisée contrôlée en double aveugle a analysé l'effet immunomodulateur de *Lactobacillus casei* chez 72 fumeurs, chez qui il a été montré que l'activité des cellules NK était réduite par rapport aux non-fumeurs. L'administration de ce probiotique durant 3 semaines a permis une augmentation de l'activité des cellules NK associée à une augmentation du nombre de cellules CD16+ par rapport au groupe placebo. CD16 est un marqueur exprimé par les cellules NK, mais également par d'autres cellules telles que les monocytes (Reale et al. 2012). Les probiotiques semblent donc également capables de stimuler l'immunité lorsque celle-ci est affaiblie.

2. Renforcement de la réponse vaccinale

a) Effets des prébiotiques

L'effet de l'administration de prébiotiques sur la réponse vaccinale a été mesuré dans des études expérimentales et cliniques, notamment dans le cas de la vaccination contre le virus de l'influenza. Chez les souris, l'administration de FOS et de GOS avant la vaccination contre le virus de l'influenza entraîne une réponse vaccinale spécifique plus forte, associée à des taux sériques plus élevés d'IgG1, IgG2a, et des pourcentages de cellules B activées, de cellules Treg et de cellules Th1 plus élevés dans leurs nœuds lymphatiques mésentériques par rapport au groupe témoin (Xiao et al. 2019). L'administration de FOS et d'inuline à des souris améliore également leur réponse vaccinale à *Salmonella Typhimurium*. En effet, chez les souris traitées, on

observe après la vaccination une augmentation significative des taux d'IgG spécifiques à *Salmonella* et des concentrations fécales en IgA par rapport aux souris vaccinées n'ayant pas reçu le prébiotique. L'activité phagocytaire des macrophages péritonéaux était également augmentée avec le traitement prébiotique. *In vitro*, la production de cytokines IFN- γ , IL-12 et TNF- α était plus importante dans les cultures de cellules spléniques issues de souris ayant reçu les prébiotiques. De plus, le taux de survie de ces dernières après inoculation de *Salmonella* virulent était plus élevé que celui des souris vaccinées non traitées (Benyacoub et al. 2008). Chez les personnes âgées, la vaccination contre l'influenza virus semble plus efficace lorsqu'elle est réalisée pendant une période de complémentation en GOS. En effet, l'augmentation des titres en anticorps induite par le vaccin persiste plus longtemps chez les individus complémentés en prébiotiques que dans le groupe contrôle (Akatsu et al. 2016). De même chez des adultes d'âge moyen, la complémentation en inuline et oligofructose améliore la réponse vaccinale puisqu'elle entraîne une augmentation du titre des anticorps spécifiques à une des trois souches contenues dans le vaccin, ainsi qu'une augmentation des concentrations en IgG1 spécifiques du vaccin. (Lomax et al. 2015). Une revue systématique avec méta-analyse a étudié l'influence de la supplémentation en prébiotiques sur les titres en anticorps après vaccination contre le virus de l'influenza chez des adultes. Elle a recensé 12 études randomisées et contrôlées pour un total de 688 patients, et a conclu que l'administration de prébiotiques améliorerait l'efficacité vaccinale et la réponse en anticorps (Yeh et al. 2018).

b) *Effets des probiotiques*

Plusieurs études cliniques ont analysé l'effet des probiotiques sur l'efficacité du vaccin contre l'influenza virus. En effet, la vaccination contre ce virus est recommandée chez les personnes âgées, mais leur réponse immunitaire est plus faible que celle des adultes plus jeunes. Une étude randomisée contrôlée en double aveugle menée sur des personnes âgées a montré que la complémentation en *Lactobacillus paracasei* avant et après la vaccination n'entraînait aucune différence sur les paramètres immunitaires, y compris sur la réponse en anticorps. Cependant, dans le sous-groupe des individus âgés de plus de 85 ans, la supplémentation en probiotique permettait une amélioration de la réponse en anticorps dirigés contre 2 des 3 antigènes présents dans le vaccin (Maruyama et al. 2016). Chez les adultes, une étude randomisée contrôlée en double aveugle menée sur 1104 individus sains a montré que *Lactobacillus paracasei* n'entraînait aucun effet sur la réponse immunitaire

à la vaccination. Le probiotique a en revanche réduit la durée des symptômes respiratoires liés au virus (Jespersen et al. 2015). De même, le probiotique *Lactobacillus casei* ne montre aucun effet significatif sur la réponse immunitaire au vaccin chez les personnes âgées, ni sur la protection contre des symptômes respiratoires (Van Puyenbroeck et al. 2012). En revanche, une autre étude randomisée contrôlée menée sur 222 personnes âgées a montré que la consommation de ce probiotique permettait d'augmenter significativement les titres en anticorps spécifiques au vaccin, et ce jusqu'à plusieurs semaines après la vaccination (Boge et al. 2009). La réponse vaccinale est également améliorée par l'administration de *Bifidobacterium animalis* ou de *Lactobacillus paracasei*. En effet, ces deux probiotiques entraînent une augmentation significative des concentrations sériques en IgG, IgG1 et IgG3 spécifiques au vaccin. De plus, le nombre d'individus présentant une augmentation des concentrations en IgG spécifiques à la suite du vaccin est plus important dans les groupes ayant reçu les probiotiques. L'augmentation de la concentration en IgA salivaire spécifique était également plus marquée chez les individus traités. Ces deux probiotiques amélioreraient donc la fonction immunitaire en stimulant les réponses immunitaires systémique et mucoale face à la vaccination (Rizzardini et al. 2012). Une étude randomisée et contrôlée a comparé l'effet d'un synbiotique contenant *Bifidobacterium longum* et un gluco-oligosaccharide sur la réponse vaccinale chez des individus jeunes et chez des individus âgés. Elle a montré que la réponse vaccinale différait et était plus efficace au sein de la population jeune, mais que l'administration du synbiotique n'avait eu aucun effet sur celle-ci au sein des deux populations (Enani et al. 2018). Enfin, une revue systématique avec méta-analyse a recensé 12 études randomisées et contrôlées portant sur l'effet des prébiotiques et probiotiques sur la réponse vaccinale à influenza virus. Elle a conclu que la supplémentation en probiotiques favorisait la production d'anticorps dirigés contre les 3 antigènes contenus dans le vaccin. Elle stimulerait donc la protection conférée par ce dernier et réduirait la morbidité et la mortalité causées par l'influenza virus (Yeh et al. 2018).

3. Effets antiallergiques

a) Effets des prébiotiques

Les études expérimentales sur souris semblent montrer que les prébiotiques ont un effet bénéfique dans la prévention des allergies. En effet, l'ingestion de FOS pendant le développement d'une allergie alimentaire chez des souris adultes atténue

la réponse en cytokines intestinales Th2 en régulant précocement l'activation de cellules naïves T CD4+, qui produisent des cytokines Th1 et Th2 (Tsuda et al. 2017). Chez des souris adultes atteintes d'asthme, la supplémentation en FOS et GOS permet de supprimer l'inflammation et l'hyperréactivité des voies aériennes, et de moduler la balance Th1/Th2 en stimulant la réponse Th1 et en supprimant la réponse Th2 (Vos et al. 2007). Les effets antiallergiques des prébiotiques ont également été testés sur les mères durant la gestation et la lactation. L'administration de FOS et de GOS à des souris gestantes réduit la réponse allergique cutanée aiguë et les symptômes allergiques chez leur progéniture, et elle entraîne une augmentation des taux d'IgG2a spécifiques, ainsi que de la quantité de cellules T régulatrices (Hogenkamp et al. 2015). L'effet préventif des prébiotiques sur le développement des allergies a également été évalué chez les nouveau-nés humains. Une revue systématique avec méta-analyse a recensé 22 études et a montré que la supplémentation en prébiotiques chez les nouveau-nés réduisait le risque de développer de l'eczéma, ainsi que les symptômes liés à l'asthme. Cependant, ces résultats sont à interpréter avec précaution en raison de risques de biais et à d'imprécisions dans les résultats de ces études (Cuello-Garcia et al. 2017). Ainsi, malgré les faibles preuves apportées par les essais cliniques sur l'effet préventif des prébiotiques contre les allergies, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande de supplémenter en prébiotiques les nouveau-nés non exclusivement nourris au sein qui présentent un risque de développer des allergies.

b) *Effets des probiotiques*

Dans la lumière intestinale, les probiotiques interagissent avec les cellules dendritiques, entraînant la production d'IL-12, d'IFN- γ , et donc la polarisation des cellules Th naïves vers des cellules Th1. La synthèse d'IFN- γ par les cellules Th1 inhibe la prolifération de cellules Th2 ainsi que la production d'IL-4, responsables des réactions allergiques. En effet, IL-4 promeut la production d'IgE par les lymphocytes B (Yadav et al. 2022). Ainsi, dans un modèle d'allergie induite par de l'ovalbumine chez des souris, l'administration de *Lactobacillus acidophilus* et/ou de *Bifidobacterium lactis* entraîne une suppression de la synthèse d'IgE, IgG1 et IgA spécifiques. Les taux d'IL-4 sont également significativement plus bas et ceux d'IL-10 et d'IFN- γ significativement plus élevés que chez les souris allergiques ne recevant pas de probiotiques (Kim, Choi, Ji 2008). De même l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* à des souris permet de réduire la réaction allergique induite par une sensibilisation aux protéines

de lait de vache en orientant la réponse immunitaire dominée par le type Th2 vers une réponse de type Th1 (Thang et al. 2011). Des études cliniques ont également montré l'effet antiallergique des probiotiques. En effet, la complémentation en *Lactobacillus casei* chez des adultes souffrant de rhinite allergique déclenchée par le pollen ne prévient pas l'apparition des symptômes allergiques, mais semble retarder leur survenue chez les patients qui présentaient des symptômes modérés à sévères avant l'étude (Tamura et al. 2007). *Lactobacillus paracasei* réduit aussi la congestion nasale chez des adultes atteints d'allergie au pollen, et il régule à la baisse la sécrétion d'IL-5 par les cellules mononucléées du sang périphérique, ainsi que les taux sériques d'IgG4 spécifiques par rapport au placebo (Wassenberg et al. 2011). En revanche, une autre étude a montré que l'administration de probiotiques à des patients allergiques au pollen n'a pas eu d'effet sur les signes cliniques, mais elle a entraîné une augmentation des niveaux sériques d'IL-10, IL-12 et TGF- β durant la saison des pollens (Koyama et al. 2010).

B. Obésité

1. Présentation

L'obésité est un syndrome caractérisé par l'accumulation de masse grasseuse, principalement viscérale, qui toucherait 13% de la population mondiale selon l'OMS. La physiopathologie de l'obésité est multifactorielle, et implique le mode de vie, des mécanismes neuronaux et hormonaux, et des facteurs génétiques et épigénétiques entraînant un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques (Cerdó et al. 2019). De plus, l'obésité est associée à une inflammation chronique de bas grade et à une résistance à l'insuline. En effet, le tissu adipeux joue un rôle central dans l'état inflammatoire et dans l'expression de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α , IL-1, IL-6, et IL-12, bien qu'il sécrète également de l'IL-10 (Batista et al. 2012). Chez les individus obèses, la production de cytokines dans le tissu adipeux et l'infiltration de macrophages sont augmentées. L'altération du microbiote intestinal induite par un régime hypercalorique semble être un facteur contribuant à la mise en place de cette inflammation chronique de bas grade (Hildebrandt et al. 2009). Cette altération entraîne une augmentation de la perméabilité intestinale, causant une translocation des bactéries intestinales, et donc une endotoxémie métabolique, contribuant à générer à leur tour une inflammation de bas grade (Cerdó et al. 2019). Ainsi, au vu de l'implication du microbiote dans l'obésité et au vu de l'état inflammatoire causé par

cette dernière, le rôle anti-inflammatoire des prébiotiques et probiotiques semblerait profitable dans le traitement de ce syndrome.

2. Effet des prébiotiques

Dans les études expérimentales, l'administration d'oligofructose à des souris obèses permet une diminution du développement de la masse grasse, du stress oxydatif, et de l'inflammation de bas grade (Everard et al. 2011). Ce prébiotique entraîne également une baisse des concentrations en cytokines inflammatoires IL-1, IL-6, TNF- α et IFN- γ , et des récepteurs TLR4. Il permet une réduction de l'infiltration de macrophages et du stress oxydatif, et améliore donc l'inflammation hépatique et systémique. Enfin, il modifie le microbiote et stimule la production endogène de glucagon-like peptide-2 (GLP-2), un peptide intestintrophique impliqué dans la perméabilité intestinale, améliorant ainsi la barrière épithéliale (Cani et al. 2009). L'administration de FOS à chaîne courte permet de limiter le dépôt de masse grasse, et induit des changements métaboliques importants ainsi qu'une modulation du microbiote fécal (Respondek et al. 2013).

Dans les essais cliniques, les FOS entraîneraient une perte de poids, une diminution du tour de taille et de l'IMC chez les femmes obèses (Genta et al. 2009). Une autre étude a montré des résultats similaires, avec une perte de poids et une amélioration de la régulation de la glycémie chez des adultes en surpoids ou obèses recevant de l'oligofructose (Parnell, Reimer 2009). En revanche, l'administration d'oligofructose à des enfants obèses ou en surpoids n'a entraîné aucune perte de poids, ni de diminution de l'IMC ou de la graisse corporelle (Liber, Szajewska 2014). Chez des femmes atteintes d'un diabète de type 2, la supplémentation en inuline conduit à une diminution significative des taux de CRP, TNF- α , mais pas à une augmentation des taux d'IL-10, modulant ainsi l'inflammation (Dehghan et al. 2014). Dans une étude randomisée, contrôlée en double aveugle, 22 enfants en surpoids ou obèses ont reçu un prébiotique contenant de l'oligofructose et de l'inuline. Ils ont présenté une perte de poids significative, une diminution de la graisse corporelle et du taux d'IL-6, suggérant ainsi un effet anti-inflammatoire (Nicolucci et al. 2017). Concernant les GOS, leur administration à des adultes obèses ou en surpoids n'a montré aucun effet sur le métabolisme énergétique ni sur les marqueurs de l'inflammation (Canfora et al. 2017).

Ainsi, certains prébiotiques semblent avoir un effet bénéfique sur l'obésité, mais les données sont contradictoires, et cet effet semble dû à leur effet satiétogène plutôt qu'à leur effet anti-inflammatoire (Hume, Nicolucci, Reimer 2017).

3. Effet des probiotiques

De nombreuses études portant sur l'efficacité des probiotiques sur l'obésité ont été menées sur des animaux, sur des enfants et sur des adultes. Une revue systématique a répertorié toutes les études sur le sujet (Ejtahed et al. 2019). Elle a ainsi relevé 72 études expérimentales sur des souris. Dans 61 d'entre elles, la supplémentation en probiotiques (différentes souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) a permis une réduction de la prise de poids ou de l'accumulation de graisse. Dans 10 études, aucun effet significatif des probiotiques sur le poids ou la masse grasseuse n'a été mis en évidence, et dans une étude les souris ont pris du poids après supplémentation. Du côté des essais cliniques, 5 d'entre eux ont été menés sur des enfants obèses. 3 de ces essais ont montré des résultats positifs sur la perte de poids, le tour de taille et l'indice de masse corporelle (IMC) après administration de probiotiques. Un de ces 5 essais n'a montré aucun changement chez les enfants, et le dernier a entraîné une augmentation de l'adiposité. 9 études ont été menées sur des adultes obèses supplémentés en *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, dont 8 ont montré une baisse significative du poids, du tour de taille ou de la masse grasseuse après consommation de probiotiques. La neuvième étude n'a montré aucune différence significative avec le groupe placebo (Ejtahed et al. 2019).

Les principaux probiotiques efficaces dans le traitement de l'obésité qui ont été mis en évidence dans cette revue sont *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. plantarum*, *B. infantis*, *B. longum* et *B. breve*. Plusieurs études expérimentales ont montré que *L. casei* et *L. paracasei* permettaient une diminution du poids corporel, de la graisse sous-cutanée, de la masse grasseuse et du tissu adipeux chez les souris supplémentées (Tanida et al. 2008). *L. casei* entraîne de plus une baisse significative des taux d'IL-6, et une augmentation du taux d'adiponectine, un marqueur anti-inflammatoire, mais pas de modification de TNF- α et CRP (Karimi et al. 2015). Le probiotique *Lactobacillus plantarum* permet une baisse du poids corporel, mais également une augmentation de la quantité de cellules CD3+CD4+ et CD3+CD8+ et une diminution des populations de cellules CD19+ et CD25+, ainsi que des taux d'IL-6. CD19 est exprimé par les lymphocytes B ; ce probiotique semble donc stimuler les population de lymphocytes T helper et réduire celles des lymphocytes T régulateurs et

des lymphocytes B (Ivanovic et al. 2015). *Lactobacillus gasseri* entraînerait également une diminution du poids corporel et de la masse adipeuse blanche chez des souris obèses (Kang, Yun, Park 2010). L'administration d'un mélange probiotique contenant *B. animalis*, et *B. breve* à des souris permet de prévenir et d'améliorer l'obésité induite, de diminuer l'infiltration en macrophages et cellules T CD4+, et de réguler la sécrétion de cytokines inflammatoires. En effet, lorsqu'il est administré à des souris déjà obèses, il réduit les taux de TNF- α et IFN- γ et augmente ceux d'IL-10 et TGF- β (Roselli et al. 2018). *Saccharomyces boulardii* entraînerait quant à lui une réduction du poids corporel, de la masse grasseuse, de la stéatose hépatique, et de de l'inflammation hépatique et systémique. En effet, chez les souris ayant reçu ce probiotique, l'infiltration de macrophages dans le foie est réduite, ainsi que la quantité d'IL-1 β retrouvé dans le foie. Les concentrations sériques en IL-4, IL-6, IL-1 β et TNF- α étaient également diminuées (Everard et al. 2014).

Concernant les essais cliniques, une étude randomisée en double aveugle a comparé l'efficacité d'un mélange probiotique contenant *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *B. bifidum*, et *B. lactis* associé à une prescription diététique avec l'efficacité d'une prescription diététique seule. Les femmes ayant reçu le probiotique ont montré une diminution plus importante du tour de taille, mais aucune différence n'a été observée dans les concentrations en cytokines inflammatoires (Gomes et al. 2017). La complémentation en *L. curvatus* et *L. plantarum* à des patients en surpoids permet de réduire le poids corporel ainsi que le pourcentage et la masse de graisse corporelle (Jung et al. 2015). Dans une étude multicentrique, randomisée et contrôlée en double-aveugle, l'utilisation de *Lactobacillus gasseri* a permis de réduire le poids corporel des patients, leur tour de taille et leur quantité de graisse abdominale et sous-cutanée (Kadooka et al. 2010). Concernant le probiotique VSL#3, une étude menée sur des adolescents obèses a montré qu'il entraînait une augmentation de l'adiposité, sans modification du microbiote digestif (Jones et al. 2018). Cependant, une autre étude a montré que chez des enfants obèses atteints de stéatose hépatique, VSL#3 permettrait de réduire leur IMC, mais également de diminuer la stéatose hépatique (Alisi et al. 2014). Chez les adultes, l'administration de ce probiotique permettrait également de prévenir l'obésité chez des adultes non obèses consommant un régime hypercalorique riche en matières grasses (Osterberg et al. 2015). Finalement, une revue systématique avec méta-analyse incluant 15 études a conclu que

l'administration de probiotiques entraînait une perte de poids mais pas d'effet significatif sur la masse grasse (Borgeraas et al. 2018)

Ainsi, l'utilisation des probiotiques semble avoir un effet bénéfique dans le traitement de l'obésité, mais le lien entre cette efficacité et leur effet anti-inflammatoire ou immunomodulateur reste encore à déterminer.

4. Effet des synbiotiques

L'administration d'un synbiotique contenant *Bifidobacterium animalis* associé à de l'oligofructose à des rats obèses n'a pas permis de perte de poids, ou de diminution de la masse grasseuse, ni de différence dans les concentrations plasmatiques en IL-1 β , IL-6 ou TNF- α (Bomhof et al. 2014). Une autre étude expérimentale a montré que l'administration de synbiotiques (*Bifidobacterium breve* associé à des FOS et des GOS) en période post-natale permettait de prévenir l'obésité et les désordres métaboliques associés tout au long de la vie (Mischke et al. 2018). Chez les porcs, un synbiotique contenant *Lactobacillus acidophilus*, de l'oligofructose, de l'inuline et du mannitol réduit les taux plasmatiques de triglycérides, de cholestérol total et de cholestérol LDL chez des individus hypercholestérolémiques. Il réduit également la déformation des érythrocytes en améliorant la fluidité et la perméabilité membranaires (Liong, Dunshea, Shah 2007).

Chez les patients, l'utilisation d'un synbiotique contenant *Lactobacillus rhamnosus* associé à de l'oligofructose et de l'inuline chez des personnes obèses suivant un régime entraîne une perte de poids plus importante que le régime seul (Sanchez et al. 2017). La complémentation en *Bifidobacterium animalis* associé à un prébiotique permet de réduire la masse grasseuse, contrairement au prébiotique ou au probiotique seuls. Une corrélation entre la concentration en zonuline circulante, marqueur de la perméabilité intestinale, le taux de CRP, et des variations de masse grasse a été mise en évidence. Le synbiotique réduit également significativement le tour de taille et la quantité d'énergie ingérée. En revanche, aucun changement dans les concentrations en IL-6, TNF- α et IL-1 β n'a été observé (Stenman et al. 2016).

Les données sur l'efficacité des synbiotiques dans le traitement de l'obésité sont donc trop peu nombreuses et contradictoires. De plus, elles ne mettent en évidence aucun lien entre leur efficacité potentielle et leur effet anti-inflammatoire.

C. Les maladies cutanées

1. Mécanismes généraux

Les données cliniques et épidémiologiques montrent qu'il existe une association nette entre les maladies inflammatoires de l'intestin et les maladies cutanées. Une altération du microbiote intestinal peut donc entraîner une altération des fonctions cutanées, mettant ainsi en évidence l'hypothèse d'un axe intestin-cerveau-peau. Cette hypothèse suggère que l'interaction entre probiotiques et épithélium intestinal entraîne une activation du système immunitaire sous-jacent, et donc un relargage de médiateurs immunitaires, notamment de cytokines. Ces cytokines, ainsi que des composants bactériens ou les cellules de l'immunité innée activées seraient ensuite transportés dans la circulation sanguine vers d'autres sites, tels que la peau, où ils pourraient moduler la réponse immunitaire et améliorer les mécanismes de défense locaux. En effet, certaines cytokines sont impliquées dans la modulation de la croissance et de la différenciation des kératinocytes, préparant ainsi les réponses métaboliques nécessaires à la régénération de la barrière cutanée. Parmi ces cytokines, TGF- β jouerait un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité de la peau ; or sa production est stimulée par des probiotiques tels que *Lactobacillus paracasei*, montrant ainsi leur rôle immunomodulateur au niveau cutané (Benyacoub et al. 2014).

2. Dermatite atopique

a) *Présentation*

La dermatite atopique est une maladie inflammatoire chronique de la peau, caractérisée par une sécheresse cutanée, un prurit intense, et des lésions d'eczéma chez des individus ayant un terrain atopique. Elle peut être associée à d'autres maladies allergiques telles que de l'asthme bronchique ou une rhinite allergique. La prévalence est en augmentation, avec 10 à 20% de la population pédiatrique atteinte, et 3% des adultes, les premières manifestations survenant généralement dans la première année de vie. L'étiopathogénie de la maladie est complexe et multifactorielle. Elle fait intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires. Les facteurs de risque incluent la composition des microbiotes intestinal et cutané, le régime alimentaire de la mère pendant la grossesse, le type d'accouchement, la consommation d'antibiotiques pendant la grossesse ou la petite enfance, et le mode de vie occidental associé à l'exposition chronique à des allergènes (Rusu et al. 2019).

b) Effets des prébiotiques

Il existe peu d'études portant sur l'effet des prébiotiques sur la dermatite atopique. Une revue systématique a conclu que la supplémentation en prébiotiques et en huile de pépins de cassis, riche en acide γ -linoléinique et en oméga 3, permettait de réduire le développement de dermatite atopique (Foolad et al. 2013). Le mécanisme d'action de ces composés reposerait sur leur capacité à stimuler la production d'acides gras à chaîne courte qui ont, comme vu précédemment, des effets anti-inflammatoires, améliorent le ratio Th1/Th2, augmentent le nombre de lymphocytes et/ou de leucocytes dans le GALT, ainsi que la sécrétion intestinale d'IgA (Rusu et al. 2019).

c) Effets des probiotiques

De nombreuses études randomisées et contrôlées ont analysé les effets préventif et curatif des probiotiques sur la dermatite atopique, notamment chez les enfants. Une récente revue systématique avec méta-analyse a recensé 25 essais randomisés et contrôlés, dont 14 ayant observé l'effet préventif des probiotiques (soit 3049 enfants), et 11 leur effet curatif (soit 816 enfants). Seuls les mélanges de probiotiques, contrairement aux souches probiotiques seules, sembleraient efficaces dans la prévention de la dermatite atopique. De plus, ils n'auraient un effet préventif chez les nourrissons que s'ils sont administrés à la mère lors de sa grossesse, et pas lorsqu'ils sont administrés à l'enfant uniquement. L'efficacité de l'effet préventif des probiotiques dépend également de la durée d'administration, puisqu'il semble plus marqué lorsqu'elle est supérieure à 6 mois. Concernant leur effet curatif, la complémentation en probiotiques réduit significativement le score clinique de la dermatite atopique, aussi bien avec les souches seules qu'avec les mélanges d'espèces (Jiang et al. 2020). Une autre revue systématique avec méta-analyse a comparé l'effet préventif de différents mélanges de probiotiques chez les enfants en incluant 21 essais randomisés et contrôlés. Les probiotiques qui semblent les plus efficaces dans la réduction du risque de survenue de la maladie sont l'association de *Lactobacillus paracasei* et *Bifidobacterium longum*, et l'association de *Lactobacillus rhamnosus* GG, et *Bifidobacterium animalis*. Cependant, ces résultats sont issus de preuves de faible certitude puisque peu d'études ont directement comparé ces associations entre elles, et les populations étudiées étaient très hétérogènes (Tan-Lim, Esteban-Ipac, Recto, et al. 2021). Les mêmes auteurs ont réalisé un travail identique en s'intéressant cette fois à l'effet curatif, recensant ainsi 22 essais randomisés et contrôlés. L'association de *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus casei* réduit les

symptômes de la dermatite atopique avec des preuves de forte certitude, tout comme l'association de *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, et *Lactobacillus salivarius* avec des preuves de moyenne certitude. *Lactobacillus casei* seul réduirait également les symptômes mais avec des preuves de faible certitude (Tan-Lim, Esteban-Ipac, Mantaring, et al. 2021). Une étude randomisée contrôlée en double aveugle a analysé l'effet d'un mélange probiotique contenant *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium lactis* sur des adultes atteints de dermatite atopique. Elle a montré que ces probiotiques réduisaient le score clinique de l'allergie, ainsi que le nombre de cellules CD4+CD54+ chez les patients, mais ils n'avaient pas d'impact sur les cellules T régulatrices CD4+CD25+. CD54 est une molécule d'adhésion cellulaire exprimée entre autres par les lymphocytes T CD4 et qui est surexprimée en cas d'inflammation, de stress cellulaire ou d'infection virale. Des taux augmentés de cette molécule ont été observés chez les patients atopiques, indiquant un processus inflammatoire (Roessler et al. 2008).

Concernant les mécanismes d'action des probiotiques dans les cas de dermatite atopique, il a été montré que les enfants atopiques présentaient une dysbiose intestinale avec une altération de la composition du microbiote, et une réduction du nombre de bactéries produisant des acides gras à chaîne courte (Reddel et al. 2019). Comme décrit précédemment, ces derniers ont des propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Or, l'administration de probiotiques module le microbiote intestinal et augmente la production d'acides gras à chaîne courte (Nagpal et al. 2018), suggérant un effet bénéfique sur l'inflammation cutanée. D'autre part, il a été montré qu'une carence en vitamine D augmente le risque d'allergie cutanée, et qu'elle peut augmenter la sévérité des symptômes de dermatite atopique chez les enfants (Baek et al. 2014). Cette carence pourrait être une conséquence de la dysbiose intestinale observée chez ces patients, puisque le microbiote intestinal régulerait le métabolisme systémique de la vitamine D. Or, les probiotiques sont capables d'augmenter les concentrations sériques en vitamine D ainsi que l'expression des récepteurs à la vitamine D, ce qui permettrait ainsi de corriger la carence et réduire le risque d'allergie cutanée (Shang, Sun 2017). A propos de leur effet immunomodulateur, l'exposition d'une peau atopique à de potentiels allergènes stimule l'expression cutanée de lymphopoïétine stromale thymique, une cytokine qui active les cellules dendritiques. Ces cellules dendritiques activées dirigent la différenciation de cellules T naïves en cellules Th2 et Th17, qui sont médiatrices de l'inflammation allergique de la peau

(Rather et al. 2016). Les probiotiques inhiberaient cette réaction allergique en augmentant la population de cellules Treg dans les nœuds lymphatiques mésentériques. Ces cellules Treg migrent vers le site inflammatoire, suppriment les réponses allergiques Th2 et Th17 et réduisent l'expression de lymphopoïétine stromale thymique (Kim et al. 2013). En effet, l'efficacité de *Lactobacillus rhamnosus* a été étudiée dans un modèle de dermatite atopique chez des souris. Il a été montré que ce probiotique atténuait l'érythème, le prurit cutané, les pertes cutanées hydriques et l'inflammation de la peau induits chez les souris atopiques. La quantité d'IgE spécifiques, l'expression cutanée d'IL-4 et de lymphopoïétine stromale thymique étaient augmentées chez les souris allergiques, mais diminuaient après administration de *L. rhamnosus*. Ce dernier entraînait également une augmentation de cellules Treg CD4+CD25+Foxp3+ dans les nœuds lymphatiques mésentériques des souris atopiques (Kim et al. 2012). Les cellules Treg CD4+CD25+Foxp3+ sont des cellules régulatrices qui inhibent les autres cellules immunitaires et qui sont des médiateurs cruciaux de la tolérance périphérique, prévenant l'auto-immunité et l'inflammation excessive (Grover, Goel, Greene 2021). *L. rhamnosus* réduit également significativement le nombre de mastocytes et la concentration sérique en IgE, ainsi que la quantité d'IL-4 dans les nœuds lymphatiques axillaires (Lee et al. 2016). Dans un autre modèle murin de dermatite atopique, *Lactobacillus plantarum* supprime aussi les lésions cutanées, il réduit la taille des nœuds lymphatiques axillaires, le taux d'IgE, et l'accumulation d'éosinophiles et de mastocytes au niveau des sites inflammatoires. Il altère également la balance Th1/Th2 en réduisant la production d'IL-4 et IL-5 et en induisant la production d'INF- γ et IL-10 (Won et al. 2011).

