

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Sciences de la terre et de

l'Univers

Département de Biologie



Mémoire du Master

Domaine : *Sciences de la Nature et de la Vie*

Filière: *Sciences Biologiques*

Spécialité: *Immunologie Appliquée*

Thème

Intérêts des probiotiques dans certains pathologies inflammatoires

Présenté par : *BELMARES KHADIDJA*

GHRAIRIA HANNENE

MEZDAOUT ZINEB

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme Torche A (MCA) Université de Guelma

Examineur : Mr Younsi M (MCB) Université de Guelma

Encadreur : Mr Bouden I (MCB) Université de Guelma

JUIN- 2022

Remerciements

Nous remercions en premier lieu Allah tout puissant de m'avoir accordé la puissance et la volonté pour achever ce travail.

*Nous tiens à remercier avec plus grande gratitude Mme **TORCHE A**, professeur à l'université de Guelma, qu'il me fait d'avoir accepté de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous remercions également Monsieur **YOUNSI M**, professeur à l'université de Guelma d'avoir accepté de se joindre à ce jury comme examinateur.*

❖ **A directeur de mémoire:**

*Monsieur, **BOUDEN ISMAIL**, Professeur à l'université de Guelma, nous te remercions d'avoir accepté de nous accompagner tout au long de ce travail. Bénéficiaire de vos compétences, de votre dynamisme et de votre disponibilité fut un réel privilège.*

❖ **À Nous parents, frères et sœurs, À la belle-famille,**

A mère, pour écouter avec attention tous les conseils que je lui donne, et surtout les mettre en pratique.

A père, par sa philosophie particulière, qui me pousse et m'encourage à approfondir toujours plus.

A la belle-famille, pour leurs encouragements ainsi que leur compréhension lors de mes absences aux repas de famille.

❖ **À collègues de promo**

Qui nous a guidé et conseillé dans ce cursus et dans ce choix rédactionnel.

❖ **À professeurs**

Pour votre disponibilité, votre écoute et pour tous ce que vous nous avez transmis.

❖ **À l'équipe universitaire**

Pour votre gentillesse, et votre écoute. Et Pour votre soutien durant tous ces années

A toutes les personnes qui nous ont accompagnés tout au long de notre parcours d'étude.

Merci à tous !

DÉDICACE

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A MA CHÈRE MÈRE

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, Puisse Dieu le très Haut vous accorder santé, bonheur et longue vie, Mon adorable mère « NORA » « FARIDA ».

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Ce travail est dédié à mon père, dédié trop tôt, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études.

A l'homme, mon précieux offre de Dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher père « SALAH » « YOUSSEF »

A MON CŒUR SŒURS

Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, Merci pour ton grand cœur toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer. Je t'aime de tout mon cœur « BOUTHAINA ».

Et mon adorable petite sœur « FATIMA ZAHRA » « NOUSSA »,

Et mon frère ce qui est partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail « YOUNES » « ZINOU ».

A MA FAMILLE

Mes proche et à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité.

A MON AMIE

Mon amie proche qui m'a toujours encouragé, « YASMINE » et mes binômes « HANNENE, Et ZINEB. ».Et à qui je souhaite plus de succès.

KHADIDJA. BELMARES

DÉDICACE

Je tiens a dédier ce travail a :

❖ *A mes chers parents :*

« hamid, dalila »

❖ *A mes frère : abd elwahab ,abd rahim*

❖ *A mes sœur : saida, nadjet, salwa ,ibtisseem ,sihem) et la femme de mon frère chaima, et toutes ma grande famille*

❖ *A mes collègues : khadidja, zineb*

❖ *A mes amies : youssra ,chaima,sara, chaima*

HANNENE .GHRAIRIA

DÉDICACE

Tout d'abord, je remercie Dieu d'avoir terminé ce travail de recherche « **أَلْحَمْدُ لِلَّهِ** ».

Je dédie ce travail de recherche à :

- ❖ **Ma grande famille** plus particulièrement à mes très chers parents qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours scolaire et universitaire, À la lumière de mes jours à celle que j'aime beaucoup, Elle m'encourage dans tous mes projets d'études **Ma MAMAN, A MON PERE DJAMEL** pour son soutien son affection, ses sacrifices et la confiance qu'il m'a accordé.
- ❖ **À mon frère : Houcine** et à mes deux sœurs : **Kods, Bassmala** .
- ❖ **A mes meilleures amies Khadidja, Houda et Hannen**, pour tous les fous rires, les sorties, les bons moments qu'on a pu passer ensemble, un merci spécial à mon chère amie **Chaimaa**.

- ❖ **A Djawhara « بِرَحْمَةِ اللَّهِ »** qui nous a quittées tôt, tu resteras toujours dans notre mémoire, et je voulais que tu sois présente dans mon humble travail (que Dieu la garde dans son paradis).

À toute la promotion 2021/2022 de Biologie en particulier celle d'Immunologie.

Je souhaite qu'ils trouvent ici toute l'expression de ma reconnaissance.

MEZDAOUT .ZINEB

RESUME

La muqueuse intestinale est le siège d'une interaction fondamentale entre une grande quantité de substances étrangères, le système immunitaire et les bactéries qui la colonisent. De nombreuses pathologies gastro-intestinales semblent être dues à une mauvaise interaction entre tous ces acteurs, particulièrement les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). A ce titre, les probiotiques (bactéries apportant un avantage à l'hôte) pourraient apporter une solution intéressante comme agent thérapeutique. Les preuves qui appuient une telle utilisation sont limitées, mais il existe néanmoins des essais contrôlés randomisés de qualité. Le but de cette revue est de discuter les évidences de la littérature les plus récentes concernant l'utilisation des probiotiques dans le traitement des MICI.

Mots clés : Muqueuse intestinale, système immunitaire, bactéries, pathologies gastro-intestinales, les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), probiotiques,

ABSTRAC

The intestinal mucosa is the site of a fundamental interaction between large amounts of foreign substances, the immune system and bacteria that colonizes the mucosa. Many gastrointestinal diseases are due to an altered interaction between all these actors, particularly inflammatory bowel diseases. As such probiotics (bacteria providing a benefit to the host) could provide an interesting solution as a therapeutic agent. The evidences supporting such use are limited but there are still some quality randomized controlled trials. The purpose of this review is to discuss the most recent evidences from the literature on the use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel diseases.

Key words: intestinal mucosa, immune system, bacteria, gastrointestinal diseases, particularly inflammatory bowel diseases, probiotics,

الملخص

الغشاء المخاطي المعوي هو موقع التفاعل الاساسي بين كمية كبيرة من المواد الغريبة, الجهاز المناعي والبكتيريا التي تستعمره, ويبدو ان العديد من امراض الجهاز الهضمي لها علاقة سيئة مع كل هذه العوامل وخصوصا الامراض المعوية الالتهابية المزمنة فعلى هذا النحو البر وبيوتيك (بكتيريا لها فائدة للمضيف) يمكن ان توفر حلا مهما كعامل علاجي, لكن الادلة الداعمة الاستعمال تعتبر محدودة ومع ذلك هناك تجارب اثبت صحتها بشأن استخدام البروبيوتيك في علاج امراض الامعاء الالتهابية.

الكلمات المفتاحية : الغشاء المخاطي المعوي, الجهاز المناعي, البكتيريا, امراض الجهاز الهضمي, الامراض المعوية الالتهابية المزمنة, البر وبيوتيك.

TABLE DES MATIERES

RESUME
ABSTRACT
المخلص

INTRODUCTION GENERALE.....1

CHAPITRE 1 : PRESENTATION DES MICROBIOTES ET LEURS ROLES DANS L'APPREIL GASTRO-INTESTINAL

1-Généralit :	04
2-Système digestif humain :	04
2-1-L'Intestin Grêle :	05
2-2-Le Côlon :	07
3-Microbiote intestinal :	08
3-1-Présentation :	08
2-1-1-L'épithélium intestinal :	08
3-2- Composition:	10
3-3-Rôles physiologiques du microbiote intestinal :	11
3-3-1- Rôles métaboliques et nutritionnelles	11
3-3-2- Rôles de protection	11
3-3-3-Rôles immunitaires	12
4-L'immunité au niveau intestinal:	12
5-Equilibre/déséquilibre :	14
5-1-Déficit immunitaire :	14
5-2-Hypersensibilité :	14
5-3-Auto-immunité :	15
6-Les principales causes du déséquilibre :	15

CHAPITRE 2 : Les probiotiques.

1-Généralité	19
2-Développement du concept des probiotiques :	19
2-1-Histoire :	19

2-2-Définition institutionnelle :	20
2-3-Prébiotiques :	20
2-4-Symbiotiques :	21
3-Classification des souches probiotiques :	21
3-1-Classification des principales souches probiotiques :	21
3-1-1-Les bactéries lactiques :	22
3-1-2-les bactéries non lactiques	29
3-1-3-les levures	29
4- Actions principales des probiotiques :	30
5-Alimentation et consignes :	31
6-Médicament probiotiques :	32

CHAPITRE 3: LES PROBIOTIQUES ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES CORNIQUES INTESTINAL

Généralité	36
1- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	36
1.1-Mécanismes de l'inflammation	36
1-2-Diagnostic et symptômes des MICI	37
1-3-causes et conséquences.....	38
2-Micro-organismes probiotiques et régulations immunologiques.....	40
2-1-Effets des probiotiques chez l'homme sain.....	40
2-2-Effets des probiotiques dans phénomènes allergiques	41
2-3 Effets des probiotiques dans les maladies inflammatoires intestinal	42
2-3-1 Maladie de crohn.....	42
2-3-2 La rectocolite hémorragique	44
2-3-3 La pochite.....	46
CONCLUSION GENERALE	48
RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE.....	50

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Structure du système digestif (Gillot <i>et al</i> , 2020).....	04
Figure 2 : Structure de l'intestin grêle (André <i>et al</i> , 2002).....	05
Figure 3 : La muqueuse intestinale (André <i>et al</i> 2002).....	06
Figure 4 : la muqueuse colique (André <i>et al</i> , 2002).	07
Figure 5 : le microbiote intestinal (Burcelin <i>et al</i> . 2016).	08
Figure 6 : L'épithélium intestinal (Abreu, 2010).....	09
Figure 7 : Concentration en bactéries le long du tube digestif (Le Lay 2015).....	10
Figure 8 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (LECLERC <i>et JUSTE</i> , 2007).....	13
Figure 9 : <i>Lactobacillus acidophilus</i> (Thomas M <i>et al</i> ,2015)	23
Figure 10 : <i>Lactobacillus rhamnosus</i> (Goldin <i>et al</i> 1992)	24
Figure 11 : <i>Bifidobacterium animalis</i> (Agrawal <i>et Houghton</i> , 2009)	26
Figure 12 : <i>Bifidobacterium longum</i> . (Darbas <i>et al</i> , 1991).....	27
Figure 13 : <i>Streptococcus thermophilus</i> . (Wrzosek <i>et Thomas</i> , 2011).....	28
Figure 14 : <i>Saccharomyces cerevisiae var boulardii</i> . (<i>Saccharomyces boulardii</i> , 2019).....	30
Figure 15 : <i>Rôles bénéfiques des probiotiques au niveau intestinal</i> . (HSIEH <i>et al</i> , 2010).	30
Figure 16 : Principales actions des probiotiques. (<i>Association Française de Médecine Orthomoléculaire, équipe scientifique de Nutergia</i> . 2010.).....	31
Figure 17 : Image d'endoscopie entre un côlon sain (à gauche) et un côlon enflammé d'un patient atteint d'une RCH (à droite) (Baumer, 2002)	38
Figure 18 : Symptômes extra digestifs de la MC (A B C D) (Baumer, 2002)	38
Figure 19 : traiter la maladie de Crohn en nos bactéries (HAS, 2008).....	42
Figure 20 : <i>MICI (crohn et RCH)</i> (David , 2016)	44

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Exemples de classification de deux bactéries probiotique <i>Bifidobacterium</i> et <i>Lactobacillus</i> (Bourlioux , 2007)	21
Tableau 2 : Répartition écologique des bifidobactéries dans les différentes Niches écologiques (Ebel, 2012)	26
Tableau 3 : Exemples d'aliments contenant des bactéries vivantes (Cui, et al. 2014).	32
Tableau 4 : Récapitulatif des probiotiques ayant une AMM dans le « traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée » (Vidal. « Probiotiques »,2014)	33

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- **AC** : Anticorps.
 - **CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène..
 - **E**: *Escherichia*.
 - **ECR** : Essais Contrôlés Candomisés.
 - **GALT**: Gut Associated Lymphoid Tissu.
 - **IFN**: Interferon.
 - **IG** : Immunoglobuline.
 - **IL** : Interleukine.
 - **L Th 1** : Lymphocytes T auxiliaires activés caractérisé par la production d'interféron. gamma et d'interleukine 12.
 - **L Th2** : Lymphocytes T auxiliaires activés caractérisé par la production d'interleukine 4, d'interleukine 5 et d'interleukine 13.
 - **L**: *Lactococcus*.
 - **Lb.**: *Lactobacillus*.
 - **LB**: Lymphocyte B.
 - **Les cellules M**: Microfold Cells.
 - **LT**: lymphocyte T.
 - **MALT**: Mucosa Associated Lymphoid Tissue.
 - **MAMP**: Microbe-Associated Molecular Pattern (Motif moléculaire associé au microbe) encore appelée PAMP.
 - **MC** : Maladie de Crohn.
 - **MICI** : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.
 - **NF-κB**: Nuclear Factor-Kappa B.
 - **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
 - **PBMC**: Peripheral Blood Monocyte Cell.
 - **RCH**: Rectocolite Hémorragique.
 - **SII** : Système Immunitaire Intestinal.
 - **TD**: Tractus Digestif.
 - **TLR**: Toll-Like Receptor.
- Treg** : Lymphocyte T Régulateur.

INTRODUCTION GENERALE

La muqueuse du tractus gastro-intestinal est continuellement exposée à un environnement riche en substances étrangères, telles que des particules de nourriture, des allergènes et des antigènes d'origine microbienne. Le microbiote intestinal, composé de tous les microbes et de leurs éléments génétiques, est maintenant considéré comme un partenaire indispensable dans l'interaction synergique entre l'épithélium intestinal et le système immunitaire présent dans la muqueuse intestinale. Le microbiote intestinal affecte également le développement et l'homéostasie de l'immunité muqueuse dès le début de la vie. **(Isolauri et al, 2008).**

Une réponse aberrante du système immunitaire contre le microbiote intestinal ainsi qu'une perméabilité intestinale altérée sont incriminées dans la physiopathologie de plusieurs maladies gastro-intestinales. Par conséquent, essayer de restaurer un équilibre au niveau du microbiote est d'un grand intérêt pour la prévention et le traitement de ces maladies. Les probiotiques sont des organismes microbiens qui peuvent être ingérés et qui confèrent un avantage pour la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés en nombre suffisant. Les souches bactériennes *Bifidobacteria spp*, *Lactobacillus spp*, *Lactococcus spp.*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* et la levure *Saccharomyces boulardii* ont été particulièrement étudiées.

On trouve les probiotiques sous forme d'additifs à des produits laitiers ou autres produits alimentaires, dans des capsules ou en poudre, contenant une seule ou une combinaison de plusieurs souches. La quantité d'organismes présents dans les formulations varie considérablement entre les produits, mais il est admis qu'ils doivent contenir plus de 100 millions à 10 milliards d'organismes par dose pour être efficace **(Marteau et al, 2003).**

Les effets bénéfiques des probiotiques sur la fonction gastro-intestinale sont généralement attribués à la normalisation de la perméabilité intestinale, la restauration de la flore intestinale, l'amélioration de la fonction intestinale de barrière immunologique et la régulation négative de la réponse immunitaire intestinale pro inflammatoire.

(Hatakka et al, 2008)

La physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) implique justement un défaut de perméabilité intestinale et une mauvaise tolérance du système immunitaire contre le microbiote intestinal.

Les preuves qui suggèrent l'utilisation de probiotiques comme thérapie des différentes maladies gastro-intestinales, et plus particulièrement des MICI, sont quelque peu limitées,

mais il existe néanmoins des essais contrôlés randomisés (ECR) de qualité impliquant de nombreuses souches probiotiques (**Girardin *et al*, 2011**).

Ce mémoire est articulé en quatre chapitres. Dans un premier temps, nous concentrerons sur l'anatomie et la physiologie du système digestif en passant par son système immunitaire. Un deuxième chapitre sera consacré à la flore intestinale, où nous détaillerons sa composition et sa fonction ainsi que son équilibre. Dans le troisième chapitre nous parlerons des probiotiques. Enfin le dernière chapitre portera sur l'utilisation et le conseil à l'officine des probiotiques dans certaines pathologies chroniques et inflammatoires.

C'est quoi le microbiote intestinales, et les probiotiques ? Et comment on peut utiliser les probiotiques pour traiter certaines pathologies chroniques et inflammatoires. (MICI) ?

Ce sont à ces questions que nous allons répondre tout au long de ce mémoire.

Les prothèses

Peut être le macrobiote intestinale c'est un ensemble des micro-organismes dans système digestif.

Peut être les probiotiques peuvent avoir des avantages qui soutiennent le système immunitaire, ainsi que des inconvénients qui l'affectent.

Peut être nous pouvons utiliser les probiotiques comme des anti- inflammatoires

CHAPITRE 1:
PRESENTATION DES MICROBIOTES ET
LEURS ROLES DANS L'APPAREIL
GASTRO-INTESTINAL.

1-Généralité

Notre tube digestif n'abrite pas moins de 10^{13} micro-organismes, soit autant que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (flore intestin) (Gauguier *et al*, 2021).

2- Système digestif humain

L'appareil digestif constitue un ensemble d'organes indispensables à la vie, il permet notamment à l'organisme de subvenir à ses besoins énergétiques grâce à sa fonction essentielle d'assimilation des aliments. Le système digestif est composé de deux groupes d'organes (Gillot *et al*, 2020) :

- Les organes du tube digestif ,
- Les organes digestifs annexes,

Le principal élément de l'appareil digestif est un tube. Ce dernier est ouvert à ses deux extrémités. Son pôle supérieur est la cavité buccale. Il s'agit d'un véritable vestibule par laquelle entrent les aliments. Le rectum, au pôle inférieur, contrôle la défécation par l'orifice anal. Entre ces deux pôles, le tube digestif se différencie en quatre segments : une région de passage, représentée par le pharynx, puis l'oesophage. Ensuite dans la continuité, se trouve l'estomac où prédominent les phénomènes mécaniques. L'intestin grêle fait suite à l'estomac, où s'effectuent les transformations chimiques principales et l'absorption des aliments. Enfin, un conduit large, relativement court, le côlon, déshydrate et digère les résidus alimentaires et les concentre en matières fécales (Figure. 1) (Gillot *et al*, 2020) .

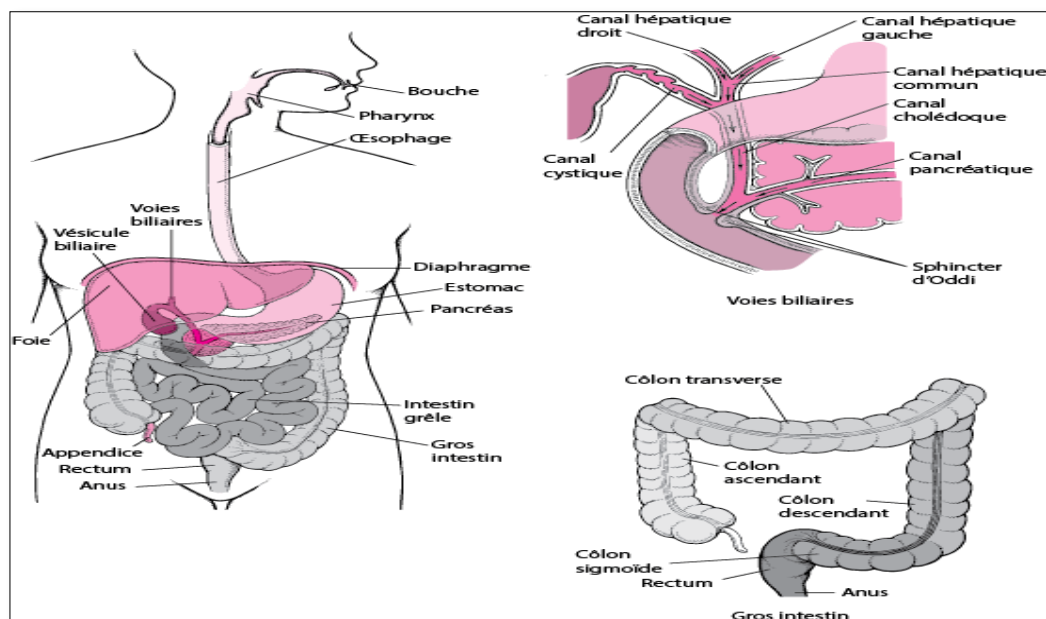


Fig. 1: Structure du système digestif (Gillot *et al*, 2020).

2-1- L'intestin grêle

L'intestin grêle mesure 4 à 7 m chez l'homme. Les parois sont recouvertes de plis circulaires, de villosités et de microvillosités formant la bordure en brosse, ce qui lui confère une surface d'échange avec la lumière de 400 m² en moyenne. Les sécrétions intestinales permettent de maintenir un pH neutre ou légèrement basique au alentour de 8. L'intestin grêle est le siège de phénomènes d'absorption mais joue également un rôle dans les phénomènes de sécrétion et participe à la réponse immunitaire. Il comprend le duodénum (0,25 m), le jejunum (2,5 m) et l'iléon (3,5 m).

La muqueuse de l'intestin grêle comprend un étage composé de villosités ainsi qu'un étage composé de glandes de Lieberkühn (ou cryptes) (**Figure. 2**) (**André *et al*, 2002**).

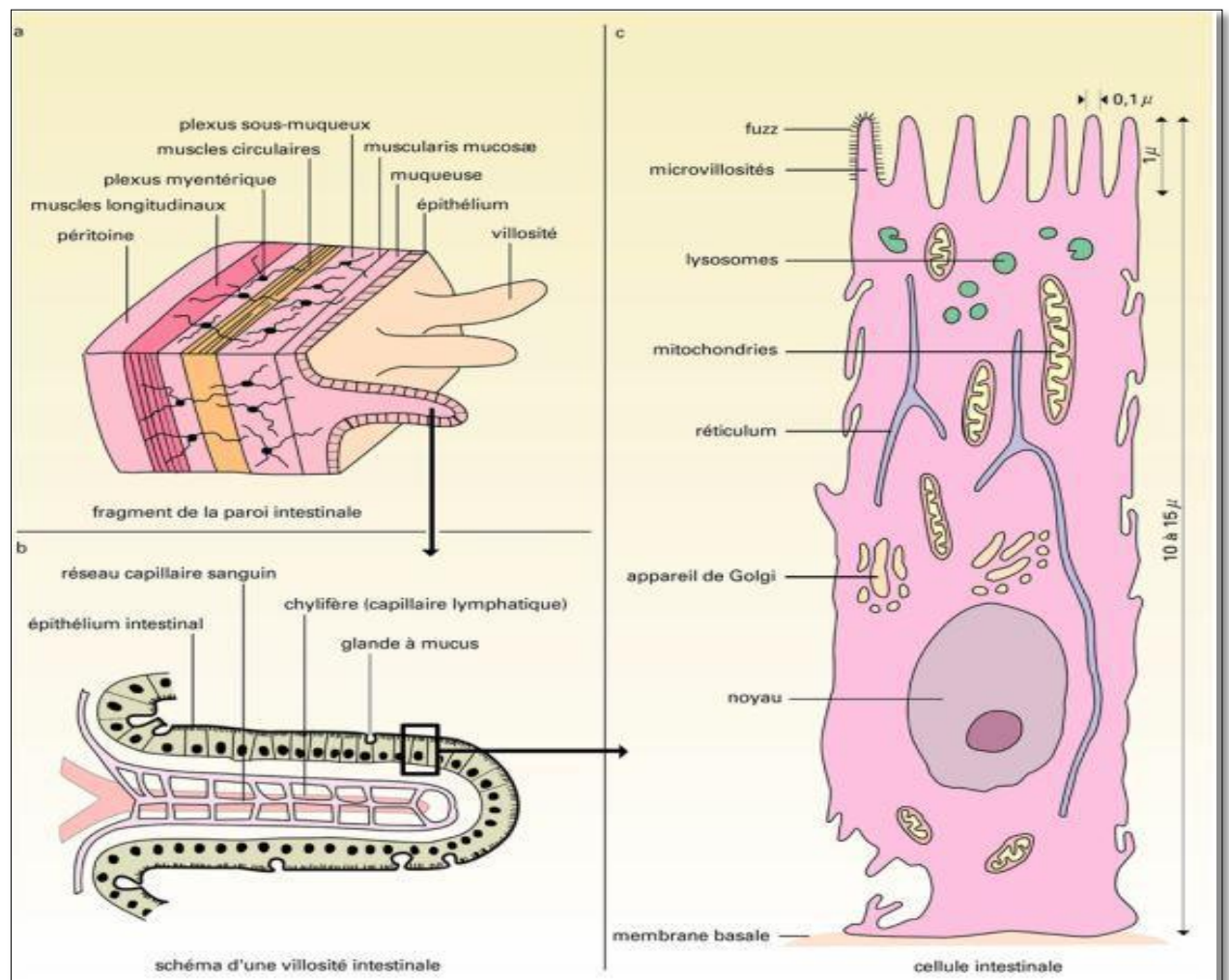


Fig. 2 : Structure de l'intestin grêle (**André *et al*, 2002**).

Les villosités s'étendent vers la lumière et sont tapissées par l'épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires dont les entérocytes, les cellules caliciformes,

les cellules neuroendocrines et au niveau de l'iléon, appartenant au système immunologique, les cellules « M ».

- **Les entérocytes** sont les principales cellules de l'épithélium et sont plus spécifiquement responsables de la fonction d'absorption des nutriments.
- **Les cellules caliciformes** sont des cellules à mucus qui permettent de protéger l'intestin de l'agression des sucs gastriques mais qui jouent également un rôle dans la protection vis-à-vis des bactéries de la lumière.
- **Les cellules neuroendocrines** sont responsables de la sécrétion hormonale.
- **Les cellules M**, (microfold cells) situées au niveau des plaques de Peyer (amas constitués de 20 à 40 lymphoïdes situés principalement dans la partie terminale de l'iléon, dans le chorion et dans la sous-muqueuse), jouent un rôle prépondérant dans la réponse immunitaire.
- **Les cryptes** ou glandes de Lieberkühn sont composées de cellules immatures en prolifération donnant naissance à cinq types cellulaires : des cellules caliciformes, des entérocytes, des cellules « intermédiaires », des cellules neuroendocrines et au fond des cryptes les cellules de Paneth. Ces dernières, sont des cellules sécrétrices de lysozymes et de défensines qu'elles déversent dans la lumière des cryptes contribuant ainsi à l'effet barrière de la muqueuse intestinale.

Les cellules de l'épithélium ont un renouvellement très rapide (4 à 5 jours). Des cellules souches pluripotentes sont situées au fond de la crypte, elles prolifèrent et les cellules filles issues de leur division se différencient pendant leur migration le long des villosités. Seules les cellules de Paneth restent au fond des cryptes. **(Figure.3)(André, J.M, et al (2002).**

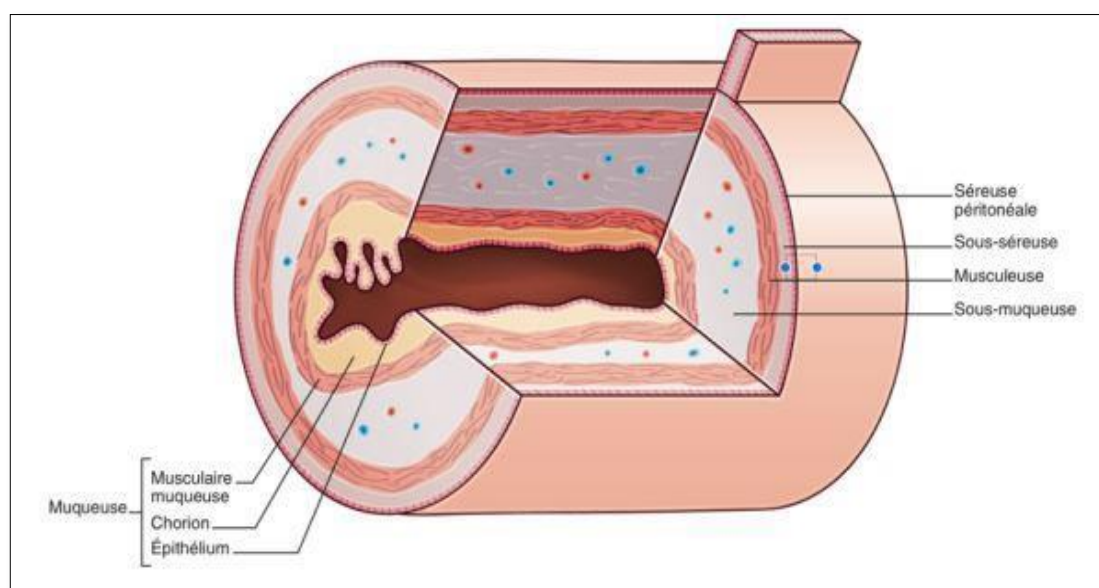


Fig.3 : La muqueuse intestinale (André et al 2002).

2-2- Le côlon

De calibre plus large que l'intestin grêle, le gros intestin mesure environ 1,5 m de long, il comprend le côlon ascendant, transversal et descendant. Le pH est compris entre 4,7 et 7,5 respectivement dans sa partie proximale et distale. A la différence de la muqueuse de l'intestin grêle, le côlon ne comporte pas de villosités mais un épithélium plan (ou épithélium de surface), d'autre part, les cellules de Paneth y sont absentes. L'épithélium est constitué de colonocytes, cellules responsables de l'absorption de l'eau et des électrolytes, de cellules caliciformes et de cellules entéroendocrines. Le chorion lui, est riche en tissu lymphoïde.

Les fonctions du côlon sont : la déshydratation du bol alimentaire (absorption de l'eau et des électrolytes); la digestion terminale de la cellulose et autres polysaccharides résistant à la Digestion au niveau de l'intestin grêle par le microbiote et l'évacuation des déchets alimentaires (**Figure. 4**) (**André et al ,2002**).

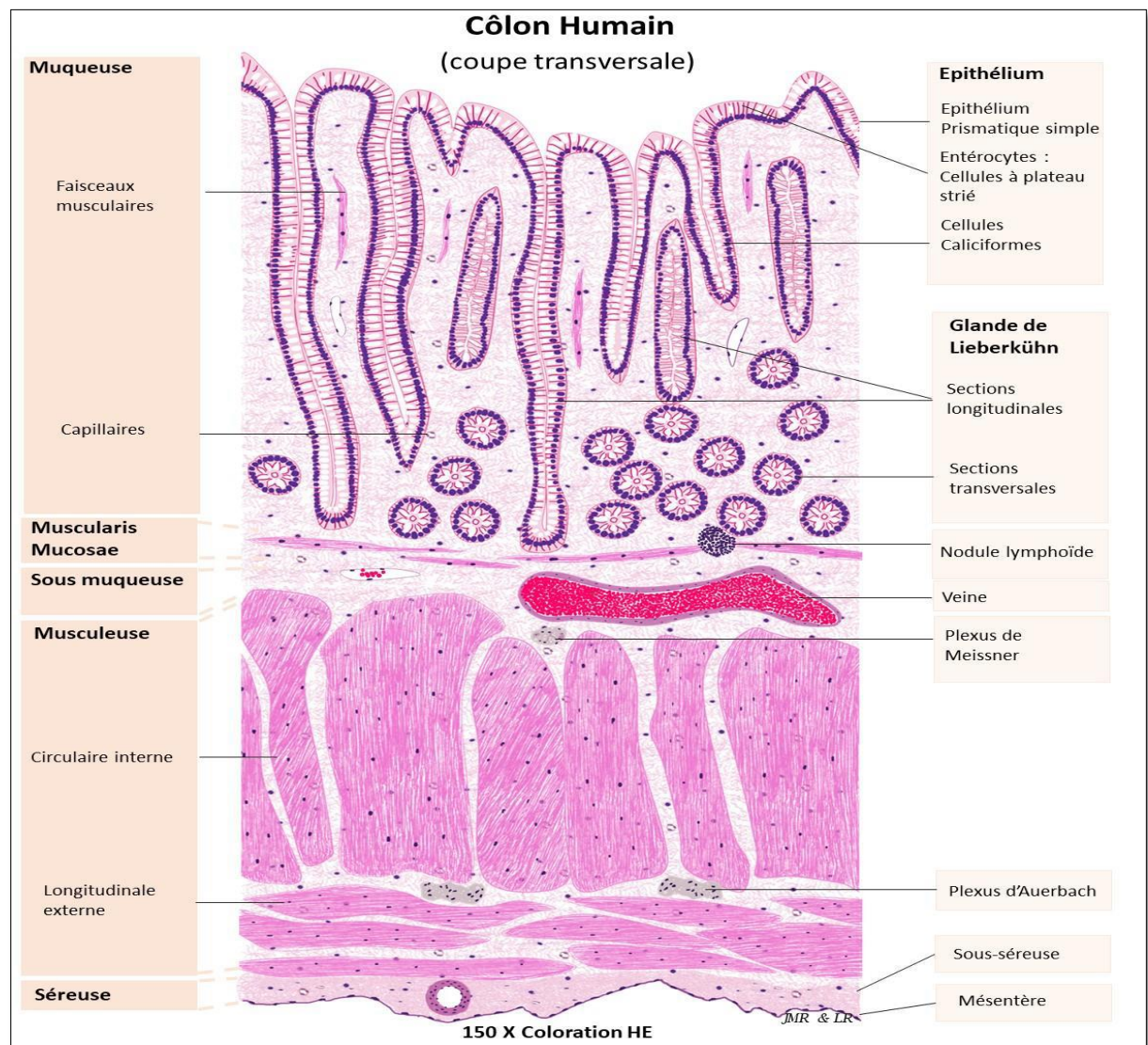


Fig.4 : la muqueuse colique (**André et al, 2002**).

3-Microbiote intestinal

3-1-Présentation

Aujourd'hui considéré comme un organe à part entière de l'organisme humain, la microflore intestinale joue un rôle décisif dans notre santé. Autrefois appelé « flore intestinale» (Sender *et al.*, 2016).

La flore, ou microbiote, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (Burcelin *et al.* 2016).

Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes, notamment au niveau de la peau, de la bouche et du vagin, mais le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux.

Les principaux micro-organismes qui composent le microbiote intestinal sont des bactéries, mais on y trouve aussi des archées, des virus et des champignons.

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Au total, un individu abrite dans son tractus intestinal 10^{14} micro-organismes (Figure .5) (Burcelin *et al.* 2016).