Ainsi, l'administration orale de probiotiques, principalement *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, semble avoir des effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs systémiques efficaces dans la prévention et surtout dans le traitement de la dermatite atopique, notamment chez les enfants.

d) Effets des synbiotiques

Peu d'études ont été réalisées sur les synbiotiques dans la gestion de la dermatite atopique. Dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle incluant 1223 femmes enceintes, l'administration d'un mélange probiotique associé à des GOS tendait à réduire la survenue de dermatite atopique médiée par des IgE, ainsi que l'incidence de l'eczéma atopique (Kukkonen et al. 2007). Une méta-analyse a recensé 6 essais randomisés contrôlés s'intéressant à l'effet curatif des synbiotiques, et 2 à

leur effet préventif sur la dermatite atopique. Elle a conclu que les synbiotiques étaient efficaces dans le traitement de cette allergie seulement lorsque plusieurs souches différentes étaient utilisées, et lorsqu'ils étaient administrés à des enfants de plus de 1 an. Le faible nombre d'études n'a pas permis de conclure sur l'efficacité des synbiotiques dans la prévention de la dermatite atopique (Chang et al. 2016).

3. Psoriasis

a) *Présentation*

Le psoriasis est une maladie inflammatoire auto-immune de la peau, dont la pathogénèse implique de nombreux facteurs environnementaux et internes. Les lésions psoriasiques se caractérisent par une prolifération excessive et une hyperplasie des kératinocytes. De nombreuses données mettent en évidence le rôle prépondérant d'une réponse cellulaire Th17 dans la pathogénie de la maladie (Ma et al. 2008). Or, les acides gras à chaîne courte produits par le microbiote digestif réguleraient la synthèse et l'activité des cellules Th17 (Ohnmacht et al. 2015) ; et le psoriasis est associé à une dysbiose intestinale (Hidalgo-Cantabrana et al. 2019). Cela suggère un lien entre dysbiose digestive, acides gras à chaîne courte et inflammation médiée par une réponse Th17 dans les mécanismes de la maladie. De plus, le psoriasis est souvent associé à des maladies inflammatoires de l'intestin, ainsi qu'à de faibles taux en vitamine D sérique comme c'est le cas pour la dermatite atopique (Szántó et al. 2019).

b) *Effets des probiotiques*

Les études s'intéressant aux probiotiques dans le traitement du psoriasis sont peu nombreuses, mais semblent prometteuses. Dans un modèle murin de psoriasis, l'administration orale de *Lactobacillus pentosus* a significativement réduit les lésions squameuses et érythémateuses. Elle a également permis une diminution des taux de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- α ou IL-6 dans la peau des souris malades, ainsi qu'une diminution du nombre de cellules T CD4+ produisant IL-17 et IL-22 dans la rate (Chen et al. 2017). Chez des patients atteints de psoriasis, l'administration de *Bifidobacterium infantis* entraîne une réduction des taux plasmatiques de CRP et de TNF- α par rapport à des individus sains (Groeger et al. 2013). Enfin, dans un report de cas de psoriasis pustuleux sévère ne répondant à aucun traitement médical standard, une amélioration clinique a été observée après 2

semaines de supplémentation en *Lactobacillus sporogenes*, avec une résolution quasi complète atteinte en 4 semaines de traitement (Vijayashankar, Raghunath 2012).

4. Acné vulgaire

a) *Présentation*

L'acné vulgaire est une maladie cutanée se manifestant par la présence de comédons non-inflammatoires ou de pustules inflammatoires et de papules. Sa physiopathologie est caractérisée par une surproduction de sébum, une hyperkératinisation folliculaire, et une synthèse augmentée de cytokines inflammatoires (Szántó et al. 2019). Plusieurs étiologies sont suspectées, la principale étant le rôle de la flore commensale cutanée qui serait altérée en cas d'acné. En effet, certains phylotypes de *Propionibacterium acnes*, une bactérie cutanée commensale, seraient associés à la présence d'acné, tandis que d'autres seraient exclusivement associés à des peaux saines. Or, les phylotypes associés à l'acné induisent des fortes réponses Th1 et Th17, tandis que les phylotypes associés à une peau saine induisent une faible réponse Th1 et Th17, et une forte réponse anti-inflammatoire IL-10 (Yu et al. 2016). Le régime alimentaire et notamment un régime hyperglycémique de type occidental serait également impliqué. En effet, une glycémie élevée entraîne la production d'insuline et d'insuline-like growth factor (IGF-1), qui favorise la prolifération de sébocytes et de kératinocytes, ainsi que la synthèse lipidique dans les glandes sébacées. De plus, le microbiote digestif induit également la production d'IGF-1, suggérant ainsi un potentiel effet bénéfique des prébiotiques et probiotiques dans le traitement de l'acné (Szántó et al. 2019).

b) *Effets des prébiotiques*

Une étude randomisée multicentrique a comparé l'effet d'une crème anti-inflammatoire associée ou non à l'administration orale d'un mélange prébiotique de FOS, GOS et lactoferrine chez 184 femmes atteintes d'acné. Les deux traitements ont permis une réduction significative des lésions, et la diminution du nombre de lésions inflammatoires était significativement plus importante dans le groupe ayant reçu les prébiotiques. La supplémentation en prébiotiques a montré une diminution plus importante du score de sévérité de l'acné, et un taux de réussite du traitement (défini par un score de sévérité nul) plus élevé par rapport au groupe n'ayant pas reçu de prébiotiques (Kazandjieva et al. 2022). Dans une autre étude, l'administration orale de FOS et de GOS à 12 femmes atteintes d'acné était associée à des effets bénéfiques

sur leurs paramètres glycémiques et lipidiques (Dall'Oglio, Milani, Micali 2018). La consommation de lait fermenté enrichi en lactoferrine permet une réduction significative des lésions inflammatoires de l'acné, mais également du nombre de lésions totales et du grade de l'acné. Elle entraîne également une baisse de la quantité de sébum cutané (Kim et al. 2010). L'administration de prébiotiques semble donc réduire les lésions inflammatoires induites par l'acné.

c) *Effets des probiotiques*

L'efficacité des probiotiques dans le traitement de l'acné a été analysée dans une étude randomisée ouverte ayant comparé l'effet de probiotiques seuls avec l'effet d'un traitement antibiotique seul et l'association des deux traitements. Tous les patients ont montré une amélioration significative des lésions au bout de 4 semaines, et le groupe ayant reçu probiotiques et antibiotiques a montré une diminution significative des lésions par rapport aux deux autres groupes après 8 et 12 semaines de suivi (Jung et al. 2013). Cette efficacité est due aux effets antimicrobiens des probiotiques, mais également à leurs actions anti-inflammatoires et immunomodulatrices. En effet, *in vitro*, *Streptococcus salivarius*, une bactérie commensale, inhibe la sécrétion d'IL-8, supprime la voie de signalisation NF- κ B et régule à la baisse les gènes associés à l'adhésion de bactéries à l'épithélium cutané (Cosseau et al. 2008). Une étude pilote randomisée, contrôlée en double aveugle a évalué l'effet de la supplémentation en *Lactobacillus rhamnosus* chez des patients atteints d'acné. Le groupe ayant reçu le probiotique a montré une amélioration des lésions, ainsi qu'une réduction de 32% de l'expression cutanée du gène IGF-1 impliqué dans la prolifération de sébocytes et kératinocytes (Fabbrocini et al. 2016). De plus, l'administration de *Lactobacillus reuteri* à des animaux stressés a montré des niveaux d'inflammation périfolliculaire significativement plus bas, et la supplémentation en probiotiques limiterait l'expression du CMH-II autour des follicules pileux (Arck et al. 2010). Enfin, l'administration de probiotiques entraîne une augmentation du taux sérique de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 chez les patients atteints d'acné (Rahmayani, Putra, Jusuf 2019).

D. Les maladies respiratoires

1. Mécanismes généraux

De nombreuses études suggèrent un lien immunologique entre le tube digestif et les poumons, et donc l'existence d'un axe intestins-poumons. Le microbiote digestif

contribue à réguler la réponse immunitaire du système gastro-intestinal mais également la réponse immunitaire systémique. Le mécanisme d'action des probiotiques et des prébiotiques passerait par la régulation des populations de cellules T extra-intestinales, par le développement d'une immunotolérance orale via les cellules Treg, la production d'acides gras à chaîne courte, et la régulation de l'inflammation systémique. En effet, les cellules immunitaires et les cytokines induites par le microbiote digestif et ses métabolites, tels que les acides gras à chaîne courte, peuvent entrer dans la circulation systémique par les systèmes sanguin et lymphatique, ce qui régule les réponses inflammatoire et immunitaire dans les poumons. En restaurant la balance microbienne dans le tube digestif, les probiotiques semblent donc avoir des effets thérapeutiques sur les maladies respiratoires (Chunxi et al. 2020).

2. Asthme

a) *Présentation*

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des bronches caractérisée par une obstruction réversible des voies aériennes, une hypersécrétion de mucus et une hyperréactivité des bronches. Une des étiologies est l'exposition à des allergènes environnementaux. Sa pathogénèse est médiée par une réponse Th2, l'intervention de cytokines telles que IL-4, IL-5 ou IL-13, et une infiltration éosinophilique des bronches. En effet, lorsque les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques reconnaissent localement des allergènes respiratoires, elles activent une réponse Th2. Les cellules Th2 activées favorisent la production d'IgE et IgG1 par les cellules B, la dégranulation des mastocytes, et une éosinophilie via la sécrétion de cytokines (Chen et al. 2018). De plus, de nombreuses études ont montré un lien étroit entre microbiote digestif et présence d'asthme, suggérant ainsi l'hypothèse d'un axe intestins-poumons, puisque la prévalence de l'asthme est plus élevée chez les individus présentant une faible diversité microbienne intestinale (Chunxi et al. 2020).

b) *Effets des prébiotiques*

Les études concernant l'efficacité des prébiotiques dans la gestion de l'asthme sont peu nombreuses. L'une d'elles a montré que les nourrissons consommant un lait maternisé complétement en FOS et en GOS présentaient des taux salivaires d'IgA plus élevés que ceux consommant le lait maternisé non complétement, et ces taux étaient

similaires à ceux des enfants recevant du lait maternel. De plus, ils présentaient significativement moins de symptômes d'allergie respiratoire (Ivakhnenko, Nyankovskyy 2013). Dans une étude prospective, contrôlée en double aveugle, avec un suivi de 92 enfants sur 5 ans, l'administration de FOS et de GOS pendant les 6 premiers mois de leur vie a entraîné une incidence cumulée de manifestations allergiques significativement inférieure au groupe placebo. En revanche, aucun effet n'a été observé sur l'incidence des sifflements respiratoires (Arslanoglu et al. 2012). Une autre étude prospective randomisée contrôlée en double aveugle a montré que la supplémentation en FOS et en GOS durant les 6 premiers mois de vie réduisait la fréquence des épisodes de sifflements respiratoires, y compris après deux ans de suivi (Arslanoglu et al. 2008). L'administration de prébiotiques semble donc bénéfique dans la prévention des allergies respiratoires, bien que des preuves supplémentaires soient nécessaires pour le confirmer.

c) *Effets des probiotiques*

De nombreuses études expérimentales et cliniques ont analysé l'effet des probiotiques dans le traitement et la prévention de l'asthme. Dans un modèle expérimental d'asthme induit chez des souris, l'administration orale de *Lactobacillus rhamnosus* GG supprime l'hyperréactivité des voies respiratoires, diminue significativement la quantité de cellules inflammatoires infiltratives, ainsi que les concentrations bronchiques et sériques de cytokines Th2. Elle réduit également les taux sériques d'IgE spécifiques (Wu et al. 2016). De même, *Bifidobacterium breve* permet une réduction importante de l'infiltration neutrophilique et éosinophilique dans les bronches des souris, et de l'inflammation péri-bronchique et périvasculaire. Le probiotique augmente également le nombre de cellules CD4+CD44+ et CD4+Foxp3+ dans les poumons, et diminue le nombre de certaines cellules dendritiques activées. CD44 est un marqueur exprimé par les lymphocytes T CD4+ effecteurs mémoires, et participe à la régulation de la différenciation Th1/Th2. Enfin, ce probiotique réduit dans les poumons la quantité de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines impliquées dans la migration de neutrophiles. Le probiotique s'est ainsi révélé plus efficace qu'un traitement prometteur à base d'anticorps anti-IL-17 (Raftis et al. 2018). *Lactobacillus gasseri* est également efficace dans la prévention de l'asthme chez les souris, puisqu'il prévient l'hyperréactivité et l'inflammation induites par le modèle. Il permet aussi une réduction significative des chimiokines inflammatoires dans les nœuds lymphatiques mésentériques et pulmonaires (Hsieh et al. 2018). De plus, cette étude expérimentale

met en évidence l'implication d'une voie d'activation du récepteur PPAR γ dans le mécanisme d'action des probiotiques, puisque son expression dans les cellules dendritiques pulmonaires serait augmentée après traitement probiotique. Il s'agit d'un récepteur impliqué dans le métabolisme lipidique et connu pour ses effets anti-inflammatoires (Hsieh et al. 2018). Une autre étude expérimentale a montré que *Lactobacillus* réduisait significativement les concentrations en cytokines Th2 et stimulait la production de cytokines Th1. De plus, il réduit les taux d'IgE et IgG1, augmente ceux d'IgG2, et diminue significativement l'hyperréactivité des voies aériennes (Chen et al. 2018). En effet, la réponse Th1 joue un rôle important dans la régulation de la réponse Th2, qui est majoritaire dans un contexte d'asthme allergique. Les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques orientent la différenciation des cellules T vers des cellules de type Th1, ce qui induit une production d'IgG2 et inhibe la réponse Th2. Ainsi, la stimulation d'une réponse Th1 par les probiotiques semble efficace pour contrebalancer la réponse excessive Th2 et ainsi réduire l'hyperréactivité des voies respiratoires en cas d'asthme (Chen et al. 2018). *Clostridium butyricum* présente les mêmes effets que *Lactobacillus*, puisqu'il réduit l'inflammation allergique respiratoire en supprimant l'expression d'IgE et d'IgG1, en inversant le déséquilibre Th1/Th2, et en augmentant les quantités de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Juan et al. 2017). Une étude expérimentale a montré que *Saccharomyces cerevisiae* prévenait le développement de l'asthme chez les souris, puisqu'il réduit significativement l'hyperréactivité des voies aériennes, ainsi que l'infiltration d'éosinophiles vers les poumons, la quantité de cellules inflammatoires pulmonaires, et les concentrations en IL-4, IL-5 et IL-13. Il restaure également les taux d'IL-10 et d'INF- γ mais augmente les taux d'IL-17 (Fonseca et al. 2017). En revanche, l'administration de *L. gasseri* et de *Enterococcus faecali* réduit la production d'IL-17, et atténue donc la réponse inflammatoire Th17, qui joue un rôle dans l'induction et la sévérité des réponses allergiques (Jan et al. 2012; Zhang et al. 2012).

Concernant les études cliniques, l'une d'elles a observé l'effet préventif d'une supplémentation en probiotiques pendant la grossesse et les 6 premiers mois de vie chez des enfants à risque de développer des allergies. 13 ans après le traitement, il n'a pas été observé de différence significative sur la prévalence des allergies entre le groupe ayant reçu les probiotique et celui ayant reçu le placebo. Cependant, une analyse post-hoc a montré que dans le sous-groupe des enfants nés par césarienne, et donc non exposés à la flore vaginale et rectale de la mère dès la naissance, ceux

ayant reçu les probiotiques présentait moins de maladies allergiques et d'eczéma que le groupe placebo (Kallio et al. 2019). Les probiotiques seraient également efficaces dans le traitement de l'asthme, puisqu'une étude contrôlée et randomisée menée sur 160 enfants asthmatiques a montré que leur administration réduisait la sévérité de l'asthme, ainsi que leur taux sérique d'IgE (Huang, Chie, Wang 2018). Une revue systématique avec méta-analyse a recensé 11 études randomisées et contrôlées réalisées sur 910 enfants asthmatiques. Elle a conclu que la proportion d'enfants avec moins d'épisodes d'asthme était significativement plus élevée lorsqu'ils recevaient des probiotiques plutôt qu'un placebo. De plus, la supplémentation en probiotiques permet également une réduction significative des concentrations en IL-4 et une augmentation significative de celle en IFN- γ , qui a des effets antiasthmatiques et pro-inflammatoires. Cependant, cette analyse n'a pas montré d'effet sur le test de contrôle de l'asthme, sur ses symptômes, le nombre de jours sans symptômes, le volume expiratoire maximal par seconde et le débit expiratoire de pointe. Cette méta-analyse ne permet donc pas de confirmer, ni d'infirmer les effets curatifs d'une supplémentation en probiotiques chez les enfants asthmatiques (Lin et al. 2018).

d) *Effets des synbiotiques*

Les études sur l'utilisation des synbiotiques dans la gestion de l'asthme sont peu nombreuses. Une étude randomisée et contrôlée a analysé les effets d'un lait maternisé contenant *Bifidobacterium breve*, des FOS et des GOS sur l'apparition de symptômes d'asthme chez des nourrissons souffrant de dermatite atopique. La prévalence de ces symptômes était significativement plus basse dans le groupe ayant reçu les synbiotiques, et moins d'enfants ont eu besoin d'un traitement contre l'asthme dans ce groupe. En revanche, la supplémentation en synbiotiques n'a pas eu d'effet sur leur taux d'IgE (van der Aa et al. 2011). Chez des enfants à haut risque de développer de l'asthme, l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* associé à de l'inuline réduit l'incidence de la maladie par rapport à l'administration d'inuline seule (Cabana et al. 2017). Enfin concernant leur effet curatif, une étude randomisée contrôlée en double aveugle a montré que la supplémentation en synbiotiques n'avait pas d'effet significatif sur la fréquence des crises d'asthme et le nombre d'hospitalisations (Hassanzad et al. 2019).

3. Infections pulmonaires

a) *Présentation*

Les infections respiratoires sont les maladies infectieuses les plus courantes et sont une des principales causes de morbidité et mortalité dans le monde. Elles peuvent être d'origine bactérienne, virale, fongique ou parasitaire. Le microbiote intestinal joue un rôle bénéfique essentiel pour l'immunité mucoale pulmonaire et a un effet protecteur contre les pneumonies en modulant la réponse immunitaire (Chunxi et al. 2020). En effet, les patients atteints d'infection respiratoire présentent un microbiote digestif altéré par rapport à celui d'individus sains (Ren et al. 2020), ce qui laisse supposer que les prébiotiques et probiotiques pourraient avoir un effet bénéfique sur ce type de pathologies.

b) *Effets des prébiotiques*

La supplémentation en prébiotiques permettrait de réduire l'incidence des infections par le virus de l'influenza pendant l'hospitalisation chez des patients adultes (Takahashi, Kozawa 2021). Chez les enfants prématurés, l'administration de GOS réduit significativement l'incidence des infections respiratoires virales (Luoto et al. 2014). Chez les souris infectées par le virus de l'influenza, l'administration d'inuline augmente le taux de survie en réduisant le recrutement neutrophilique dans les voies respiratoires et en favorisant la fonction des cellules effectrices T CD8+ (Trompette et al. 2018). L'efficacité des prébiotiques dans le traitement des infections respiratoires virales a été confirmée par une méta-analyse, qui a montré qu'ils entraînaient chez les souris une hausse des concentrations en IFN- γ , IL-12 et IL-1 β , ainsi qu'une baisse de celles en IL-6 et TNF- α (Wang et al. 2021). Les prébiotiques semblent donc avoir un effet anti-inflammatoire et immunomodulateur en cas d'infection respiratoire, bien que cet effet reste à confirmer par des études cliniques supplémentaires.

c) *Effets des probiotiques*

L'administration orale de probiotiques semble bénéfique pour protéger contre les pneumonies bactériennes, mais également pour accélérer la guérison d'infections respiratoires virales. En effet, l'administration de *Lactobacillus plantarum* à des souris atteintes de pneumonie à *Klebsiella pneumoniae* réduit la réponse inflammatoire avec une diminution du nombre de cellules de l'immunité innée dans les poumons (des macrophages et des neutrophiles), ainsi que des concentrations en cytokines pro-inflammatoires IL-6 et TNF- α dans le liquide bronchoalvéolaire. De plus, elle induit une

réponse Treg immunosuppressive dans les poumons. *In vitro*, la co-incubation de *Lactobacillus plantarum* et *Klebsiella pneumoniae* avec des cellules dendritiques humaines et des cellules mononucléées périphériques réduit les concentrations en cytokines Th1 (IFN- γ) et Th17 (IL-17 et IL-23), et augmente les concentrations en cytokines Treg (IL-10) par rapport aux cellules co-incubées avec la bactérie pathogène uniquement. L'induction de la voie de signalisation NF- κ B et la production d'IL-6 et IL-8 par *K. pneumoniae* sont significativement réduites lorsque le pathogène est co-incubé avec *L. plantarum* (Vareille-Delarbre et al. 2019). Les effets de *Bifidobacterium longum* sur les souris atteintes de pneumonie à *Klebsiella pneumoniae* ont également été étudiés. Ce probiotique induit une résolution plus rapide de l'inflammation, une production augmentée de la cytokine anti-inflammatoire IL-10, une réduction des lésions pulmonaires, et une diminution significative de la charge bactérienne. Les souris ayant reçu le probiotique présentaient un taux de survie de 100%, contre 50% de létalité chez les souris non traitées. Enfin, cette étude a mis en évidence l'implication d'une voie de signalisation médiée par un TLR dans le mécanisme d'action du probiotique (Vieira et al. 2016). *Bifidobacterium longum* a également un effet protecteur contre les infections au virus de l'influenza chez les souris. En effet, son administration à des souris inoculées par le virus améliore les symptômes cliniques, réduit le taux de mortalité, supprime l'inflammation dans les voies respiratoires profondes, et réduit la charge virale, la mortalité cellulaire, et la quantité de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-6 ou TNF- α dans les poumons. Le mécanisme d'action antiviral de ce probiotique implique l'immunité innée avec une augmentation significative de l'activité des cellules NK dans les poumons et la rate, ainsi qu'une augmentation significative de l'expression de certains gènes activant les cellules NK, tels que IFN- γ , IL-2, IL-12 et IL-18 (Kawahara et al. 2015). L'administration de *Bifidobacterium bifidum* à des souris infectées par le virus de l'influenza induit une forte réponse immunitaire, à la fois cellulaire et humorale, ainsi qu'une diminution de la production d'IL-6 dans les poumons, et une augmentation du taux de survie des souris ayant reçu le probiotique par rapport au groupe contrôle. *Bifidobacterium* modulerait donc l'immunité cellulaire et humorale et induirait une réponse immunitaire Th1/Th2 équilibrée contre le virus (Mahooti et al. 2019). De même, l'administration du probiotique *Lactobacillus brevis* semble avoir des effets préventifs sur l'infection par le virus de l'influenza chez des souris. En effet, son administration prophylactique réduit la perte de poids et la baisse d'état général, et elle augmente significativement les taux

d'IgA spécifique au virus de l'influenza dans le liquide bronchoalvéolaire (Waki et al. 2014). *Lactobacillus* est également bénéfique dans le traitement des infections à *Mycobacterium tuberculosis*, puisqu'il restaure l'expression d'un récepteur de l'immunité innée dans les cellules dendritiques pulmonaires, et il stimule la réponse immunitaire dirigée contre cet agent infectieux (Negi et al. 2019). Enfin, les probiotiques semblent également efficaces dans le traitement des pneumonies associées à la ventilation mécanique chez les patients en réanimation. En effet, l'administration d'un probiotique contenant *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus* spp. réduit l'incidence de cette infection ainsi que la durée de l'hospitalisation (Mahmoodpoor et al. 2019). Une méta-analyse a recensé 23 études randomisées contrôlées, et a confirmé que les probiotiques réduisaient l'incidence de cette pneumonie, mais pas la durée de l'hospitalisation, ni le taux de mortalité ou la durée de la ventilation mécanique (Sun et al. 2022).

4. Mucoviscidose

a) *Présentation*

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomale récessive liée à une mutation du gène codant pour la protéine CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). C'est une protéine qui affecte la sécrétion de fluides et l'hydratation du mucus des cellules épithéliales des poumons, du pancréas, des intestins et des voies hépatobiliaires. Cette altération se traduit par une diminution de l'eau excrétée au niveau des muqueuses, et donc par une inflammation et un épaissement du mucus qui les recouvre. Les signes cliniques de la maladie se manifestent par une toux chronique, ainsi qu'une gêne et une diminution de la fonction respiratoire. La majorité des patients atteints de mucoviscidose présentent également des symptômes et des complications gastro-intestinales. Par ailleurs, le microbiote digestif de ces patients s'avère altéré par rapport à celui d'individus sains, et semble en lien avec des processus inflammatoires et cancéreux (van Dorst, Tam, Ooi 2022).

b) *Effets des probiotiques*

De nombreuses études randomisées et contrôlées ont montré qu'une supplémentation orale en probiotiques entraînait une restauration du microbiote intestinal, associée à une amélioration des symptômes de mucoviscidose. L'administration de *Lactobacillus reuteri* montre une amélioration significative de la dysbiose intestinale chez les patients atteints de la maladie, ainsi qu'une réduction des

concentrations en calprotectine, protéine marqueur de l'inflammation, par rapport au placebo (del Campo et al. 2014). En revanche, une autre étude n'a montré aucun effet des probiotiques sur les concentrations en calprotectine fécale, ni sur les paramètres cliniques des patients, bien qu'ils aient permis une normalisation de la perméabilité intestinale (Van Biervliet et al. 2018). Une revue systématique a recensé 12 études randomisées contrôlées, et a montré que les probiotiques réduiraient le nombre d'exacerbations pulmonaires, c'est-à-dire des épisodes aigus d'aggravation des symptômes respiratoires. Plusieurs études ont également montré que les probiotiques réduisaient significativement les concentrations en calprotectine fécale, mais les résultats des autres biomarqueurs n'ont pas révélé de différences avec le placebo. Il n'y avait pas non plus de différence dans la fonction pulmonaire, (volume expiratoire maximal par seconde), ni dans les taux d'hospitalisation (Coffey et al. 2021). Ainsi, ces études indiquent que les probiotiques semblent avoir des effets bénéfiques dans la prise en charge de la mucoviscidose, notamment pour l'inflammation et les exacerbations pulmonaires. Cependant, les preuves de ces données sont toutes de faible certitude, et les protocoles varient en fonction des probiotiques administrés, de la dose, de la durée de traitement, et des paramètres évalués (van Dorst, Tam, Ooi 2022).

c) Effets des synbiotiques

Seules deux études se sont intéressées aux effets des synbiotiques chez les patients atteints de mucoviscidose. La première n'a pas montré d'impact du synbiotique sur le volume expiratoire maximal par seconde, mais dans le groupe ayant une bactériologie revenue positive, le synbiotique a permis une réduction des marqueurs pro-inflammatoires IL-6 et IL-8 (de Freitas et al. 2018). Chez les enfants malades, la deuxième étude a montré que l'administration de synbiotiques entraînait une réduction des concentrations en calprotectine fécale, et donc de l'inflammation intestinale (Fallahi et al. 2013).

E. Applications en médecine vétérinaire des carnivores domestiques

1. Renforcement de l'immunité systémique

a) Effets des prébiotiques

Tout comme en médecine humaine, quelques études montrent que les prébiotiques présenteraient des effets bénéfiques sur la santé et l'immunité des carnivores domestiques. En effet, l'administration de prébiotiques contenant des GOS

associés ou non à des FOS à des chiens adultes pendant 60 jours entraîne une augmentation significative de leurs concentrations fécales en immunoglobuline A, marqueur de l'immunité intestinale (Perini et al. 2020). En revanche, l'administration de ces mêmes prébiotiques pendant 30 jours n'influence pas les concentrations fécales en IgA. Elle augmente cependant le nombre total de granulocytes, ainsi que le taux de phagocytose de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli* par rapport au groupe contrôle, indiquant que ces prébiotiques améliorent en effet l'immunité des chiens adultes (Rentas et al. 2020). La supplémentation en produits issus de la fermentation de *Saccharomyces cerevisiae* aurait également des effets prébiotiques chez les chiens. Elle réduirait le nombre total de globules blancs dans le sang, mais ne modifierait pas le pourcentage de cellules NK et de cellules présentatrices d'antigène. En revanche, les chiens recevant le prébiotique ont plus de cellules B présentant le CMH-II et une population de monocytes plus importante que les chiens contrôles. Le nombre de cellules T helper et T cytotoxiques sécrétant de l'INF- γ augmente également avec l'ingestion du prébiotique, tandis que les cellules immunitaires produisent moins de cytokine TNF- α que celles du groupe contrôle, lorsqu'elles sont stimulées par des agonistes de certains TLR. Enfin, la concentration sérique en IgE est augmentée par la consommation de ce prébiotique, indiquant ainsi que ce dernier améliore les capacités immunitaires et réduit l'inflammation (Lin et al. 2019). De même, la supplémentation en un prébiotique contenant des parois cellulaires de levures issues de la fermentation de *Saccharomyces cerevisiae* réduit les concentrations sériques en IL-6, suggérant une réduction de l'activité inflammatoire chez les chiens traités. Un index phagocytaire des monocytes périphériques plus élevé a aussi été observé après ingestion du prébiotique, suggérant une amélioration de l'immunité innée (Theodoro et al. 2019). Enfin, l'administration de MOS à des chiots augmente significativement la réponse immunitaire cellulaire, ainsi que le pourcentage de lymphocytes T CD4+. Elle n'a en revanche pas eu d'effet sur la concentration sérique en IgG (Pawar et al. 2017).

b) Effets des probiotiques

Les effets bénéfiques des probiotiques observés dans les études expérimentales et cliniques semblent également présents en médecine vétérinaire, chez les carnivores domestiques. *Enterococcus faecium* est un des probiotiques les plus utilisés et étudiés chez les chiens et les chats domestiques. Il aurait un effet immunostimulant, puisque son administration à des chiens de traîneau entraîne une

prolifération lymphocytaire plus importante que le placebo à la suite d'une vaccination contenant plusieurs valences. De plus, les concentrations en IgG augmentent de façon plus importante dans le groupe vacciné ayant reçu le probiotique, ainsi que leurs titres en anticorps dirigés contre la rage et la maladie de Carré (Koiou 2011). Chez les chats atteints d'infection chronique par l'herpès virus félin de type 1, la supplémentation en *Enterococcus faecium* semble réduire la morbidité de la maladie par rapport au placebo, selon une étude pilote réalisée sur seulement 12 chats (Lappin et al. 2009). Chez les chatons, ce probiotique semblerait augmenter de façon significative le pourcentage de lymphocytes CD4+ après injection d'un vaccin multivalent (Veir et al. 2007). L'administration d'*Enterococcus faecium* à des chiots de moins d'un an entraîne une augmentation de la quantité d'IgA fécales et d'IgG et IgA circulantes spécifiques du vaccin contre la maladie de Carré, par rapport au groupe contrôle. Il n'y avait en revanche pas de différence dans les pourcentages de cellules T CD4+ et CD8+ entre les groupes, mais la proportion de cellules B matures était plus importante chez les chiens ayant reçu le probiotique. *Enterococcus faecium* semble donc améliorer les fonctions immunitaires spécifiques chez les jeunes chiots (Benyacoub et al. 2003). Une autre étude a analysé l'effet de *Lactobacillus casei* recombiné, produisant le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages canin (cGM-CSF), une cytokine capable de stimuler la différenciation de cellules hématopoïétiques en cellules dendritiques, présentatrices d'antigènes. Pour cela, 18 chiens Beagles de 7 semaines ont reçu soit *Lactobacillus casei*, soit *Lactobacillus casei* recombiné exprimant la protéine cGM-CSF, soit aucun traitement. La quantité de monocytes ainsi que la concentration sérique en IgA étaient plus élevées dans le groupe ayant reçu *Lactobacillus casei* exprimant cGM-CSF que dans les deux autres groupes. De plus, après vaccination contre le coronavirus canin, la quantité sérique d'IgG spécifiques au vaccin a augmenté de façon plus importante chez les chiens ayant reçu *Lactobacillus casei* recombiné que chez les autres. Ainsi, ce probiotique recombiné améliore les fonctions immunitaires spécifiques au niveau mucosal et au niveau systémique chez les chiots (Chung et al. 2009).

Enfin concernant l'obésité, très peu d'études existent en santé animale. Contrairement à l'utilisation de probiotiques en médecine humaine qui semble réduire son incidence, l'administration de *Enterococcus faecium* à des chats en surpoids ou obèses n'a aucun effet sur la quantité de nourriture ingérée, sur les paramètres métaboliques ou sur leur poids corporel (Kathrani et al. 2016).

2. Dermatite atopique canine

a) Effets des prébiotiques

Chez les chiens sains, l'administration d'un prébiotique contenant un produit de fermentation de *Saccharomyces cerevisiae* semble augmenter la concentration en sébum cutané, ainsi que la perte d'eau trans-épidermique au niveau du dos, alors qu'elle la fait diminuer au niveau des oreilles. Le prébiotique influe également sur les lymphocytes T sécrétant de l'IFN- γ , et le pourcentage de cellules T cytotoxiques. Ainsi, il impacte positivement les marqueurs de la santé de la peau et du pelage chez les chiens sains, il module leur réponse immunitaire et stimule certains marqueurs anti-oxydants (Wilson et al. 2022). En revanche, aucune étude n'a évalué l'effet des prébiotiques sur les chiens atteints de dermatite atopique.

b) Effets des probiotiques

La dermatite atopique canine est une maladie allergique inflammatoire chronique et prurigineuse de la peau touchant des chiens génétiquement prédisposés, associée à une réponse immunitaire dominée par des cellules de type Th2. Au vu de l'effet bénéfique des probiotiques chez les Hommes atteints de dermatite atopique, leur utilisation a été envisagée dans le cas de dermatite atopique canine. Une étude pilote a évalué l'effet d'une supplémentation en *Enterococcus faecium* sur 21 chiens atopiques recevant un traitement antiprurigineux à base d'oclacitinib. Elle a montré que le probiotique n'était associé à aucune différence dans la réduction de la dose d'oclacitinib par rapport au placebo, et il n'a pas non plus permis d'améliorer les scores cliniques de la maladie (Yamazaki, Rosenkrantz, Griffin 2019). En revanche, l'administration de *Lactobacillus paracasei* à des chiens adultes atopiques permet de réduire les lésions et le prurit de façon non significative, mais surtout de réduire significativement la dose de glucocorticoïdes nécessaire à la stabilisation des symptômes (Ohshima-Terada et al. 2015). De même, les chiens atopiques ayant reçu *Lactobacillus sakei* pendant 2 mois présentent une réduction significative des symptômes et des lésions de la maladie (Kim et al. 2015).

Les études réalisées en médecine humaine ont montré que l'effet bénéfique des probiotiques en cas de dermatite atopique était supérieur lorsqu'ils étaient utilisés en prévention plutôt qu'en traitement de la maladie. Une étude a ainsi évalué l'effet préventif de *Lactobacillus rhamnosus* GG chez des chiots atteints de dermatite atopique induite expérimentalement. Le probiotique a été administré à la mère durant

toute sa gestation, puis aux chiots de 3 semaines à 6 mois d'âge. L'étude a ainsi montré que les chiots ayant reçu le probiotique présentaient des taux sériques d'IgE spécifiques à l'allergène utilisé significativement plus bas que les chiots non traités, et une intradermoréaction plus faible après injection de l'allergène. En revanche, les scores cliniques ne différaient pas entre la portée ayant reçu le probiotique et celle n'ayant rien reçu (Marsella 2009). Trois ans après l'arrêt du probiotique, les chiens de ces deux portées atopiques ont de nouveau été stimulés par différents allergènes environnementaux. Les chiens ayant reçu le probiotique trois ans plus tôt ont présenté des scores cliniques et des taux d'IL-10 significativement plus bas que les autres. Les concentrations en IgE spécifiques et en TGF- β quant à elles ne différaient pas entre les chiens des deux portées. Ainsi, l'exposition précoce et préventive des chiots à des probiotiques a des effets cliniques et immunitaires au long terme dans ce modèle de dermatite atopique induite (Marsella, Santoro, Ahrens 2012).

3. Asthme félin

Les études cliniques chez l'Homme sont en faveur de l'hypothèse d'un effet bénéfique des prébiotiques et des probiotiques dans la prévention et le traitement de l'asthme. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur le sujet en médecine vétérinaire. Mais tout comme chez l'Homme, le microbiote respiratoire des animaux domestiques semble jouer un rôle dans le développement des pathologies respiratoires complexes, notamment dans celui de l'asthme (Mach et al. 2021). Or, l'administration orale de probiotiques à des chats sains entraîne une diversification de la population microbienne dans les voies aériennes supérieures et inférieures, et les souches probiotiques utilisées sont retrouvées dans le tractus respiratoire de ces chats. Ainsi, ces données suggèrent que l'utilisation orale de probiotiques pourrait être un outil pour traiter la dysbiose observée dans des maladies respiratoires inflammatoires telles que l'asthme félin (Vientós-Plotts et al. 2017).

Tableau 7 : Synthèse des effets des prébiotiques et probiotiques sur l'inflammation, l'immunité, et les signes cliniques des affections systémiques

Affection	Prébiotiques	Probiotiques	Références
Immunité	Stimulation de l'immunité et de l'inflammation en cas d'immunosuppression, renforcement de la réponse vaccinale, modulation de la réponse immunitaire et prévention des allergies	Stimulation de l'immunité et de l'inflammation en cas d'immunosuppression, renforcement de la réponse vaccinale selon les souches, réduction de l'inflammation et des signes cliniques en cas d'allergie	Guo et al. 2012 ; Zhang et al. 2019 ; Jarosz et al. 2022 ; Meng et al. 2018 ; Reale et al. 2012 ; Xiao et al. 2019 ; Benyacoub et al. 2008 ; Akatsu et al. 2016 ; Lomax et al. 2015 ; Yeh et al. 2018 ; Maruyama et al. 2016 ; Jespersen et al. 2015 ; Van Puyenbroeck et al. 2012 ; Boge et al. 2009 ; Rizzardini et al. 2012 ; Enani et al. 2018 ; Tsuda et al. 2017 ; Vos et al. 2007 ; Hogenkamp et al. 2015 ; Cuello-Garcia et al. 2017 ; Kim, Choi, Ji 2008 ; Thang et al. 2011 ; Tamura et al. 2007 ; Wassenberg et al. 2011 ; Koyama et al. 2010
Obésité	Réduction de l'inflammation, perte de masse graisseuse, selon les prébiotiques	Réduction de l'inflammation et du poids corporel	Everard et al. 2011 ; Cani et al. 2009 ; Respondek et al. 2013 ; Genta et al. 2009 ; Parnell, Reimer 2009 ; Liber, Szajewska 2014 ; Dehghan et al. 2014 ; Nicolucci et al. 2017 ; Canfora et al. 2017 ; Ejtahed et al. 2019 ; Tanida et al. 2008 ; Karimi et al. 2015 ; Ivanovic et al. 2015 ; Kang, Yun, Park 2010 ; Roselli et al. 2018 ; Everard et al. 2014 ; Gomes et al. 2017 ; Jung et al. 2015 ; Kadooka et al. 2010 ; Jones et al. 2018 ; Alisi et al. 2014 ; Osterberg et al. 2015 ; Borgeraas et al. 2018
Dermatite atopique	Effet préventif	Effet préventif, réduction des symptômes, orientation vers une réponse immunitaire Treg, réduction de l'inflammation et des taux d'IgE	Foolad et al. 2013 ; Jiang et al. 2020 ; Tan-Lim, Esteban-Ipac, Recto, et al. 2021 ; Tan-Lim, Esteban-Ipac, Mantaring, et al. 2021 ; Roessler et al. 2008 ; Kim et al. 2013 ; Kim et al. 2012 ; Lee et al. 2016 ; Won et al. 2011
Psoriasis	Absence de données	Réduction de l'inflammation	Chen et al. 2017 ; Groeger et al. 2013 ; Vijayashankar, Raghunath 2012
Acné vulgaire	Réduction des lésions inflammatoires	Amélioration des lésions, effet anti-inflammatoire	Kazandjieva et al. 2022 ; Kim et al. 2010 ; Jung et al. 2013 ; Cosseau et al. 2008 ; Fabbrocini et al. 2016 ; Arck et al. 2010 ; Rahmayani, Putra, Jusuf 2019

Asthme	Réduction de l'incidence des symptômes respiratoires	Réduction de l'inflammation et des taux d'IgE, modulation de la réponse immunitaire, effet préventif, réduction des signes cliniques	Ivakhnenko, Nyankovskyy 2013 ; Arslanoglu et al. 2012 ; Arslanoglu et al. 2008 ; Wu et al. 2016 ; Raftis et al. 2018 ; Hsieh et al. 2018 ; Hsieh et al. 2018 ; Chen et al. 2018 ; Juan et al. 2017 ; Fonseca et al. 2017 ; Jan et al. 2012 ; Zhang et al. 2012 ; Kallio et al. 2019 ; Huang, Chie, Wang 2018 ; Lin et al. 2018
Infections pulmonaires	Réduction de l'incidence des infections et de l'inflammation	Orientation vers une réponse immunitaire Treg et réduction de l'inflammation en cas d'infection bactérienne, induction d'une forte réponse immunitaire en cas d'infection virale dans les études expérimentales Réduction de l'incidence des pneumonies associées à la ventilation mécanique	Takahashi, Kozawa 2021 ; Luoto et al. 2014 ; Trompette et al. 2018 ; Wang et al. 2021 ; Vareille-Delarbre et al. 2019 ; Vieira et al. 2016 ; Kawahara et al. 2015 ; Mahooti et al. 2019 ; Waki et al. 2014 ; Negi et al. 2019 ; Mahmoodpoor et al. 2019 ; Sun et al. 2022
Mucoviscidose	Absence de données	Réduction de l'inflammation et des épisodes aigus	del Campo et al. 2014 ; Van Biervliet et al. 2018 ; Coffey et al. 2021 ; van Dorst, Tam, Ooi 2022
Immunité des carnivores domestiques	Stimulation du système immunitaire chez les chiens sains	Renforcement de la réponse vaccinale, réduction de la morbidité de l'herpès virus félin 1	Perini et al. 2020 ; Rentas et al. 2020 ; Lin et al. 2019 ; Theodoro et al. 2019 ; Pawar et al. 2017 ; Koiou 2011 ; Lappin et al. 2009 ; Veir et al. 2007 ; Benyacoub et al. 2003 ; Chung et al. 2009
Dermatite atopique canine	Renforcement de l'immunité cutanée chez les chiens sains	En traitement, réduction des symptômes, ou des doses de glucocorticoïdes, ou aucun effet selon les souches En prévention, réduction de l'inflammation et des signes cliniques à long terme	Wilson et al. 2022 ; Yamazaki, Rosenkrantz, Griffin 2019 ; Ohshima-Terada et al. 2015 ; Kim et al. 2015 ; Marsella 2009 ; Marsella, Santoro, Ahrens 2012
Asthme félin	Absence de données	Absence de données	

Conclusion

Les probiotiques et prébiotiques sont capables de réguler la composition de la flore intestinale et d'améliorer l'immunité de l'hôte en maintenant l'intégrité de la barrière intestinale, en inhibant l'adhésion des pathogènes à la surface de l'épithélium digestif, et en modulant la maturation du système immunitaire. Ils semblent avoir une place dans le traitement de certaines maladies inflammatoires et immunitaires, aussi bien en médecine humaine qu'en médecine vétérinaire. Ainsi, en plus de leur capacité à coloniser et éliminer les pathogènes intestinaux qui permet de réduire l'utilisation d'antibiotiques, il paraît envisageable de mettre à profit leurs effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires afin de réduire l'utilisation de certaines molécules anti-inflammatoires ou immunosuppressives utilisées dans le cas de certaines maladies, au vu des effets indésirables de ces molécules. Cependant, après plus de 25 ans de recherche scientifique, il apparaît que chaque souche probiotique peut agir différemment sur l'hôte en fonction de ses voies métaboliques spécifiques, de la durée et de la quantité administrée, de son interaction avec l'hôte, en fonction de l'hôte lui-même, de son microbiote et de son régime alimentaire, ainsi que de nombreuses autres variables encore inconnues à ce jour. C'est pourquoi chaque traitement probiotique et prébiotique devrait être adapté à chaque patient spécifiquement à sa situation clinique et à sa pathologie. Pour cela, les données cliniques doivent être issues d'études standardisées, répliquées et vérifiées, pour chaque souche et quantité utilisées, et pour chaque maladie étudiée.

Bibliographie

AKATSU, Hiroyasu, NAGAFUCHI, Shinya, KURIHARA, Rina, OKUDA, Kenji, KANESAKA, Takeshi, OGAWA, Norihiro, KANEMATSU, Takayoshi, TAKASUGI, Satoshi, YAMAJI, Taketo, TAKAMI, Masao, YAMAMOTO, Takayuki, OHARA, Hirotaka et MARUYAMA, Mitsuo, 2016. Enhanced vaccination effect against influenza by prebiotics in elderly patients receiving enteral nutrition. *Geriatrics & Gerontology International*. février 2016. Vol. 16, n° 2, pp. 205-213. DOI 10.1111/ggi.12454.

AKSU, Devrim, 2012. Therapeutic effects of probiotic bacteria in parvoviral enteritis in dogs. *Revue de médecine vétérinaire*. 1 janvier 2012. Vol. 163, pp. 55-59.

ALI, Basit et KHAN, Ali Raza, 2022. Efficacy of Probiotics in Management of Celiac Disease. *Cureus*. février 2022. Vol. 14, n° 2, pp. e22031. DOI 10.7759/cureus.22031.

ALISI, A., BEDOGNI, G., BAVIERA, G., GIORGIO, V., PORRO, E., PARIS, C., GIAMMARRIA, P., REALI, L., ANANIA, F. et NOBILI, V., 2014. Randomised clinical trial: the beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014. Vol. 39, n° 11, pp. 1276-1285. DOI 10.1111/apt.12758.

ARCK, Petra, HANDJISKI, Bori, HAGEN, Evelin, PINCUS, Maïke, BRUENAHN, Christian, BIENENSTOCK, John et PAUS, Ralf, 2010. Is there a « gut-brain-skin axis »? *Experimental Dermatology*. mai 2010. Vol. 19, n° 5, pp. 401-405. DOI 10.1111/j.1600-0625.2009.01060.x.

ARMANIAN, Amir-Mohammad, SADEGHNIA, Alireza, HOSEINZADEH, Maryam, MIRLOHI, Maryam, FEIZI, Awat, SALEHIMEHR, Nima, SAEED, Najme et NAZARI, Jila, 2014. The Effect of Neutral Oligosaccharides on Reducing the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm infants: A Randomized Clinical Trial. *International Journal of Preventive Medicine*. novembre 2014. Vol. 5, n° 11, pp. 1387-1395.

ARSLANOGLU, S., MORO, G. E., BOEHM, G., WIENZ, F., STAHL, B. et BERTINO, E., 2012. Early neutral prebiotic oligosaccharide supplementation reduces the incidence of some allergic manifestations in the first 5 years of life. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. septembre 2012. Vol. 26, n° 3 Suppl, pp. 49-59.

ARSLANOGLU, Sertac, MORO, Guido E., SCHMITT, Joachim, TANDOI, Laura, RIZZARDI, Silvia et BOEHM, Gunther, 2008. Early Dietary Intervention with a Mixture of Prebiotic Oligosaccharides Reduces the Incidence of Allergic Manifestations and Infections during the First Two Years of Life. *The Journal of Nutrition*. 1 juin 2008. Vol. 138, n° 6, pp. 1091-1095. DOI 10.1093/jn/138.6.1091.

ASAHARA, T., NOMOTO, K., SHIMIZU, K., WATANUKI, M. et TANAKA, R., 2001. Increased resistance of mice to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection by synbiotic administration of Bifidobacteria and transgalactosylated oligosaccharides. *Journal of Applied Microbiology*. décembre 2001. Vol. 91, n° 6, pp. 985-996. DOI 10.1046/j.1365-2672.2001.01461.x.

AZPIROZ, F., DUBRAY, C., BERNALIER-DONADILLE, A., CARDOT, J.-M., ACCARINO, A., SERRA, J., WAGNER, A., RESPONDEK, F. et DAPOIGNY, M., 2017. Effects of scFOS on the composition of fecal microbiota and anxiety in patients with irritable bowel syndrome: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017. Vol. 29, n° 2, pp. e12911. DOI 10.1111/nmo.12911.

BAEK, Ji Hyeon, SHIN, Youn Ho, CHUNG, In Hyuk, KIM, Hae Jung, YOO, Eun-Gyong, YOON, Jung Won, JEE, Hye Mi, CHANG, Young Eun et HAN, Man Yong, 2014. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *The Journal of Pediatrics*. octobre 2014. Vol. 165, n° 4, pp. 849- 854.e1. DOI 10.1016/j.jpeds.2014.06.058.

BAILLON, Marie-Louise A., MARSHALL-JONES, Zoe V. et BUTTERWICK, Richard F., 2004. Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* strain DSM13241 in healthy adult dogs. *American Journal of*

- Veterinary Research*. 1 mars 2004. Vol. 65, n° 3, pp. 338-343. DOI 10.2460/ajvr.2004.65.338.
- BALLOU, S. et KEEFER, L., 2017. The impact of irritable bowel syndrome on daily functioning: Characterizing and understanding daily consequences of IBS. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017. Vol. 29, n° 4, pp. e12982. DOI 10.1111/nmo.12982.
- BATISTA, M. L., PERES, S. B., MCDONALD, M. E., ALCANTARA, P. S. M., OLIVAN, M., OTOCH, J. P., FARMER, S. R. et SEELAENDER, M., 2012. Adipose tissue inflammation and cancer cachexia: Possible role of nuclear transcription factors. *Cytokine*. 1 janvier 2012. Vol. 57, n° 1, pp. 9-16. DOI 10.1016/j.cyto.2011.10.008.
- BEGHETTI, Isadora, PANIZZA, Davide, LENZI, Jacopo, GORI, Davide, MARTINI, Silvia, CORVAGLIA, Luigi et ACETI, Arianna, 2021. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 9 janvier 2021. Vol. 13, n° 1, pp. E192. DOI 10.3390/nu13010192.
- BEGLEY, Máire, HILL, Colin et GAHAN, Cormac G. M., 2006. Bile Salt Hydrolase Activity in Probiotics. *Applied and Environmental Microbiology*. mars 2006. Vol. 72, n° 3, pp. 1729-1738. DOI 10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006.
- BENGTSSON, J., ADLERBERTH, I., ÖSTBLOM, A., SAKSENA, P., ÖRESLAND, T. et BÖRJESSON, L., 2016. Effect of probiotics (Lactobacillus plantarum 299 plus Bifidobacterium Cure21) in patients with poor ileal pouch function: a randomised controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1 septembre 2016. Vol. 51, n° 9, pp. 1087-1092. DOI 10.3109/00365521.2016.1161067.
- BENJAMIN, Jane L., HEDIN, Charlotte R. H., KOUTSOUMPAS, Andreas, NG, Siew C., MCCARTHY, Neil E., HART, Ailsa L., KAMM, Michael A., SANDERSON, Jeremy D., KNIGHT, Stella C., FORBES, Alastair, STAGG, Andrew J., WHELAN, Kevin et LINDSAY, James O., 2011. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of fructo-oligosaccharides in active Crohn's disease. *Gut*. juillet 2011. Vol. 60, n° 7, pp. 923-929. DOI 10.1136/gut.2010.232025.
- BENYACOUB, J., BOSCO, N., BLANCHARD, C., DEMONT, A., PHILIPPE, D., CASTIEL-HIGOUNENC, I. et GUÉNICHE, A., 2014. Immune modulation property of Lactobacillus paracasei NCC2461 (ST11) strain and impact on skin defences. *Beneficial Microbes*. 1 juin 2014. Vol. 5, n° 2, pp. 129-136. DOI 10.3920/BM2013.0014.
- BENYACOUB, J., CZARNECKI- MAULDEN, G. L., CAVADINI, C., SAUTHIER, T., ANDERSON, R. E., SCHIFFRIN, E. J. et VON DER WEID, T., 2003. Supplementation of food with Enterococcus faecium (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *Journal of Nutrition*. avril 2003. Vol. 133, n° 4, pp. 1158-1162. DOI 10.1093/jn/133.4.1158.
- BENYACOUB, Jalil, ROCHAT, Florence, SAUDAN, Kim-Yen, ROCHAT, Isabelle, ANTILLE, Nicolas, CHERBUT, Christine, VON DER WEID, Thierry, SCHIFFRIN, Eduardo J. et BLUM, Stephanie, 2008. Feeding a diet containing a fructooligosaccharide mix can enhance Salmonella vaccine efficacy in mice. *The Journal of Nutrition*. janvier 2008. Vol. 138, n° 1, pp. 123-129. DOI 10.1093/jn/138.1.123.
- BETTELLI, Estelle, OUKKA, Mohamed et KUCHROO, Vijay K., 2007. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nature Immunology*. avril 2007. Vol. 8, n° 4, pp. 345-350. DOI 10.1038/ni0407-345.
- BOGE, Thierry, RÉMIGY, Michel, VAUDAINE, Sarah, TANGUY, Jérôme, BOURDET-SICARD, Raphaëlle et VAN DER WERF, Sylvie, 2009. A probiotic fermented dairy drink improves antibody response to influenza vaccination in the elderly in two randomised controlled trials. *Vaccine*. 18 septembre 2009. Vol. 27, n° 41, pp. 5677-5684. DOI 10.1016/j.vaccine.2009.06.094.
- BOMHOF, Marc R., SAHA, Dolan C., REID, Danielle T., PAUL, Heather A. et REIMER, Raylene A., 2014. Combined effects of oligofructose and Bifidobacterium animalis on gut microbiota and glycemia in obese rats. *Obesity*. 2014. Vol. 22, n° 3, pp. 763-771. DOI 10.1002/oby.20632.
- BORGERAAS, H., JOHNSON, L. K., SKATTEBU, J., HERTEL, J. K. et HJELMESAETH, J., 2018. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight

or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*. février 2018. Vol. 19, n° 2, pp. 219-232. DOI 10.1111/obr.12626.

BOUHNİK, Y., ATTAR, A., JOLY, F. A., RIOTTOT, M., DYARD, F. et FLOURIÉ, B., 2004. Lactulose ingestion increases faecal bifidobacterial counts: a randomised double-blind study in healthy humans. *European Journal of Clinical Nutrition*. mars 2004. Vol. 58, n° 3, pp. 462-466. DOI 10.1038/sj.ejcn.1601829.

BOUHNİK, Yoram, RASKINE, Laurent, SIMONEAU, Guy, PAINEAU, Damien et BORNET, Francis, 2006. The capacity of short-chain fructo-oligosaccharides to stimulate faecal bifidobacteria: a dose-response relationship study in healthy humans. *Nutrition Journal*. 28 mars 2006. Vol. 5, pp. 8. DOI 10.1186/1475-2891-5-8.

BOURREILLE, Arnaud, CADIOT, Guillaume, LE DREAU, Gérard, LAHARIE, David, BEAUGERIE, Laurent, DUPAS, Jean-Louis, MARTEAU, Philippe, RAMPAL, Patrick, MOYSE, Dominique, SALEH, Ashraf, LE GUERN, Marie-Emmanuelle, GALMICHE, Jean-Paul, et FLORABEST STUDY GROUP, 2013. Saccharomyces boulardii does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*. août 2013. Vol. 11, n° 8, pp. 982-987. DOI 10.1016/j.cgh.2013.02.021.

BOUSVAROS, Athos, GUANDALINI, Stefano, BALDASSANO, Robert N, BOTELHO, Christine, EVANS, Jonathan, FERRY, George D, GOLDIN, Barry, HARTIGAN, Lori, KUGATHASAN, Subra, LEVY, Joseph, MURRAY, Karen F, OLIVA-HEMKER, Maria, ROSH, Joel R, TOLIA, Vasundhara, ZHOLUDEV, Anna, VANDERHOOF, Jon A et HIBBERD, Patricia L, 2005. A Randomized, Double-blind Trial of Lactobacillus GG Versus Placebo in Addition to Standard Maintenance Therapy for Children with Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 septembre 2005. Vol. 11, n° 9, pp. 833-839. DOI 10.1097/01.MIB.0000175905.00212.2c.

BRANDÃO, Rogelio L., CASTRO, Ieso M., BAMBIRRA, Eduardo A., AMARAL, Sheila C., FIETTO, Luciano G., TROPIA, Maria José M., NEVES, Maria José, DOS SANTOS, Raquel G., GOMES, Newton C. M. et NICOLI, Jacques R., 1998. Intracellular Signal Triggered by Cholera Toxin in Saccharomyces boulardii and Saccharomyces cerevisiae. *Applied and Environmental Microbiology*. février 1998. Vol. 64, n° 2, pp. 564-568. DOI 10.1128/AEM.64.2.564-568.1998.

BROSSEAU, Carole, SELLE, Amandine, PALMER, Debra J., PRESCOTT, Susan L., BARBAROT, Sébastien et BODINIER, Marie, 2019. Prebiotics: Mechanisms and Preventive Effects in Allergy. *Nutrients*. 8 août 2019. Vol. 11, n° 8, pp. E1841. DOI 10.3390/nu11081841.

BUDDINGTON, Karyl K., DONAHOO, Jillian B. et BUDDINGTON, Randal K., 2002. Dietary oligofructose and inulin protect mice from enteric and systemic pathogens and tumor inducers. *The Journal of Nutrition*. mars 2002. Vol. 132, n° 3, pp. 472-477. DOI 10.1093/jn/132.3.472.

CABANA, Michael D., MCKEAN, Michelle, CAUGHEY, Aaron B., FONG, Lawrence, LYNCH, Susan, WONG, Angela, LEONG, Russell, BOUSHEY, Homer A. et HILTON, Joan F., 2017. Early Probiotic Supplementation for Eczema and Asthma Prevention: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. septembre 2017. Vol. 140, n° 3, pp. e20163000. DOI 10.1542/peds.2016-3000.