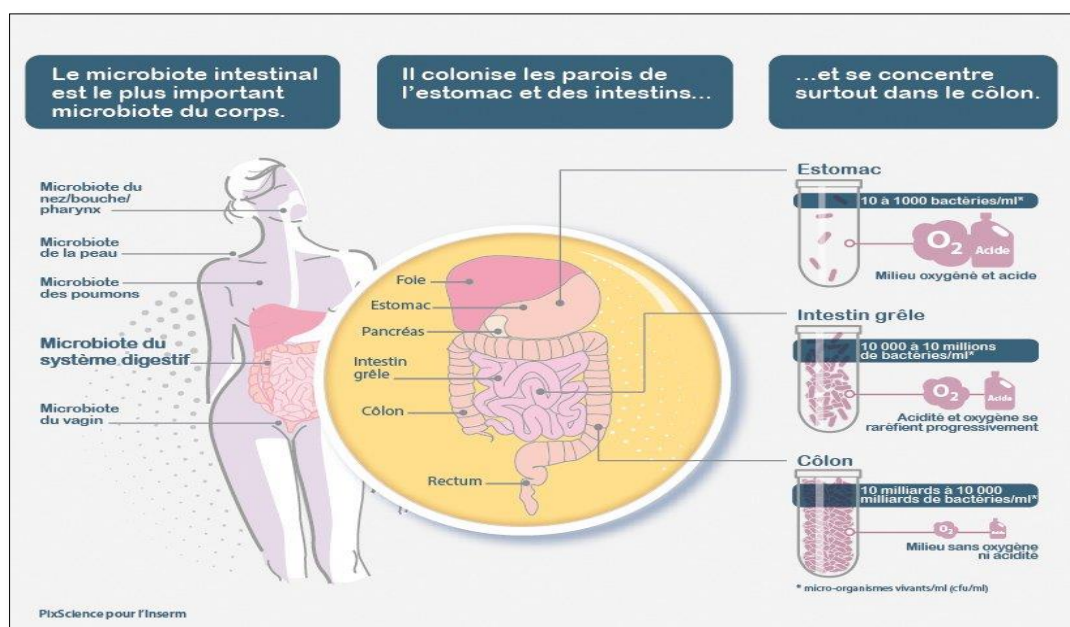


Fig.5: le microbiote intestinal (Burcelin *et al.* 2016).

3-1-1. L'épithélium intestinal

L'épithélium retrouvé le long de l'intestin grêle et du côlon est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires (Muniz *et al.* 2012). La structure

particulière, sous forme d'invaginations et de cryptes, ainsi que la présence de microvillosités permet à ce tissu d'avoir une surface d'absorption très importante.

Les cellules majoritairement retrouvées sont les entérocytes (ou cœlonocytes au niveau du côlon). Ce sont des cellules pourvues de microvillosités ayant différentes fonctions. Elles permettent l'absorption des nutriments, grâce notamment à la production d'enzymes spécifiques et jouent également un rôle de protection par un effet barrière (**Figure. 6**).

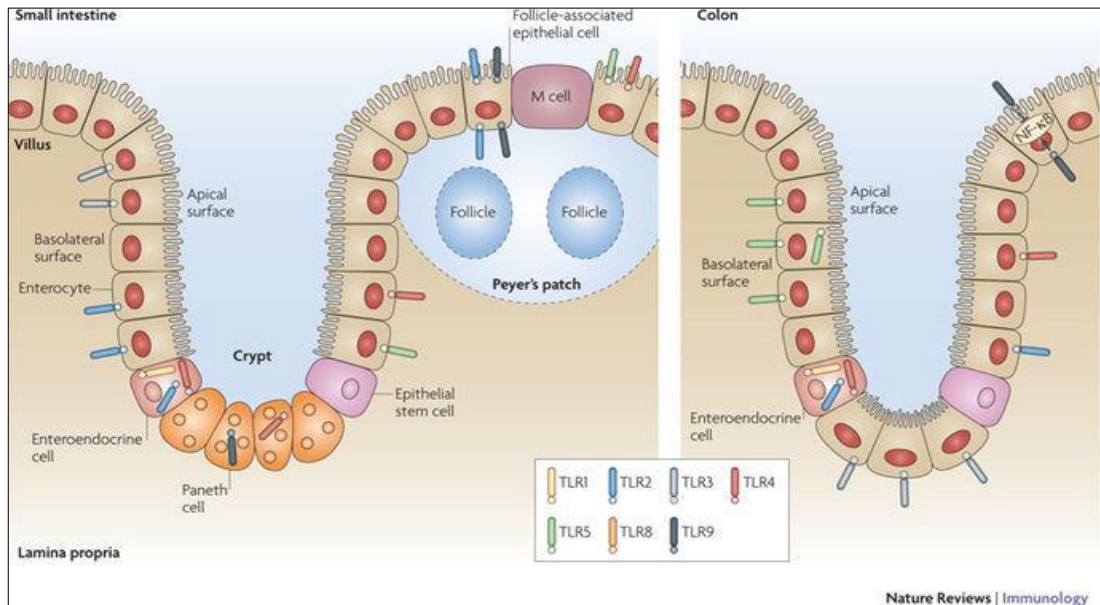


Fig. 6: L'épithélium intestinal (Abreu, 2010).

Les cellules majoritairement retrouvées sont les entérocytes (ou cœlonocytes au niveau du côlon). Ce sont des cellules pourvues de microvillosités ayant différentes fonctions. Elles permettent l'absorption des nutriments, grâce notamment à la production d'enzymes spécifiques et jouent également un rôle de protection par un effet barrière.

Les autres cellules sont des cellules sécrétrices

- les cellules caliciformes qui sécrètent le mucus,
- les cellules endocrines,
- dans l'iléon les cellules M sont retrouvées au niveau des plaques de Payer où elles reconnaissent et captent les antigènes et les micro-organismes présents dans la lumière intestinale,
- au fond des cryptes de l'intestin grêle on retrouve les cellules de Paneth participant au système immunitaire inné en sécrétant des peptides antimicrobiens.

Sous l'épithélium de revêtement se situe un tissu conjonctif de soutien appelé lamina propria ou chorion. Ce tissu comporte un réseau vasculaire et lymphatique très dense qui permet l'absorption des nutriments digérés. Il renferme également de nombreux éléments

cellulaires participant au système immunitaire, qui servent de ligne de défense contre les microbes qui auraient franchi l'épithélium intestinal. (Muniz *et al*, 2012).

3-2. Composition

Chaque individu abrite dans son tube digestif 10^{14} micro-organismes qui composent son microbiote intestinal (CDU-HGE, 2014), ce qui est 10 fois plus important que le nombre total de cellules eucaryotes dans le corps humain.

Des variations qualitatives et quantitatives de la flore intestinale sont observées tout au long du tube digestif de la bouche à l'anus (Barbut et Joly, 2010). La flore buccale est très diversifiée et comprend des bactéries aérobies et anaérobies, la flore gastrique est en revanche limitée quantitativement et qualitativement. Les concentrations varient de manière croissante, en effet, au niveau de l'estomac il y a quelques centaines de bactéries par gramme de contenu alors qu'au niveau du côlon distal on retrouve 10^{11} bactéries par gramme de contenu.

(Figure. 7) (Barbut *et al*. 2010).

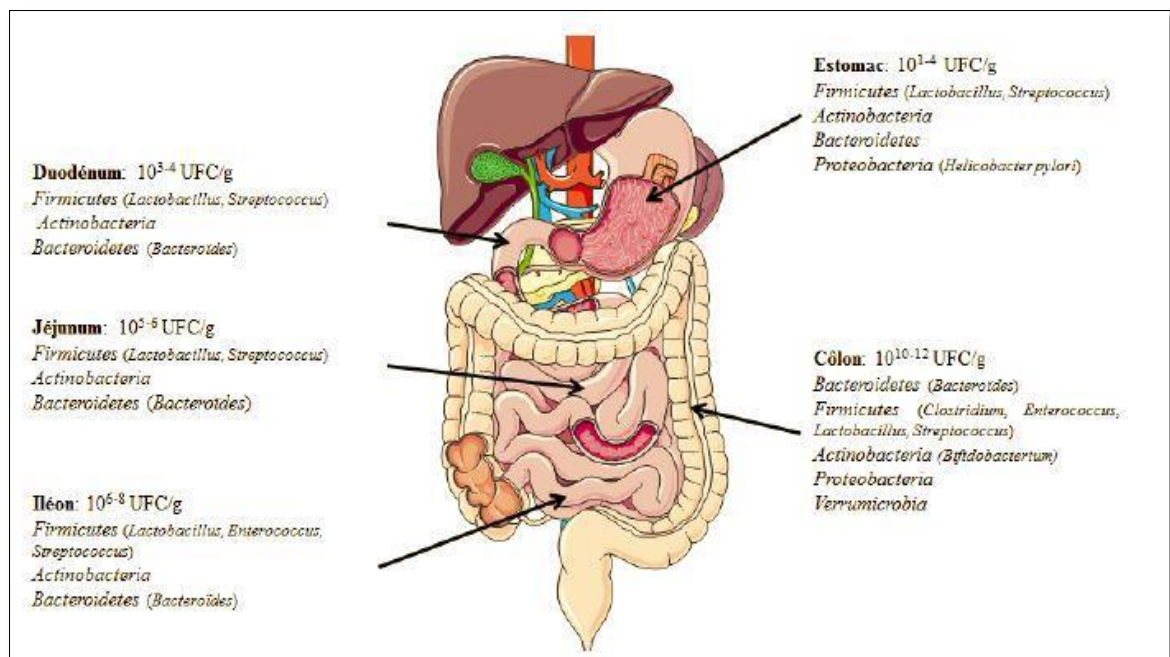


Fig. 7 : Concentration en bactéries le long du tube digestif (Le Lay 2015).

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu, d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Les micro-organismes majoritairement retrouvés sont les bactéries. On estime que chez chaque individu on retrouve près de 400 espèces bactériennes différentes de type anaérobie strict ou anaérobie facultatives.

Certaines espèces dominantes, qui sont présentes chez la majorité des individus, restent stables et permettent d'effectuer les fonctions essentielles du microbiote, elles sont

associées à des populations minoritaires qui sont propres à chacun d'entre nous. (**Barbut *et al.* 2010**).

3-3- Rôles physiologiques du microbiote intestinal

Les effets bénéfiques des microorganismes que nous hébergeons n'ont commencés à être observés que récemment (**O'Hara et Shanahan 2006**). Bien que mal connue à ce jour, il existerait une forme de communication très importante entre le microbiote, l'épithélium du tractus et les tissus lymphoïdes associés. Ce « triologue » assure la génération et le maintien d'une relation symbiotique stable entre l'intestin et les bactéries qui le colonisent. Ces dernières sont à l'origine de nombreuses fonctions métaboliques et de protection, et sont impliquées dans de nombreux mécanismes de développement du système immunitaire de l'intestin.

✓ **Rôles métaboliques et nutritionnelles**

Les microorganismes du tractus intestinal ont des fonctions métaboliques très vastes et indispensables à la transformation des composés alimentaires.

Les glucides sont des sources énergétiques indispensables, aussi bien pour les humains que les cellules microbiennes. Les enzymes humaines ne dégradent pas les glucides les plus complexes, seuls les oses simples sont absorbés au niveau de l'intestin. Les polysaccharides, comme la cellulose, les xylanes, ou l'amidon, sont fermentés dans le côlon par le microbiote afin de produire de l'énergie pour la croissance bactérienne. Certaines espèces bactériennes contiennent beaucoup plus de gènes codant des glucosidases qu'il en a été identifiés dans le génome humain, expliquant leur capacité à dégrader des structures osidiques très différentes (**Xu *et al.* 2003**).

Enfin, le microbiote intestinal participe activement à la synthèse des vitamines B et K (**LeBlanc *et al.* 2013**) et à l'absorption d'ions minéraux tels que le magnésium, le calcium et le fer (**Scholz-Ahrens *et al.* 2007**).

✓ **Rôles de protection**

La présence de bactéries commensales protège l'intestin de la colonisation par des bactéries pathogènes en entrant en compétition pour les nutriments et les récepteurs (**Jankowska *et al.* 2008; Leatham *et al.* 2009**), mais également en produisant des molécules antimicrobiennes (**Lu *et al.* 2009**). En effet, sa fonction de protection résulte également de la synthèse de molécules spécifiques appelées bactériocines. De plus, l'exposition des entérocytes aux bactéries présentes dans la lumière intestinale entraîne une augmentation de la production de peptides antimicrobiens par les cellules de l'épithélium intestinal, limitant ainsi

la pénétration des microorganismes dans les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse (**Su et al. 2013**).

Les bactéries du microbiote vont également pouvoir utiliser la mucine sécrétée comme source énergétique, ce qui favorise leur implantation au niveau de l'intestin et limite l'invasion par des pathogènes (**McGuckin et al. 2011**). Mais la présence de bactéries commensales peut à son tour augmenter la production de mucine, permettant un

renouvellement plus rapide de la flore intestinale et une exposition moindre aux pathogènes (**Deplancke et Gaskins 2001**).

✓ **Rôles immunitaires**

- Les microorganismes commensaux sont impliqués dans le développement des organes des mammifères, notamment les os, le cerveau, le tractus gastro-intestinal et le système immunitaire (**McFall-Ngai et al. 2013**).
- A la naissance, certaines fonctions du système immunitaire sont déjà héritées génétiquement, mais le développement de ces fonctions nécessite une exposition aux microbes présents dans l'environnement (**Rook et al. 2014**).
- L'exposition à une large diversité d'organismes permet au système immunitaire de « garder en mémoire » ces différentes structures moléculaires. Cela aura pour effet d'accélérer la reconnaissance de nouveaux organismes pathogènes (**Su et al. 2013**).
- La colonisation microbienne a une importance cruciale dans les développements des tissus lymphoïdes et du système immunitaire intestinal (**Hooper et al. 2012**). Ce dernier reste très largement sous développé en absence de stimulation microbienne (**Hooper 2004**). Par exemple, chez des souris axéniques, c'est-à-dire dépourvues de flore intestinale, la production de peptides antimicrobiens et le nombre de lymphocytes dans la lamina propria sont très faibles (**Bandeira et al. 1990; Hooper 2004**).
- Les plaques de Peyer chez ces animaux sont moins actives, avec moins de plasmocytes producteurs d'IgA (**Crabbe et al. 1968**). En revanche, une stimulation microbienne va permettre de restaurer l'organisation du système immunitaire chez ces souris (**Umesaki et al. 1993; McDermott et Huffnagle 2014**).

4 -L'immunité au niveau intestinal

L'exposition aux microorganismes constitue un élément majeur dans le développement et dans la maturation du système immunitaire. Elle impacte sur la protection contre les infections et réduit les risques d'allergies. L'intestin représente le site clé de

l'éducation du système immunitaire puisqu'il comprend un grand nombre de cellules immunitaires et une concentration élevée de bactéries (10^{14} bactéries), la plus haute du corps humain (MARTIN *et al*, 2010).

Le GALT (gut-associated lymphoid tissue) constitue une majeure partie du système immunitaire muqueux. La figure 30 nous illustre sa composition et son fonctionnement. L'induction de la réponse immune se fait via les plaques de Peyer qui sont constituées de 5 à 200 follicules lymphoïdes situés à des intervalles réguliers dans la partie terminale de l'iléon. Les sites effecteurs de la réponse immune sont l'épithélium intestinal et le tissu conjonctif Sous-jacent (lamina propria) qui comprennent les cellules M et les cellules dendritiques sous-jacentes. Les cellules M sont des cellules épithéliales spécialisées qui permettent le transport des antigènes à travers l'épithélium vers le tissu lymphoïde situé dans la lamina propria. Ces cellules effectuent une endocytose, il y aura ensuite une présentation antigénique par les cellules dendritiques (Figure. 8) (MARTIN *et al*, 2010).

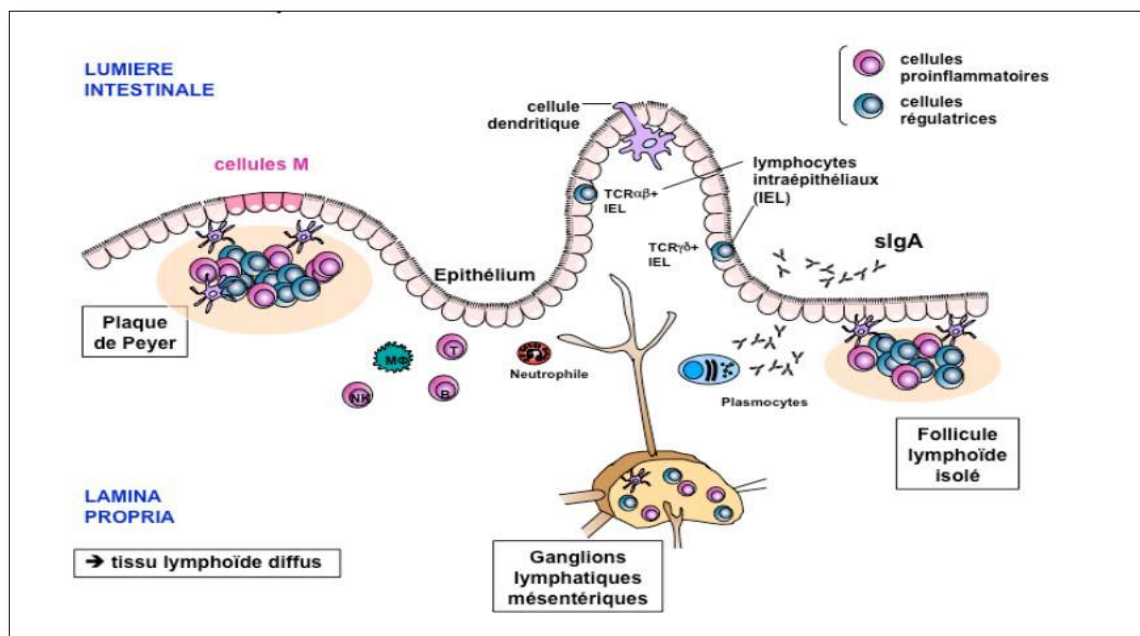


Fig. 8 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (LECLERC et JUSTE ,2007).