CAMUESCO, Desiree, PERAN, Laura, COMALADA, Monica, NIETO, Ana, DI STASI, Luiz C., RODRIGUEZ-CABEZAS, M. Elena, CONCHA, Angel, ZARZUELO, Antonio et GALVEZ, Julio, 2005. Preventative effects of lactulose in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. mars 2005. Vol. 11, n° 3, pp. 265-271. DOI 10.1097/01.mib.0000160808.30988.d9.

CANFORA, Emanuel E., BEEK, Christina M. van der, HERMES, Gerben D. A., GOOSSENS, Gijs H., JOCKEN, Johan W. E., HOLST, Jens J., EIJK, Hans M. van, VENEMA, Koen, SMIDT, Hauke, ZOETENDAL, Erwin G., DEJONG, Cornelis H. C., LENAERTS, Kaatje et BLAAK, Ellen E., 2017. Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. *Gastroenterology*. 1 juillet 2017. Vol. 153, n° 1, pp. 87- 97.e3.

DOI 10.1053/j.gastro.2017.03.051.

CANI, P. D., POSSEMIERS, S., VAN DE WIELE, T., GUIOT, Y., EVERARD, A., ROTTIER, O., GEURTS, L., NASLAIN, D., NEYRINCK, A., LAMBERT, D. M., MUCCIOLI, G. G. et DELZENNE, N. M., 2009. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. août 2009. Vol. 58, n° 8, pp. 1091-1103. DOI 10.1136/gut.2008.165886.

CASELLAS, F., BORRUEL, N., TORREJÓN, A., VARELA, E., ANTOLIN, M., GUARNER, F. et MALAGELADA, J.-R., 2007. Oral oligofructose-enriched inulin supplementation in acute ulcerative colitis is well tolerated and associated with lowered faecal calprotectin. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007. Vol. 25, n° 9, pp. 1061-1067. DOI 10.1111/j.1365-2036.2007.03288.x.

CASTILLO, Natalia A., PERDIGÓN, Gabriela et DE MORENO DE LEBLANC, Alejandra, 2011. Oral administration of a probiotic *Lactobacillus* modulates cytokine production and TLR expression improving the immune response against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in mice. *BMC Microbiology*. 3 août 2011. Vol. 11, n° 1, pp. 177. DOI 10.1186/1471-2180-11-177.

CAYZEELE-DECHERF, Amélie, PÉLERIN, Fanny, LEUILLET, Sébastien, HOUSEZ, Béatrice, DESREUMAUX, Pierre, DOUILLARD, Benoit et CAZAUBIEL, Murielle, 2017. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 14 janvier 2017. Vol. 23, n° 2, pp. 336-344. DOI 10.3748/wjg.v23.i2.336.

CERDÓ, Tomás, GARCÍA-SANTOS, José Antonio, G. BERMÚDEZ, Mercedes et CAMPOY, Cristina, 2019. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients*. mars 2019. Vol. 11, n° 3, pp. 635. DOI 10.3390/nu11030635.

CHANG, Yung-Sen, TRIVEDI, Michelle K., JHA, Ayan, LIN, Yen-Feng, DIMAANO, Liezeel et GARCÍA-ROMERO, Maria T., 2016. Synbiotics for Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA pediatrics*. mars 2016. Vol. 170, n° 3, pp. 236-242. DOI 10.1001/jamapediatrics.2015.3943.

CHEN, Jui-Cheng, TSAI, Cheng-Chih, HSIEH, Chang-Chi, LAN, Alice, HUANG, Chun-Chih et LEU, Sew-Fen, 2018. Multispecies probiotics combination prevents ovalbumin-induced airway hyperreactivity in mice. *Allergologia Et Immunopathologia*. août 2018. Vol. 46, n° 4, pp. 354-360. DOI 10.1016/j.aller.2018.02.001.

CHEN, Qian, REN, Yiping, LU, Jihong, BARTLETT, Mark, CHEN, Lei, ZHANG, Yan, GUO, Xiaokui et LIU, Chang, 2017. A Novel Prebiotic Blend Product Prevents Irritable Bowel Syndrome in Mice by Improving Gut Microbiota and Modulating Immune Response. *Nutrients*. 9 décembre 2017. Vol. 9, n° 12, pp. E1341. DOI 10.3390/nu9121341.

CHEN, Yi-Hsing, WU, Chieh-Shan, CHAO, Ya-Husan, LIN, Chi-Chen, TSAI, Hui-Yun, LI, Yi-Rong, CHEN, Yi-Zhen, TSAI, Wan-Hua et CHEN, Yu-Kuo, 2017. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Journal of Food and Drug Analysis*. juillet 2017. Vol. 25, n° 3, pp. 559-566. DOI 10.1016/j.jfda.2016.06.003.

CHERMESH, Irit, TAMIR, Ada, RESHEF, Ron, CHOWERS, Yehuda, SUISSA, Alain, KATZ, Dalia, GELBER, Moshe, HALPERN, Zamir, BENGMARK, Stig et ELIAKIM, Rami, 2007. Failure of Synbiotic 2000 to prevent postoperative recurrence of Crohn's disease. *Digestive Diseases and Sciences*. février 2007. Vol. 52, n° 2, pp. 385-389. DOI 10.1007/s10620-006-9549-7.

CHI, Cheng, BUYS, Nicholas, LI, Cheng, SUN, Jing et YIN, Chenghong, 2019. Effects of prebiotics on sepsis, necrotizing enterocolitis, mortality, feeding intolerance, time to full enteral feeding, length of hospital stay, and stool frequency in preterm infants: a meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*. mai 2019. Vol. 73, n° 5, pp. 657-670. DOI 10.1038/s41430-018-0377-6.

CHIBBAR, Richa et DIELEMAN, Levinus A., 2019. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics.

Nutrients. 5 octobre 2019. Vol. 11, n° 10, pp. E2375. DOI 10.3390/nu11102375.

CHUNG, Jin-Young, SUNG, Eui-Jae, CHO, Chun-Gyu, SEO, Kyoung-Won, LEE, Jong-Soo, BHANG, Dong-Ha, LEE, Hee-Woo, HWANG, Cheol-Yong, LEE, Wan-Kyu, YOUN, Hwa-Young et KIM, Chul-Joong, 2009. Effect of Recombinant Lactobacillus Expressing Canine GM-CSF on Immune Function in Dogs. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2009. Vol. 19, n° 11, pp. 1401-1407. DOI 10.4014/jmb.0904.04010.

CHUNXI, Li, HAIYUE, Liu, YANXIA, Lin, JIANBING, Pan et JIN, Su, 2020. The Gut Microbiota and Respiratory Diseases: New Evidence. *Journal of Immunology Research*. 31 juillet 2020. Vol. 2020, pp. 2340670. DOI 10.1155/2020/2340670.

CICERO, Arrigo F. G., FOGACCI, Federica, BOVE, Marilisa, GIOVANNINI, Marina et BORGHI, Claudio, 2021. Impact of a short-term synbiotic supplementation on metabolic syndrome and systemic inflammation in elderly patients: a randomized placebo-controlled clinical trial. *European Journal of Nutrition*. 1 mars 2021. Vol. 60, n° 2, pp. 655-663. DOI 10.1007/s00394-020-02271-8.

COBRIN, Gena M. et ABREU, Maria T., 2005. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunological Reviews*. 2005. Vol. 206, n° 1, pp. 277-295. DOI 10.1111/j.0105-2896.2005.00293.x.

COFFEY, Michael J., GARG, Millie, HOMAIRA, Nusrat, JAFFE, Adam et OOI, Chee Y., 2021. A systematic cochrane review of probiotics for people with cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*. septembre 2021. Vol. 39, pp. 61-64. DOI 10.1016/j.prrv.2020.06.020.

COLECCHIA, A., VESTITO, A., LA ROCCA, A., PASQUI, F., NIKIFORAKI, A., FESTI, D., et SYMBIOTIC STUDY GROUP, 2006. Effect of a symbiotic preparation on the clinical manifestations of irritable bowel syndrome, constipation-variant. Results of an open, uncontrolled multicenter study. *Minerva Gastroenterologica E Dietologica*. décembre 2006. Vol. 52, n° 4, pp. 349-358.

COMPARE, Debora, ROCCO, Alba, COCCOLI, Pietro, ANGRISANI, Debora, SGAMATO, Costantino, IOVINE, Barbara, SALVATORE, Umberto et NARDONE, Gerardo, 2017. Lactobacillus casei DG and its postbiotic reduce the inflammatory mucosal response: an ex-vivo organ culture model of post-infectious irritable bowel syndrome. *BMC gastroenterology*. 14 avril 2017. Vol. 17, n° 1, pp. 53. DOI 10.1186/s12876-017-0605-x.

COSSEAU, Celine, DEVINE, Deirdre A., DULLAGHAN, Edie, GARDY, Jennifer L., CHIKATAMARLA, Avinash, GELLATLY, Shaan, YU, Lorraine L., PISTOLIC, Jelena, FALSAFI, Reza, TAGG, John et HANCOCK, Robert E. W., 2008. The commensal Streptococcus salivarius K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis. *Infection and Immunity*. septembre 2008. Vol. 76, n° 9, pp. 4163-4175. DOI 10.1128/IAI.00188-08.

COSTELOE, Kate, HARDY, Pollyanna, JUSZCZAK, Edmund, WILKS, Mark et MILLAR, Michael R, 2016. Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 13 février 2016. Vol. 387, n° 10019, pp. 649-660. DOI 10.1016/S0140-6736(15)01027-2.

CRISTOFORI, Fernanda, DARGENIO, Vanessa Nadia, DARGENIO, Costantino, MINIELLO, Vito Leonardo, BARONE, Michele et FRANCAVILLA, Ruggiero, 2021. Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Effects of Probiotics in Gut Inflammation: A Door to the Body. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12, pp. 578386. DOI 10.3389/fimmu.2021.578386.

CROSS, Martin L., MORTENSEN, Rikke R., KUDSK, Jane et GILL, Harsharnjit S., 2002. Dietary intake of Lactobacillus rhamnosus HNOO1 enhances production of both Th1 and Th2 cytokines in antigen-primed mice. *Medical Microbiology and Immunology*. mai 2002. Vol. 191, n° 1, pp. 49-53. DOI 10.1007/s00430-002-0112-7.

CUELLO-GARCIA, C., FIOCCHI, A., PAWANKAR, R., YEPES-NUÑEZ, J. J., MORGANO, G. P., ZHANG, Y., AGARWAL, A., GANDHI, S., TERRACCIANO, L., SCHÜNEMANN, H. J. et BROZEK, J. L., 2017. Prebiotics for the prevention of allergies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Clinical & Experimental Allergy. 2017. Vol. 47, n° 11, pp. 1468-1477. DOI 10.1111/cea.13042.

DALL'OGGIO, Federica, MILANI, Massimo et MICALI, Giuseppe, 2018. Effects of oral supplementation with FOS and GOS prebiotics in women with adult acne: the « S.O. Sweet » study: a proof-of-concept pilot trial. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2018. Vol. 11, pp. 445-449. DOI 10.2147/CCID.S179627.

D'ANGELO, Simona, FRACASSI PHD, Federico, BRESCIANI, Francesca, GALUPPI, Roberta, DIANA, Alessia, LINTA, Nikolina, BETTINI, Giuliano, MORINI, Maria et PIETRA, Marco, 2018. Effect of *Saccharomyces boulardii* in dogs with chronic enteropathies: double-blinded, placebo-controlled study. *Veterinary Record*. 2018. Vol. 182, n° 9, pp. 258-258. DOI 10.1136/vr.104241.

D'ARIENZO, R., STEFANILE, R., MAURANO, F., MAZZARELLA, G., RICCA, E., TRONCONE, R., AURICCHIO, S. et ROSSI, M., 2011. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy. *Scandinavian Journal of Immunology*. octobre 2011. Vol. 74, n° 4, pp. 335-341. DOI 10.1111/j.1365-3083.2011.02582.x.

DASOPOULOU, Maria, BRIANA, Despina D., BOUTSIKOU, Theodora, KARAKASIDOU, Eirini, ROMA, Eleftheria, COSTALOS, Christos et MALAMITSI-PUCHNER, Ariadne, 2015. Motilin and gastrin secretion and lipid profile in preterm neonates following prebiotics supplementation: a double-blind randomized controlled study. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. mars 2015. Vol. 39, n° 3, pp. 359-368. DOI 10.1177/0148607113510182.

DE FREITAS, Maiara Brusco, MOREIRA, Emilia Addison Machado, OLIVEIRA, Diane de Lima, TOMIO, Camila, DA ROSA, Julia Salvan, MORENO, Yara Maria Franco, BARBOSA, Eliana, LUDWIG NETO, Norberto, BUCCIGROSSI, Vittoria, GUARINO, Alfredo et FRÖDE, Tânia Silvia, 2018. Effect of synbiotic supplementation in children and adolescents with cystic fibrosis: a randomized controlled clinical trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. mai 2018. Vol. 72, n° 5, pp. 736-743. DOI 10.1038/s41430-017-0043-4.

DEHGHAN, Parvin, GARGARI, Bahram Pourghassem, JAFAR-ABADI, Mohammad Asghari et ALIASGHARZADEH, Akbar, 2014. Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: a randomized-controlled clinical trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 1 février 2014. Vol. 65, n° 1, pp. 117-123. DOI 10.3109/09637486.2013.836738.

DEHGHAN, Parvin, POURGHASSEM GARGARI, Bahram et ASGHARI JAFAR-ABADI, Mohammad, 2014. Oligofructose-enriched inulin improves some inflammatory markers and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled clinical trial. *Nutrition*. 1 avril 2014. Vol. 30, n° 4, pp. 418-423. DOI 10.1016/j.nut.2013.09.005.

DEL CAMPO, Rosa, GARRIGA, María, PÉREZ-ARAGÓN, Ana, GUALLARTE, Pilar, LAMAS, Adelaida, MÁIZ, Luis, BAYÓN, Carmen, ROY, Garbiñe, CANTÓN, Rafael, ZAMORA, Javier, BAQUERO, Fernando et SUÁREZ, Lucrecia, 2014. Improvement of digestive health and reduction in proteobacterial populations in the gut microbiota of cystic fibrosis patients using a *Lactobacillus reuteri* probiotic preparation: a double blind prospective study. *Journal of Cystic Fibrosis: Official Journal of the European Cystic Fibrosis Society*. décembre 2014. Vol. 13, n° 6, pp. 716-722. DOI 10.1016/j.jcf.2014.02.007.

DELGADO, Grethel T. Choque, THOMÉ, Rodolfo, GABRIEL, Dirce L., TAMASHIRO, Wirla M. S. C. et PASTORE, Glaucia M., 2012. Yacon (*Smallanthus sonchifolius*)-derived fructooligosaccharides improves the immune parameters in the mouse. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*. novembre 2012. Vol. 32, n° 11, pp. 884-892. DOI 10.1016/j.nutres.2012.09.012.

DEMIGNÉ, Christian, JACOBS, Heidi, MOUNDRAS, Corinne, DAVICCO, Marie-Jeanne, HORCAJADA, Marie-Noëlle, BERNALIER, Annick et COXAM, Véronique, 2008. Comparison of native or reformulated chicory fructans, or non-purified chicory, on rat cecal fermentation and mineral metabolism. *European Journal of Nutrition*. 1 octobre 2008. Vol. 47, n° 7, pp. 366-374. DOI 10.1007/s00394-008-0736-5.

DEPEINT, Flore, TZORTZIS, George, VULEVIC, Jelena, l'ANSON, Kerry et GIBSON, Glenn R., 2008.

Prebiotic evaluation of a novel galactooligosaccharide mixture produced by the enzymatic activity of *Bifidobacterium bifidum* NCIMB 41171, in healthy humans: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. mars 2008. Vol. 87, n° 3, pp. 785-791. DOI 10.1093/ajcn/87.3.785.

DERWA, Y., GRACIE, D. J., HAMLIN, P. J. et FORD, A. C., 2017. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. août 2017. Vol. 46, n° 4, pp. 389-400. DOI 10.1111/apt.14203.

DILLI, Dilek, AYDIN, Banu, FETTAH, Nurdan Dinlen, ÖZYAZICI, Elif, BEKEN, Serdar, ZENCİROĞLU, Ayşegül, OKUMUŞ, Nurullah, ÖZYURT, Banu Mutlu, İPEK, Mehmet Şah, AKDAĞ, Arzu, TURAN, Özden et BOZDAĞ, Şenol, 2015. The ProPre-Save Study: Effects of Probiotics and Prebiotics Alone or Combined on Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of Pediatrics*. 1 mars 2015. Vol. 166, n° 3, pp. 545- 551.e1. DOI 10.1016/j.jpeds.2014.12.004.

DRABIŃSKA, Natalia, JAROCKA-CYRTA, Elżbieta, MARKIEWICZ, Lidia Hanna et KRUPA-KOZAK, Urszula, 2018. The Effect of Oligofructose-Enriched Inulin on Faecal Bacterial Counts and Microbiota-Associated Characteristics in Celiac Disease Children Following a Gluten-Free Diet: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 12 février 2018. Vol. 10, n° 2, pp. E201. DOI 10.3390/nu10020201.

DRABIŃSKA, Natalia, JAROCKA-CYRTA, Elżbieta, ZŁOTKOWSKA, Dagmara, ABRAMOWICZ, Paweł et KRUPA-KOZAK, Urszula, 2019. Daily oligofructose-enriched inulin intake impacts bone turnover markers but not the cytokine profile in pediatric patients with celiac disease on a gluten-free diet: Results of a randomised, placebo-controlled pilot study. *Bone*. mai 2019. Vol. 122, pp. 184-192. DOI 10.1016/j.bone.2019.03.001.

DRABIŃSKA, Natalia, KRUPA-KOZAK, Urszula, CISKA, Ewa et JAROCKA-CYRTA, Elżbieta, 2018. Plasma profile and urine excretion of amino acids in children with celiac disease on gluten-free diet after oligofructose-enriched inulin intervention: results of a randomised placebo-controlled pilot study. *Amino Acids*. 2018. Vol. 50, n° 10, pp. 1451-1460. DOI 10.1007/s00726-018-2622-7.

DRABIŃSKA, Natalia, KRUPA-KOZAK, Urszula et JAROCKA-CYRTA, Elżbieta, 2020. Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients*. 10 juin 2020. Vol. 12, n° 6, pp. E1736. DOI 10.3390/nu12061736.

DROUAULT-HOLOWACZ, S., BIEUVELET, S., BURCKEL, A., CAZAUBIEL, M., DRAY, X. et MARTEAU, P., 2008. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1 février 2008. Vol. 32, n° 2, pp. 147-152. DOI 10.1016/j.gcb.2007.06.001.

EJTAHED, Hanieh-Sadat, ANGOORANI, Pooneh, SOROUSH, Ahmad-Reza, ATLASI, Rasha, HASANI-RANJBAR, Shirin, MORTAZAVIAN, Amir M. et LARIJANI, Bagher, 2019. Probiotics supplementation for the obesity management; A systematic review of animal studies and clinical trials. *Journal of Functional Foods*. 1 janvier 2019. Vol. 52, pp. 228-242. DOI 10.1016/j.jff.2018.10.039.

ENANI, Sumia, PRZEMSKA-KOSICKA, Agnieszka, CHILDS, Caroline E., MAIDENS, Catherine, DONG, Honglin, CONTERNO, Lorenza, TUOHY, Kieran, TODD, Susan, GOSNEY, Margot et YAQOOB, Parveen, 2018. Impact of ageing and a synbiotic on the immune response to seasonal influenza vaccination; a randomised controlled trial. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*. avril 2018. Vol. 37, n° 2, pp. 443-451. DOI 10.1016/j.clnu.2017.01.011.

EVERARD, Amandine, LAZAREVIC, Vladimir, DERRIEN, Muriel, GIRARD, Myriam, MUCCIOLI, Giulio G., NEYRINCK, Audrey M., POSSEMIERS, Sam, VAN HOLLE, Ann, FRANÇOIS, Patrice, DE VOS, Willem M., DELZENNE, Nathalie M., SCHRENZEL, Jacques et CANI, Patrice D., 2011. Responses of Gut Microbiota and Glucose and Lipid Metabolism to Prebiotics in Genetic Obese and Diet-Induced Leptin-Resistant Mice. *Diabetes*. 17 octobre 2011. Vol. 60, n° 11, pp. 2775-2786. DOI 10.2337/db11-0227.

- EVERARD, Amandine, MATAMOROS, Sébastien, GEURTS, Lucie, DELZENNE, Nathalie M. et CANI, Patrice D., 2014. Saccharomyces boulardii administration changes gut microbiota and reduces hepatic steatosis, low-grade inflammation, and fat mass in obese and type 2 diabetic db/db mice. *mBio*. 10 juin 2014. Vol. 5, n° 3, pp. e01011- 01014. DOI 10.1128/mBio.01011-14.
- FABBROCINI, G., BERTONA, M., PICAZO, Ó, PAREJA-GALEANO, H., MONFRECOLA, G. et EMANUELE, E., 2016. Supplementation with Lactobacillus rhamnosus SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Beneficial Microbes*. 30 novembre 2016. Vol. 7, n° 5, pp. 625-630. DOI 10.3920/BM2016.0089.
- FAKHOURY, Marc, NEGRULJ, Rebecca, MOORANIAN, Armin et AL-SALAMI, Hani, 2014. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *Journal of Inflammation Research*. 23 juin 2014. Vol. 7, pp. 113-120. DOI 10.2147/JIR.S65979.
- FALLAHI, Gholamhossein, MOTAMED, Farzaneh, YOUSEFI, Azizollah, SHAFIEYOUN, Arezoo, NAJAFI, Mehri, KHODADAD, Ahmad, FARHMAND, Fatemeh, AHMADVAND, Alireza et REZAEI, Nima, 2013. The effect of probiotics on fecal calprotectin in patients with cystic fibrosis. *The Turkish Journal of Pediatrics*. octobre 2013. Vol. 55, n° 5, pp. 475-478.
- FEDORAK, Richard N., FEAGAN, Brian G., HOTTE, Naomi, LEDDIN, Des, DIELEMAN, Levinus A., PETRUNIA, Denis M., ENNS, Robert, BITTON, Alain, CHIBA, Naoki, PARÉ, Pierre, ROSTOM, Alaa, MARSHALL, John, DEPEW, William, BERNSTEIN, Charles N., PANACCIONE, Remo, AUMAIS, Guy, STEINHART, A. Hillary, COCKERAM, Alan, BAILEY, Robert J., GIONCHETTI, Paolo, WONG, Cindy et MADSEN, Karen, 2015. The Probiotic VSL#3 Has Anti-inflammatory Effects and Could Reduce Endoscopic Recurrence After Surgery for Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 mai 2015. Vol. 13, n° 5, pp. 928- 935.e2. DOI 10.1016/j.cgh.2014.10.031.
- FERUŚ, Klaudia, DRABIŃSKA, Natalia, KRUPA-KOZAK, Urszula et JAROCKA-CYRTA, Elżbieta, 2018. A Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Clinical Trial to Evaluate the Effect of Supplementation with Prebiotic Synergy 1 on Iron Homeostasis in Children and Adolescents with Celiac Disease Treated with a Gluten-Free Diet. *Nutrients*. 21 novembre 2018. Vol. 10, n° 11, pp. E1818. DOI 10.3390/nu10111818.
- FONSECA, Vanessa M.B., MILANI, Thamires M.S., PRADO, Rafael, BONATO, Vania L.D., RAMOS, Simone G., MARTINS, Flaviano S., VIANNA, Elcio O. et BORGES, Marcos de C., 2017. Oral administration of Saccharomyces cerevisiae UFMG A-905 prevents allergic asthma in mice. *Respirology*. 2017. Vol. 22, n° 5, pp. 905-912. DOI 10.1111/resp.12990.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS et WORLD HEALTH ORGANIZATION (éd.), 2006. *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Rome : Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization. FAO food and nutrition paper, 85. ISBN 978-92-5-105513-7. TP248.65.F66 P76 2006
- FOOLAD, Negar, BREZINSKI, Elizabeth A., CHASE, Elizabeth P. et ARMSTRONG, April W., 2013. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA dermatology*. mars 2013. Vol. 149, n° 3, pp. 350-355. DOI 10.1001/jamadermatol.2013.1495.
- FORD, Alexander C., HARRIS, Lucinda A., LACY, Brian E., QUIGLEY, Eamonn M. M. et MOAYYEDI, Paul, 2018. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018. Vol. 48, n° 10, pp. 1044-1060. DOI 10.1111/apt.15001.
- FRANCAVILLA, Ruggiero, MINIELLO, Vito, MAGISTÀ, Anna Maria, DE CANIO, Angela, BUCCI, Nunzia, GAGLIARDI, Francesca, LIONETTI, Elena, CASTELLANETA, Stefania, POLIMENO, Lorenzo, PECCARISI, Lucia, INDRIO, Flavia et CAVALLO, Luciano, 2010. A Randomized Controlled Trial of Lactobacillus GG in Children With Functional Abdominal Pain. *Pediatrics*. 1 décembre 2010. Vol. 126, n° 6, pp. e1445-e1452. DOI 10.1542/peds.2010-0467.

- FRANCAVILLA, Ruggiero, PICCOLO, Maria, FRANCAVILLA, Antonio, POLIMENO, Lorenzo, SEMERARO, Francesco, CRISTOFORI, Fernanda, CASTELLANETA, Stefania, BARONE, Michele, INDRIO, Flavia, GOBETTI, Marco et DE ANGELIS, Maria, 2019. Clinical and Microbiological Effect of a Multispecies Probiotic Supplementation in Celiac Patients With Persistent IBS-type Symptoms. *Journal of Clinical Gastroenterology*. mars 2019. Vol. 53, n° 3, pp. e117-e125. DOI 10.1097/MCG.0000000000001023.
- FREI, Remo, AKDIS, Mübecel et O'MAHONY, Liam, 2015. Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Current Opinion in Gastroenterology*. mars 2015. Vol. 31, n° 2, pp. 153-158. DOI 10.1097/MOG.0000000000000151.
- FUJIMORI, Shunji, TATSUGUCHI, Atsushi, GUDIS, Katya, KISHIDA, Teruyuki, MITSUI, Keigo, EHARA, Akihito, KOBAYASHI, Tsuyoshi, SEKITA, Yoshihisa, SEO, Tsuguhiko et SAKAMOTO, Choitsu, 2007. High dose probiotic and prebiotic cotherapy for remission induction of active Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007. Vol. 22, n° 8, pp. 1199-1204. DOI 10.1111/j.1440-1746.2006.04535.x.
- FURRIE, E, MACFARLANE, S, KENNEDY, A, CUMMINGS, J H, WALSH, S V, O'NEIL, D A et MACFARLANE, G T, 2005. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut*. février 2005. Vol. 54, n° 2, pp. 242-249. DOI 10.1136/gut.2004.044834.
- FURUSAWA, Yukihiko, OBATA, Yuuki, FUKUDA, Shinji, ENDO, Takaho A., NAKATO, Gaku, TAKAHASHI, Daisuke, NAKANISHI, Yumiko, UETAKE, Chikako, KATO, Keiko, KATO, Tamotsu, TAKAHASHI, Masumi, FUKUDA, Noriko N., MURAKAMI, Shinnosuke, MIYAUCHI, Eiji, HINO, Shingo, ATARASHI, Koji, ONAWA, Satoshi, FUJIMURA, Yumiko, LOCKETT, Trevor, CLARKE, Julie M., TOPPING, David L., TOMITA, Masaru, HORI, Shohei, OHARA, Osamu, MORITA, Tatsuya, KOSEKI, Haruhiko, KIKUCHI, Jun, HONDA, Kenya, HASE, Koji et OHNO, Hiroshi, 2013. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. décembre 2013. Vol. 504, n° 7480, pp. 446-450. DOI 10.1038/nature12721.
- GALDEANO, C. Maldonado et PERDIGÓN, G., 2006. The Probiotic Bacterium Lactobacillus casei Induces Activation of the Gut Mucosal Immune System through Innate Immunity. *Clinical and Vaccine Immunology*. février 2006. Vol. 13, n° 2, pp. 219-226. DOI 10.1128/CVI.13.2.219-226.2006.
- GARCIA-MAZCORRO, Jose F., LANERIE, David J., DOWD, Scot E., PADDOCK, Casey G., GRÜTZNER, Niels, STEINER, Jörg M., IVANEK, Renata et SUCHODOLSKI, Jan S., 2011. Effect of a multi-species synbiotic formulation on fecal bacterial microbiota of healthy cats and dogs as evaluated by pyrosequencing. *FEMS Microbiology Ecology*. 1 décembre 2011. Vol. 78, n° 3, pp. 542-554. DOI 10.1111/j.1574-6941.2011.01185.x.
- GAWROŃSKA, A., DZIECHCIARZ, P., HORVATH, A. et SZAJEWSKA, H., 2007. A randomized double-blind placebo-controlled trial of Lactobacillus GG for abdominal pain disorders in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2007. Vol. 25, n° 2, pp. 177-184. DOI 10.1111/j.1365-2036.2006.03175.x.
- GENTA, Susana, CABRERA, Wilfredo, HABIB, Natalia, PONS, Juan, CARILLO, Iván Manrique, GRAU, Alfredo et SÁNCHEZ, Sara, 2009. Yacon syrup: Beneficial effects on obesity and insulin resistance in humans. *Clinical Nutrition*. 1 avril 2009. Vol. 28, n° 2, pp. 182-187. DOI 10.1016/j.clnu.2009.01.013.
- GIANFRANI, Carmen, AURICCHIO, Salvatore et TRONCONE, Riccardo, 2005. Adaptive and innate immune responses in celiac disease. *Immunology Letters*. 15 juillet 2005. Vol. 99, n° 2, pp. 141-145. DOI 10.1016/j.imlet.2005.02.017.
- GIBSON, G. R. et ROBERFROID, M. B., 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*. juin 1995. Vol. 125, n° 6, pp. 1401-1412. DOI 10.1093/jn/125.6.1401.
- GIBSON, Glenn R., HUTKINS, Robert, SANDERS, Mary Ellen, PRESCOTT, Susan L., REIMER, Raylene A.,

SALMINEN, Seppo J., SCOTT, Karen, STANTON, Catherine, SWANSON, Kelly S., CANI, Patrice D., VERBEKE, Kristin et REID, Gregor, 2017. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*. août 2017. Vol. 14, n° 8, pp. 491-502. DOI 10.1038/nrgastro.2017.75.