Il faut savoir que l'alimentation et la microflore intestinale sont les sources majeures d'apport en antigènes étrangers au niveau de l'intestin. Une certaine tolérance orale permet de ne pas générer de réponse immunitaire pour chacun de ces antigènes. Le GALT permet de freiner la réponse immunitaire contre les éléments inoffensifs, et de promouvoir celle contre les éléments pathogènes. En effet les CPAs résidentes expriment un niveau bas en TLRs, ce qui rend inerte les MAMPs de la microflore commensale intestinale qui pénètrent normalement et en faible nombre à travers la muqueuse intestinale. (MARTIN *et al*, 2010).

5- Équilibre/déséquilibre

Pour dire que ce système immunitaire si complexe soit en équilibre, nous pouvons retenir que tant que les différentes cellules sont présentes en quantités suffisantes et dans un équilibre de leurs fonctions, l'harmonie régnera dans ce système. La théorie de la régulation immunitaire implique l'homéostasie entre les cellules tueuses cytotoxiques et les cellules auxiliaires (Th1, Th2 et Th3). Le rôle de régulation de la réponse est largement tenu par les lymphocytes T auxiliaires et il est très important que l'équilibre entre les cellules Th1 et Th2 soit maintenu. (**Joseph *et al* 2018**).

Le typage lymphocytaire permet d'évaluer l'équilibre du système immunitaire. Il s'agit d'un bilan qui donne une vue d'ensemble des différentes populations lymphocytaires et de l'état global du système. Il permet de mettre en évidence des hyper ou hypo activités et des anomalies dans la communication entre les différentes voies de l'immunité adaptative. La perte de l'état d'équilibre peut être due à un déficit immunitaire, à des hypersensibilités ou plus simplement à une hyper ou hypoactivité du système.

5-1- Déficit immunitaire

Les déficits immunitaires sont des situations pathologiques liées à une insuffisance d'une ou plusieurs fonctions immunologiques (**Coudron *et al* 2014**).

Ils peuvent être primitifs ou acquis. Le déficit primitif est un ensemble de pathologies héréditaires ou génétiques lié à une insuffisance primitive des moyens de défense. Le déficit acquis est secondaire à une pathologie affectant le système immunitaire et entraînant son dysfonctionnement par la suite, comme par exemple une chimiothérapie, une brûlure, la malnutrition...

Le déficit peut porter sur l'immunité humorale ou cellulaire. Dans le déficit humoral, nous observons une diminution voire une absence d'anticorps. Le déficit cellulaire peut être spécifique (lymphopénie) ou non spécifique (neutropénie).

5-2. Hypersensibilité

L'hypersensibilité est une réaction immunitaire inappropriée, exagérée et excessive du système immunitaire vis-à-vis d'un antigène qui ne représente pas de danger pour l'organisme.

La classification de Gell et Coombs (1975) répartit l'hypersensibilité en quatre types selon la forme d'action et le temps de réponse. Les trois premiers sont médiés par des anticorps, le quatrième par les cellules T et les macrophages.

- **Type 1** : immédiate avec production d'IgE, c'est le cas de l'allergie
- **Type 2** : cytotoxique

- **Type 3** : à complexes-immuns
- **Type 4** : hypersensibilité retardée à médiation cellulaire

L'allergie est une réaction immunitaire humorale avec production exagérée d'anticorps IgE. Les affections allergiques telles que l'asthme, l'eczéma, et quelques allergies alimentaires, montrent un déséquilibre et une certaine prédominance du système Th2. (**Masutaka et al 2017**)

5-3. Auto-immunité

Une maladie auto-immune apparaît lorsque le système immunitaire s'attaque à ses propres cellules. Ces maladies sont multifactorielles : facteurs génétiques, infectieux, endocriniens, médicamenteux...Elles peuvent être spécifiques d'un organe : muscle et nerf (sclérose en plaques), glandes endocrines (diabète de type 1), ou systémiques (polyarthrite rhumatoïde).

Elle témoigne de la présence d'anomalies dans la régulation de la réponse immunitaire habituellement assuré par l'équilibre entre les cellules Th1 et Th2. Lorsque les cellules Th2 deviennent dominantes, elles favorisent l'auto-immunité. (**Masutaka et al. July 2017**).

6. Les principales causes du déséquilibre

La malnutrition est une des principales causes de déséquilibre ou de faiblesse du système immunitaire. En effet, en raison de sa complexité et de son importance, le système immunitaire exige la participation de tous les éléments nutritifs pour se maintenir dans un bon état de fonctionnement et d'équilibre. Notre « armée » de globules blancs est très sensible à l'apport qualitatif et quantitatif des micronutriments. Quantitatif car l'apport d'énergie influe sur le fonctionnement du système immunitaire et les nutriments sont nécessaires à la synthèse et à la sécrétion des molécules de l'immunité. Qualitatif car les lymphocytes ont besoin d'acides aminés essentiels pour se construire (**Coudron et al ,2014**).

En effet il y a donc beaucoup de micronutriments nécessaires, en voici les principaux :

- ❖ Le magnésium active les lymphocytes.
- ❖ Le sélénium maintient l'intégrité des cellules immunitaires.
- ❖ Le manganèse participe à la synthèse des anticorps.
- ❖ Le cuivre lutte contre l'inflammation.
- ❖ Le zinc permet la maturation des lymphocytes et les protège de l'apoptose.
- ❖ La glutamine est nécessaire pour la prolifération des lymphocytes T et pour la production des cytokines par les lymphocytes et les macrophages.
- ❖ L'arginine contrôle la réponse immunitaire en contrôlant les voies de signalisation dans les macrophages et stimule la réactivité immunitaire des lymphocytes.

- ❖ L'acide folique et les autres vitamines du groupe B sont également considérés comme essentiels dans la réponse immunitaire.
- ❖ La vitamine D exerce une influence sur les cellules T régulatrices qui modulent l'équilibre des cellules Th1/Th2. Le récepteur membranaire de la vitamine D régule le nombre de cellules immunitaires mises en circulation. L'activation du récepteur augmente la synthèse des peptides antimicrobiens dans les réponses immunitaires innées et adaptatives.
- ❖ La vitamine A est importante pour les barrières épithéliales et pour la production des lymphocytes.
- ❖ Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont à l'origine de médiateurs lipidiques anti-inflammatoires puissants (résolvines et protectines).

Une alimentation déséquilibrée est une source de carences micronutritionnelles. Les carences en lipides essentiels, en vitamines ou en minéraux affaiblissent l'immunité.

Une alimentation de mauvaise qualité, comme lors de l'utilisation des huiles transformées et chauffées, riche en acide gras trans, induisent une dominance Th2 et déséquilibre le système immunitaire.

Globalement, la malnutrition sera à l'origine de réponses immunitaires inadéquates liées à des perturbations fonctionnelles ou organiques, qu'elles portent sur les organes, les cellules ou les médiateurs de l'immunité.

L'alimentation a une place très importante, un chapitre y sera consacré dans ce travail plus tard.

Les polluants environnementaux, en particulier les pesticides, sont le deuxième responsable du déséquilibre de l'immunité.

Le mode de vie comme la sédentarité, le manque de sommeil et en particulier le stress sont d'autres facteurs de déséquilibre. Un stress trop long ou trop intense dérègle l'équilibre immunitaire et renforce les réactions allergiques. En effet le taux de cortisol est mis en jeu dans l'équilibre des deux stratégies Th1 et Th2.

L'utilisation de médicaments comme les corticoïdes qui, à fortes doses, diminuent le nombre de lymphocytes circulants et la production des Th1 au profit des Th2. Les corticostéroïdes, les œstrogènes et les hypocholestérolémiants épuisent l'organisme en vitamines et minéraux abaissant ainsi les résistances naturelles et augmentant la vulnérabilité aux infections.

Pour maintenir l'équilibre immunitaire il est donc nécessaire de maintenir une alimentation équilibrée quantitativement et qualitativement et d'avoir une bonne hygiène de

vie. Une activité physique régulière exerce une action bénéfique en augmentant la production de lymphocytes T, des polynucléaires neutrophiles et de l'IL-2.

CHAPITRE 2 :
LES PROBIOTIQUES.

L'intestin constitue une sorte de frontière entre l'organisme et l'environnement extérieur. Son rôle est crucial tant dans la protection contre les éléments étrangers et potentiellement pathogènes dont les bactéries, virus, produits toxiques, que dans la tolérance alimentaire. La flore bénéfique qu'il renferme se compose d'environ 100 000 milliards de bactéries qui sont nécessaires, de la naissance à l'âge adulte, aux fonctions de digestion des aliments, de maintien de l'immunité et de contrôle de l'inflammation. (Association Française de Médecine Ortho moléculaire. 2010).

1. Développement du concept des probiotiques

1.1. Histoire

L'observation des bénéfices apportés par la fermentation d'aliments et de boissons (kéfir, fromages, bières, etc...) d'un point de vue organoleptique, de conservation ou d'effets bénéfiques sur la santé, a conduit à l'utilisation empirique de ferments dans l'alimentation. Les traces de ces usages remontent à plusieurs millénaires. Des peintures rupestres datées de 2500 av. J-C témoignent de l'utilisation par les sumériens d'inoculum pour faire cailler le lait. Dans l'Ancien Testament, il est rapporté qu'« Abraham doit sa longévité à la consommation de lait fermenté ». Pline l'Ancien recommande en 76 ap. J-C la consommation de produits laitiers fermentés dans le traitement de la gastro-entérite (**Grimoud , 2010**).

Ce n'est qu'au XIXème siècle que Pasteur démontra de façon rigoureuse l'origine microbienne de ces processus fermentaires (1850-1860) (**Grimoud , 2010**) Ensuite, il y a un peu plus d'un siècle, le scientifique ukrainien Elie Metchnikoff naturalisé français ayant travaillé à l'Institut Pasteur et prix Nobel en 1908 pour ses travaux sur la phagocytose, a été le premier à observer l'effet positif de certaines bactéries sur l'Homme. C'est à ce monsieur que l'on doit le concept de bactéries bénéfiques. Il a déduit que la consommation régulière de bactéries lactiques qu'il nomme « Bacille bulgare » dans les produits fermentés, comme les yaourts, est associé à une meilleure santé et longévité chez les populations bulgares. (**Bultel A 2017**), Metchnikoff supposa alors que « la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore de nos corps et remplacer les microbes dangereux par les microbes utiles ». (**Larguèche , 2012; Piquepaille , 2013**), A la même époque, en 1906, le pédiatre français Henry Tissier (de l'Institut Pasteur) a isolé pour la première fois une *Bifidobactérie* à partir d'un enfant nourri au sein. Il la nomma *Bacillus bifidus communis* (maintenant appelé *Bifidobacterium bifidum*). Il recommanda d'administrer ces *bifidobactéries* aux patients atteints de diarrhée pour les aider à restaurer un

microbiote intestinal sain. Tissier affirma que « la bifidobactérie remplacerait la bactérie protéolytique qui cause la diarrhée » (**Guarner *et al*, 2012**).

C'est sans doute Ferdinand Vergin qui a introduit en 1954 le terme de « probiotique ». Ce terme est apparu dans son écrit intitulé « Anti-und Probiotika ». (**Bourlioux , 2007**) Dans les années 1950-1960, de nombreux médicaments probiotiques ont été développés et commercialisés. Mais l'absence de données rigoureuses sur l'efficacité clinique de beaucoup d'entre eux a conduit à leur disparition progressive quelques années plus tard, à l'exception de quelques-uns dont les propriétés furent confirmées. Les scientifiques dénonçaient aussi la qualité microbiologique médiocre de certains produits. (**Piquepaille , 2013**).

Par la suite, Roy Fuller a complété la définition du terme probiotique à partir des études chez l'animal. Il a inclus la notion « d'effet bénéfique sur la croissance par un effet sur la flore de l'hôte ». Cependant, cette définition est peu utilisable faute de marqueurs adéquats de l'effet du microbiote. De plus, elle était très limitative, car les microorganismes peuvent agir par d'autres moyens que leur action sur la flore. (**Larguèche , 2012 ; Bourlioux , 2007**).

1.2. Définition institutionnelle

En 2001, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) ont donné une définition officielle des probiotiques qui sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels » (**Bourlioux , 2007**).

1.2.1. Prébiotiques

Les prébiotiques doivent être bien distingués des probiotiques, car ce ne sont pas des micro-organismes. Ce sont des substances fermentescibles qui possèdent un effet bénéfique sur la flore intestinale en stimulant la croissance et/ou l'activité d'une ou plusieurs espèces bactériennes. Ces produits sont en fait de simples molécules, souvent des petits sucres comme les fructo et galacto-oligosaccharides, mais aussi des fibres, de l'inuline, du lactulose, des polyols, etc (**Bourlioux, 2007**).

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

lactobacilles sont les microorganismes du microbiote intestinal les plus fréquemment ciblés (Bourlioux , 2007).

I.2.2. Symbiotiques

Un symbiotique est une association de probiotiques et de prébiotiques. Cette association permet de stimuler sélectivement le développement du probiotique, ce qui potentialise les effets bénéfiques de ce dernier sur la santé (Bourlioux , 2007).

2. Classification des souches probiotiques

Les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les **règles du Code International de Nomenclature des Bactéries** pour une compréhension universelle (Nom du genre / nom de l'espèce / identifiant de la souche). D'une manière générale, la classification des êtres vivants est hiérarchisée avec le domaine, phylum, classe, sous-classe, ordre, famille, genre et espèce comme par exemple dans (le tableau 1).

A chaque niveau taxonomique, on utilise un suffixe différent.

Tableau 1: Exemples de classification de deux bactéries probiotique *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* (Bourlioux , 2007).

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

En plus de cela, une souche est caractérisée par des caractères alphanumériques. Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue et acceptée, par exemple *Lactobacillus casei* DN-114001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG). Ce code alphanumérique d'identification est choisi par le laboratoire ou la collection (Zhou et Pillidge, 2005)

3- Classification des principales souches probiotiques

On peut classer les probiotiques en **trois** catégories : **les bactéries lactiques** qui sont le plus traditionnellement utilisées et appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, **les**

bactéries non lactiques et enfin **les levures**. Nous allons voir en détails, quelques dizaines de souches les plus utilisées en ce moment.

3.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont appelées ainsi car elles peuvent transformer le lactose contenu dans le lait en acide lactique. Les bactéries lactiques sont des bactéries à Gram positif, anaérobies, partiellement tolérantes à l'oxygène, ne produisant pas en général de spores, et se présentant sous formes de coques ou de bâtonnets. Elles regroupent 12 genres bactériens dont les plus étudiés sont : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Pediococcus* (**Bermúdez et al, 2009**).

Les bactéries lactiques sont utilisées dans la plupart des procédés industriels de fermentation agroalimentaire. Certains genres comme les *lactobacilles* ou les *bifidobactéries* sont des bactéries commensales qui font partie du microbiote intestinal. Lorsqu'elles sont administrées vivantes en quantités suffisantes, elles peuvent survivre dans le tube digestif de l'hôte. Ainsi elles vont exercer diverses actions bénéfiques. (**Bermúdez et al, 2009**).

Les bactéries lactiques **sécrètent** de nombreux métabolites aux propriétés **antimicrobiennes** tels que **les acides organiques**, le **peroxyde d'hydrogène**, le **dioxyde de carbone**, la **reutéline**, le **diacétyl** et les bactériocines. Les bactériocines sont des peptides antimicrobiens inhibant la croissance de bactéries pathogènes. Il faut noter que les souches les produisant sont utilisées dans les produits non fermentés en tant que culture protectrice. (**Dortu et Thonart, 2009**).

3.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles forment un groupe hétérogène de bactéries, ubiquistes et très répandues que ce soit dans l'environnement végétal, animal et humain. Il y a beaucoup d'espèces et elles sont compliquées à caractériser et identifier. Elles sont naturellement présentes dans le tractus gastro-intestinal, la bouche et le vagin et sont rarement pathogènes chez l'homme. Néanmoins, elles ont été mis en cause dans des endocardites et des suppurations buccales et pulmonaires. De plus, elles participent à de nombreuses préparations alimentaires, notamment par fermentations lactiques, dans la fabrication de fromages et yaourts. (**Tailliez, 2004**).

Les lactobacilles sont caractérisés comme étant des bactéries à Gram positif, de type anaérobie, non sporulées et non mobiles. Elles s'observent sous forme de bâtonnets longs et fins, ou très courts, ou incurvés ou même ovoïdes. La formation de chaînes de cellules est courante. Les températures pour que la plupart se multiplie correctement se trouve entre 15 °C et 42 °C (**Tailliez, 2004**).

Concernant leur classification, les lactobacilles entrent dans le phylum des Firmicutes, puis dans la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. (Tailliez ,2004).

Grace aux méthodes génotypiques, 3grands groupes ont été constitué (Tailliez, 2004) :

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

3.1.1.1. Le groupe *Lactobacillus delbrueckii* :

Il s'agit du groupe le plus homogène avec des espèces homofermentaires strictes.

Les espèces les plus connues contenues dans ce groupe sont :

❖ *Lactobacillus acidophilus*

Le *Lactobacillus acidophilus* (Figure.9) est une souche probiotique qui entre dans la composition de certains laits fermentés tels que le **yaourt**, le **kéfir**, de compléments diététiques en poudre et dans des produits pour bébés. De plus, c'est une souche naturellement présente dans le tractus digestif de l'homme et présente dans la flore fécale de l'enfant.

D'un point de vue thérapeutique, il a été montré que cette souche avait un effet bénéfique sur **les maladies inflammatoire chronique de l'intestin**. En effet, elle possède une protéine de surface Slp A qui **activerait les lymphocytes T régulateur** via les cellules dendritiques. Cette activation permet un contrôle de l'inflammation intestinale. De plus, la protéine de surface Slp A permet le maintien de la barrière intestinale et prévient les dysbioses associées à des colites expérimentales induites (Figure.9) (Thomas M *et al* ,2015).

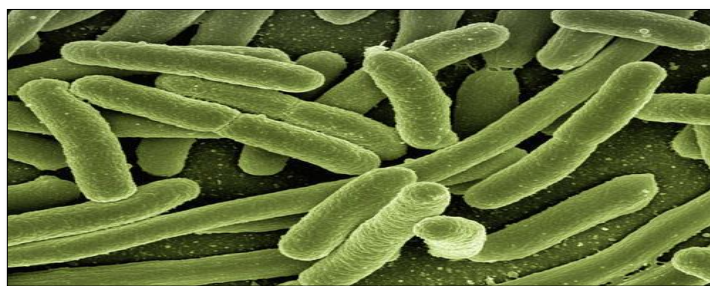


Fig. 9 : *Lactobacillus acidophilus* (Thomas M *et al* ,2015).

❖ *Lactobacillus helveticus*

La souche *Lactobacillus helveticus* est utilisée dans plusieurs produits fermentés comme les fromages suisses (**Emmental**, **Comté**), les fromages italiens (Parmigiano Reggiano, Grana Padano, Provolone) et le **lait fermenté**. Elle est reconnue comme une bactérie possédant l'un des pouvoirs protéolytiques les plus puissants des bactéries lactiques (Mallet , 2011).

En thérapeutique, selon une étude, le probiotique *L. helveticus* R389 pourrait protéger contre l'**inflammation** causée par *E. coli* et pourrait servir de traitement complémentaire pour prévenir l'inflammation anormale dans le tractus gastro-intestinal (Mallet, 2011)

❖ *delbrueckii subsp. Lactis*

Elle est également utilisée dans la fabrication des fromages à pâte pressée cuite (Mallet 2011).

❖ *delbrueckii subsp. Bulgaricus*

Il s'agit de l'une des deux bactéries des yaourts et des laits fermentés avec *Streptococcus thermophilus* (Mallet ,2011).

3.1.1.2. Le groupe *Lactobacillus casei* / *Pediococcus*

C'est un groupe particulièrement hétérogène. La majorité des espèces sont hétérofermentaires strictes ou facultatives, mais quelques espèces homofermentaires strictes comme *Lactobacillus ruminis* appartiennent aussi à ce groupe. Parmi les espèces **hétérofermentaires facultatives**, on cite les plus connues et les plus utiles en thérapeutique (Goldin et al, 1992).

❖ *Lactobacillus rhamnosus GG (LGG)*

Le Lactobacillus rhamnosus GG est sans doute le probiotique le plus étudié et un des plus important en thérapeutique. *Lactobacillus rhamnosus GG* a été isolé en en 1983 dans le tube digestif d'un être humain en bonne santé par Sherwood Gorbach et Barry Goldin. Son nom *Lactobacillus rhamnosus GG* vient des deux initiales des patronymes des découvreurs. Ce n'est qu'en 2009 que le génome complet de cette souche a été séquencé. (Goldin et al, 1992).

L'utilisation de cette souche comme complément alimentaire est très répandue. On peut citer ça présence dans de nombreux produits de Pilège comme le **Lactibiane ATB®** composé uniquement de *Lactobacillus rhamnosus* dosé à **12 milliards par gélule**. Ce probiotique est **sans danger pour la santé**. Cependant, il a été décrit un cas de patiente diabétique qui a développé une septicémie à *Lactobacillus rhamnosus* alors qu'elle prenait des probiotiques (Figure .10) (Goldin et al ,1992).



Fig10: *Lactobacillus rhamnosus* (Goldin et al 1992).

❖ *Lactobacillus casei*

Le *Lactobacillus casei* est également une bactérie très connue, véritable bactérie vedette de l'**Actimel de Danone**. C'est une souche retrouvée dans les selles des nourrissons et des adultes. Cette souche probiotique est une candidate idéale pour être un bon probiotique. D'après une étude, elle exercerait un effet **anti-inflammatoire** en inactivant Cox-2 et NF-kB dans la **polyarthrite rhumatoïde** (Amdekar *et al*, 2010).

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

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

3.1.2. Les bifidobactéries

Le nom de genre *Bifidobacterium* dérive du latin *bifidus* « partagé en deux » qui fait référence à leur morphologie. C'est en 1899 que les *bifidobactéries* furent pour la première fois observés dans les selles d'un nourrisson par le pédiatre Henri Tissier de l'Institut Pasteur (Ebel , 2012).

Les *bifidobactéries* sont des bacilles de type **anaérobies** à Gram positif. Ces bactéries sont constituées de bacilles de **morphologie bifide**, non sporulées, non acido-résistantes, très polymorphes, immobiles, non capsulées et non productrice de gaz (Ebel , 2012).

Leurs particularités par rapport aux *lactobacilles*, est leur production d'**acide acétique**, en plus de l'acide lactique et de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol, Les *bifidobactéries* appartiennent au phylum et à la classe des *Actinobacteria*, à la sous-classe des *Actinobacteridae*, à l'ordre des *Bifidobacteriales* et à la famille des *Bifidobacteriaceae*. Les *bifidobactéries* représentent aujourd'hui **34 espèces**, isolées principalement du TGI d'hommes ou d'animaux (Ebel ,2012).

Les espèces reconnues ainsi que leur origine sont listées ci-dessous dans le (tableau 2).

Tableau 2 : Répartition écologique des bifidobactéries dans les différentes Niches écologiques (Ebel , 2012).

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

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

❖ *Bifidobacterium animalis subsp. Lactis*

En thérapeutique, il s'agit d'une souche intéressante en effet une étude a montré l'effet du lait fermenté avec *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 sur l'amélioration des symptômes chez des sujets atteints du **côlon irritable (Figure.11) (Agrawal et Houghton ,2009)**

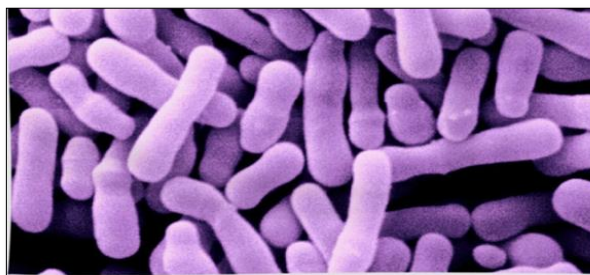


Fig11: Bifidobacterium animalis (Agrawal et Houghton, 2009).

❖ *Bifidobacterium longum*

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

Bifidobacterium longum se qui révèle que le genre *Bifidobacterium* peut se révéler un pathogène opportuniste (**Figure. 12**) (**Darbas et al , 1991**).



Fig 12 : *Bifidobacterium longum*. (Darbas et al, 1991).

❖ *Bifidobacterium bifidum*

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

En thérapeutique, cette souche semble être une bonne candidate. En effet prenons l'exemple d'une étude où *Bifidobacterium bifidum* a pu être identifié comme un probiotique capable **d'inhiber *H. pylori* in vitro et in vivo** (**Chenoll et Casinos, 2010**).

❖ *Bifidobacterium breve*

Il s'agit d'une bactérie qui colonise principalement le gros intestin du nourrisson. C'est pour cela que *Bifidobacterium breve* est utilisées à des fins thérapeutiques et de prévention pour prévenir de nouvelles complications de maladie dans **le secteur pédiatrique** (**Bozzi Cionci et Baffoni, 2018**).

3.1.3. Les coques

Un coccus est une bactérie de forme sphérique, par opposition à la forme allongée en bâtonnet des bacilles. Les coques sont généralement groupées en paires, en chaînettes ou en tétrades. Les coques regroupent les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc*. Parmi ces genres seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*. (**Wrzosek et Thomas, 2011**).

❖ **Streptococcus** Les streptocoques

Regroupent un vaste ensemble de micro-organismes ubiquitaires comprenant diverses espèces. En raison de leur nombre, on distingue les espèces pathogènes des espèces commensales et saprophytes. Il s'agit de coques à Gram positif, regroupées en chaînettes, immobiles et dépourvues de spores. Elles sont anaérobies facultatives (**Wrzosek et Thomas ,2011**).

Dans ce genre, on peut citer la bactérie *Streptococcus thermophilus* (figure 8) utilisée dans de nombreux produits probiotique et présente dans les **produits laitiers**. D'après une étude, il y aurait un effet bénéfique de la consommation de *S. thermophilus* pour **la digestion du lactose** si cette bactérie est vivante au moment de la consommation. Les effets « santé » de *S. thermophilus* seraient liés à son **activité glycolytique** ainsi qu'à sa capacité à produire du **L-lactate** dans le tractus digestif. La présence de lactose dans les produits consommés augmente les propriétés fonctionnelles et probiotiques de *S. thermophilus*. Cette souche pourrait également avoir un rôle de protection digestive en augmentant le nombre de cellules à mucus (**Figure.13**) (**Wrzosek et Thomas ,2011**)



Fig13: Streptococcus thermophilus. (**Wrzosek et Thomas, 2011**).

❖ **Lactococcus** Les lactocoques

Sont des bactéries mésophiles, à Gram positif, sans activité catalase, non mobiles et se présentant sous forme de coques, de 0,5 à 1 µm. Ils ne sont **pas pathogènes** et sont d'ailleurs retrouvés dans les produits laitiers et végétaux. Ces bactéries peuvent se révéler **opportunistes**, c'est notamment le cas de la souche *Lactococcus lactis*. (**Mofredj et al, 2007**) Le *Lactococcus lactis* est seule espèce utilisée en thérapeutique. De nombreux cas d'infection ont été recensés dans la littérature. Cette souche a pour terrain de prédilection une immunodépression sous-jacente. De plus, il peut y avoir un risque d'infection en cas de consommation de produits laitiers non pasteurisés, provenant souvent de fermes particulières. Par ailleurs, on peut dire que les cas sont extrêmement rares, au regard de la

large utilisation de cette bactérie. Le *Lactococcus lactis* fait partie des organismes les plus importants dans l'industrie agroalimentaire, puisqu'il entre dans la composition des **levains** utilisés dans la plupart des fabrications fromagères. Il est aussi retrouvé dans les produits végétaux (haricots, pommes). (Mofredj *et al*, 2007).

3.2. Les bactéries non lactiques

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

On peut citer :

❖ *Bactérie E. coli Nissle 1917*

La **bactérie E. coli Nissle 1917** est un probiotique administré par voie orale dans certains pays européens. Ce probiotique constitue un traitement thérapeutique alternatif pour espacer les périodes de « poussée » observées chez les patients atteints de **MICI**. (*Presse info, in probiotique toxique pour les cellules intestinales.*)

On peut également citer le genre *Bacillus* en tant que probiotique. Le genre *Bacillus* peut se retrouver de façon transitoire dans l'intestin suite à la consommation de légumes par exemple. Toutefois, il ne peut pas être considéré comme un résident permanent du tractus digestif, même s'il est consommé régulièrement, en supplément de l'alimentation. On peut citer **trois** bactéries appartenant au genre *Bacillus* comme *Bacillus clausii*, *Bacillus cereus* et enfin *Bacillus subtilis* décrites ci-dessous (Villéger, 2014)

❖ *Bacillus subtilis*

Il s'agit d'une bactérie à Gram positif, isolée du sol, que l'on peut retrouver dans des écosystèmes variés comme des environnements marins ou encore dans le tractus digestif des animaux. Son ubiquité résulte, en particulier, des processus de différenciation cellulaire que cette bactérie peut initier (Germain, 2012).

Bacillus subtilis est utilisée depuis plusieurs années comme probiotique, notamment dans le produit commercialisé **Biosporin®** (souche 2335, Biofarm, Ukraine). On la retrouve également en combinaison avec *Bacillus licheniformis* 2336, pour limiter les infections aiguës ou chroniques chez l'Homme (**Saccharomyces boulardii**, 2019).

3.3. Les levures

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

Saccharomyces cerevisiae var boulardii est **non pathogène (Figure.14)**, elle est indiquée pour lutter contre les **diarrhées post-antibiotiques**. Il s'agit d'un médicament probiotique disponible en France. Le plus connu est l'**Ultra-levure®** commercialisé par le laboratoire Biocodex.

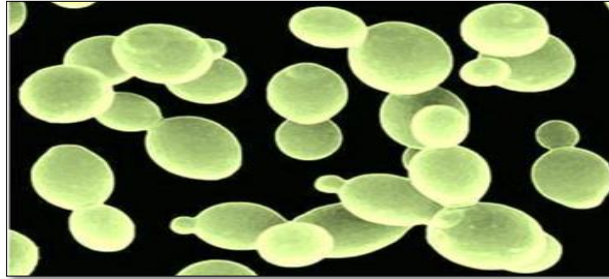


Fig14: Saccharomyces cerevisiae var boulardii. (Saccharomyces boulardii, 2019).

4-Actions principales des probiotiques

La corrélation entre la présence de probiotiques au niveau intestinal et la baisse de phénomènes allergiques est bien présente. Il s'agit maintenant de comprendre comment ces probiotiques agissent tant au niveau préventif que curatif.

Il y a plusieurs choses qui caractérisent les probiotiques. D'une part ce sont des organismes bactériens qui restent viables et stables après culture, manipulation et stockage jusqu'à leur utilisation. D'autre part les probiotiques sont capables de survivre aux divers sucs digestifs, biliaires et pancréatiques. Leur intérêt majeur est la réponse bénéfique qu'ils entraînent chez l'hôte qui les consomme (**Figure.15**) (OZDEMIR, 2010).

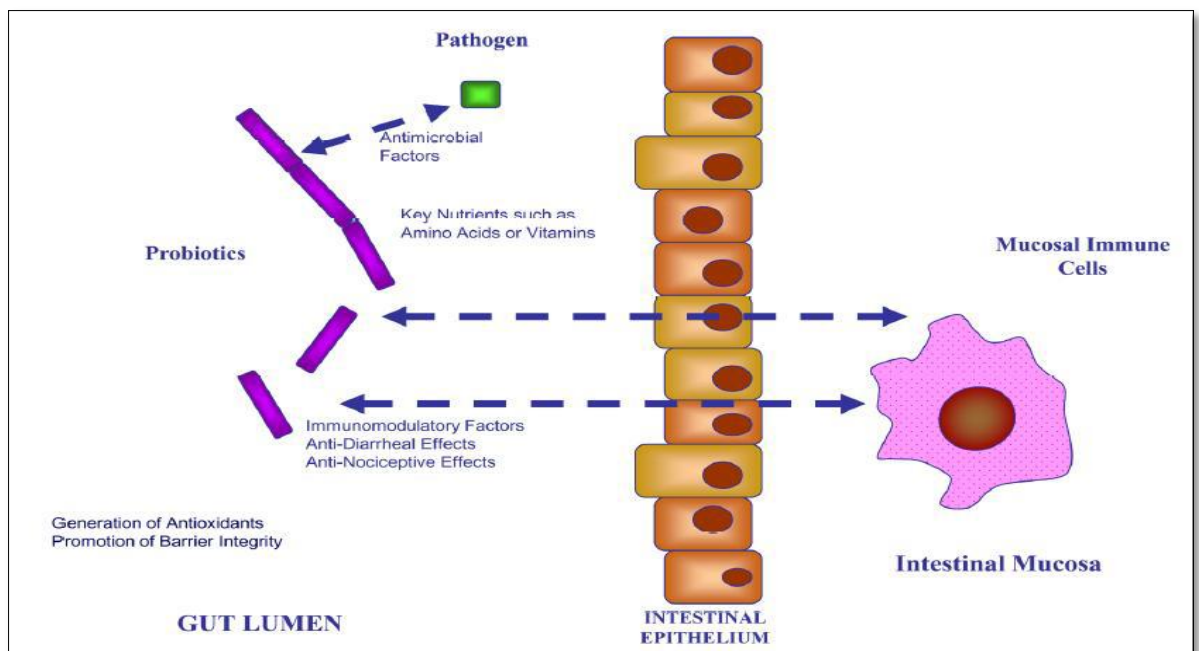


Fig. 15: Rôles bénéfiques des probiotiques au niveau intestinal. (HSIEH et al, 2010).

Le schéma ci-dessus résume les diverses fonctions que remplissent les probiotiques. Ils sont capables de sécréter divers facteurs qui confèrent des effets bénéfiques à l'hôte. Ils permettent de supprimer les bactéries pathogènes et interagissent avec l'épithélium intestinal et les cellules du système immunitaire (**HSIEH *et al.*, 2010**).