GIONCHETTI, P., RIZZELLO, F., VENTURI, A., BRIGIDI, P., MATTEUZZI, D., BAZZOCCHI, G., POGGIOLI, G., MIGLIOLI, M. et CAMPIERI, M., 2000. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. août 2000. Vol. 119, n° 2, pp. 305-309. DOI 10.1053/gast.2000.9370.

GIONCHETTI, Paolo, RIZZELLO, Fernando, HELWIG, Ulf, VENTURI, Alessandro, LAMMERS, Karen Manon, BRIGIDI, Patrizia, VITALI, Beatrice, POGGIOLI, Gilberto, MIGLIOLI, Mario et CAMPIERI, Massimo, 2003. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. mai 2003. Vol. 124, n° 5, pp. 1202-1209. DOI 10.1016/s0016-5085(03)00171-9.

GIONCHETTI, Paolo, RIZZELLO, Fernando, MORSELLI, Claudia, POGGIOLI, Gilberto, TAMBASCO, Rosi, CALABRESE, Carlo, BRIGIDI, Patrizia, VITALI, Beatrice, STRAFORINI, Giulia et CAMPIERI, Massimo, 2007. High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Diseases of the Colon and Rectum*. décembre 2007. Vol. 50, n° 12, pp. 2075-2082; discussion 2082-2084. DOI 10.1007/s10350-007-9068-4.

GOMES, Aline Corado, DE SOUSA, Rávila Graziany Machado, BOTELHO, Patrícia Borges, GOMES, Tatyane Letícia Nogueira, PRADA, Patrícia Oliveira et MOTA, João Felipe, 2017. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obesity*. 2017. Vol. 25, n° 1, pp. 30-38. DOI 10.1002/oby.21671.

GÓMEZ-LLORENTE, Carolina, MUÑOZ, Sergio et GIL, Angel, 2010. Role of Toll-like receptors in the development of immunotolerance mediated by probiotics. *Proceedings of the Nutrition Society*. août 2010. Vol. 69, n° 3, pp. 381-389. DOI 10.1017/S0029665110001527.

GOOD, Misty, SODHI, Chhinder P., OZOLEK, John A., BUCK, Rachael H., GOEHRING, Karen C., THOMAS, Debra L., VIKRAM, Amit, BIBBY, Kyle, MOROWITZ, Michael J., FIREK, Brian, LU, Peng et HACKAM, David J., 2014. Lactobacillus rhamnosus HN001 decreases the severity of necrotizing enterocolitis in neonatal mice and preterm piglets: evidence in mice for a role of TLR9. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 juin 2014. Vol. 306, n° 11, pp. G1021-1032. DOI 10.1152/ajpgi.00452.2013.

GOPHNA, Uri, SOMMERFELD, Katrin, GOPHNA, Sharon, DOOLITTLE, W. Ford et VELDHUYZEN VAN ZANTEN, Sander J. O., 2006. Differences between Tissue-Associated Intestinal Microfloras of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Microbiology*. novembre 2006. Vol. 44, n° 11, pp. 4136-4141. DOI 10.1128/JCM.01004-06.

GOSELINK, Martijn P., SCHOUTEN, W. Rudolph, VAN LIESHOUT, Leo M. C., HOP, Willem C. J., LAMAN, Jon D. et RUSELER-VAN EMBDEN, Johanneke G. H., 2004. Delay of the first onset of pouchitis by oral intake of the probiotic strain Lactobacillus rhamnosus GG. *Diseases of the Colon and Rectum*. juin 2004. Vol. 47, n° 6, pp. 876-884. DOI 10.1007/s10350-004-0525-z.

GOUVEIA, Eliana Maria Ferreira, SILVA, Iandara Schettert, VAN ONSELEM, Valter Joost, CORRÊA, Rui Alberto Caetano et SILVA, Camila Junqueira e, 2006. Use of mannanoligosaccharides as an adjuvant treatment for gastrointestinal diseases and this effects on E.coli inactivated in dogs *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2006. Vol. 21, pp. 23-26. DOI 10.1590/S0102-86502006001000006.

GROEGER, David, O'MAHONY, Liam, MURPHY, Eileen F., BOURKE, John F., DINAN, Timothy G., KIELY, Barry, SHANAHAN, Fergus et QUIGLEY, Eamonn M. M., 2013. Bifidobacterium infantis 35624

modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut Microbes*. août 2013. Vol. 4, n° 4, pp. 325-339. DOI 10.4161/gmic.25487.

GROVER, Payal, GOEL, Peeyush N. et GREENE, Mark I., 2021. Regulatory T Cells: Regulation of Identity and Function. *Frontiers in Immunology*. 5 octobre 2021. Vol. 12, pp. 750542. DOI 10.3389/fimmu.2021.750542.

GUANDALINI, Stefano, MAGAZZÙ, Giuseppe, CHIARO, Andrea, LA BALESTRA, Valeria, DI NARDO, Giovanni, GOPALAN, Sarath, SIBAL, A., ROMANO, Claudio, CANANI, Roberto Berni, LIONETTI, Paolo et SETTY, Mala, 2010. VSL#3 Improves Symptoms in Children With Irritable Bowel Syndrome: A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. juillet 2010. Vol. 51, n° 1, pp. 24-30. DOI 10.1097/MPG.0b013e3181ca4d95.

GUARINO, Michele Pier Luca, ALTOMARE, Annamaria, BARERA, Simone, LOCATO, Vittoria, COCCA, Silvia, FRANCHIN, Cinzia, ARRIGONI, Giorgio, VANNINI, Candida, GROSSI, Sarah, CAMPOMENOSI, Paola, PASQUALETTI, Valentina, BRACALE, Marcella, ALLONI, Rossana, DE GARA, Laura et CICALA, Michele, 2017. Effect of Inulin on Proteome Changes Induced by Pathogenic Lipopolysaccharide in Human Colon. *PLoS ONE*. 9 janvier 2017. Vol. 12, n° 1, pp. e0169481. DOI 10.1371/journal.pone.0169481.

GUARINO, Michele Pier Luca, ALTOMARE, Annamaria, EMERENZIANI, Sara, DI ROSA, Claudia, RIBOLSI, Mentore, BALESTRIERI, Paola, IOVINO, Paola, ROCCHI, Giulia et CICALA, Michele, 2020. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients*. 9 avril 2020. Vol. 12, n° 4, pp. E1037. DOI 10.3390/nu12041037.

GÜNEY-VARAL, İpek, KÖKSAL, Nilgün, ÖZKAN, Hilal, BAĞCI, Onur et DOĞAN, Pelin, 2017. The effect of early administration of combined multi-strain and multi-species probiotics on gastrointestinal morbidities and mortality in preterm infants: A randomized controlled trial in a tertiary care unit. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2017. Vol. 59, n° 1, pp. 13-19. DOI 10.24953/turkjped.2017.01.003.

GUO, Liwei, LIU, Jiaguo, HU, Yuanliang, WANG, Deyun, LI, Zhizhong, ZHANG, Jing, QIN, Tao, LIU, Xu, LIU, Cui, ZHAO, Xiaojuan, FAN, Yun Peng, HAN, Guocai et NGUYEN, The Luong, 2012. Astragalus polysaccharide and sulfated epimedium polysaccharide synergistically resist the immunosuppression. *Carbohydrate Polymers*. 1 octobre 2012. Vol. 90, n° 2, pp. 1055-1060. DOI 10.1016/j.carbpol.2012.06.042.

GUSLANDI, Mario, GIOLLO, Patrizia et TESTONI, Pier Alberto, 2003. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. juin 2003. Vol. 15, n° 6, pp. 697-698. DOI 10.1097/00042737-200306000-00017.

HAFER, Anne, KRÄMER, Sigrid, DUNCKER, Swantje, KRÜGER, Martin, MANNS, Michael P. et BISCHOFF, Stephan C., 2007. Effect of oral lactulose on clinical and immunohistochemical parameters in patients with inflammatory bowel disease: a pilot study. *BMC gastroenterology*. 4 septembre 2007. Vol. 7, pp. 36. DOI 10.1186/1471-230X-7-36.

HÅKANSSON, Åsa, ANDRÉN ARONSSON, Carin, BRUNDIN, Charlotte, OSCARSSON, Elin, MOLIN, Göran et AGARDH, Daniel, 2019. Effects of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus paracasei* on the Peripheral Immune Response in Children with Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 16 août 2019. Vol. 11, n° 8, pp. E1925. DOI 10.3390/nu11081925.

HALLER, D., BLUM, S., BODE, C., HAMMES, W. P. et SCHIFFRIN, E. J., 2000. Activation of human peripheral blood mononuclear cells by nonpathogenic bacteria in vitro: evidence of NK cells as primary targets. *Infection and Immunity*. février 2000. Vol. 68, n° 2, pp. 752-759. DOI 10.1128/IAI.68.2.752-759.2000.

HANAI, Hiroyuki, KANAUCHI, Osamu, MITSUYAMA, Keiichi, ANDOH, Akira, TAKEUCHI, Ken, TAKAYUKI, Iida, ARAKI, Yoshio, FUJIYAMA, Yoshihide, TOYONAGA, Atsushi, SATA, Michio, KOJIMA, Atsushi,

FUKUDA, Masanobu et BAMBA, Tadao, 2004. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *International Journal of Molecular Medicine*. mai 2004. Vol. 13, n° 5, pp. 643-647.

HARNETT, Joanna, MYERS, Stephen P. et ROLFE, Margaret, 2016. Probiotics and the Microbiome in Celiac Disease: A Randomised Controlled Trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*. 2016. Vol. 2016, pp. 9048574. DOI 10.1155/2016/9048574.

HART, A. L., LAMMERS, K., BRIGIDI, P., VITALI, B., RIZZELLO, F., GIONCHETTI, P., CAMPIERI, M., KAMM, M. A., KNIGHT, S. C. et STAGG, A. J., 2004. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut*. 1 novembre 2004. Vol. 53, n° 11, pp. 1602-1609. DOI 10.1136/gut.2003.037325.

HART, Marcia L, SUCHODOLSKI, Jan S, STEINER, Jörg M et WEBB, Craig B, 2012. Open-label trial of a multi-strain synbiotic in cats with chronic diarrhea. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 avril 2012. Vol. 14, n° 4, pp. 240-245. DOI 10.1177/1098612X11434386.

HASSANZAD, Maryam, MOSTASHARI, Keyvan Maleki, GHAFARIPOUR, Hosseinali, EMAMI, Habib, LIMOUEI, Samane Rahimi et VELAYATI, Ali Akbar, 2019. Synbiotics and Treatment of Asthma: A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Galen Medical Journal*. 28 juin 2019. Vol. 8, pp. e1350-e1350. DOI 10.31661/gmj.v8i0.1350.

HE, Fang, MORITA, Hirotsugu, OUWEHAND, Arthur C., HOSODA, Masataka, HIRAMATSU, Masaru, KURISAKI, Jun-ichi, ISOLAURI, Erika, BENNO, Yoshimi et SALMINEN, Seppo, 2002. Stimulation of the Secretion of Pro-Inflammatory Cytokines by Bifidobacterium Strains. *Microbiology and Immunology*. 2002. Vol. 46, n° 11, pp. 781-785. DOI 10.1111/j.1348-0421.2002.tb02765.x.

HELWIG, Ulf, LAMMERS, Karen M., RIZZELLO, Fernando, BRIGIDI, Patricia, ROHLER, Verena, CAMELLI, Elisabetta, GIONCHETTI, Paolo, SCHREZENMEIR, Juergen, FOELSCH, Ulrich R., SCHREIBER, Stefan et CAMPIERI, Massimo, 2006. Lactobacilli, bifidobacteria and E. coli nissle induce pro- and anti-inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells. *World Journal of Gastroenterology*. 7 octobre 2006. Vol. 12, n° 37, pp. 5978-5986. DOI 10.3748/wjg.v12.i37.5978.

HIDALGO-CANTABRANA, C., GÓMEZ, J., DELGADO, S., REQUENA-LÓPEZ, S., QUEIRO-SILVA, R., MARGOLLES, A., COTO, E., SÁNCHEZ, B. et COTO-SEGURA, P., 2019. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *The British Journal of Dermatology*. décembre 2019. Vol. 181, n° 6, pp. 1287-1295. DOI 10.1111/bjd.17931.

HIEL, Sophie, BINDELS, Laure B, PACHIKIAN, Barbara D, KALALA, Gaetan, BROERS, Valérie, ZAMARIOLA, Giorgia, CHANG, Betty P I, KAMBASHI, Bienvenu, RODRIGUEZ, Julie, CANI, Patrice D, NEYRINCK, Audrey M, THISSEN, Jean-Paul, LUMINET, Olivier, BINDELLE, Jérôme et DELZENNE, Nathalie M, 2019. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. juin 2019. Vol. 109, n° 6, pp. 1683-1695. DOI 10.1093/ajcn/nqz001.

HILDEBRANDT, Marie A., HOFFMANN, Christian, SHERRILL-MIX, Scott A., KEILBAUGH, Sue A., HAMADY, Micah, CHEN, Ying-Yu, KNIGHT, Rob, AHIMA, Rexford S., BUSHMAN, Frederic et WU, Gary D., 2009. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology*. novembre 2009. Vol. 137, n° 5, pp. 1716-1724.e1-2. DOI 10.1053/j.gastro.2009.08.042.

HOANG, Thomas K., HE, Baokun, WANG, Ting, TRAN, Dat Q., RHOADS, J. Marc et LIU, Yuying, 2018. Protective effect of Lactobacillus reuteri DSM 17938 against experimental necrotizing enterocolitis is mediated by Toll-like receptor 2. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 1 août 2018. Vol. 315, n° 2, pp. G231-G240. DOI 10.1152/ajpgi.00084.2017.

HOARAU, Cyrille, LAGARINE, Christine, MARTIN, Laurence, VELGE-ROUSSEL, Florence et LEBRANCHU, Yvon, 2006. Supernatant of Bifidobacterium breve induces dendritic cell maturation, activation, and

survival through a Toll-like receptor 2 pathway. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 mars 2006. Vol. 117, n° 3, pp. 696-702. DOI 10.1016/j.jaci.2005.10.043.

HOD, K., SPERBER, A. D., RON, Y., BOAZ, M., DICKMAN, R., BERLINER, S., HALPERN, Z., MAHARSHAK, N. et DEKEL, R., 2017. A double-blind, placebo-controlled study to assess the effect of a probiotic mixture on symptoms and inflammatory markers in women with diarrhea-predominant IBS. *Neurogastroenterology & Motility*. 2017. Vol. 29, n° 7, pp. e13037. DOI 10.1111/nmo.13037.

HOD, Keren, RINGEL-KULKA, Tamar, MARTIN, Christopher F., MAHARSHAK, Nitsan et RINGEL, Yehuda, 2016. High-sensitive C-Reactive Protein as a Marker for Inflammation in Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. mars 2016. Vol. 50, n° 3, pp. 227-232. DOI 10.1097/MCG.0000000000000327.

HOENTJEN, Frank, WELLING, Gjalte W., HARMSSEN, Hermie J. M., ZHANG, Xiaoyin, SNART, Jennifer, TANNOCK, Gerald W., LIEN, Kelvin, CHURCHILL, Thomas A., LUPICKI, Maryla et DIELEMAN, Levinus A., 2005. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflammatory Bowel Diseases*. novembre 2005. Vol. 11, n° 11, pp. 977-985. DOI 10.1097/01.mib.0000183421.02316.d5.

HOGENKAMP, Astrid, THIJSSSEN, Suzan, VAN VLIES, Naomi et GARSSSEN, Johan, 2015. Supplementing pregnant mice with a specific mixture of nondigestible oligosaccharides reduces symptoms of allergic asthma in male offspring. *The Journal of Nutrition*. mars 2015. Vol. 145, n° 3, pp. 640-646. DOI 10.3945/jn.114.197707.

HSIEH, Miao-Hsi, JAN, Ren-Long, WU, Lawrence Shih-Hsin, CHEN, Pei-Chi, KAO, Hui-Fang, KUO, Wen-Shuo et WANG, Jiu-Yao, 2018. Lactobacillus gasseri attenuates allergic airway inflammation through PPAR γ activation in dendritic cells. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. janvier 2018. Vol. 96, n° 1, pp. 39-51. DOI 10.1007/s00109-017-1598-1.

HUANG, Chian-Feng, CHIE, Wei-Chu et WANG, I.-Jen, 2018. Efficacy of Lactobacillus Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 5 novembre 2018. Vol. 10, n° 11, pp. E1678. DOI 10.3390/nu10111678.

HUME, Megan P, NICOLUCCI, Alissa C et REIMER, Raylene A, 2017. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 avril 2017. Vol. 105, n° 4, pp. 790-799. DOI 10.3945/ajcn.116.140947.

HUNTER, J. O., TUFFNELL, Q. et LEE, A. J., 1999. Controlled Trial of Oligofructose in the Management of Irritable Bowel Syndrome. *The Journal of Nutrition*. 1 juillet 1999. Vol. 129, n° 7, pp. 1451S-1453S. DOI 10.1093/jn/129.7.1451S.

ISAKOV, Vasily, PILIPENKO, Vladimir, SHAKHOVSKAYA, Alla et TUTELYAN, Viktor, 2013. Efficacy of Inulin Enriched Yogurt on Bowel Habits in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Constipation: A Pilot Study. *The FASEB Journal*. 2013. Vol. 27, n° S1, pp. lb426-lb426. DOI 10.1096/fasebj.27.1_supplement.lb426.

ISHIKAWA, Hideki, AKEDO, Ikuko, UMESAKI, Yoshinori, TANAKA, Ryuichiro, IMAOKA, Akemi et OTANI, Toru, 2003. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *Journal of the American College of Nutrition*. février 2003. Vol. 22, n° 1, pp. 56-63. DOI 10.1080/07315724.2003.10719276.

ISHIKAWA, Hideki, MATSUMOTO, Satoshi, OHASHI, Yuji, IMAOKA, Akemi, SETOYAMA, Hiromi, UMESAKI, Yoshinori, TANAKA, Ryuichiro et OTANI, Toru, 2011. Beneficial effects of probiotic bifidobacterium and galacto-oligosaccharide in patients with ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Digestion*. 2011. Vol. 84, n° 2, pp. 128-133. DOI 10.1159/000322977.

IVAKHNENKO, Olena S. et NYANKOVSKYY, Serhiy L., 2013. Effect of the specific infant formula mixture of oligosaccharides on local immunity and development of allergic and infectious disease in young

children: randomized study. *Pediatrics Polska*. 1 septembre 2013. Vol. 88, n° 5, pp. 398-404. DOI 10.1016/j.pepo.2013.07.002.

IVANOVIC, Nevena, MINIC, Rajna, DIMITRIJEVIC, Ljiljana, SKODRIC, Sanja Radojevic, ZIVKOVIC, Irena et DJORDJEVIC, Brizita, 2015. Lactobacillus rhamnosus LA68 and Lactobacillus plantarum WCFS1 differently influence metabolic and immunological parameters in high fat diet-induced hypercholesterolemia and hepatic steatosis. *Food & Function*. 2015. Vol. 6, n° 2, pp. 558-565. DOI 10.1039/C4FO00843J.

JAN, Ren-Long, YEH, Kung-Chih, HSIEH, Miao-Hsi, LIN, Yen-Lin, KAO, Hui-Fang, LI, Pi-Hsueh, CHANG, Yuh-Shin et WANG, Jiu-Yao, 2012. Lactobacillus gasseri suppresses Th17 pro-inflammatory response and attenuates allergen-induced airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. *The British Journal of Nutrition*. 14 juillet 2012. Vol. 108, n° 1, pp. 130-139. DOI 10.1017/S0007114511005265.

JANG, You Jin, KIM, Woon-Ki, HAN, Dae Hee, LEE, Kiuk et KO, Gwangpyo, 2019. Lactobacillus fermentum species ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis by regulating the immune response and altering gut microbiota. *Gut Microbes*. 2019. Vol. 10, n° 6, pp. 696-711. DOI 10.1080/19490976.2019.1589281.

JAROSZ, Łukasz S., CISZEWSKI, Artur, MAREK, Agnieszka, HEJDYSZ, Marcin, NOWACZEWSKI, Sebastian, GRĄDZKI, Zbigniew, MICHALAK, Katarzyna, KWIECIEŃ, Małgorzata et RYSIAK, Anna, 2022. The effect of the multi-strain probiotic preparation EM Bokashi® on selected parameters of the cellular immune response in pigs. *Food and Agricultural Immunology*. 31 décembre 2022. Vol. 33, n° 1, pp. 167-191. DOI 10.1080/09540105.2021.2006611.

JESPERSEN, Lillian, TARNOW, Inge, ESKESEN, Dorte, MORBERG, Cathrine Melsaether, MICHELSEN, Birgit, BÜGEL, Susanne, DRAGSTED, Lars Ove, RIJKERS, Ger T. et CALDER, Philip C., 2015. Effect of Lactobacillus paracasei subsp. paracasei, L. casei 431 on immune response to influenza vaccination and upper respiratory tract infections in healthy adult volunteers: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. juin 2015. Vol. 101, n° 6, pp. 1188-1196. DOI 10.3945/ajcn.114.103531.

JIANG, Wen, NI, Bin, LIU, Zhiyu, LIU, Xuan, XIE, Wanqin, WU, Irene X. Y. et LI, Xingli, 2020. The Role of Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis in Children: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Paediatric Drugs*. octobre 2020. Vol. 22, n° 5, pp. 535-549. DOI 10.1007/s40272-020-00410-6.

JONES, R. B., ALDERETE, T. L., MARTIN, A. A., GEARY, B. A., HWANG, D. H., PALMER, S. L. et GORAN, M. I., 2018. Probiotic supplementation increases obesity with no detectable effects on liver fat or gut microbiota in obese Hispanic adolescents: a 16-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatric Obesity*. 2018. Vol. 13, n° 11, pp. 705-714. DOI 10.1111/ijpo.12273.

JUAN, Zhang, ZHAO-LING, Shi, MING-HUA, Zeng, CHUN, Wei, HAI-XIA, Wu, MENG-YUN, Liu, JIAN-QIONG, Huang, YUE-JIE, Zheng et XIN, Sun, 2017. Oral administration of Clostridium butyricum CGMCC0313-1 reduces ovalbumin-induced allergic airway inflammation in mice. *Respirology*. 2017. Vol. 22, n° 5, pp. 898-904. DOI 10.1111/resp.12985.

JUNG, Gordon W., TSE, Jennifer E., GUIHA, Isabella et RAO, Jaggi, 2013. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. avril 2013. Vol. 17, n° 2, pp. 114-122. DOI 10.2310/7750.2012.12026.

JUNG, Saem, LEE, Young Ju, KIM, Minkyung, KIM, Minjoo, KWAK, Jung Hyun, LEE, Ji-Won, AHN, Young-Tae, SIM, Jae-Hun et LEE, Jong Ho, 2015. Supplementation with two probiotic strains, Lactobacillus curvatus HY7601 and Lactobacillus plantarum KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in

overweight subjects. *Journal of Functional Foods*. 1 décembre 2015. Vol. 19, pp. 744-752. DOI 10.1016/j.jff.2015.10.006.

KADOOKA, Y., SATO, M., IMAIZUMI, K., OGAWA, A., IKUYAMA, K., AKAI, Y., OKANO, M., KAGOSHIMA, M. et TSUCHIDA, T., 2010. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*. juin 2010. Vol. 64, n° 6, pp. 636-643. DOI 10.1038/ejcn.2010.19.

KAINULAINEN, Veera, TANG, Yurui, SPILLMANN, Thomas, KILPINEN, Susanne, REUNANEN, Justus, SARIS, Per EJ et SATOKARI, Reetta, 2015. The canine isolate *Lactobacillus acidophilus* LAB20 adheres to intestinal epithelium and attenuates LPS-induced IL-8 secretion of enterocytes in vitro. *BMC Microbiology*. 16 janvier 2015. Vol. 15, n° 1, pp. 4. DOI 10.1186/s12866-014-0337-9.

KALLIO, Sampo, KUKKONEN, Anna Kaarina, SAVILAHTI, Erkki et KUITUNEN, Mikael, 2019. Perinatal probiotic intervention prevented allergic disease in a Caesarean-delivered subgroup at 13-year follow-up. *Clinical and Experimental Allergy: Journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. avril 2019. Vol. 49, n° 4, pp. 506-515. DOI 10.1111/cea.13321.

KANAKUPT, K., VESTER BOLER, B. M., DUNSFORD, B. R. et FAHEY, G. C., 2011. Effects of short-chain fructooligosaccharides and galactooligosaccharides, individually and in combination, on nutrient digestibility, fecal fermentative metabolite concentrations, and large bowel microbial ecology of healthy adult cats. *Journal of Animal Science*. mai 2011. Vol. 89, n° 5, pp. 1376-1384. DOI 10.2527/jas.2010-3201.

KANG, Ji-Hee, YUN, Sung-Il et PARK, Han-Oh, 2010. Effects of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on body weight and adipose tissue mass in diet-induced overweight rats. *The Journal of Microbiology*. 1 octobre 2010. Vol. 48, n° 5, pp. 712-714. DOI 10.1007/s12275-010-0363-8.

KARIMI, Golgis, SABRAN, Mohd Redzwan, JAMALUDDIN, Rosita, PARVANEH, Kolsoom, MOHTARUDDIN, Norhafizah, AHMAD, Zuraini, KHAZAAI, Huzwah et KHODAVANDI, Alireza, 2015. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food & Nutrition Research* [en ligne]. 22 décembre 2015. Vol. 59. [Consulté le 27 mai 2022]. DOI 10.3402/fnr.v%v.29273. Disponible à l'adresse : <https://foodandnutritionresearch.net/index.php/fnr/article/view/763>

KATHRANI, Aarti, LARSEN, Jennifer A., KASS, Philip H. et FASCETTI, Andrea J., 2016. Effect of short-term probiotic *Enterococcus faecium* SF68 dietary supplementation in overweight and obese cats without comorbidities. *Veterinary Record Open*. 2016. Vol. 3, n° 1, pp. e000164. DOI 10.1136/vetreco-2015-000164.

KATO, K., MIZUNO, S., UMESAKI, Y., ISHII, Y., SUGITANI, M., IMAOKA, A., OTSUKA, M., HASUNUMA, O., KURIHARA, R., IWASAKI, A. et ARAKAWA, Y., 2004. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 1 novembre 2004. Vol. 20, n° 10, pp. 1133-1141. DOI 10.1111/j.1365-2036.2004.02268.x.

KAUR, Lakhbir, GORDON, Morris, BAINES, Patricia Anne, IHEOZOR-EJIOFOR, Zipporah, SINOPOULOU, Vasiliki et AKOBENG, Anthony K., 2020. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4 mars 2020. Vol. 3, pp. CD005573. DOI 10.1002/14651858.CD005573.pub3.

KAWAHARA, Tomohiro, TAKAHASHI, Tadanobu, OISHI, Kenta, TANAKA, Hiromu, MASUDA, Midori, TAKAHASHI, Shunsaku, TAKANO, Maiko, KAWAKAMI, Tatsuya, FUKUSHIMA, Keijo, KANAZAWA, Hiroaki et SUZUKI, Takashi, 2015. Consecutive oral administration of *Bifidobacterium longum* MM-2 improves the defense system against influenza virus infection by enhancing natural killer cell activity in a murine model. *Microbiology and Immunology*. janvier 2015. Vol. 59, n° 1, pp. 1-12. DOI 10.1111/1348-0421.12210.