Les probiotiques sont des bactéries vivantes qui permettent d'inhiber l'adhérence des bactéries pathogènes à la muqueuse intestinale, ils améliorent les fonctions de barrière de l'épithélium, ils produisent des bactériocines, augmentent la production d'immunoglobulines A par les lymphocytes B sécréteurs d'anticorps, et ils régulent négativement la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires que sont par exemple le TNF-alpha, l'IFN-alpha et l'IFN-béta, l'IL-1 et l'IL-6. (**FUJIMURA *et al.*, 2011**). La figure suivante illustre leurs actions principales. (**Figure.16**)

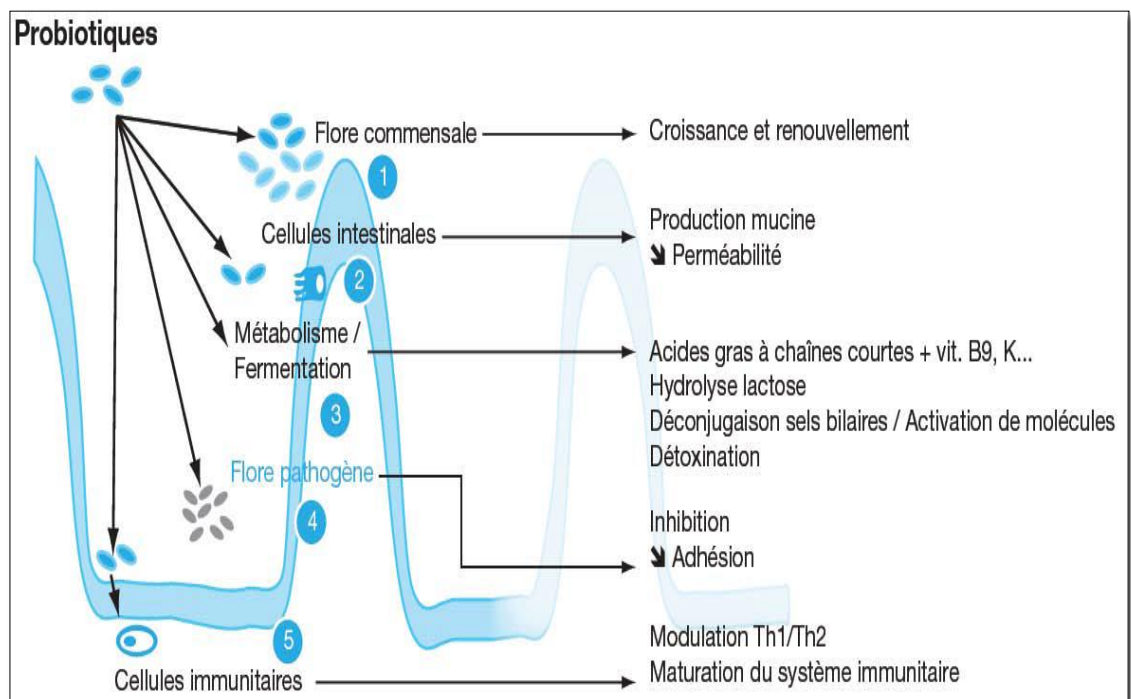


Fig16 : Principales actions des probiotiques. (*Association Française de Médecine Orthomoléculaire, équipe scientifique de Nutergia. 2010.*)

Les probiotiques ont une influence locale au niveau intestinal en diminuant la perméabilité de la barrière épithéliale et ainsi en diminuant la pénétration des antigènes dans la circulation systémique. (**OZDEMIR, 2010**).

5-Alimentation et consignes

Comme vu précédemment dans la mise en place de la flore, la colonisation bactérienne n'est pas la même selon le type d'alimentation, notamment l'allaitement par rapport au lait

artificiel. Il a été également observé des différences marquantes entre les populations ayant un régime végétarien, ou sans gluten, par rapport au reste de la population.

Par ailleurs il semble exister des différences frappantes liées au pays, même au sein de pays ayant le même niveau de vie ce qui suggère que les différentes habitudes alimentaires et les modes de vie impactent fortement le microbiote intestinal sur le long terme (Cui, *et al.* 2014).

Tableau 3 - Exemples d'aliments contenant des bactéries vivantes (Cui, *et al.* 2014).

Aliments	Espèces
Yaourt	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>
Olives	<i>Lactobacillus plantarum</i>
Saucisson	<i>Lactobacillus sakei</i>
Fromage	<i>Lactobacillus et levures</i>
Kéfir de fruits	<i>Lactobacillus caucasicus</i> , <i>Streptococcus lactis</i>
Kéfir de lait	<i>Lactobacillus bulgaricus caucasicus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus casei</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Streptococcus diacetylactis</i> , <i>Leuconostoc citrovorum</i> , <i>Saccharomyces kefi</i>
Levure de bière « vivante »	<i>Saccharomyces boulardii</i>

6-Médicaments probiotiques

En pharmacie, nous pouvons trouver des probiotiques dont l'effet thérapeutique est certifié par l'obtention d'une Autorisation de mise sur le marché (AMM), ces probiotiques sont alors des médicaments, par exemple, quatre spécialités ont une AMM en tant que « traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée » (Vidal, 2014).

- **Lenia®** (*Lactobacillus casei var rhamnosus*) indiqué lors d'une diarrhée aiguë.
- **Ultra levure®** (*Saccharomyces boulardii*), indiqué dans la prévention des diarrhées post-antibiotiques et les colites à *Clostridium difficile*.
- **Carbolevure®** (*Saccharomyces cerevisiae*), composé d'une association entre une levure et du charbon activé, il a en plus une indication dans le traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.

- **Lactéol®** (*Lactobacillus LB*) mais il est à noter qu'il ne répond pas à la définition actuelle des probiotiques car il contient des bactéries qui sont inactivées (tuées par la chaleur).

Tableau 4 – Récapitulatif des probiotiques ayant une AMM dans le « traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée » (Vidal, 2014).

Spécialité	Composition	Indications
Lenia® (anciennement Bacilor®)	<i>Lactobacillus casei variété rhamnosus</i> (LCR 35)	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.
Ultra-levure®	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques.
Carbolevure®	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques. Traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme.
Lactéol®	<i>Lactobacillus acidophilus LB</i> (<i>Lactobacillus fermentum</i> et <i>Lactobacillus delbrueckii</i>) inactivés	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques

CHAPITRE 3:
PROBIOTIQUES ET MICI

Généralité

L'évolution des conditions de vie dans les pays industrialisés pourrait être la principale origine de l'apparition de nouvelles pathologies immunitaires, comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) ou les allergies.

La « théorie de l'hygiène » est un terme utilisé pour qualifier le fait que l'augmentation des conditions de vie de plus en plus aseptiques limite la rencontre avec les microorganismes de l'environnement qui modulent notre système immunitaire, notamment au cours de l'enfance. Ce terme était à la base utilisé dans le cas de désordres allergiques, pour lesquels le système immunitaire répond de manière excessive lors de la rencontre avec un antigène inoffensif. Mais en fait, il pourrait également concerner les infections de l'enfance, des maladies auto-immunes et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Aujourd'hui, Rook lui a donné une autre appellation, plus moderne, la « théorie des vieux amis » (**Rook 2010**). Nous avons vu précédemment le rôle fondamental du microbiote dans le développement des fonctions immunitaires. Si dans les premières semaines de sa vie un enfant ne rencontre pas les microorganismes appropriés à son développement, cela pourrait conduire à un mauvais développement de son immunité. De plus, l'exposition à une large diversité de microorganismes permet au système immunitaire de se construire une « mémoire » de différentes structures moléculaires microbiennes, ce qui va accélérer la reconnaissance lors de la rencontre avec un nouvel antigène potentiellement préjudiciable pour la santé (**Rook, 2013**). Et enfin, les composants microbiens comme le LPS, le peptidoglycane ou les LTAs, lorsqu'ils entrent en contact avec la muqueuse du tractus intestinal, maintiennent un seuil d'activation de l'immunité innée (**Lebeer et al. 2010**). L'ensemble de ces interactions entre les microorganismes de l'environnement et le système immunitaire, permet « d'éduquer » ce dernier. L'organisme a besoin de développer un réseau de voies de régulation par l'intermédiaire des lymphocytes T régulateurs, qui peuvent arrêter ou limiter une réponse inappropriée contre le soi, contre des antigènes inoffensifs ou encore contre le contenu du tractus (incluant la flore commensale). Ce sont ces mécanismes de défense qui sont à l'origine de pathologies telles que les maladies auto-immunes, les allergies et les maladies inflammatoires de l'intestin, dont la prévalence est en augmentation dans les pays développés (**Rook et al. 2014**). Il est possible que ces réactions de l'organisme face à la population microbienne façonnent sa composition, et puissent être à la l'origine de dysbioses intestinales.

La dysbiose intestinale est un déséquilibre de la flore microbienne intestinale, pouvant conduire à un mauvais développement et fonctionnement de l'intestin. Il reste cependant difficile d'affirmer si la dysbiose est la cause ou la conséquence d'un mauvais fonctionnement intestinal. En effet, la population des bactéries commensales diffère entre les sujets en bonne santé et les patients atteints de pathologies intestinales, comme dans le cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Mais il ne serait pas anormal de penser que les conditions de vie dans les pays industrialisés soient à l'origine de déséquilibres de la flore intestinale, ce dernier pouvant ensuite conduire à l'apparition de pathologies plus graves comme la maladie de Crohn. Les changements environnementaux (pollution accrue, ...) associés aux modes de vie occidentaux, incluant les modifications de régime alimentaire, ou encore l'utilisation d'antibiotiques et d'autres médicaments, pourraient participer à l'établissement des dysbioses.

Aujourd'hui, la dysbiose intestinale est associée aux maladies inflammatoires et aux syndromes métaboliques notamment (Ha, 2011).

1. Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

1.1. Mécanismes de l'inflammation

La réaction inflammatoire peut être définie comme une réaction de défense de l'organisme non spécifique dirigée contre des agents agresseurs de nature infectieuse, chimique, physique ou encore auto-immune.

Lors de la réaction inflammatoire, les vaisseaux sanguins se dilatent par le processus de vasodilatation. Ce phénomène provoque rougeur et chaleur qui sont des signes cliniques de l'inflammation. Les vaisseaux sanguins dilatés deviennent plus perméables, causant ainsi l'œdème associé à l'inflammation. La migration des phagocytes se produit moins d'une heure après une infection. Les granulocytes arrivent en premier sur le site, attirés par chimiotaxie positive, puis les monocytes activés se transforment en macrophages qui vont participer à l'élimination des agents pathogènes et des débris cellulaires par la phagocytose. Le pus observé qui peut s'accumuler dans la zone infectée contient principalement les cellules mortes des phagocytes (Campbell, 1993).

Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique atteignant principalement le TD (tractus digestif).

La formation d'infiltrats de cellules pro-inflammatoires va causer de nombreux dommages tissulaires et cellulaires au sein du TD caractéristiques des MICI dont les causes demeurent inconnues.

On distingue principalement deux MICI : la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Il est parfois difficile lors des premières manifestations cliniques de savoir à laquelle des deux maladies on est confronté. Il existe cependant une différence fondamentale : l'inflammation observée dans la RCH atteint toujours le rectum et peut « remonter » sur le côlon, d'un seul tenant, sans laisser d'intervalle de muqueuse saine. Elle ne touche en aucun cas d'autres segments du TD alors que dans le cas de la MC, l'inflammation peut atteindre toutes les parties du TD (depuis la bouche jusqu'à l'anus) mais se situe préférentiellement sur la partie terminale de l'intestin grêle (iléon) et sur le côlon. La MC fut décrite pour la première fois en 1932 par Burril B. Crohn, médecin américain, qui lui a donné son nom suite à la description de 14 cas d'affection localisée au niveau de l'iléon. En ce qui concerne l'épidémiologie, on compte aujourd'hui un nouveau cas par an pour 1000 habitants au sein des pays industrialisés (**Fournet et Dhumeaux, 2001**). A l'échelle mondiale, on peut observer une différence entre l'hémisphère nord et l'hémisphère sud. En effet, la maladie est plus fréquente en Europe et en Amérique du Nord, on retrouve également plus de cas en milieu urbain qu'en milieu rural. Le plus fréquemment, l'âge moyen des personnes atteintes se situe entre 15 et 30 ans (**Société Nationale Française de Gastroenterologie, 1999a, b; Baumer, 2002**).

1.2. Diagnostic et symptômes des MICI

La MC ou la RCH sont des maladies difficiles à détecter, le diagnostic peut avoir lieu plusieurs mois voire plusieurs années après le début des symptômes (douleurs abdominales, diarrhées et perte de poids). La constatation des premiers signes cliniques doit être confirmée par un examen endoscopique.

Dans le cas de la MC, les symptômes peuvent varier selon la gravité de l'inflammation. Lorsque celle-ci atteint l'iléon, le malade ressent des douleurs abdominales en début d'inflammation, accompagnées de diarrhées non sanglantes et d'une fièvre modérée. On observe alors une altération de l'état général de la personne (fatigue, perte de l'appétit). Lorsque le côlon est atteint, les diarrhées deviennent sanglantes et après plusieurs mois voire années, l'inflammation peut s'accompagner de complications et atteindre la zone ano-rectale, on observe alors l'apparition d'abcès, de fissures anales ou péri-anales qui sont la conséquence de l'évolution en profondeur des ulcérations qui entraînent alors une perforation (**Figure.17**).

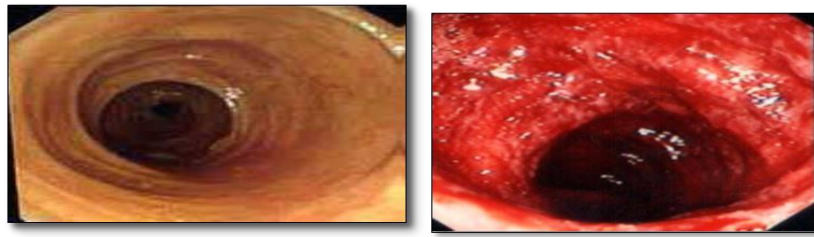


Fig. 17: Image d'endoscopie entre un côlon sain (à gauche) et un côlon enflammé d'un patient atteint d'une RCH (à droite) (Baumer, 2002)

Toujours dans le cas de la MC, des symptômes extra-digestifs peuvent se manifester et provoquer ainsi de l'arthrite et des infections (cutanées, buccales et oculaires) (Fig.18, A, B, C,D). La plupart des symptômes décrits ne sont pas spécifiques des MICI et varient d'une personne à l'autre, d'où la difficulté de poser un diagnostic. Seule, son évolution chronique entraînant des épisodes de poussées aiguës entrecoupées de périodes de remissions plus ou moins longues sont caractéristiques des MICI et permettent ainsi d'établir le diagnostic (Figure.18) (Société Nationale Française de Gastroenterologie, 1999a, b; Baumer, 2002).

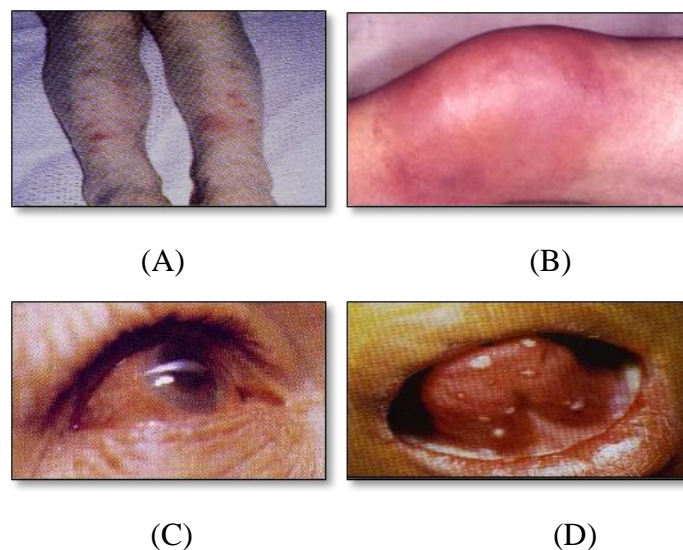


Fig. 18: Symptômes extra digestifs de la MC (A B C D) (Baumer, 2002)

1.3. Causes et conséquences des MICI

Les causes des MICI sont encore très peu connues, la difficulté majeure concerne l'interprétation des données qui montre de multiples perturbations biologiques lors d'une poussée dont on ne sait toujours pas à l'heure actuelle si elles sont « cause ou conséquence » de la maladie. On peut penser qu'une combinaison de facteurs environnementaux tels que la pollution et l'alimentation peut jouer un rôle notamment sur l'induction des poussées. D'autres facteurs tels que le tabac, augmente l'induction des poussées de la MC alors qu'il limite le développement de la RCH. La raison des effets contraires de ce facteur en fonction

des deux types de maladie reste encore inconnue à ce jour (**Société Nationale Française de Gastroenterologie, 1999a, b; Baumer, 2002**).

D'un point de vue mécanistique, les MICI sont généralement associées à la présence de LT supérieure à la normale entraînant ainsi une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IFN- γ ...) ayant pour conséquence un déséquilibre concernant la balance des cytokines et induisant ainsi l'inflammation. Nous détaillerons dans le chapitre « Bactéries recombinantes et MICI » comment l'utilisation de bactéries produisant des cytokines anti-inflammatoires s'est avérée être efficace dans les cas de colites expérimentales.

Récemment, une nouvelle population de cellules LT, les Th-17 produisant l'IL-17 (cytokine pro-inflammatoire) et nécessitant l'intervention de l'IL-23 a été rapportée comme étant impliquée dans le développement de MICI chez l'homme ainsi que dans des modèles de colites expérimentales (**Duerr et al. 2006; Hue et al. 2006; Kullberg et al. 2006; Kobayashi et al, 2008; Schmechel et al, 2008**). Cette réponse pro-inflammatoire est contrebalancée par une autre population de cellules LT, les LT régulateurs (Treg) (*Fontenot and Rudensky, 2005*) qui vont induire la production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 ou l'IL-35.

En d'autres termes, il existe un équilibre fragile entre les cytokines pro- et anti-inflammatoires. Ces médiateurs vont permettre de gérer l'induction, la perpétuation ou l'arrêt de l'inflammation. Lorsque cet équilibre est modifié notamment par l'intervention du microbiote (comme on l'étudiera dans le chapitre « Rôle du microbiote au sein des MICI », on peut s'attendre à voir apparaître un dysfonctionnement du système immunitaire entraînant ainsi une inflammation. Le déséquilibre existant entre la production des cytokines pro- et anti-inflammatoires n'est pas le seul facteur physiologique intervenant dans le développement des MICI. En effet, l'observation de plusieurs cas cliniques au sein de mêmes familles a mis en avant l'hypothèse d'un facteur génétique : de récentes études ont alors mis en évidence la présence de mutations de certains gènes dans le cas de la MC dont le plus connu est la mutation du gène NOD 2 ou CARD 15 située sur le chromosome 16 (**Hugot et al. 2001**).

Toutefois, ces facteurs génétiques ne sont pas des causes exclusives de la maladie et ne permettent pas de déterminer une population à haut risque. Nous détaillerons plus tard le rôle du microbiote sur le développement des MICI, en effet une dysbiose du microbiote ou la présence d'agent infectieux ont été démontrées chez de nombreux patients, mais là encore il est difficile de déterminer si les observations sont la cause ou la conséquence de la maladie.

Enfin, un mauvais fonctionnement du système immunitaire peut aussi être mis en cause (**Fiocchi, 2005**).

Les conséquences majeures de cette maladie sont la malnutrition et l'anémie. En ce qui concerne la MC, 37% des personnes atteintes devront subir une intervention chirurgicale après 5 ans, 66% après 15 ans de maladie. La durée des périodes de rémission est en moyenne de 2 ans mais l'extrême variabilité évolutive des MICI ne permet pas de donner un réel pronostic. Cinq à 15% des personnes atteintes meurent d'une septicémie, de dénutrition, du cancer du côlon ou encore d'une perforation intestinale (Baumer, 2002).

2. Micro-organismes probiotiques et régulations immunologiques

2-1 - Effets des probiotiques chez l'Homme sain

Les effets des probiotiques chez l'Homme sain passent par la stimulation de l'immunité innée, une des premières lignes de défense lors d'une infection. Le système immunitaire inné utilise des mécanismes visant à éliminer les microorganismes pathogènes de façon non-spécifique et rapide. *In vitro*, plusieurs études ont montré que les cellules mononuclées périphériques humaines (PBMC), en présence des souches de *Lactobacillus*, de *Streptococcus* ou de *Bifidobacterium*, sécrètent des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF α et IFN γ) (Solis Pereyra et Lemonnier 1993). Cette sécrétion est plus importante en présence de bactéries vivantes que de bactéries mortes (Miettinen et al. 1996), et l'intensité de la réponse est dépendante de la souche et de la dose. Ces observations résultent d'une mise en présence directe de la bactérie avec les cellules immunitaires. Elles sont peu représentatives de la configuration *in vivo* décrite précédemment, où les probiotiques sont séparés du système immunitaire par la barrière intestinale. Dans la littérature, de nombreux essais cliniques ont été publiés, mais ils doivent être considérés avec prudence. Seules les études cliniques en double aveugle contre un placebo peuvent être considérées comme preuves objectives des effets des probiotiques sur l'individu sain. Les données prises en compte généralement concernent la prolifération des lymphocytes et la production de cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, TNF α , ...) par les cellules du système immunitaire, généralement les macrophages (Nagpal et al. 2012). Dans une étude réalisée sur 52 volontaires sains recevant une préparation de *Lactobacillus rhamnosus* HN001 (5×10^{10} UFC/jour), l'activité phagocytaire des macrophages augmente de 15 %, et l'activité cytotoxique des cellules NK de plus de 70 %. Ce potentiel effet bénéfique s'éteignant après arrêt du traitement (Sheih et al. 2001). Des résultats similaires ont été obtenus chez 30 volontaires sains consommant du lait écrémé enrichi en *Bifidobacterium lactis* HN019, comparativement aux individus consommant le lait écrémé non-enrichi en *Bifidobacterium lactis* (Chiang et al. 2000).

La plupart des études suggèrent que les probiotiques renforcent l'immunité innée, mais très peu d'études ont analysé l'impact d'une supplémentation probiotique sur l'apparition d'épisodes infectieux.

L'immunité innée n'est pas la seule à pouvoir être stimulée par les probiotiques. L'immunité acquise (ou adaptative) est spécifique d'un antigène, elle est néanmoins plus lente à mettre en place en comparaison à l'immunité innée. Elle est déclenchée suite à la rencontre des macrophages ou des cellules dendritiques avec un antigène, conduisant à l'activation des lymphocytes T. En cas d'infection bactérienne ou virale par voie orale, une réponse immunitaire adaptative locale est mise en place pour assurer la protection des muqueuses, en induisant la production d'IgA. Dans l'ensemble, les résultats cliniques indiquent un renforcement par certains probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus johnsonii* et/ou certaines bifidobactéries) de l'immunité sécrétoire IGA au niveau de la muqueuse intestinale vis-à-vis de pathogènes viraux ou bactériens. Le nombre d'études reste cependant restreint, et la corrélation existante entre les taux plus élevés d'IGA sécrétoires et la prévention des infections reste à démontrer (Heyman et Heuvelin 2006).

Etant donné les effets observés chez l'Homme sain, il est logique d'envisager des propriétés immunomodulatrices par les probiotiques chez l'Homme atteint de syndromes pathologiques, plus précisément dans le cas de dérégulation immunitaire comme observé lors de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou d'allergies.

2-2 : Effets des probiotiques dans les phénomènes allergiques

Dans les pays développés, le style de vie moderne et aseptisé pourrait être à l'origine de l'augmentation des cas allergiques. En effet, le système immunitaire est moins sollicité par les germes exogènes stimulant le système immunitaire, ce qui peut conduire à une dérégulation des réponses lymphocytaires régulatrices vis-à-vis des antigènes environnementaux. Cette théorie, appelée « théorie de l'hygiène », se traduirait par une réponse inappropriée du système immunitaire contre des antigènes, alimentaires par exemple, qui ne sont alors plus tolérés.

La régulation de la balance Th1/Th2, impliquée dans les phénomènes allergiques, pourrait être modulée par les probiotiques. En effet, lorsque les microorganismes probiotiques interagissent avec les cellules de la muqueuse intestinale, comme les cellules dendritiques, la production de cytokines va activer les lymphocytes T. Cette activation peut entraîner

l'induction de lymphocytes Treg, conduisant à un état d'hyporéactivité des lymphocytes Th2, dont l'hyperréactivité est responsable des allergies.

L'induction de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-12, l'IFN γ , l'IL-6, le TNF α et l'IL-1, les probiotiques peuvent promouvoir la polarisation de la réponse vers un

profil de cellules Th1, qui exercera alors un effet suppressif sur les réponses Th2, et permettra de limiter les désordres allergiques (Cross et Gill 2001; Grangette 2007).

2-3 : Effets des probiotiques dans les maladies inflammatoires intestinales

Les MICI comme la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), se caractérisent par l'inflammation de la paroi du colon. Cette inflammation est provoquée par une hyperactivité du système immunitaire digestif. A l'heure actuelle, il n'existe pas encore de traitement curatif pour ces maladies, cependant les médicaments disponibles permettent un contrôle durable de la maladie et une qualité de vie satisfaisante en dehors des poussées. Nous allons voir comment les probiotiques peuvent être utiles dans ce type de pathologie (INSERM, 2016)

2.3.1. Maladie de Crohn

La MC est une maladie inflammatoire intestinale pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission (Figure.19) (HAS, 2008)

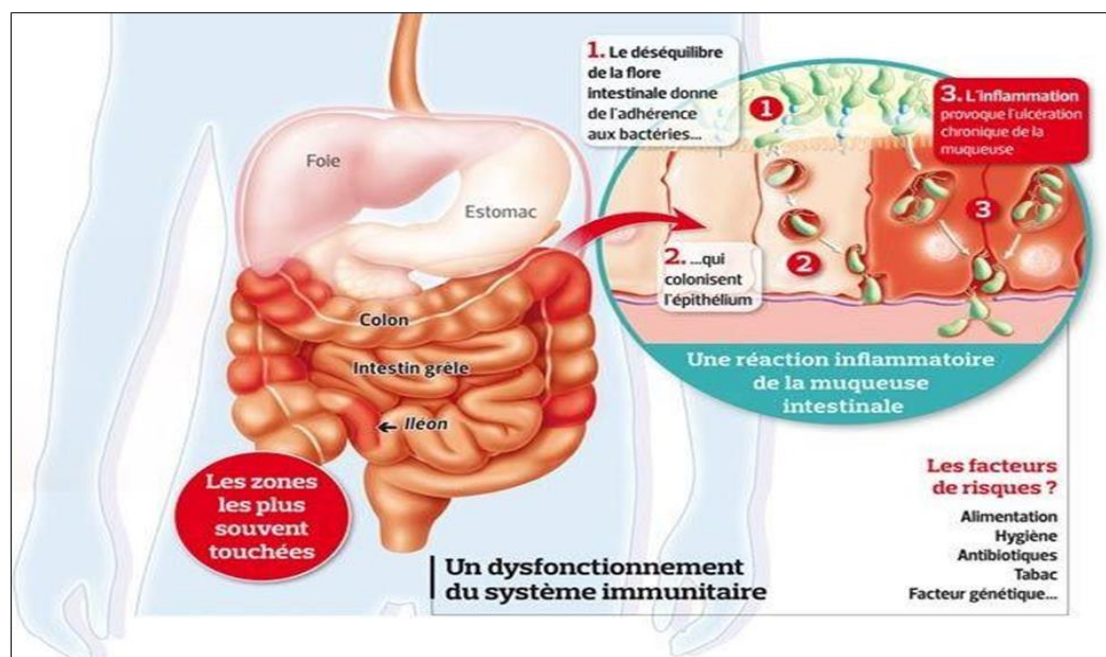


Fig. 19 ; traiter la maladie de Crohn en nos bactéries (HAS, 2008)

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

❖ *Saccharomyces boulardii*

Le rôle possible de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn a été évalué. Dans une étude, 32 patients atteints de la maladie de Crohn en

rémission clinique ont été traités au hasard pendant six mois avec de la mésalamine 1g trois fois par jour ou de la mésalamine 1g deux fois par jour plus une préparation de *Saccharomyces boulardii* 1g par jour. Des rechutes cliniques évaluées par les valeurs ont été observées chez 37,5% des patients recevant de la mésalamine seule et chez 6,25% des patients du groupe traités par la mésalamine avec *Saccharomyces boulardii*. Les résultats suggèrent ainsi que *Saccharomyces boulardii* pourrait représenter un outil utile dans le traitement d'entretien de la maladie de Crohn (**Vidal , 2020**).

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

Les gélules de VSL#3 contiennent 900 milliards de bactéries/sachet de 3 grammes. Ces bactéries sont lyophilisées et issues de trois colonies de lactobacilles (*L.casei*, *L.plantarum*, *L.*

acidophilus, *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus*). Il y a également trois espèces de bifidobactéries (*B.longum*, *B. breve*, *B. infantis*) et une colonie de *Streptococcus salivarius* spp. *thermophilus* (**Fedorak et al, 2015**).

Dans une étude menée avec du VSL#3, il n'y avait aucune différence statistique dans les taux de récurrence endoscopique au jour 90 entre les patients ayant reçu le VSL#3 et les patients ayant reçu le placebo. Cependant, il a été remarqué des taux plus faibles de cytokines inflammatoires dans la muqueuse et un taux de récurrence plus faible lorsque le VSL#3 était pris de manière précoce. Les résultats montrent que ce probiotique devrait être étudié d'avantage pour découvrir son effet sur la prévention de la récurrence de la maladie de Crohn. (**Fedorak et al ,2015**).

❖ **Escherichia coli Nissle 1917**

Un candidat prometteur Il existe une spécialité suisse qui porte le nom de **Mutaflor®** contenant de l'**E. Coli Nissle 1917**. Une étude a été menée sur 28 patients souffrants de MC active du gros intestin pendant un an. Il leur a été administré de la prednisolone à posologie décroissante et la spécialité **Mutaflor®** comme traitement adjuvant, comparativement à un placebo. Une fois les patients en rémission, les récurrences ont été moins fréquentes de 33,3% dans le groupe traité par **Mutaflor®** contre 63,6% dans le groupe placebo. (**Mutaflor et al 1997**), Diverses études ont également été menées sur d'autres souches de probiotique tels que *Lactobacillus johnsonii* et *LGG*, cependant les résultats ne se sont pas révélés très concluants.

D'autres études semblent nécessaires afin d'étayer les résultats actuels (**Girardin , 2012 ; Fontaine et al, 2007**)

Actuellement, il n'existe aucune preuve solide qui appuie l'utilisation des probiotiques pour le traitement de la maladie de Crohn active ou pour son maintien en rémission, même si

quelques souches comme *Saccharomyces boulardii*, ou encore *Escherichia coli* Nissle 1917 présentent de bons potentiels.

2.3.2. La rectocolite hémorragique

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

La RCH est une affection qui évolue par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de calme sans symptôme. Elle peut également s'accompagner de manifestations extra intestinales (articulaires, cutanées, hépatiques...). (**Figure.20**) (**Delmotte ,2020**).

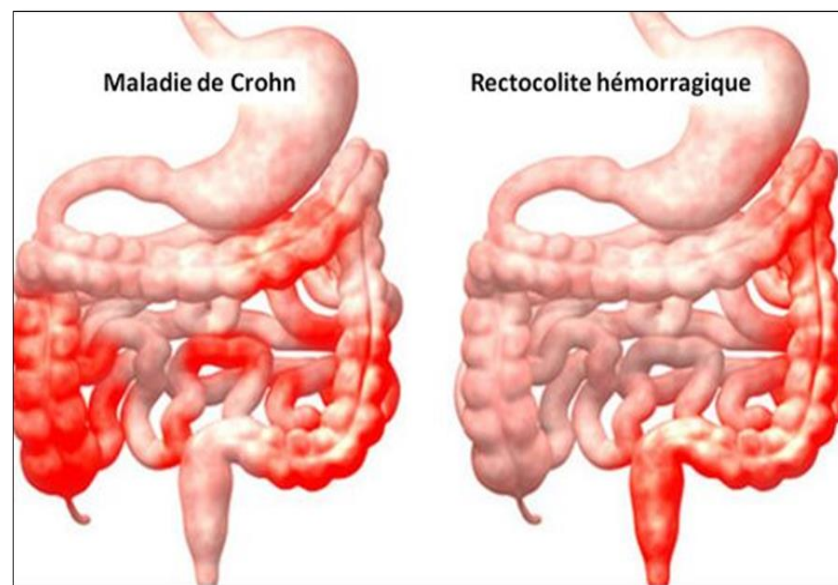


Fig. 20 : MICI (crohn et RCH) (David , 2016).

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

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

Pour ces deux souches, il y a eu un essai randomisé contrôlé par placebo dans laquelle une supplémentation en lait fermenté avec *Bifidobacterium spp.* et *L. acidophilus* avait été ajouté au traitement à base de 5-ASA. L'essai a duré trois mois en incluant 20 patients avec une RCH légère à modérée. Cet essai a démontré que la supplémentation avec ce produit laitier fermenté par des *bifidobactéries* est plus efficace que le traitement conventionnel seul. Il s'agit d'une étude pilote et d'autres études sont donc nécessaires pour confirmer le résultat de ces résultats préliminaires. Globalement, les scores d'activité clinique avaient tous été significativement améliorés chez les patients ayant reçu cette supplémentation (**Girardin et al ,2012**).

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

Pour ces trois souches, un essai sur leur l'efficacité dans la prévention de la rechute de la RCH a été réalisé. Cet essai de 12 mois comparait 11 patients atteints de RCH recevant un lait fermenté contenant du *Bifidobacterium bifidum* YIT 4007, du *Bifidobacterium breve* YIT 4065 et du *Lactobacillus acidophilus* YIT 0168, à 10 patients atteints de RCH ne recevant pas de traitement. Les résultats de cet essai ont été concluant. En effet, 12 mois plus tard, 63,4 % des patients recevant le lait fermenté étaient en rémission contre seulement 10 % des patients n'ayant pas eu de traitements probiotiques (**Ishikawa et al ,2013**)

❖ *Saccharomyces boulardii*

Plusieurs études ont montré que *Saccharomyces boulardii* avait un effet bénéfique sur la RCH. C'est le cas d'une étude comprenant 25 patients avec une poussée clinique légère à modérée de RCH. Chacun de ces patients a reçu un traitement supplémenté avec 250 mg de S.

Boulardii trois fois par jour pendant 4 semaines pendant le traitement d'entretien avec la mésalazine. Dans cette étude, les résultats préliminaires suggèrent que *S. boulardii* peut être efficace dans le traitement de la RCH. (**Testoni ,2003 ; Frossard et al , 2012**).

De plus, une autre étude aurait montré les effets anti-inflammatoires de *Saccharomyces boulardii* médiés par les cellules dendritiques myéloïdes de patients atteints de RCH. (**Thomas et al , 2011**).

❖ VSL#3

Une étude comparative randomisée comprenant 147 patients avec une RCH légère à modérée a comparé le VSL#3 2 x/jour pendant douze semaines avec un placebo. Le taux de rémissions dans le groupe VSL#3 était de 42,9% comparé à 15,7% dans le groupe placebo (**Goswami et al , 2009**) .

Une autre étude, cette fois-ci pédiatrique, portant sur 29 patients a comparé le VSL#3 avec mésalazine à un placebo avec mésalazine pendant un an. Cette étude avait montré que 92,8% des patients avait une induction de la rémission vs 36,4% des patients placebo. Cette dernière étude confirmerait l'efficacité de VSL#3. Cependant ce dernier doit être encore étudié sur un échantillon plus large pour conclure sur son efficacité (**Baldassano et al ,2009**).

❖ *Escherichia coli* Nissle 1917

Il y a eu trois études menées en double aveugle qui ont permis d'évaluer le maintien de la rémission par *Escherichia coli* Nissle 1917 (Mutaflor®) chez les patients souffrant de RCH.

Cette souche s'est révélée équivalente à celle de la Mésalazine. De plus, la 3ème étude avait testé chez 327 patients le probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 vs mésalazine pour le maintien en rémission. Il n'avait pu être constaté aucune différence notable en terme de taux de rechutes et d'effets secondaires n'a été mise en évidence (**Girardin et Frossard, 2012**).