- KAZANDJIEVA, Jana, DIMITROVA, Jenya, SANKEVA, Marina, YANKOV, Daniel, BOCHEVA, Valeria, KIRCHEVA, Kamelia, GINCHEVA, Veronika, GOSPODINOVA, Klimentina, ANDASOROVA, Reni, MILANOVA, Maya, JELEVA, Denitsa, ZLATEVA, Petya, VASILEVA, Irida, YANKOVA, Romyana, GOTSEVA, Svetlana, DAKOVA, Tsvetelina, ZOGRAFOVA, Emiliya, MARINA, Sonya, KATEVA, Marieta, BROSHTILOVA, Valentina, TODEVA, Violina, TSANKOV, Nikolay, MITOVA, Zlatka, BOYANOVA, Natalia et MILANI, Massimo, 2022. Efficacy of a retinoid complex plus anti-inflammatory component cream alone or in combination with prebiotic food supplement in adult acne: A randomized, assessor-blinded, parallel-group, multicenter trial on 184 women. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 23 mai 2022. pp. jocd.15074. DOI 10.1111/jocd.15074.
- KIM, H. J., CAMILLERI, M., MCKINZIE, S., LEMPKE, M. B., BURTON, D. D., THOMFORDE, G. M. et ZINSMEISTER, A. R., 2003. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003. Vol. 17, n° 7, pp. 895-904. DOI 10.1046/j.1365-2036.2003.01543.x.
- KIM, Ha-Jung, KIM, Hyung Young, LEE, So-Yeon, SEO, Ju-Hee, LEE, Eun et HONG, Soo-Jong, 2013. Clinical efficacy and mechanism of probiotics in allergic diseases. *Korean Journal of Pediatrics*. septembre 2013. Vol. 56, n° 9, pp. 369-376. DOI 10.3345/kjp.2013.56.9.369.
- KIM, Ha-Jung, KIM, Young-Joon, KANG, Mi-Jin, SEO, Ju-Hee, KIM, Hyung-Young, JEONG, Se Kyoo, LEE, Seung-Hun, KIM, Ji-Min et HONG, Soo-Jong, 2012. A novel mouse model of atopic dermatitis with epicutaneous allergen sensitization and the effect of *Lactobacillus rhamnosus*. *Experimental Dermatology*. 2012. Vol. 21, n° 9, pp. 672-675. DOI 10.1111/j.1600-0625.2012.01539.x.
- KIM, Hyejin, RATHER, Irfan A., KIM, Hyunwook, KIM, Sungsoo, KIM, Taeun, JANG, Jaeyoung, SEO, Jimin et PARK, Jeongheui Lim and Yong-Ha, 2015. A Double-Blind, Placebo Controlled-Trial of a Probiotic Strain *Lactobacillus sakei* Probio-65 for the Prevention of Canine Atopic Dermatitis. . 28 novembre 2015. Vol. 25, n° 11, pp. 1966-1969. DOI 10.4014/jmb.1506.06065.
- KIM, Ji Yeun, CHOI, Young Ok et JI, Geun Eog, 2008. Effect of oral probiotics (*Bifidobacterium lactis* AD011 and *Lactobacillus acidophilus* AD031) administration on ovalbumin-induced food allergy mouse model. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. août 2008. Vol. 18, n° 8, pp. 1393-1400.
- KIM, Jinjoo, CHO, Kumsun, KIM, Joo Sung, JUNG, Hyun Chae, KIM, Bumsik, PARK, Myeong Soo, JI, Geun Eog, CHO, Joo-Youn et HONG, Kyoung Sup, 2019. Probiotic treatment induced change of inflammation related metabolites in IBS-D patients/double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Food Science and Biotechnology*. 23 décembre 2019. Vol. 29, n° 6, pp. 837-844. DOI 10.1007/s10068-019-00717-2.
- KIM, Jungmin, KO, Yeonjeong, PARK, Yu-Kyung, KIM, Nack-In, HA, Woel-Kyu et CHO, Yunhi, 2010. Dietary effect of lactoferrin-enriched fermented milk on skin surface lipid and clinical improvement of acne vulgaris. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. septembre 2010. Vol. 26, n° 9, pp. 902-909. DOI 10.1016/j.nut.2010.05.011.
- KIM, Myunghoo, QIE, Yaqing, PARK, Jeongho et KIM, Chang H., 2016. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host & Microbe*. 10 août 2016. Vol. 20, n° 2, pp. 202-214. DOI 10.1016/j.chom.2016.07.001.
- KLEMENAK, Martina, DOLINŠEK, Jernej, LANGERHOLC, Tomaž, DI GIOIA, Diana et MIČETIĆ-TURK, Dušanka, 2015. Administration of *Bifidobacterium breve* Decreases the Production of TNF- α in Children with Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. novembre 2015. Vol. 60, n° 11, pp. 3386-3392. DOI 10.1007/s10620-015-3769-7.
- KOIOU, Linda, 2011. Influence of the probiotic *Enterococcus faecium* DSM 7134 as a feed additive on digestive, microbiological and immunological traits in police, working and sled dogs. [en ligne]. 2011. [Consulté le 1 avril 2022]. DOI 10.17169/refubium-15090. Disponible à l'adresse : <https://refubium.fu-berlin.de/handle/fub188/10892>
- KORTERINK, Judith J, OCKELOEN, Lize, BENNINGA, Marc A, TABBERS, Merit M, HILBINK, Mirrian et

- DECKERS-KOCKEN, Judith M, 2014. Probiotics for childhood functional gastrointestinal disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatrica*. 2014. Vol. 103, n° 4, pp. 365-372. DOI 10.1111/apa.12513.
- KOYAMA, Tara, KIRJAVAINEN, Pirkka V., FISHER, Cale, ANUKAM, Kingsley, SUMMERS, Kelly, HEKMAT, Sharareh et REID, Gregor, 2010. Development and pilot evaluation of a novel probiotic mixture for the management of seasonal allergic rhinitis. *Canadian Journal of Microbiology*. septembre 2010. Vol. 56, n° 9, pp. 730-738. DOI 10.1139/w10-061.
- KRUIS, W., FRIC, P., POKROTNIKS, J., LUKÁS, M., FIXA, B., KASCÁK, M., KAMM, M. A., WEISMUELLER, J., BEGLINGER, C., STOLTE, M., WOLFF, C. et SCHULZE, J., 2004. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. novembre 2004. Vol. 53, n° 11, pp. 1617-1623. DOI 10.1136/gut.2003.037747.
- KUKKONEN, Kaarina, SAVILAHTI, Erkki, HAAHTELA, Tari, JUNTUNEN-BACKMAN, Kaisu, KORPELA, Riitta, POUSSA, Tuija, TUURE, Tuula et KUITUNEN, Mikael, 2007. Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 janvier 2007. Vol. 119, n° 1, pp. 192-198. DOI 10.1016/j.jaci.2006.09.009.
- KWON, Ho-Keun, LEE, Choong-Gu, SO, Jae-Seon, CHAE, Chang-Suk, HWANG, Ji-Sun, SAHOO, Anupama, NAM, Jong Hee, RHEE, Joon Haeng, HWANG, Ki-Chul et IM, Sin-Hyeog, 2010. Generation of regulatory dendritic cells and CD4+Foxp3+ T cells by probiotics administration suppresses immune disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2 février 2010. Vol. 107, n° 5, pp. 2159-2164. DOI 10.1073/pnas.0904055107.
- LA FATA, Giorgio, WEBER, Peter et MOHAJERI, M. Hasan, 2018. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. mars 2018. Vol. 10, n° 1, pp. 11-21. DOI 10.1007/s12602-017-9322-6.
- LAPARRA, J. M. et SANZ, Y., 2010. Bifidobacteria inhibit the inflammatory response induced by gliadins in intestinal epithelial cells via modifications of toxic peptide generation during digestion. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1 mars 2010. Vol. 109, n° 4, pp. 801-807. DOI 10.1002/jcb.22459.
- LAPARRA, José Moisés, OLIVARES, Marta, GALLINA, Onofrio et SANZ, Yolanda, 2012. Bifidobacterium longum CECT 7347 modulates immune responses in a gliadin-induced enteropathy animal model. *PLoS One*. 2012. Vol. 7, n° 2, pp. e30744. DOI 10.1371/journal.pone.0030744.
- LAPPIN, Michael R., VEIR, Julia K., SATYARAJ, Ebenezer et CZARNECKI-MAULDEN, Gail, 2009. Pilot Study to Evaluate the Effect of Oral Supplementation of *Enterococcus Faecium* SF68 on Cats with Latent Feline Herpesvirus 1. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 1 août 2009. Vol. 11, n° 8, pp. 650-654. DOI 10.1016/j.jfms.2008.12.006.
- LE, Bao, PHAM, Thi Ngoc Anh et YANG, Seung Hwan, 2020. Prebiotic Potential and Anti-Inflammatory Activity of Soluble Polysaccharides Obtained from Soybean Residue. *Foods (Basel, Switzerland)*. 6 décembre 2020. Vol. 9, n° 12, pp. E1808. DOI 10.3390/foods9121808.
- LE, Bao et YANG, Seung Hwan, 2018. Efficacy of *Lactobacillus plantarum* in prevention of inflammatory bowel disease. *Toxicology Reports*. 2 mars 2018. Vol. 5, pp. 314-317. DOI 10.1016/j.toxrep.2018.02.007.
- LEE, Sang-Hoon, CHO, Doo-Yeoun, LEE, Seok-Hoon, HAN, Kyung-Sun, YANG, Sung-Won, KIM, Jin-Ho, LEE, Su-Hyun, KIM, Soo-Min et KIM, Kyu-Nam, 2018. A Randomized Clinical Trial of Synbiotics in Irritable Bowel Syndrome: Dose-Dependent Effects on Gastrointestinal Symptoms and Fatigue. *Korean Journal of Family Medicine*. 26 octobre 2018. Vol. 40, n° 1, pp. 2-8. DOI 10.4082/kjfm.17.0064.
- LEE, Seung-Hun, YOON, Jong-Min, KIM, Young-Hoo, JEONG, Dong-Gu, PARK, Soobong et KANG, Dae-Jung, 2016. Therapeutic effect of tyndallized *Lactobacillus rhamnosus* IDCC 3201 on atopic dermatitis

mediated by down-regulation of immunoglobulin E in NC/Nga mice. *Microbiology and Immunology*. 2016. Vol. 60, n° 7, pp. 468-476. DOI 10.1111/1348-0421.12390.

LIBER, Anna et SZAJEWSKA, Hania, 2014. Effect of oligofructose supplementation on body weight in overweight and obese children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*. décembre 2014. Vol. 112, n° 12, pp. 2068-2074. DOI 10.1017/S0007114514003110.

LIN, Ching-Yen, ALEXANDER, Celeste, STEELMAN, Andrew J., WARZECHA, Christine M., DE GODOY, Maria R. C. et SWANSON, Kelly S., 2019. Effects of a *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product on fecal characteristics, nutrient digestibility, fecal fermentative end-products, fecal microbial populations, immune function, and diet palatability in adult dogs¹. *Journal of Animal Science*. 3 avril 2019. Vol. 97, n° 4, pp. 1586-1599. DOI 10.1093/jas/skz064.

LIN, Jilei, ZHANG, Yin, HE, Chunyan et DAI, Jihong, 2018. Probiotics supplementation in children with asthma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2018. Vol. 54, n° 9, pp. 953-961. DOI 10.1111/jpc.14126.

LIN, Shyh-Hsiang, CHOU, Liang-Mao, CHIEN, Yi-Wen, CHANG, Jung-Su et LIN, Ching-I, 2016. Prebiotic Effects of Xylooligosaccharides on the Improvement of Microbiota Balance in Human Subjects. *Gastroenterology Research and Practice*. 2016. Vol. 2016, pp. 5789232. DOI 10.1155/2016/5789232.

LINDSAY, J. O., WHELAN, K., STAGG, A. J., GOBIN, P., AL-HASSI, H. O., RAYMENT, N., KAMM, M. A., KNIGHT, S. C. et FORBES, A., 2006. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. mars 2006. Vol. 55, n° 3, pp. 348-355. DOI 10.1136/gut.2005.074971.

LIONG, Min-Tze, DUNSHEA, Frank R. et SHAH, Nagendra P., 2007. Effects of a synbiotic containing *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4962 on plasma lipid profiles and morphology of erythrocytes in hypercholesterolaemic pigs on high- and low-fat diets. *The British Journal of Nutrition*. octobre 2007. Vol. 98, n° 4, pp. 736-744. DOI 10.1017/S0007114507747803.

LIU, Qing, YU, Zhiming, TIAN, Fengwei, ZHAO, Jianxin, ZHANG, Hao, ZHAI, Qixiao et CHEN, Wei, 2020. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier. *Microbial Cell Factories*. 5 février 2020. Vol. 19, n° 1, pp. 23. DOI 10.1186/s12934-020-1289-4.

LOMAX, Amy R., CHEUNG, Lydia V. Y., NOAKES, Paul S., MILES, Elizabeth A. et CALDER, Philip C., 2015. Inulin-Type β 2-1 Fructans have Some Effect on the Antibody Response to Seasonal Influenza Vaccination in Healthy Middle-Aged Humans. *Frontiers in Immunology*. 2015. Vol. 6, pp. 490. DOI 10.3389/fimmu.2015.00490.

LOVELL, Rebecca M. et FORD, Alexander C., 2012. Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 juillet 2012. Vol. 10, n° 7, pp. 712- 721.e4. DOI 10.1016/j.cgh.2012.02.029.

LUERCE, Tessalia Diniz, GOMES-SANTOS, Ana Cristina, ROCHA, Clarissa Santos, MOREIRA, Thais Garcias, CRUZ, Déborah Nogueira, LEMOS, Luísa, SOUSA, Adna Luciana, PEREIRA, Vanessa Bastos, DE AZEVEDO, Marcela, MORAES, Kátia, CARA, Denise Carmona, LEBLANC, Jean Guy, AZEVEDO, Vasco, FARIA, Ana Maria Caetano et MIYOSHI, Anderson, 2014. Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. *Gut Pathogens*. 2014. Vol. 6, pp. 33. DOI 10.1186/1757-4749-6-33.

LUESCHOW, Shiloh R., BOLY, Timothy J., FRESE, Steven A., CASABURI, Giorgio, MITCHELL, Ryan D., HENRICK, Bethany M. et MCELROY, Steven J., 2022. *Bifidobacterium longum* Subspecies *infantis* Strain EVC001 Decreases Neonatal Murine Necrotizing Enterocolitis. *Nutrients*. 24 janvier 2022. Vol. 14, n° 3, pp. 495. DOI 10.3390/nu14030495.

LUOTO, Raakel, RUUSKANEN, Olli, WARIS, Matti, KALLIOMÄKI, Marko, SALMINEN, Seppo et ISOLAURI, Erika, 2014. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants:

A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1 février 2014. Vol. 133, n° 2, pp. 405-413. DOI 10.1016/j.jaci.2013.08.020.

MA, Hak-Ling, LIANG, Spencer, LI, Jing, NAPIERATA, Lee, BROWN, Tom, BENOIT, Stephen, SENICES, Mayra, GILL, Davinder, DUNUSSI-JOANNOPOULOS, Kyriaki, COLLINS, Mary, NICKERSON-NUTTER, Cheryl, FOUSSER, Lynette A. et YOUNG, Deborah A., 2008. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*. février 2008. Vol. 118, n° 2, pp. 597-607. DOI 10.1172/JCI33263.

MA, Yan, WU, Xingzhuang, GIOVANNI, Vigna et MENG, Xianjun, 2017. Effects of soybean oligosaccharides on intestinal microbial communities and immune modulation in mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*. janvier 2017. Vol. 24, n° 1, pp. 114-121. DOI 10.1016/j.sjbs.2016.09.004.

MACH, Núria, BARANOWSKI, Eric, NOUVEL, Laurent Xavier et CITTI, Christine, 2021. The Airway Pathobiome in Complex Respiratory Diseases: A Perspective in Domestic Animals. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. Vol. 11, pp. 583600. DOI 10.3389/fcimb.2021.583600.

MAHMOODPOOR, Ata, HAMISHEHKAR, Hadi, ASGHARI, Roghaieh, ABRI, Ramin, SHADVAR, Kamran et SANAIE, Sarvin, 2019. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Nutrition in Clinical Practice*. 2019. Vol. 34, n° 1, pp. 156-162. DOI 10.1002/ncp.10191.

MAHOOTI, Mehran, ABDOLALIPOUR, Elahe, SALEHZADEH, Ali, MOHEBBI, Seyed Reza, GORJI, Ali et GHAEMI, Amir, 2019. Immunomodulatory and prophylactic effects of Bifidobacterium bifidum probiotic strain on influenza infection in mice. *World Journal of Microbiology & Biotechnology*. 3 juin 2019. Vol. 35, n° 6, pp. 91. DOI 10.1007/s11274-019-2667-0.

MALCHOW, H. A., 1997. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *Journal of Clinical Gastroenterology*. décembre 1997. Vol. 25, n° 4, pp. 653-658. DOI 10.1097/00004836-199712000-00021.

MANZONI, Paolo, MEYER, Michael, STOLFI, Ilaria, RINALDI, Matteo, CATTANI, Silvia, PUGNI, Lorenza, ROMEO, Mario Giovanni, MESSNER, Hubert, DECEMBRINO, Lidia, LAFORGIA, Nicola, VAGNARELLI, Federica, MEMO, Luigi, BORDIGNON, Linda, MAULE, Milena, GALLO, Elena, MOSTERT, Michael, QUERCIA, Michele, BOLLANI, Lina, PEDICINO, Roberto, RENZULLO, Livia, BETTA, Pasqua, FERRARI, Fabrizio, ALEXANDER, Tanith, MAGALDI, Rosario, FARINA, Daniele, MOSCA, Fabio et STRONATI, Mauro, 2014. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates: a randomized clinical trial. *Early Human Development*. 1 mars 2014. Vol. 90, pp. S60-S65. DOI 10.1016/S0378-3782(14)70020-9.

MANZOOR, Sabeena, WANI, Shoib Mohmad, AHMAD MIR, Sajad et RIZWAN, Danish, 2022. Role of probiotics and prebiotics in mitigation of different diseases. *Nutrition*. 1 avril 2022. Vol. 96, pp. 111602. DOI 10.1016/j.nut.2022.111602.

MARASCO, Giovanni, CIROTA, Giovanna Grazia, ROSSINI, Benedetta, LUNGARO, Lisa, DI BIASE, Anna Rita, COLECCHIA, Antonio, VOLTA, Umberto, DE GIORGIO, Roberto, FESTI, Davide et CAIO, Giacomo, 2020. Probiotics, Prebiotics and Other Dietary Supplements for Gut Microbiota Modulation in Celiac Disease Patients. *Nutrients*. 2 septembre 2020. Vol. 12, n° 9, pp. E2674. DOI 10.3390/nu12092674.

MARKOWIAK, Paulina et ŚLIŻEWSKA, Katarzyna, 2017. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 15 septembre 2017. Vol. 9, n° 9, pp. 1021. DOI 10.3390/nu9091021.

MARSELLA, Rosanna, 2009. Evaluation of Lactobacillus rhamnosus strain GG for the prevention of atopic dermatitis in dogs. *American Journal of Veterinary Research*. 1 juin 2009. Vol. 70, n° 6, pp. 735-740. DOI 10.2460/ajvr.70.6.735.

MARSELLA, Rosanna, SANTORO, Domenico et AHRENS, Kim, 2012. Early exposure to probiotics in a canine model of atopic dermatitis has long-term clinical and immunological effects. *Veterinary*

Immunology and Immunopathology. 15 avril 2012. Vol. 146, n° 2, pp. 185-189. DOI 10.1016/j.vetimm.2012.02.013.

MARSHALL-JONES, Zoe V., BAILLON, Marie-Louise A., CROFT, Julie M. et BUTTERWICK, Richard F., 2006. Effects of *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 as a probiotic in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research*. 1 juin 2006. Vol. 67, n° 6, pp. 1005-1012. DOI 10.2460/ajvr.67.6.1005.

MARTÍNEZ-ABAD, Beatriz, GARROTE, José A., BERNARDO, David, MONTALVILLO, Enrique, ESCUDERO-HERNÁNDEZ, Celia, VÁZQUEZ, Enrique, RUEDA, Ricardo et ARRANZ, Eduardo, 2016. Differential immunomodulatory effects of *Lactobacillus rhamnosus* DR20, *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* on monocyte-derived dendritic cells. *Journal of Functional Foods*. 1 avril 2016. Vol. 22, pp. 300-312. DOI 10.1016/j.jff.2016.01.033.

MARUYAMA, Michio, ABE, Ryoji, SHIMONO, Tomohiro, IWABUCHI, Noriyuki, ABE, Fumiaki et XIAO, Jin-Zhong, 2016. The effects of non-viable *Lactobacillus* on immune function in the elderly: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016. Vol. 67, n° 1, pp. 67-73. DOI 10.3109/09637486.2015.1126564.

MATSUOKA, Katsuyoshi, UEMURA, Yukari, KANAI, Takanori, KUNISAKI, Reiko, SUZUKI, Yasuo, YOKOYAMA, Kaoru, YOSHIMURA, Naoki et HIBI, Toshifumi, 2018. Efficacy of *Bifidobacterium breve* Fermented Milk in Maintaining Remission of Ulcerative Colitis. *Digestive Diseases and Sciences*. juillet 2018. Vol. 63, n° 7, pp. 1910-1919. DOI 10.1007/s10620-018-4946-2.

MCCOMB, Scott, THIRIOT, Aude, AKACHE, Bassel, KRISHNAN, Lakshmi et STARK, Felicity, 2019. Introduction to the Immune System. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*. 2019. Vol. 2024, pp. 1-24. DOI 10.1007/978-1-4939-9597-4_1.

MENG, Yueyue, LI, Bailiang, JIN, Da, ZHAN, Meng, LU, Jingjing et HUO, Guicheng, 2018. Immunomodulatory activity of *Lactobacillus plantarum* KLDS1.0318 in cyclophosphamide-treated mice. *Food & Nutrition Research*. 2018. Vol. 62. DOI 10.29219/fnr.v62.1296.

MICHAIL, Sonia et KENCHE, Harshavardhan, 2011. Gut Microbiota is Not Modified by Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of VSL#3 in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. mars 2011. Vol. 3, n° 1, pp. 1-7. DOI 10.1007/s12602-010-9059-y.

MIELE, Erasmo, PASCARELLA, Filomena, GIANNETTI, Eleonora, QUAGLIETTA, Lucia, BALDASSANO, Robert N. et STAIANO, Annamaria, 2009. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *The American Journal of Gastroenterology*. février 2009. Vol. 104, n° 2, pp. 437-443. DOI 10.1038/ajg.2008.118.

MIMURA, T., RIZZELLO, F., HELWIG, U., POGGIOLI, G., SCHREIBER, S., TALBOT, I. C., NICHOLLS, R. J., GIONCHETTI, P., CAMPIERI, M. et KAMM, M. A., 2004. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut*. janvier 2004. Vol. 53, n° 1, pp. 108-114. DOI 10.1136/gut.53.1.108.

MIN, Yang Won, PARK, Sang Un, JANG, Yeon Sil, KIM, Young-Ho, RHEE, Poong-Lyul, KO, Seo Hyun, JOO, Nami, KIM, Sun Im, KIM, Cheol-Hyun et CHANG, Dong Kyung, 2012. Effect of composite yogurt enriched with acacia fiber and *Bifidobacterium lactis*. *World Journal of Gastroenterology*. 7 septembre 2012. Vol. 18, n° 33, pp. 4563-4569. DOI 10.3748/wjg.v18.i33.4563.

MISCHKE, Mona, ARORA, Tulika, TIMS, Sebastian, ENGELS, Eefje, SOMMER, Nina, VAN LIMPT, Kees, BAARS, Annemarie, OOZEER, Raish, OOSTING, Annemarie, BÄCKHED, Fredrik et KNOL, Jan, 2018. Specific synbiotics in early life protect against diet-induced obesity in adult mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018. Vol. 20, n° 6, pp. 1408-1418. DOI 10.1111/dom.13240.

MOHAMADZADEH, Mansour, OLSON, Scott, KALINA, Warren V., RUTHEL, Gordon, DEMMIN, Gretchen L., WARFIELD, Kelly L., BAVARI, Sina et KLAENHAMMER, Todd R., 2005. *Lactobacilli* activate human

dendritic cells that skew T cells toward T helper 1 polarization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 22 février 2005. Vol. 102, n° 8, pp. 2880-2885. DOI 10.1073/pnas.0500098102.

MOSER, Adrian Mathias, SPINDELBOECK, Walter, HALWACHS, Bettina, STROHMAIER, Heimo, KUMP, Patrizia, GORKIEWICZ, Gregor et HÖGENAUER, Christoph, 2019. Effects of an oral synbiotic on the gastrointestinal immune system and microbiota in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *European Journal of Nutrition*. 1 octobre 2019. Vol. 58, n° 7, pp. 2767-2778. DOI 10.1007/s00394-018-1826-7.

MURPHY, Kiera, ROSS, R. Paul, RYAN, C. Anthony, DEMPSEY, Eugene M. et STANTON, Catherine, 2021. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Prevention of Necrotizing Enterocolitis. *Frontiers in Nutrition*. 2021. Vol. 8, pp. 667188. DOI 10.3389/fnut.2021.667188.

NAGPAL, Ravinder, WANG, Shaohua, AHMADI, Shokouh, HAYES, Joshua, GAGLIANO, Jason, SUBASHCHANDRABOSE, Sargurunathan, KITZMAN, Dalane W., BECTON, Thomas, READ, Russel et YADAV, Hariom, 2018. Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific Reports*. 23 août 2018. Vol. 8, n° 1, pp. 12649. DOI 10.1038/s41598-018-30114-4.

NAMASIVAYAM, Nalini, 2011. Chemoprevention in experimental animals. *Annals of the New York Academy of Sciences*. janvier 2011. Vol. 1215, pp. 60-71. DOI 10.1111/j.1749-6632.2010.05873.x.

NANDHINI, L. P., BISWAL, Niranjana, ADHISIVAM, B., MANDAL, Jharna, BHAT B, Vishnu et MATHAI, Betsy, 2016. Synbiotics for decreasing incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates - a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. mars 2016. Vol. 29, n° 5, pp. 821-825. DOI 10.3109/14767058.2015.1019854.

NEGI, Shikha, PAHARI, Susanta, BASHIR, Hilal et AGREWALA, Javed N., 2019. Gut Microbiota Regulates Mincle Mediated Activation of Lung Dendritic Cells to Protect Against Mycobacterium tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10, pp. 1142. DOI 10.3389/fimmu.2019.01142.

NG, Siew C., PLAMONDON, Sophie, KAMM, Michael A., HART, Ailsa L., AL-HASSI, Hafid Omar, GUENTHER, Thomas, STAGG, Andrew J. et KNIGHT, Stella C., 2010. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*. 1 août 2010. Vol. 16, n° 8, pp. 1286-1298. DOI 10.1002/ibd.21222.

NGUYEN, Nghia, ZHANG, Bing, HOLUBAR, Stefan D, PARDI, Darrell S et SINGH, Siddharth, 2019. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 28 mai 2019. Vol. 2019, n° 5, pp. CD001176. DOI 10.1002/14651858.CD001176.pub4.

NICOLUCCI, Alissa C., HUME, Megan P., MARTÍNEZ, Inés, MAYENGBAM, Shyamchand, WALTER, Jens et REIMER, Raylene A., 2017. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*. septembre 2017. Vol. 153, n° 3, pp. 711-722. DOI 10.1053/j.gastro.2017.05.055.

NIE, Ying, LIN, Qinlu et LUO, Feijun, 2017. Effects of Non-Starch Polysaccharides on Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. juillet 2017. Vol. 18, n° 7, pp. 1372. DOI 10.3390/ijms18071372.

NIV, E., HALAK, A., TIOMMNY, E., YANAI, H., STRUL, H., NAFTALI, T. et VAISMAN, N., 2016. Randomized clinical study: Partially hydrolyzed guar gum (PHGG) versus placebo in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Nutrition & Metabolism*. 2016. Vol. 13, pp. 10. DOI 10.1186/s12986-016-0070-5.

- OHLAND, Christina L. et MACNAUGHTON, Wallace K., 2010. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. juin 2010. Vol. 298, n° 6, pp. G807-819. DOI 10.1152/ajpgi.00243.2009.
- OHNMACHT, Caspar, PARK, Joo-Hong, CORDING, Sascha, WING, James B., ATARASHI, Koji, OBATA, Yuuki, GABORIAU-ROUTHIAU, Valérie, MARQUES, Rute, DULAUROY, Sophie, FEDOSEEVA, Maria, BUSSLINGER, Meinrad, CERF-BENSUSSAN, Nadine, BONECA, Ivo G., VOEHRINGER, David, HASE, Koji, HONDA, Kenya, SAKAGUCHI, Shimon et EBERL, Gérard, 2015. MUCOSAL IMMUNOLOGY. The microbiota regulates type 2 immunity through ROR γ ⁺ T cells. *Science (New York, N.Y.)*. 28 août 2015. Vol. 349, n° 6251, pp. 989-993. DOI 10.1126/science.aac4263.
- OHSHIMA-TERADA, Yuri, HIGUCHI, Yuki, KUMAGAI, Takehisa, HAGIHARA, Akihito et NAGATA, Masahiko, 2015. Complementary effect of oral administration of *Lactobacillus paracasei* K71 on canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*. 2015. Vol. 26, n° 5, pp. 350-e75. DOI 10.1111/vde.12224.
- OLESEN, Merete et GUDMAND-HØYER, Eivind, 2000. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 décembre 2000. Vol. 72, n° 6, pp. 1570-1575. DOI 10.1093/ajcn/72.6.1570.
- OLIVA, S., DI NARDO, G., FERRARI, F., MALLARDO, S., ROSSI, P., PATRIZI, G., CUCCHIARA, S. et STRONATI, L., 2012. Randomised clinical trial: the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012. Vol. 35, n° 3, pp. 327-334. DOI 10.1111/j.1365-2036.2011.04939.x.
- OLIVARES, Marta, CASTILLEJO, Gemma, VAREA, Vicente et SANZ, Yolanda, 2014. Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of *Bifidobacterium longum* CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease. *The British Journal of Nutrition*. 14 juillet 2014. Vol. 112, n° 1, pp. 30-40. DOI 10.1017/S0007114514000609.
- O'MAHONY, Liam, MCCARTHY, Jane, KELLY, Peter, HURLEY, George, LUO, Fangyi, CHEN, Kersang, O'SULLIVAN, Gerald C., KIELY, Barry, COLLINS, J. Kevin, SHANAHAN, Fergus et QUIGLEY, Eamonn M. M., 2005. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*. 1 mars 2005. Vol. 128, n° 3, pp. 541-551. DOI 10.1053/j.gastro.2004.11.050.
- OOI, Soo Liang, CORREA, Dianne et PAK, Sok Cheon, 2019. Probiotics, prebiotics, and low FODMAP diet for irritable bowel syndrome - What is the current evidence? *Complementary Therapies in Medicine*. avril 2019. Vol. 43, pp. 73-80. DOI 10.1016/j.ctim.2019.01.010.
- OSMAN, Nadia, ADAWI, Diya, MOLIN, Göran, AHRNE, Siv, BERGGREN, Anna et JEPSSON, Bengt, 2006. *Bifidobacterium infantis* strains with and without a combination of Oligofructose and Inulin (OFI) attenuate inflammation in DSS-induced colitis in rats. *BMC Gastroenterology*. 28 octobre 2006. Vol. 6, pp. 31. DOI 10.1186/1471-230X-6-31.
- OSTERBERG, Kristin L., BOUTAGY, Nabil E., MCMILLAN, Ryan P., STEVENS, Joseph R., FRISARD, Madlyn I., KAVANAUGH, John W., DAVY, Brenda M., DAVY, Kevin P. et HULVER, Matthew W., 2015. Probiotic supplementation attenuates increases in body mass and fat mass during high-fat diet in healthy young adults. *Obesity*. 2015. Vol. 23, n° 12, pp. 2364-2370. DOI 10.1002/oby.21230.
- OTTE, Jan-Michel et PODOLSKY, Daniel K., 2004. Functional modulation of enterocytes by gram-positive and gram-negative microorganisms. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. avril 2004. Vol. 286, n° 4, pp. G613-G626. DOI 10.1152/ajpgi.00341.2003.
- PANASEVICH, Matthew R., DARISTOTLE, Leighann, QUESNELL, Rebecca, REINHART, Gregory A. et FRANTZ, Nolan Z., 2021. Altered fecal microbiota, IgA, and fermentative end-products in adult dogs fed prebiotics and a nonviable *Lactobacillus acidophilus*. *Journal of Animal Science*. 1 décembre 2021. Vol. 99, n° 12, pp. skab347. DOI 10.1093/jas/skab347.

PAPISTA, Christina, GERAKOPOULOS, Vassilis, KOURELIS, Andreas, SOUNIDAKI, Maria, KONTANA, Anastasia, BERTHELOT, Laureline, MOURA, Ivan C., MONTEIRO, Renato C. et YIANGOU, Minas, 2012. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. avril 2012. Vol. 92, n° 4, pp. 625-635. DOI 10.1038/labinvest.2012.13.

PARK, Ji-Hee, UM, Ju-In, LEE, Beom-Jin, GOH, Juhn-Su, PARK, Seung-Yong, KIM, Wan-Sup et KIM, Pyeung-Hyeun, 2002. Encapsulated Bifidobacterium bifidum potentiates intestinal IgA production. *Cellular Immunology*. 1 septembre 2002. Vol. 219, n° 1, pp. 22-27. DOI 10.1016/S0008-8749(02)00579-8.

PARNELL, Jill A et REIMER, Raylene A, 2009. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 juin 2009. Vol. 89, n° 6, pp. 1751-1759. DOI 10.3945/ajcn.2009.27465.

PASQUALETTI, Valentina, ALTOMARE, Annamaria, GUARINO, Michele Pier Luca, LOCATO, Vittoria, COCCA, Silvia, CIMINI, Sara, PALMA, Rossella, ALLONI, Rossana, DE GARA, Laura et CICALA, Michele, 2014. Antioxidant Activity of Inulin and Its Role in the Prevention of Human Colonic Muscle Cell Impairment Induced by Lipopolysaccharide Mucosal Exposure. *PLoS ONE*. 16 mai 2014. Vol. 9, n° 5, pp. e98031. DOI 10.1371/journal.pone.0098031.

PATHMAKANTHAN, Shri, LI, Chris Kf, COWIE, Jonathan et HAWKEY, Christopher J, 2004. Lactobacillus plantarum 299: Beneficial in vitro immunomodulation in cells extracted from inflamed human colon. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004. Vol. 19, n° 2, pp. 166-173. DOI 10.1111/j.1440-1746.2004.03181.x.

PAWAR, Mahesh M., PATTANAIK, Ashok K., SINHA, Dharmendra K., GOSWAMI, Tapas K. et SHARMA, Kusumakar, 2017. Effect of dietary mannanoligosaccharide supplementation on nutrient digestibility, hindgut fermentation, immune response and antioxidant indices in dogs. *Journal of Animal Science and Technology*. 2017. Vol. 59, pp. 11. DOI 10.1186/s40781-017-0136-6.

PERINI, Mariana P., RENTAS, Mariana F., PEDREIRA, Raquel, AMARAL, Addressa R., ZAFALON, Rafael V. A., RODRIGUES, Roberta B. A., HENRÍQUEZ, Lucas B. F., ZANINI, Lucca, VENDRAMINI, Thiago H. A., BALIEIRO, Júlio C. C., PONTIERI, Cristiana F. F. et BRUNETTO, Marcio A., 2020. Duration of Prebiotic Intake Is a Key-Factor for Diet-Induced Modulation of Immunity and Fecal Fermentation Products in Dogs. *Microorganisms*. 2 décembre 2020. Vol. 8, n° 12, pp. E1916. DOI 10.3390/microorganisms8121916.

PINTO-SÁNCHEZ, María I., SMECUOL, Edgardo C., TEMPRANO, María P., SUGAI, Emilia, GONZÁLEZ, Andrea, MORENO, María L., HUANG, Xianxi, BERCIK, Premysl, CABANNE, Ana, VÁZQUEZ, Horacio, NIVELONI, Sonia, MAZURE, Roberto, MAURIÑO, Eduardo, VERDÚ, Elena F. et BAI, Julio C., 2017. Bifidobacterium infantis NLS Super Strain Reduces the Expression of α -Defensin-5, a Marker of Innate Immunity, in the Mucosa of Active Celiac Disease Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*. octobre 2017. Vol. 51, n° 9, pp. 814-817. DOI 10.1097/MCG.0000000000000687.

PRANTERA, C., SCRIBANO, M. L., FALASCO, G., ANDREOLI, A. et LUZI, C., 2002. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut*. septembre 2002. Vol. 51, n° 3, pp. 405-409. DOI 10.1136/gut.51.3.405.

RACHMILEWITZ, Daniel, KATAKURA, Kyoko, KARMELI, Fanny, HAYASHI, Tomoko, REINUS, Constantin, RUDENSKY, Bernard, AKIRA, Shizuo, TAKEDA, Kiyoshi, LEE, Jongdae, TAKABAYASHI, Kenji et RAZ, Eyal, 2004. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology*. 1 février 2004. Vol. 126, n° 2, pp. 520-528. DOI 10.1053/j.gastro.2003.11.019.

RAFTIS, Emma J., DELDAY, Margaret I., COWIE, Philip, MCCLUSKEY, Seánín M., SINGH, Mark D., ETTORRE, Anna et MULDER, Imke E., 2018. Bifidobacterium breve MRx0004 protects against airway inflammation in a severe asthma model by suppressing both neutrophil and eosinophil lung infiltration. *Scientific Reports*. 13 août 2018. Vol. 8, n° 1, pp. 12024. DOI 10.1038/s41598-018-30448-z.

RAHMAYANI, Tissan, PUTRA, Imam Budi et JUSUF, Nelva Karmilla, 2019. The Effect of Oral Probiotic on the Interleukin-10 Serum Levels of Acne Vulgaris. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 15 octobre 2019. Vol. 7, n° 19, pp. 3249-3252. DOI 10.3889/oamjms.2019.718.

RATHER, Irfan A., BAJPAI, Vivek K., KUMAR, Sanjay, LIM, Jeongheui, PAEK, Woon K. et PARK, Yong-Ha, 2016. Probiotics and Atopic Dermatitis: An Overview. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7, pp. 507. DOI 10.3389/fmicb.2016.00507.

REALE, Marcella, BOSCOLO, Paolo, BELLANTE, Veronica, TARANTELLI, Chiara, DI NICOLA, Marta, FORCELLA, Laura, LI, Qing, MORIMOTO, Kanehisa et MURARO, Raffaella, 2012. Daily intake of Lactobacillus casei Shirota increases natural killer cell activity in smokers. *The British Journal of Nutrition*. juillet 2012. Vol. 108, n° 2, pp. 308-314. DOI 10.1017/S0007114511005630.

REDDEL, Sofia, DEL CHIERICO, Federica, QUAGLIARIELLO, Andrea, GIANCRISTOFORO, Simona, VERNOCCHI, Pamela, RUSSO, Alessandra, FIOCCHI, Alessandro, ROSSI, Paolo, PUTIGNANI, Lorenza et EL HACHEM, May, 2019. Gut microbiota profile in children affected by atopic dermatitis and evaluation of intestinal persistence of a probiotic mixture. *Scientific Reports*. 21 mars 2019. Vol. 9, n° 1, pp. 4996. DOI 10.1038/s41598-019-41149-6.

REN, Chengcheng, ZHANG, Qiuxiang, DE HAAN, Bart J., ZHANG, Hao, FAAS, Marijke M. et DE VOS, Paul, 2016. Identification of TLR2/TLR6 signalling lactic acid bacteria for supporting immune regulation. *Scientific Reports*. 6 octobre 2016. Vol. 6, pp. 34561. DOI 10.1038/srep34561.

REN, Xiaomeng, GAMALLAT, Yaser, LIU, Dongjie, ZHU, Yanyan, MEYIAH, Abdo, YAN, Chunhong, SHANG, Dong et XIN, Yi, 2020. The distribution characteristics of intestinal microbiota in children with community-acquired pneumonia under five Years of age. *Microbial Pathogenesis*. 11 février 2020. Vol. 142, pp. 104062. DOI 10.1016/j.micpath.2020.104062.

RENTAS, Mariana Fragoso, PEDREIRA, Raquel Silveira, PERINI, Mariana Pamplona, RISOLIA, Larissa Wünsche, ZAFALON, Rafael Vessecchi Amorim, ALVARENGA, Isabella Corsato, VENDRAMINI, Thiago Henrique Annibale, BALIEIRO, Júlio Cesar Carvalho, PONTIERI, Cristiana Ferreira Fonseca et BRUNETTO, Marcio Antonio, 2020. Galactoligosaccharide and a prebiotic blend improve colonic health and immunity of adult dogs. *PloS One*. 2020. Vol. 15, n° 8, pp. e0238006. DOI 10.1371/journal.pone.0238006.

RESCIGNO, Maria, URBANO, Matteo, VALZASINA, Barbara, FRANCOLINI, Maura, ROTTA, Gianluca, BONASIO, Roberto, GRANUCCI, Francesca, KRAEHENBUHL, Jean-Pierre et RICCIARDI-CASTAGNOLI, Paola, 2001. Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunology*. avril 2001. Vol. 2, n° 4, pp. 361-367. DOI 10.1038/86373.

RESPONDEK, Frederique, GERARD, Philippe, BOSSIS, Mathilde, BOSCHAT, Laura, BRUNEAU, Aurélie, RABOT, Sylvie, WAGNER, Anne et MARTIN, Jean-Charles, 2013. Short-Chain Fructo-Oligosaccharides Modulate Intestinal Microbiota and Metabolic Parameters of Humanized Gnotobiotic Diet Induced Obesity Mice. *PLOS ONE*. 12 août 2013. Vol. 8, n° 8, pp. e71026. DOI 10.1371/journal.pone.0071026.

RISKIN, Arie, HOCHWALD, Ori, BADER, David, SRUGO, Isaac, NAFTALI, Gabi, KUGELMAN, Amir, COHEN, Ella, MOR, Frida, KAUFMAN, Bela et SHAOUL, Ron, 2010. The effects of lactulose supplementation to enteral feedings in premature infants: a pilot study. *The Journal of Pediatrics*. février 2010. Vol. 156, n° 2, pp. 209-214. DOI 10.1016/j.jpeds.2009.09.006.

RIZZARDINI, Giuliano, ESKESEN, Dorte, CALDER, Philip C., CAPETTI, Amedeo, JESPERSEN, Lillian et CLERICI, Mario, 2012. Evaluation of the immune benefits of two probiotic strains Bifidobacterium animalis ssp. lactis, BB-12® and Lactobacillus paracasei ssp. paracasei, L. casei 431® in an influenza

vaccination model: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The British Journal of Nutrition*. mars 2012. Vol. 107, n° 6, pp. 876-884. DOI 10.1017/S000711451100420X.

RIZZELLO, Valeria, BONACCORSI, Irene, DONGARRÀ, Maria Luisa, FINK, Lisbeth Nielsen et FERLAZZO, Guido, 2011. Role of natural killer and dendritic cell crosstalk in immunomodulation by commensal bacteria probiotics. *Journal of Biomedicine & Biotechnology*. 2011. Vol. 2011, pp. 473097. DOI 10.1155/2011/473097.

ROCHA-RAMÍREZ, L. M., PÉREZ-SOLANO, R. A., CASTAÑÓN-ALONSO, S. L., MORENO GUERRERO, S. S., RAMÍREZ PACHECO, A., GARCÍA GARIBAY, M. et ESLAVA, C., 2017. Probiotic Lactobacillus Strains Stimulate the Inflammatory Response and Activate Human Macrophages. *Journal of Immunology Research*. 5 juillet 2017. Vol. 2017, pp. e4607491. DOI 10.1155/2017/4607491.

ROESSLER (NEE KLEIN), A., FRIEDRICH, U., VOGELSANG, H., BAUER, A., KAATZ, M., HIPLER, U. C., SCHMIDT, I. et JAHREIS, G., 2008. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clinical & Experimental Allergy*. 2008. Vol. 38, n° 1, pp. 93-102. DOI 10.1111/j.1365-2222.2007.02876.x.

ROGHA, Mehran, ESFAHANI, Mozdehalsadat Zahiri et ZARGARZADEH, Amir Houshang, 2014. The efficacy of a synbiotic containing Bacillus Coagulans in treatment of irritable bowel syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench*. 2014. Vol. 7, n° 3, pp. 156-163.

ROSELLI, Marianna, FINAMORE, Alberto, BRASILI, Elisa, RAMI, Rita, NOBILI, Fabio, ORSI, Carla, ZAMBRINI, Angelo Vittorio et MENGHERI, Elena, 2018. Beneficial effects of a selected probiotic mixture administered to high fat-fed mice before and after the development of obesity. *Journal of Functional Foods*. 1 juin 2018. Vol. 45, pp. 321-329. DOI 10.1016/j.jff.2018.03.039.

ROSSI, G., JERGENS, A., CERQUETELLA, M., BERARDI, S., DI CICCO, E., BASSOTTI, G., PENGO, G. et SUCHODOLSKI, J.s., 2018. Effects of a probiotic (SLAB51™) on clinical and histologic variables and microbiota of cats with chronic constipation/megacolon: a pilot study. *Beneficial Microbes*. 29 janvier 2018. Vol. 9, n° 1, pp. 101-110. DOI 10.3920/BM2017.0023.

ROSSI, Giacomo, CERQUETELLA, Matteo, GAVAZZA, Alessandra, GALOSI, Livio, BERARDI, Sara, MANGIATERRA, Sara, MARI, Subeide, SUCHODOLSKI, Jan S., LIDBURY, Jonathan A., STEINER, Joerg M. et PENGO, Graziano, 2020. Rapid Resolution of Large Bowel Diarrhea after the Administration of a Combination of a High-Fiber Diet and a Probiotic Mixture in 30 Dogs. *Veterinary Sciences*. 10 février 2020. Vol. 7, n° 1, pp. E21. DOI 10.3390/vetsci7010021.

ROSSI, Giacomo, PENGO, Graziano, CALDIN, Marco, PALUMBO PICCIONELLO, Angela, STEINER, Jörg M., COHEN, Noah D., JERGENS, Albert E. et SUCHODOLSKI, Jan S., 2014. Comparison of microbiological, histological, and immunomodulatory parameters in response to treatment with either combination therapy with prednisone and metronidazole or probiotic VSL#3 strains in dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *PloS One*. 2014. Vol. 9, n° 4, pp. e94699. DOI 10.1371/journal.pone.0094699.

RUMI, György, TSUBOUCHI, Ryouichi, OKAYAMA, Mitsuaki, KATO, Shinichi, MÓZSIK, Gyula et TAKEUCHI, Koji, 2004. Protective effect of lactulose on dextran sulfate sodium-induced colonic inflammation in rats. *Digestive Diseases and Sciences*. septembre 2004. Vol. 49, n° 9, pp. 1466-1472. DOI 10.1023/b:ddas.0000042248.48819.ad.

RUSU, Emilia, ENACHE, Georgiana, CURSARU, Raluca, ALEXESCU, Alexandra, RADU, Raluca, ONILA, Oana, CAVALLIOTI, Teodora, RUSU, Florin, POSEA, Mihaela, JINGA, Mariana et RADULIAN, Gabriela, 2019. Prebiotics and probiotics in atopic dermatitis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. août 2019. Vol. 18, n° 2, pp. 926-931. DOI 10.3892/etm.2019.7678.

SÄEMANN, M. D., BÖHMIG, G. A., OSTERREICHER, C. H., BURTSCHER, H., PAROLINI, O., DIAKOS, C., STÖCKL, J., HÖRL, W. H. et ZLABINGER, G. J., 2000. Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on

human monocytes: potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. décembre 2000. Vol. 14, n° 15, pp. 2380-2382. DOI 10.1096/fj.00-0359fje.

SANCHEZ, Marina, DARIMONT, Christian, PANAHI, Shirin, DRAPEAU, Vicky, MARETTE, André, TAYLOR, Valerie H., DORÉ, Jean et TREMBLAY, Angelo, 2017. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients*. mars 2017. Vol. 9, n° 3, pp. 284. DOI 10.3390/nu9030284.

SANZ, Yolanda, SÁNCHEZ, Ester, MARZOTTO, Marta, CALABUIG, Miguel, TORRIANI, Sandra et DELLAGLIO, Franco, 2007. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS immunology and medical microbiology*. décembre 2007. Vol. 51, n° 3, pp. 562-568. DOI 10.1111/j.1574-695X.2007.00337.x.

SAUTER, S. N., BENYACOU, J., ALLENSPACH, K., GASCHEN, F., ONTSOUKA, E., REUTELER, G., CAVADINI, C., KNORR, R. et BLUM, J. W., 2006. Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet*. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2006. Vol. 90, n° 7-8, pp. 269-277. DOI 10.1111/j.1439-0396.2005.00595.x.

SAUTER, S.N., ALLENSPACH, K., GASCHEN, F., GRÖNE, A., ONTSOUKA, E. et BLUM, J.W., 2005. Cytokine expression in an ex vivo culture system of duodenal samples from dogs with chronic enteropathies: Modulation by probiotic bacteria. *Domestic Animal Endocrinology*. novembre 2005. Vol. 29, n° 4, pp. 605-622. DOI 10.1016/j.domaniend.2005.04.006.

SCHEPPACH, Wolfgang et WEILER, Frank, 2004. The butyrate story: old wine in new bottles? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. septembre 2004. Vol. 7, n° 5, pp. 563-567. DOI 10.1097/00075197-200409000-00009.

SCHMITZ, S., GLANEMANN, B., GARDEN, O.a., BROOKS, H., CHANG, Y.m., WERLING, D. et ALLENSPACH, K., 2015. A Prospective, Randomized, Blinded, Placebo-Controlled Pilot Study on the Effect of *Enterococcus faecium* on Clinical Activity and Intestinal Gene Expression in Canine Food-Responsive Chronic Enteropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2015. Vol. 29, n° 2, pp. 533-543. DOI 10.1111/jvim.12563.

SCHMITZ, S., HENRICH, M., NEIGER, R., WERLING, D. et ALLENSPACH, K., 2014. Stimulation of Duodenal Biopsies and Whole Blood from Dogs with Food-Responsive Chronic Enteropathy and Healthy Dogs with Toll-Like Receptor Ligands and Probiotic *Enterococcus faecium*. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2014. Vol. 80, n° 2, pp. 85-94. DOI 10.1111/sji.12186.

SCHULTZ, Michael, TIMMER, Antje, HERFARTH, Hans H., SARTOR, R. Balfour, VANDERHOOF, Jon A. et RATH, Heiko C., 2004. *Lactobacillus GG* in inducing and maintaining remission of Crohn's disease. *BMC gastroenterology*. 15 mars 2004. Vol. 4, pp. 5. DOI 10.1186/1471-230X-4-5.

SEGARRA, Sergi, MARTÍNEZ-SUBIELA, Silvia, CERDÀ-CUÉLLAR, Marta, MARTÍNEZ-PUIG, Daniel, MUÑOZ-PRIETO, Alberto, RODRÍGUEZ-FRANCO, Fernando, RODRÍGUEZ-BERTOS, Antonio, ALLENSPACH, Karin, VELASCO, Alfonso et CERÓN, José, 2016. Oral chondroitin sulfate and prebiotics for the treatment of canine Inflammatory Bowel Disease: a randomized, controlled clinical trial. *BMC Veterinary Research*. 10 mars 2016. Vol. 12, n° 1, pp. 49. DOI 10.1186/s12917-016-0676-x.

SHANG, Mei et SUN, Jun, 2017. Vitamin D/VDR, Probiotics, and Gastrointestinal Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2017. Vol. 24, n° 9, pp. 876-887. DOI 10.2174/0929867323666161202150008.

SHEN, Bo, KOCHHAR, Gursimran S, RUBIN, David T, KANE, Sunanda V, NAVANEETHAN, Udayakumar, BERNSTEIN, Charles N, CROSS, Raymond K, SUGITA, Akira, SCHAIRER, Jason, KIRAN, Ravi P, FLESHNER, Philip, MCCORMICK, James T, D'HOORE, André, SHAH, Samir A, FARRAYE, Francis A, KARIV, Revital, LIU, Xiuli, ROSH, Joel, CHANG, Shannon, SCHERL, Ellen, SCHWARTZ, David A, KOTZE, Paulo Gustavo, BRUINING, David H, PHILPOTT, Jessica, ABRAHAM, Bincy, SEGAL, Jonathan, SEDANO, Rocio, KAYAL, Maia, BENTLEY-HIBBERT, Stuart, TARABAR, Dino, EL-HACHEM, Sandra, SEHGAL, Priya, PICORARO,

- Joseph A, VERMEIRE, Séverine, SANDBORN, William J, SILVERBERG, Mark S et PARDI, Darrell S, 2022. Treatment of pouchitis, Crohn's disease, cuffitis, and other inflammatory disorders of the pouch: consensus guidelines from the International Ileal Pouch Consortium. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 1 janvier 2022. Vol. 7, n° 1, pp. 69-95. DOI 10.1016/S2468-1253(21)00214-4.
- SICHETTI, Marzia, DE MARCO, Stefania, PAGIOTTI, Rita, TRAINA, Giovanna et PIETRELLA, Donatella, 2018. Anti-inflammatory effect of multistrain probiotic formulation (*L. rhamnosus*, *B. lactis*, and *B. longum*). *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*. septembre 2018. Vol. 53, pp. 95-102. DOI 10.1016/j.nut.2018.02.005.
- SILK, D. B. A., DAVIS, A., VULEVIC, J., TZORTZIS, G. et GIBSON, G. R., 2009. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009. Vol. 29, n° 5, pp. 508-518. DOI 10.1111/j.1365-2036.2008.03911.x.
- SILVA, Diego Romário, SARDI, Janaína de Cássia Orlandi, PITANGUI, Nayla de Souza, ROQUE, Sindy Magri, SILVA, Andréa Cristina Barbosa da et ROSALEN, Pedro Luiz, 2020. Probiotics as an alternative antimicrobial therapy: Current reality and future directions. *Journal of Functional Foods*. 1 octobre 2020. Vol. 73, pp. 104080. DOI 10.1016/j.jff.2020.104080.
- SIMON, Elemer, CĂLINOIU, Lavinia Florina, MITREA, Laura et VODNAR, Dan Cristian, 2021. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Implications and Beneficial Effects against Irritable Bowel Syndrome. *Nutrients*. juin 2021. Vol. 13, n° 6, pp. 2112. DOI 10.3390/nu13062112.
- SIMPSON, K. W., RISHNIW, M., BELLOSA, M., LIOTTA, J., LUCIO, A., BAUMGART, M., CZARNECKI-MAULDEN, G., BENYACOB, J. et BOWMAN, D., 2009. Influence of *Enterococcus faecium* SF68 probiotic on giardiasis in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. juin 2009. Vol. 23, n° 3, pp. 476-481. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0283.x.
- SINGH, Dharendra Pratap, SINGH, Jagdeep, BOPARAI, Ravneet Kaur, ZHU, JianHua, MANTRI, Shrikant, KHARE, Pragyanshu, KHARDORI, Romesh, KONDEPUDI, Kanthi Kiran, CHOPRA, Kanwaljit et BISHNOI, Mahendra, 2017. Isomalto-oligosaccharides, a prebiotic, functionally augment green tea effects against high fat diet-induced metabolic alterations via preventing gut dysbacteriosis in mice. *Pharmacological Research*. septembre 2017. Vol. 123, pp. 103-113. DOI 10.1016/j.phrs.2017.06.015.
- SMECUOL, E., CONSTANTE, M., TEMPRANO, M. P., COSTA, A. F., MORENO, M. L., PINTO-SANCHEZ, M. I., VÁZQUEZ, H., STEFANOLO, J. P., GONZALEZ, A. F., D'ADAMO, C. R., NIVELONI, S. I., MAURIÑO, E., VERDU, E. F. et BAI, J. C., 2020. Effect of *Bifidobacterium infantis* NLS super strain in symptomatic coeliac disease patients on long-term gluten-free diet - an exploratory study. *Beneficial Microbes*. 12 octobre 2020. Vol. 11, n° 6, pp. 527-534. DOI 10.3920/BM2020.0016.
- SMECUOL, Edgardo, HWANG, Hui J., SUGAI, Emilia, CORSO, Laura, CHERŃAVSKY, Alejandra C., BELLAVITE, Franco P., GONZÁLEZ, Andrea, VODÁNOVICH, Florencia, MORENO, María L., VÁZQUEZ, Horacio, LOZANO, Graciela, NIVELONI, Sonia, MAZURE, Roberto, MEDDINGS, Jon, MAURIÑO, Eduardo et BAI, Julio C., 2013. Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of *Bifidobacterium infantis* naten life start strain super strain in active celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. février 2013. Vol. 47, n° 2, pp. 139-147. DOI 10.1097/MCG.0b013e31827759ac.
- ŠMID, Alenka, STRNIŠA, Luka, BAJC, Katarina, VUJIĆ-PODLIPEC, Dunja, BOGOVIČ MATIJAŠIĆ, Bojana et ROGELJ, Irena, 2016. Randomized clinical trial: The effect of fermented milk with the probiotic cultures *Lactobacillus acidophilus* La-5® and *Bifidobacterium* BB-12® and Beneo dietary fibres on health-related quality of life and the symptoms of irritable bowel syndrome in adults. *Journal of Functional Foods*. 1 juin 2016. Vol. 24, pp. 549-557. DOI 10.1016/j.jff.2016.04.031.
- SMITH, Ida M., BAKER, Adam, CHRISTENSEN, Jeffrey E., BOEKHOUT, Teun, FRØKIER, Hanne, ARNEBORG, Nils et JESPERSEN, Lene, 2016. *Kluyveromyces marxianus* and *Saccharomyces boulardii* Induce Distinct Levels of Dendritic Cell Cytokine Secretion and Significantly Different T Cell Responses

In Vitro. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, n° 11, pp. e0167410. DOI 10.1371/journal.pone.0167410.

SMITS, Hermelijn H., ENGERING, Anneke, VAN DER KLEIJ, Desiree, DE JONG, Esther C., SCHIPPER, Kim, VAN CAPEL, Toni M. M., ZAAT, Bas A. J., YAZDANBAKSHI, Maria, WIERENGA, Eddy A., VAN KOOYK, Yvette et KAPSENBERG, Martien L., 2005. Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. juin 2005. Vol. 115, n° 6, pp. 1260-1267. DOI 10.1016/j.jaci.2005.03.036.

SODHI, Chhinder P., WIPF, Peter, YAMAGUCHI, Yukihiro, FULTON, William B., KOVLER, Mark, NIÑO, Diego F., ZHOU, Qinjie, BANFIELD, Emilyn, WERTS, Adam D., LADD, Mitchell R., BUCK, Rachael H., GOEHRING, Karen C., PRINDLE, Thomas, WANG, Sanxia, JIA, Hongpeng, LU, Peng et HACKAM, David J., 2021. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatric Research*. janvier 2021. Vol. 89, n° 1, pp. 91-101. DOI 10.1038/s41390-020-0852-3.

SOOD, Ajit, MIDHA, Vandana, MAKHARIA, Govind K., AHUJA, Vineet, SINGAL, Dinesh, GOSWAMI, Pooja et TANDON, Rakesh K., 2009. The Probiotic Preparation, VSL#3 Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderately Active Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 novembre 2009. Vol. 7, n° 11, pp. 1202-1209.e1. DOI 10.1016/j.cgh.2009.07.016.

STENMAN, Lotta K., LEHTINEN, Markus J., MELAND, Nils, CHRISTENSEN, Jeffrey E., YEUNG, Nicolas, SAARINEN, Markku T., COURTNEY, Michael, BURCELIN, Rémy, LÄHDEAHO, Marja-Leena, LINROS, Jüri, APTER, Dan, SCHEININ, Mika, SMERUD, Hilde Kloster, RISSANEN, Aila et LAHTINEN, Sampo, 2016. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults—Randomized Controlled Trial. *eBioMedicine*. 1 novembre 2016. Vol. 13, pp. 190-200. DOI 10.1016/j.ebiom.2016.10.036.

STOJANOV, Spase, BERLEC, Aleš et ŠTRUKELJ, Borut, 2020. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms*. 1 novembre 2020. Vol. 8, n° 11, pp. E1715. DOI 10.3390/microorganisms8111715.

SUN, Jian, CHEN, Hong, KAN, Juan, GOU, Yarun, LIU, Jun, ZHANG, Xin, WU, Xiaonan, TANG, Sixue, SUN, Rui, QIAN, Chunlu, ZHANG, Nianfeng, NIU, Fuxiang et JIN, Changhai, 2020. Anti-inflammatory properties and gut microbiota modulation of an alkali-soluble polysaccharide from purple sweet potato in DSS-induced colitis mice. *International Journal of Biological Macromolecules*. 15 juin 2020. Vol. 153, pp. 708-722. DOI 10.1016/j.ijbiomac.2020.03.053.

SUN, Yue-Chen, WANG, Chen-Yi, WANG, Hai-Li, YUAN, Yao, LU, Jian-Hong et ZHONG, Lei, 2022. Probiotic in the prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: evidence from meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *BMC pulmonary medicine*. 28 avril 2022. Vol. 22, n° 1, pp. 168. DOI 10.1186/s12890-022-01965-5.

SZÁNTÓ, Magdolna, DÓZSA, Anikó, ANTAL, Dóra, SZABÓ, Kornélia, KEMÉNY, Lajos et BAI, Péter, 2019. Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management? *Experimental Dermatology*. novembre 2019. Vol. 28, n° 11, pp. 1210-1218. DOI 10.1111/exd.14016.

TAKAHASHI, Chika et KOZAWA, Masayuki, 2021. The effect of partially hydrolyzed guar gum on preventing influenza infection. *Clinical nutrition ESPEN*. avril 2021. Vol. 42, pp. 148-152. DOI 10.1016/j.clnesp.2020.11.030.

TAMURA, Manabu, SHIKINA, Takashi, MORIHANA, Tetsuo, HAYAMA, Masaki, KAJIMOTO, Osami, SAKAMOTO, Akane, KAJIMOTO, Yoshitaka, WATANABE, Osamu, NONAKA, Chiaki, SHIDA, Kan et NANNO, Masanobu, 2007. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2007. Vol. 143, n° 1, pp. 75-82. DOI 10.1159/000098318.

TANIDA, Mamoru, SHEN, Jiao, MAEDA, Keiko, HORII, Yuko, YAMANO, Toshihiko, FUKUSHIMA, Yoichi et

NAGAI, Katsuya, 2008. High-fat diet-induced obesity is attenuated by probiotic strain *Lactobacillus paracasei* ST11 (NCC2461) in rats. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1 septembre 2008. Vol. 2, n° 3, pp. 159-169. DOI 10.1016/j.orcp.2008.04.003.

TAN-LIM, Carol Stephanie C., ESTEBAN-IPAC, Natasha Ann R., MANTARING, Jacinto Blas V., CHAN SHIH YEN, Edwin, RECTO, Marysia Stella T., SISON, Olivia T. et ALEJANDRIA, Marissa M., 2021. Comparative effectiveness of probiotic strains for the treatment of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. janvier 2021. Vol. 32, n° 1, pp. 124-136. DOI 10.1111/pai.13305.

TAN-LIM, Carol Stephanie C., ESTEBAN-IPAC, Natasha Ann R., RECTO, Marysia Stella T., CASTOR, Mary Anne R., CASIS-HAO, Roxanne J. et NANO, Aimee Lou M., 2021. Comparative effectiveness of probiotic strains on the prevention of pediatric atopic dermatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. août 2021. Vol. 32, n° 6, pp. 1255-1270. DOI 10.1111/pai.13514.

TAPER, H. S. et ROBERFROID, M. B., 2002. Inulin/oligofructose and anticancer therapy. *British Journal of Nutrition*. mai 2002. Vol. 87, n° S2, pp. S283-S286. DOI 10.1079/BJN/2002549.

THAKUR, Bhupesh Kumar, SAHA, Piu, BANIK, George, SAHA, Dhira Rani, GROVER, Sunita, BATISH, Virender Kumar et DAS, Santasabuj, 2016. Live and heat-killed probiotic *Lactobacillus casei* Lbs2 protects from experimental colitis through Toll-like receptor 2-dependent induction of T-regulatory response. *International Immunopharmacology*. juillet 2016. Vol. 36, pp. 39-50. DOI 10.1016/j.intimp.2016.03.033.

THANG, Cin L., BAURHOO, Bushansingh, BOYE, Joyce I., SIMPSON, Benjamin K. et ZHAO, Xin, 2011. Effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG supplementation on cow's milk allergy in a mouse model. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology: Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*. 6 décembre 2011. Vol. 7, pp. 20. DOI 10.1186/1710-1492-7-20.

THEODORO, Stephanie de Souza, PUTAROV, Thaila Cristina, TIEMI, Caroline, VOLPE, Lara Mantovani, DE OLIVEIRA, Carlos Alberto Ferreira, GLÓRIA, Maria Beatriz de Abreu et CARCIOFI, Aulus Cavalieri, 2019. Effects of the solubility of yeast cell wall preparations on their potential prebiotic properties in dogs. *PLoS One*. 2019. Vol. 14, n° 11, pp. e0225659. DOI 10.1371/journal.pone.0225659.

THOMAS, S., PRZESDZING, I., METZKE, D., SCHMITZ, J., RADBRUCH, A. et BAUMGART, D. C., 2009. *Saccharomyces boulardii* inhibits lipopolysaccharide-induced activation of human dendritic cells and T cell proliferation. *Clinical and Experimental Immunology*. avril 2009. Vol. 156, n° 1, pp. 78-87. DOI 10.1111/j.1365-2249.2009.03878.x.

THOMAS, Saskia, METZKE, Diana, SCHMITZ, Jürgen, DÖRFFEL, Yvonne et BAUMGART, Daniel C., 2011. Anti-inflammatory effects of *Saccharomyces boulardii* mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. décembre 2011. Vol. 301, n° 6, pp. G1083-1092. DOI 10.1152/ajpgi.00217.2011.

THOMSON, Alan BR, GUPTA, Milli et FREEMAN, Hugh J, 2012. Use of the tumor necrosis factor-blockers for Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 21 septembre 2012. Vol. 18, n° 35, pp. 4823-4854. DOI 10.3748/wjg.v18.i35.4823.

TIEQUN, Bian, GUANQUN, Chao et SHUO, Zhang, 2015. Therapeutic Effects of *Lactobacillus* in Treating Irritable Bowel Syndrome: A Meta-analysis. *Internal Medicine*. 2015. Vol. 54, n° 3, pp. 243-249. DOI 10.2169/internalmedicine.54.2710.

TOBIAS, Joseph, OLYAEI, Amy, LARAWAY, Bryan, JORDAN, Brian K., DICKINSON, Stephanie L., GOLZARRI-ARROYO, Lilian, FIALKOWSKI, Elizabeth, OWORA, Arthur et SCOTTOLINE, Brian, 2022. *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* EVC001 Administration Is Associated with a Significant Reduction in the Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal*

of Pediatrics. mai 2022. Vol. 244, pp. 64- 71.e2. DOI 10.1016/j.jpeds.2021.12.070.

TOMASZ, Banasiewicz, ZORAN, Stojcev, JAROSŁAW, Walkowiak, RYSZARD, Marciniak, MARCIN, Grochowalski, ROBERT, Burdyński, PIOTR, Krokowicz, LUKASZ, Krokowicz, JACEK, Paszkowski, PIOTR, Gronek, PRZEMYSŁAW, Pyda et MICHAŁ, Drews, 2014. Long-term use of probiotics Lactobacillus and Bifidobacterium has a prophylactic effect on the occurrence and severity of pouchitis: a randomized prospective study. *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014, pp. 208064. DOI 10.1155/2014/208064.

TROMPETTE, Aurélien, GOLLWITZER, Eva S., PATTARONI, Céline, LOPEZ-MEJIA, Isabel C., RIVA, Erika, PERNOT, Julie, UBAGS, Niki, FAJAS, Lluís, NICOD, Laurent P. et MARSLAND, Benjamin J., 2018. Dietary Fiber Confers Protection against Flu by Shaping Ly6c⁺ Patrolling Monocyte Hematopoiesis and CD8⁺ T Cell Metabolism. *Immunity*. 15 mai 2018. Vol. 48, n° 5, pp. 992- 1005.e8. DOI 10.1016/j.immuni.2018.04.022.

TSUCHIYA, J, BARRETO, R, OKURA, R, KAWAKITA, S, FESCE, E et MAROTTA, F, 2004. Single-blind follow-up study on the effectiveness of a symbiotic preparation in irritable bowel syndrome. *Chinese Journal of Digestive Diseases*. 2004. Vol. 5, n° 4, pp. 169-174. DOI 10.1111/j.1443-9573.2004.00176.x.

TSUDA, Masato, ARAKAWA, Haruka, ISHII, Narumi, UBUKATA, Chihiro, MICHIMORI, Mana, NODA, Masanari, TAKAHASHI, Kyoko, KAMINOGAWA, Shuichi et HOSONO, Akira, 2017. Dietary Fructo-Oligosaccharides Attenuate Early Activation of CD4⁺ T Cells Which Produce both Th1 and Th2 Cytokines in the Intestinal Lymphoid Tissues of a Murine Food Allergy Model. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2017. Vol. 174, n° 3-4, pp. 121-132. DOI 10.1159/000481984.

TURSI, Antonio, BRANDIMARTE, Giovanni, PAPA, Alfredo, GIGLIO, Andrea, ELISEI, Walter, GIORGETTI, Gian Marco, FORTI, Giacomo, MORINI, Sergio, HASSAN, Cesare, PISTOIA, Maria Antonietta, MODEO, Maria Ester, RODINO', Stefano, D'AMICO, Teresa, SEBKOVA, Ladislava, SACCA', Natale, DI GIULIO, Emilio, LUZZA, Francesco, IMENEO, Maria, LARUSSA, Tiziana, DI ROSA, Salvatore, ANNESE, Vito, DANESE, Silvio et GASBARRINI, Antonio, 2010. Treatment of relapsing mild-to-moderate ulcerative colitis with the probiotic VSL#3 as adjunctive to a standard pharmaceutical treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Gastroenterology*. octobre 2010. Vol. 105, n° 10, pp. 2218-2227. DOI 10.1038/ajg.2010.218.

TZOUNIS, Xenofon, RODRIGUEZ-MATEOS, Ana, VULEVIC, Jelena, GIBSON, Glenn R., KWIK-URIBE, Catherine et SPENCER, Jeremy P. E., 2011. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. janvier 2011. Vol. 93, n° 1, pp. 62-72. DOI 10.3945/ajcn.110.000075.

ULISSE, S., GIONCHETTI, P., D'ALÒ, S., RUSSO, F. P., PESCE, I., RICCI, G., RIZZELLO, F., HELWIG, U., CIFONE, M. G., CAMPIERI, M. et DE SIMONE, C., 2001. Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *The American Journal of Gastroenterology*. septembre 2001. Vol. 96, n° 9, pp. 2691-2699. DOI 10.1111/j.1572-0241.2001.04139.x.

UUSITALO, Ulla, ANDREN ARONSSON, Carin, LIU, Xiang, KURPPA, Kalle, YANG, Jimin, LIU, Edwin, SKIDMORE, Jennifer, WINKLER, Christiane, REWERS, Marian J., HAGOPIAN, William A., SHE, Jin-Xiong, TOPPARI, Jorma, ZIEGLER, Anette-G., AKOLKAR, Beena, NORRIS, Jill M., VIRTANEN, Suvi M., KRISCHER, Jeffrey P., AGARDH, Daniel, et TEDDY STUDY GROUP, 2019. Early Probiotic Supplementation and the Risk of Celiac Disease in Children at Genetic Risk. *Nutrients*. 2 août 2019. Vol. 11, n° 8, pp. E1790. DOI 10.3390/nu11081790.

VAN BIERVLIET, Stephanie, HAUSER, Bruno, VERHULST, Stijn, STEPMAN, Hedwig, DELANGHE, Joris, WARZEE, Jean-Pol, POT, Bruno, VANDEWIELE, Tom et WILSCHANSKI, Michael, 2018. Probiotics in cystic fibrosis patients: A double blind crossover placebo controlled study: Pilot study from the ESPGHAN Working Group on Pancreas/CF. *Clinical Nutrition ESPEN*. 1 octobre 2018. Vol. 27, pp. 59-65. DOI 10.1016/j.clnesp.2018.06.008.

- VAN DER AA, L. B., VAN AALDEREN, W. M. C., HEYMANS, H. S. A., HENK SILLEVIS SMITT, J., NAUTA, A. J., KNIPPELS, L. M. J., BEN AMOR, K., SPRIKKELMAN, A. B. et GROUP, the Synbad Study, 2011. Synbiotics prevent asthma-like symptoms in infants with atopic dermatitis. *Allergy*. 2011. Vol. 66, n° 2, pp. 170-177. DOI 10.1111/j.1398-9995.2010.02416.x.
- VAN DER BEEK, Christina M., DEJONG, Cornelis H. C., TROOST, Freddy J., MASCLÉE, Ad A. M. et LENAERTS, Kaatje, 2017. Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing. *Nutrition Reviews*. 1 avril 2017. Vol. 75, n° 4, pp. 286-305. DOI 10.1093/nutrit/nuw067.
- VAN PUYENBROECK, Karolien, HENS, Niel, COENEN, Samuel, MICHIELS, Barbara, BEUNCKENS, Caroline, MOLENBERGHS, Geert, VAN ROYEN, Paul et VERHOEVEN, Veronique, 2012. Efficacy of daily intake of Lactobacillus casei Shirota on respiratory symptoms and influenza vaccination immune response: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in healthy elderly nursing home residents. *The American Journal of Clinical Nutrition*. mai 2012. Vol. 95, n° 5, pp. 1165-1171. DOI 10.3945/ajcn.111.026831.
- VAN DORST, Josie M., TAM, Rachel Y. et OOI, Chee Y., 2022. What Do We Know about the Microbiome in Cystic Fibrosis? Is There a Role for Probiotics and Prebiotics? *Nutrients*. 22 janvier 2022. Vol. 14, n° 3, pp. 480. DOI 10.3390/nu14030480.
- VAREILLE-DELARBRE, Marjolaine, MIQUEL, Sylvie, GARCIN, Sophie, BERTRAN, Thomas, BALESTRINO, Damien, EVRARD, Bertrand et FORESTIER, Christiane, 2019. Immunomodulatory Effects of Lactobacillus plantarum on Inflammatory Response Induced by Klebsiella pneumoniae. *Infection and Immunity*. novembre 2019. Vol. 87, n° 11, pp. e00570-19. DOI 10.1128/IAI.00570-19.
- VEIR, Julia K., KNORR, Ruth, CAVADINI, Christoph, SHERRILL, Scott J., BENYACOU, Jalil, SATYARAJ, Ebenezer et LAPPIN, Michael R., 2007. Effect of supplementation with Enterococcus faecium (SF68) on immune functions in cats. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*. 2007. Vol. 8, n° 4, pp. 229-238.
- VERGHESE, M., RAO, D. R., CHAWAN, C. B., WILLIAMS, L. L. et SHACKELFORD, L., 2002. Dietary Inulin Suppresses Azoxymethane-Induced Aberrant Crypt Foci and Colon Tumors at the Promotion Stage in Young Fisher 344 Rats. *The Journal of Nutrition*. 1 septembre 2002. Vol. 132, n° 9, pp. 2809-2813. DOI 10.1093/jn/132.9.2809.
- VERGIN, F., 1954. [Antibiotics and probiotics]. *Hippocrates*. 28 février 1954. Vol. 25, n° 4, pp. 116-119.
- VIDELA, S., VILASECA, J., ANTOLÍN, M., GARCÍA-LAFUENTE, A., GUARNER, F., CRESPO, E., CASALOTS, J., SALAS, A. et MALAGELADA, J. R., 2001. Dietary inulin improves distal colitis induced by dextran sodium sulfate in the rat. *The American Journal of Gastroenterology*. mai 2001. Vol. 96, n° 5, pp. 1486-1493. DOI 10.1111/j.1572-0241.2001.03802.x.
- VIEIRA, Angélica T., ROCHA, Victor M., TAVARES, Luciana, GARCIA, Cristiana C., TEIXEIRA, Mauro M., OLIVEIRA, Sérgio C., CASSALI, Geovanni D., GAMBA, Conrado, MARTINS, Flaviano S. et NICOLI, Jacques R., 2016. Control of Klebsiella pneumoniae pulmonary infection and immunomodulation by oral treatment with the commensal probiotic Bifidobacterium longum 5(1A). *Microbes and Infection*. mars 2016. Vol. 18, n° 3, pp. 180-189. DOI 10.1016/j.micinf.2015.10.008.
- VIENTÓS-PLOTTS, Aida I., ERICSSON, Aaron C., RINDT, Hansjorg et REINERO, Carol R., 2017. Oral Probiotics Alter Healthy Feline Respiratory Microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2017. Vol. 8, pp. 1287. DOI 10.3389/fmicb.2017.01287.
- VIJAYASHANKAR, Metikurke et RAGHUNATH, Nithya, 2012. Pustular psoriasis responding to Probiotics – a new insight. *Our Dermatology Online*. 1 octobre 2012. Vol. 3, n° 4, pp. 326-329. DOI 10.7241/ourd.20124.71.
- VOS, A. P., VAN ESCH, B. C., STAHL, B., M'RABET, L., FOLKERTS, G., NIJKAMP, F. P. et GARSSSEN, J., 2007.

Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *International Immunopharmacology*. 5 décembre 2007. Vol. 7, n° 12, pp. 1582-1587. DOI 10.1016/j.intimp.2007.07.024.

VULEVIC, Jelena, DRAKOULARAKOU, Alexandra, YAQOOB, Parveen, TZORTZIS, George et GIBSON, Glenn R., 2008. Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel transgalactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*. novembre 2008. Vol. 88, n° 5, pp. 1438-1446. DOI 10.3945/ajcn.2008.26242.

VULEVIC, Jelena, JURIC, Aleksandra, WALTON, Gemma E., CLAUS, Sandrine P., TZORTZIS, George, TOWARD, Ruth E. et GIBSON, Glenn R., 2015. Influence of galacto-oligosaccharide mixture (B-GOS) on gut microbiota, immune parameters and metabonomics in elderly persons. *The British Journal of Nutrition*. 28 août 2015. Vol. 114, n° 4, pp. 586-595. DOI 10.1017/S0007114515001889.

WAKI, N., YAJIMA, N., SUGANUMA, H., BUDDLE, B. M., LUO, D., HEISER, A. et ZHENG, T., 2014. Oral administration of *Lactobacillus brevis* KB290 to mice alleviates clinical symptoms following influenza virus infection. *Letters in Applied Microbiology*. janvier 2014. Vol. 58, n° 1, pp. 87-93. DOI 10.1111/lam.12160.

WALKER, W. Allan, 2008. Mechanisms of action of probiotics. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1 février 2008. Vol. 46 Suppl 2, pp. S87-91; discussion S144-151. DOI 10.1086/523335.

WANG, Fangyan, PAN, Binhui, XU, Sheng, XU, Zhihua, ZHANG, Tiaotiao, ZHANG, Qihao, BAO, Yifan, WANG, Yingwei, ZHANG, Jiamin, XU, Changlong et XUE, Xiangyang, 2021. A meta-analysis reveals the effectiveness of probiotics and prebiotics against respiratory viral infection. *Bioscience Reports*. 26 mars 2021. Vol. 41, n° 3, pp. BSR20203638. DOI 10.1042/BSR20203638.

WANG, Xinzhou, ZHANG, Peng et ZHANG, Xin, 2021. Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. *Molecules*. 8 octobre 2021. Vol. 26, n° 19, pp. 6076. DOI 10.3390/molecules26196076.

WANG, Yuanyuan, GUO, Yilin, CHEN, Hui, WEI, Hua et WAN, Cuixiang, 2018. Potential of *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 and *Bifidobacterium bifidum* WBIN03 in relieving colitis by gut microbiota, immune, and anti-oxidative stress. *Canadian Journal of Microbiology*. mai 2018. Vol. 64, n° 5, pp. 327-337. DOI 10.1139/cjm-2017-0716.

WASSENBERG, J., NUTTEN, S., AUDRAN, R., BARBIER, N., AUBERT, V., MOULIN, J., MERCENIER, A. et SPERTINI, F., 2011. Effect of *Lactobacillus paracasei* ST11 on a nasal provocation test with grass pollen in allergic rhinitis. *Clinical & Experimental Allergy*. 2011. Vol. 41, n° 4, pp. 565-573. DOI 10.1111/j.1365-2222.2011.03695.x.

WHITE, Robin, ATHERLY, Todd, GUARD, Blake, ROSSI, Giacomo, WANG, Chong, MOSHER, Curtis, WEBB, Craig, HILL, Steve, ACKERMANN, Mark, SCIABARRA, Peter, ALLENSPACH, Karin, SUCHODOLSKI, Jan et JERGENS, Albert E., 2017. Randomized, controlled trial evaluating the effect of multi-strain probiotic on the mucosal microbiota in canine idiopathic inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 3 septembre 2017. Vol. 8, n° 5, pp. 451-466. DOI 10.1080/19490976.2017.1334754.

WHORWELL, Peter J., ALTRINGER, Linda, MOREL, Jorge, BOND, Yvonne, CHARBONNEAU, Duane, O'MAHONY, Liam, KIELY, Barry, SHANAHAN, Fergus et QUIGLEY, Eamonn M. M., 2006. Efficacy of an Encapsulated Probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in Women with Irritable Bowel Syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. juillet 2006. Vol. 101, n° 7, pp. 1581-1590.

WILSON, Bridgette, EYICE, Özge, KOUMOUTSOS, Ioannis, LOMER, Miranda C., IRVING, Peter M., LINDSAY, James O. et WHELAN, Kevin, 2021. Prebiotic Galactooligosaccharide Supplementation in Adults with Ulcerative Colitis: Exploring the Impact on Peripheral Blood Gene Expression, Gut Microbiota, and Clinical Symptoms. *Nutrients*. 14 octobre 2021. Vol. 13, n° 10, pp. 3598.

DOI 10.3390/nu13103598.

WILSON, Bridgette, ROSSI, Megan, DIMIDI, Eirini et WHELAN, Kevin, 2019. Prebiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 avril 2019. Vol. 109, n° 4, pp. 1098-1111. DOI 10.1093/ajcn/nqy376.

WILSON, Sofia M., OBA, Patricia M., KOZIOL, Samantha A., APPEGATE, Catherine C., SOTO-DIAZ, Katiria, STEELMAN, Andrew J., PANASEVICH, Matthew R., NORTON, Sharon A. et SWANSON, Kelly S., 2022. Effects of a *Saccharomyces cerevisiae* fermentation product-supplemented diet on circulating immune cells and oxidative stress markers of dogs. *Journal of Animal Science*. 1 septembre 2022. Vol. 100, n° 9, pp. skac245. DOI 10.1093/jas/skac245.

WON, T. J., KIM, B., LIM, Y. T., SONG, D. S., PARK, S.-Y., PARK, E. S., LEE, D. I. et HWANG, K. W., 2011. Oral administration of *Lactobacillus* strains from Kimchi inhibits atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Journal of Applied Microbiology*. mai 2011. Vol. 110, n° 5, pp. 1195-1202. DOI 10.1111/j.1365-2672.2011.04981.x.

WU, Chia-Ta, CHEN, Peng-Jung, LEE, Yu-Tzu, KO, Jiunn-Liang et LUE, Ko-Huang, 2016. Effects of immunomodulatory supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* on airway inflammation in a mouse asthma model. *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. octobre 2016. Vol. 49, n° 5, pp. 625-635. DOI 10.1016/j.jmii.2014.08.001.

XIAO, Ling, ENGEN, Phillip A., LEUSINK-MUIS, Thea, VAN ARK, Ingrid, STAHL, Bernd, OVERBEEK, Saskia A., GARSSSEN, Johan, NAQIB, Ankur, GREEN, Stefan J., KESHAVARZIAN, Ali, FOLKERTS, Gert et VAN'T LAND, Belinda, 2019. The Combination of 2'-Fucosyllactose with Short-Chain Galacto-Oligosaccharides and Long-Chain Fructo-Oligosaccharides that Enhance Influenza Vaccine Responses Is Associated with Mucosal Immune Regulation in Mice. *The Journal of Nutrition*. 1 mai 2019. Vol. 149, n° 5, pp. 856-869. DOI 10.1093/jn/nxz006.

XU, Lin, YU, Wenkui, JIANG, Jun, FENG, Xiaobo et LI, Ning, 2015. [Efficacy of pectin in the treatment of diarrhea predominant irritable bowel syndrome]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi = Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*. mars 2015. Vol. 18, n° 3, pp. 267-271.

YADAV, Manoj Kumar, KUMARI, Indu, SINGH, Bijender, SHARMA, Krishna Kant et TIWARI, Santosh Kumar, 2022. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*. janvier 2022. Vol. 106, n° 2, pp. 505-521. DOI 10.1007/s00253-021-11646-8.

YAMAZAKI, C., ROSENKRANTZ, W. et GRIFFIN, C., 2019. Pilot evaluation of *Enterococcus faecium* SF68 as adjunctive therapy for oclacitinib-responsive adult atopic dermatitis in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 2019. Vol. 60, n° 8, pp. 499-506. DOI 10.1111/jsap.13042.

YEH, Tzu-Lin, SHIH, Pei-Ching, LIU, Shu-Jung, LIN, Chao-Hsu, LIU, Jui-Ming, LEI, Wei-Te et LIN, Chien-Yu, 2018. The influence of prebiotic or probiotic supplementation on antibody titers after influenza vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Design, Development and Therapy*. 2018. Vol. 12, pp. 217-230. DOI 10.2147/DDDT.S155110.

YU, Yang, CHAMPER, Jackson, AGAK, George W., KAO, Stephanie, MODLIN, Robert L. et KIM, Jenny, 2016. Different *Propionibacterium acnes* Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes. *The Journal of Investigative Dermatology*. novembre 2016. Vol. 136, n° 11, pp. 2221-2228. DOI 10.1016/j.jid.2016.06.615.

YUAN, Fuqiang, NI, Huijuan, ASCHE, Carl V., KIM, Minchul, WALAYAT, Saqib et REN, Jinma, 2017. Efficacy of *Bifidobacterium infantis* 35624 in patients with irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* [en ligne]. 7 mars 2017. [Consulté le 20 mai 2022]. Disponible à l'adresse : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2017.1292230world>

ZEUTHEN, Louise Hjerrild, FINK, Lisbeth Nielsen et FRØKIÆR, Hanne, 2008. Toll-like receptor 2 and nucleotide-binding oligomerization domain-2 play divergent roles in the recognition of gut-derived lactobacilli and bifidobacteria in dendritic cells. *Immunology*. 2008. Vol. 124, n° 4, pp. 489-502. DOI 10.1111/j.1365-2567.2007.02800.x.

ZHANG, Bei, AN, Jun, SHIMADA, Takashi, LIU, Shuang et MAEYAMA, Kazutaka, 2012. Oral administration of *Enterococcus faecalis* FK-23 suppresses Th17 cell development and attenuates allergic airway responses in mice. *International Journal of Molecular Medicine*. août 2012. Vol. 30, n° 2, pp. 248-254. DOI 10.3892/ijmm.2012.1010.

ZHANG, Xiu-Juan, LIU, Shao-Fang, LU, Yan, WANG, Jian-Yue et CHEN, Kao-Shan, 2019. Immunomodulatory activity of a fructooligosaccharide isolated from burdock roots. *RSC advances*. 9 avril 2019. Vol. 9, n° 20, pp. 11092-11100. DOI 10.1039/c8ra10091h.

ZOCCO, M. A., DAL VERME, L. Zileri, CREMONINI, F., PISCAGLIA, A. C., NISTA, E. C., CANDELLI, M., NOVI, M., RIGANTE, D., CAZZATO, I. A., OJETTI, V., ARMUZZI, A., GASBARRINI, G. et GASBARRINI, A., 2006. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006. Vol. 23, n° 11, pp. 1567-1574. DOI 10.1111/j.1365-2036.2006.02927.x.

EFFETS ANTI-INFLAMMATOIRES ET IMMUNOMODULATEURS DES PREBIOTIQUES ET PROBIOTIQUES : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

BRUGMAN Marie

Résumé : Les probiotiques et les prébiotiques sont connus pour présenter des propriétés bénéfiques dans le cas des troubles gastrointestinaux, mais également sur la santé de manière générale. Ils sont capables de coloniser le tube digestif, favoriser l'élimination des pathogènes, et stimuler les cellules immunitaires de l'hôte, tout en limitant les phénomènes inflammatoires. Il a été montré que les prébiotiques et probiotiques modulaient l'immunité de l'hôte et le protégeaient contre certaines maladies infectieuses et non infectieuses. L'objectif de cette étude bibliographique est donc de recenser les données ayant montré ou non l'existence d'effets anti-inflammatoires et immunomodulateurs des prébiotiques et probiotiques, dans un premier temps au niveau digestif, puis au niveau systémique. Pour cela, les études réalisées en médecine humaine et vétérinaire ont analysé leurs mécanismes d'action, ainsi que leur efficacité dans le traitement de maladies inflammatoires ou immunitaires chroniques.

Mots-clés : probiotiques, prébiotiques, synbiotiques, inflammation, immunité

ANTI-INFLAMMATORY AND IMMUNOMODULATORY EFFECTS OF PREBIOTICS AND PROBIOTICS: A LITERATURE REVIEW

BRUGMAN Marie

Abstract: Prebiotics and probiotics are known to have qualities that help with gastrointestinal issues along with overall improvement in health. The colonization, killing of pathogens and induction of host cells are few of their important attributes, as well as their ability to contain inflammation. It has been shown that prebiotics and probiotics could modulate the host immunity and protect from several infectious and non-infectious diseases. The aim of this bibliographic study is to review the existing literature that has shown or not the existence of anti-inflammatory and immunomodulatory effects of prebiotics and probiotics, first at the digestive level, and at a systemic level in a second time. Therefore, human and veterinary studies have examined their mechanism of action, as well as their efficiency to treat inflammatory or immune chronic diseases.

Keywords: probiotics, prebiotics, synbiotiques, inflammation, immunity