❖ **Lactobacillus rhamnosus**

Une étude a évalué les effets du LGG sur l'induction de la rémission chez 187 patients atteints de RCH. Ces patients avaient été randomisés entre LGG, méسالazine (2,4 g) ou une combinaison des deux traitements pour douze mois. Il n'avait pu être constaté aucune différence dans les taux de rechutes entre les trois groupes de traitement après six ou douze mois de suivi.

Cependant, l'intervalle sans rechute était plus long chez les patients ayant reçu le probiotique seul ou en combinaison (**Frossard ,2012 ; Gasbarrini *et al*, 2006**).

❖ **Lactobacillus reuteri en Topique**

Le probiotique *Lactobacillus reuteri* a été testé en lavement vs placebo. Les scores d'activité endoscopique et histologique ainsi que les cytokines inflammatoires étaient significativement améliorés dans le groupe probiotique (**Stronati , 2011 ; Frossard *et al* , 2012**).

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

2.3.3. La pochite

La colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale est le traitement chirurgical de référence de la RCH. La pochite est l'inflammation non spécifique du réservoir, il s'agit de la plus fréquente complication au long cours. (**Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-Entérologie ,2004**).

Cliniquement, la pochite est définie comme un syndrome associant diarrhées, épisodes de rectorragies et douleurs abdominales pendant plus de 48 h, et disparaissant après un traitement par le métronidazole. Des manifestations extra-digestives sont observées dans environ 15 % des cas, elles peuvent comporter une fièvre et des arthralgies. Les signes cliniques ne suffisent pas à porter le diagnostic de pochite par manque de spécificité. (**Abitbol et Chaussade ,1997**).

Les probiotiques peuvent être utilisés dans le traitement des pochites chroniques.

C'est d'ailleurs dans la seule MICI où l'effet probiotique a été montré de manière convaincante et où l'indication est bien documentée (**Association française de formation médicale continue en Hépatogastro-Entérologie , 2004**).

❖ VSL # 3

Chez les malades traités par VSL#3, on observe une augmentation de la concentration tissulaire d'IL10 (cytokine anti-inflammatoire) et au contraire une diminution de la concentration d'IL1 et de TNF alpha (cytokines inflammatoires). Il y a également une action anti-inflammatoire par diminution de la concentration de monoxyde d'azote et des métalloprotéinases qui jouent un rôle dans l'induction de la production de TNF alpha. (**Campieri et Simone *et al*, 2001**).

De plus, des chercheurs ont étudié le VSL#3 vs placebo pour la prévention de la survenue d'une pochite durant la première année après la confection de la poche iléo-anale.

Cette étude portant chez 40 patients s'est révélée concluante. En effet, 20% du groupe VSL#3 vs 40% du groupe placebo ont présenté un épisode de pochite. Dans un essai, les mêmes chercheurs ont montré que VSL#3 permettait d'induire une rémission chez 69% des patients (**Frossard, 2012 ; Campieri *et al*, 2007**).

Conclusion générale

Le développement récent de la biologie moléculaire a permis lors de ces dernières années une étude beaucoup plus poussée du microbiote intestinal grâce au séquençage haut débit.

Cet ensemble de micro-organismes est propre à chaque individu mais certaines espèces dominantes sont communes à tous pour assurer les fonctions essentielles de barrière, ainsi que des fonctions métaboliques et immunitaires.

Le microbiote est en relation étroite avec les systèmes immunitaires innés et acquis de l'organisme et cet équilibre est primordial pour maintenir l'homéostasie intestinale.

Un certain nombre de facteurs peut entraîner le déséquilibre de la flore intestinale, de manière transitoire, comme la prise d'antibiotique, la modification du régime alimentaire ou un épisode de diarrhée aiguë. Mais la dysbiose peut également être retrouvée à long terme dans certaines pathologies, où l'on observe une diminution de la diversité du microbiote, comme dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La maladie de Crohn se caractérise par une diminution d'une des bactéries majeures de la flore : *F. prausnitzii*, reconnue pour ses propriétés anti-inflammatoires, notamment par la production de MAM.

Le marché des probiotiques vendus en pharmacie est en forte progression ces deux dernières années. La voie digestive concerne plus de 70% des indications. Les probiotiques à base de la levure *S. boulardii* bénéficient d'une grande notoriété et étaient à l'époque remboursés, ils sont donc les probiotiques les plus connus par le public et les médecins ce qui explique qu'ils soient leaders sur le marché. Mais de nombreux compléments alimentaires à base de probiotiques se développent. Il est important d'étudier les formules car les études effectuées sur des souches spécifiques ne peuvent pas être appliquées à tous les probiotiques.

Des recherches sont en cours et pourraient permettre de développer des probiotiques avec des souches spécifiques d'une dysbiose retrouvée dans une maladie, comme *F. prausnitzii* dans la maladie de Crohn ou *A. muciniphila* dans la rectocolite hémorragique.

De plus, de nouvelles options thérapeutiques se développent comme la transplantation de microbiote fécal. Celle-ci permet de rééquilibrer la flore intestinale suite à une dysbiose. Son utilisation est déjà recommandée au niveau international dans les formes à récurrences multiples d'infections à *C. difficile*. Elle donne également des résultats très prometteurs dans les MICI, les maladies métaboliques et les troubles du spectre de l'autisme.

Les maladies telles que les MICI ou les maladies auto-immunes n'ont pas à l'heure actuelle de traitement spécifique. Dans les formes sévères, les traitements lourds à base d'immunosuppresseurs et la chirurgie sont les seules options. Ces nouvelles pistes thérapeutiques pourraient permettre une prise en charge spécifique et précoce. Pour cela, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer les effets de ces nouvelles thérapeutiques et de permettre un jour leur développement.

Bibliographies

1. **Abitbol, V, Chaussade, S. (1997).** Pochite après anastomose iléo-anale avec réservoir. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 21 (4) : 299.
2. **Agrawal, A, Houghton, L.A, Morris, J, Guyonnet, D. Goupil, F. N, Schlumberger, A, Whorwell, P.J. (2009).** Effets d'un lait fermenté avec le probiotique *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 sur la distension abdominale, le temps de transit gastrointestinal et les symptômes digestifs chez des sujets atteints du syndrome de l'intestin irritable avec constipation. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 (3) : A15.
3. **Amdekar S, Singh V, Singh R, Sharma P, Keshav P et Kumar A - 2010 -** *Lactobacillus casei* reduces the Inflammatory Joint Damage Associated with Collagen-Induced Arthritis (CIA) by Reducing the Pro-Inflammatory Cytokines. *Journal of Clinical Immunology*, 31 (2) : 147-154.
4. **Ameli, La rectocolite hémorragique (RCH).** Disponible sur : <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants> (Consulté le 07/01/2020).
5. **André, J.M, Catala, M, and Poirier, J. (2002).** L'appareil digestif. URL
6. **Association française de formation médicale continue en Hépto-Gastro-Entérologie - 2004 -** Pochites : prise en charge. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2004-paris/pochitesprise-en-charge/> (Consulté le 13/01/2020).
7. **Association Française de Médecine Orthomoléculaire, équipe scientifique de Nutergia 2010.** L'écosystème intestinal de la naissance à l'âge adulte: évolution, équilibre et perturbations.
8. **Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease.** *Nature* 411: 599-603.
9. **Bandeira A, Mota-Santos T, Itohara S, Degermann S, Heusser C, Tonegawa S. et Coutinho A. (1990).** "Localization of gamma/delta T cells to the intestinal epithelium is independent of normal microbial colonization." *The Journal of experimental medicine* 172(1) : 239-244.
10. **Barbut, Frédéric, et Francisca Joly. 2010.** « Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose ». *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 17 (6): 511-20.
11. **Baumer, P. (2002)** La maladie de Crohn. Information pour les patients et leur famille. AFA.
12. **Bermúdez-Humarán L.G & Langella P - 2009 -** Utilisation des bactéries lactiques comme vecteurs vaccinaux. *Revue Francophone des Laboratoires*, (417) : 79-89.
13. ***Bifidobacterium animalis*.** Disponible sur : <https://fineartamerica.com/featured/2-bifidobacterium-animalis-scimat.html?product=hand-towel> (Consulté le 22/12/2019).

14. **Bifidobacterium longum**. Disponible sur :
<https://www.equisalud.com/escomponentes/bifidobacteriumlongum>. (Consulté le 22/12/2019).
15. **Bourlioux P - 2007** - Cahier de Nutrition et de diététique, 42 (2) : 9-14.
16. **Bousvaros A, Guandalini F, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V, Zholudev A, Vanderhoof JA et Hibberd PL - 2005** - A Randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 11 (9): 833-839.
17. **Bozzi Cionci N, Baffoni L, Gaggia F, et Di Gioia D - 2018** - Therapeutic Microbiology : The Role of Bifidobacterium breve as Food Supplement for the Prevention/Treatment of Paediatric Diseases. *Nutrients*, 10(11): 1723.
18. **Bultel A - 2017** - Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ? Thèse de doctorat, Université de Lille 2. Disponible sur :
<https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b1c39013-f249-4bc7-8e78-10096fae46bc> (Consulté le 21/07/2019).
19. **Burcelin, R, L. Zitvogel, G. Fond et H. Sokol. 2016.** « Microbiote intestinal (flore intestinale) »
20. **Butel, M.-J, and Collignon, A. (2004)** Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale. In *Flore microbienne intestinale. Physiologie et pathologie digestives*. Eurotext, L.J. (ed). Paris, pp. 19-35.
21. **Campbell (1993)** Biology. In. St Laurent Quebec, pp. 853-854.
22. **CDU-HGE** « Microbiote et immunité intestinale ». Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
23. **Chiang B. L, Sheih Y. H, Wang L. H, Liao C. K. et Gill H. S. (2000)**. "Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (Bifidobacterium lactis HN019): optimization and definition of cellular immune responses." *European journal of clinical nutrition* 54(11): 849-855.
24. **Crabbe P. A, Bazin H, Eyssen H. et Heremans J. F. (1968)**. "The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut." *International archives of allergy and immunology*. 34(4): 362-375.
25. **Cross M. L. et Gill H. (2001)**. "Can immunoregulatory lactic acid bacteria be used as dietary supplements to limit allergies?" *International archives of allergy and immunology*. 125(2): 112-119.
26. **Cui, Bota, Qiang Feng, Honggang Wang, Min Wang, Zhaoyuan Peng, Pan Li, Guangming Huang, Zheng Liu, Ping Wu, Zhining Fan, Guozhong Ji, Xin Wang, Kaichun Wu, Daiming Fan et Faming Zhang. 2014** « Fecal Microbiota Transplantation

- through Mid-Gut for Refractory Crohn's Disease: Safety, Feasibility, and Efficacy Trial Results ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 30 (1): 51-58.
27. **Darbas H, Jean-Pierre M, Riviere M et Boyer G - 1991** - Septicémie *Bifidobacterium longum*. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 21 (11) : 707-709.
 28. **Delmotte S**, La rectocolite hémorragique (RCH). Disponible sur <https://www.digestscience.com/fr/pathologies/rectocolite-hemorragique-rch> . (Consulté le 07/01/2020).
 29. **Deplancke B. et Gaskins R. H. (2001)**. "Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer." *The American journal of clinical nutrition* 73(6): 1131S-1141S.
Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
 30. **Dortu C & Thonart P - 2009** - Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *BASE*, 13 (1) : 143-154.
 31. **Dossier réalisé collaboration avec Dominique Gauguier** (unité 1124, Centre universitaire des Saints, paris), Michel Neunlist (unité Inserm 1235, Institut des maladies de l'appareil digestif, Nantes), Harry Sokol Unité Inserm 938 Centre de recherche Saint-Antoine Paris) et Laurence Zitvogel (unité Inserm 1015, Institut Gustave –Roussy, Villejuif)
 32. **Duerr, R.H, Taylor, K.D, Brant, S.R, Rioux, J.D, Silverberg, M.S., Daly, M.J. et al. (2006)** (A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 314: 1461-1463.
 33. **E. Chenoll, Casinos B, Bataller E, Astals P, Echevarría J, Iglesias J.R et Genovés S - 2010** - Novel Probiotic *Bifidobacterium bifidum* CECT 7366 Strain Active against the Pathogenic Bacterium *Helicobacter pylori*. *Applied and Environmental Microbiology*, 77 (4) : 1335-1343.
 34. **Ebel B - 2012** - Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, *Bifidobacterium bifidum*, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. Thèse de doctorat, Université de Bourgogne. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00967552/document> (Consulté le 22/12/2019). *Exp Med* 203: 2485-2494.
 35. **Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N - 2015** - The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 13 (5): 928-35.
 36. **Fiocchi, C. (2005)** inflammatory bowel disease pathogenesis: therapeutic implications. *Chin J Dig Dis* 6: 6-9.

37. **Fontenot, J.D, and Rudensky, A.Y. (2005)** A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat*
38. **Fournet, J, and Dhumeaux, D. (2001)** Le livre blanc de l'hépatogastroentérologie. In. snfge (ed).
39. **FUJIMURA K.E, SLUSHER N.A. et al. 2011.** Role of the gut microbiota in defining human health. California, San Francisco : NIH Public Access.
40. **Germain E - 2012 - Mise en évidence du rôle central joué par la régulation. Thèse de doctorat, Université Aix-Marseille.** Disponible sur : <http://www.theses.fr/2012AIXM4044> (Consulté le 22/12/2019).
41. **Gillot C, Freslon J-L et Bernier J-J,** « Digestif appareil », *Encyclopædia Universalis*.
42. **Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M et Campieri M - 2003** - Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*, 124(5): 1202-1209.
43. **Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, Brigidi P, Vitali B, Straforini G et Campieri M - 2007** - High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 50(12): 2075-82.
44. **Girardin M, Frossard J-L - 2012** - Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Rev Med Suisse*, 8 :1674-1678.
45. **Girardin M, Seidman EG. 2011-** Indications for the use of probiotics in gastrointestinal diseases. *Dig Dis*; 29:574-87.
46. **Goldin BR, Gorbach SL, Saxelin M, Barakat S, Gualtieri L et Salminen S - 1992** - Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 37 121-128.
47. **Grangette C. (2007).** "Probiotiques et régulation de la réponse immunitaire allergique et inflammatoire." *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 42: 76-85.
48. **Grimoud J - 2010** - Probiotiques, prébiotiques, synbiotiques et prévention des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : proposition d'un crible de sélection in vitro. Thèse de doctorat, Université de Toulouse. Disponible sur : <http://www.theses.fr/2010ISAT0043> . (Consulté le 21/07/2019).
49. **Guarner F, Khan A.G, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A et Kim N - 2012** - World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Probiotiques et Prébiotiques. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 46 (6):468-481.
50. **Guslandi M, Giollo P et Testoni P.A - 2003** - A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15(6): 697-8.
51. **Ha E.-M. (2011).** "The impact of gut microbiota in human health and diseases: implications for therapeutic potential " *Biomolecules & therapeutics* 19(2): 155-173

52. **HAS - 2008** - Guide - Affection longue durée, Maladie de Crohn. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf (Consulté le 05/01/2020).
53. **Hatakka K, Saxelin M. 2008-** Probiotics in intestinal and non-intestinal infectious diseases – clinical evidence. *Curr Pharm Des*;14:1351-67.
54. **Heyman M. et Heuvelin E. (2006).** Probiotic micro-organisms and immune regulation: the paradox. *Métabolisme Nce* (ed) VIe Symposium nutrition « Intervention nutritionnelle : de la prévention à la thérapeutique ». N. C. e. Métabolisme. Brest, France, Nutrition Clinique et Métabolisme. 20: 85-94.
55. **Hooper L. V. (2004).** "Bacterial contributions to mammalian gut development." *Trends in microbiology* 12(3): 129-134.
56. **Hooper L. V. Littman D. R. et Macpherson A. J. (2012).** "Interactions between the microbiota and the immune system." *Science* 336(6086): 1268-1273.
57. **HSIEH M.H, VERSALOVIC J, et al, 2010.** The human microbiome and probiotics: Implications for pediatrics. Houston: National Institutes of Health Public Access.
58. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/appdigest.html>
59. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/appareil-digestif> (Consulté le 24/03/2020).
60. **Hugot, J.P, Chamaillard, M, Zouali, H, Lesage, S, Cezard, J.P, Belaiche, J. et al. (2001)** *Immunol* 6: 331-337.
61. **INSERM - 2016** - Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici> (Consulté le 05/01/2020).
62. **Ishikawa H, Akedo I, Umesaki Y, Umesaki Y, Tanaka R, Imaoka A et Otani T - 2003** - Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr*, 22: 56-63.
63. **Isolauri E, Kalliomäki M, Laitinen K, Salminen S 2008-**.Modulation of the maturing gut barrier and microbiota: A novel target in allergic disease. *Curr Pharm Des*; 14:1368-75.
64. **Jankowska A, Laubitz D, Antushevich H, Zabielski R. et Grzesiuk E. (2008).** "Competition of *Lactobacillus paracasei* with *Salmonella enterica* for adhesion to Caco-2 cells." *BioMed research international* 2008.
65. **Joseph AM, Monticelli LA, Sonnenberg GF, 2018-** Metabolic regulation of innate and adaptive lymphocyte effector responses. *Immunological reviews* [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30294971>
66. **Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, Ishii Y, Sugitani M, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma, Kurihara, Iwasaki A et Arakawa Y - 2004** - Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20 (10): 1133-41.

67. **Klinikum Leverkusen, Medizinische Klinik - 1997** - Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease ? *Journal of Clinical Gastroenterology*, 25 (4) :653-658.
68. **Kullberg, M.C, Jankovic, D, Feng, C.G, Hue, S, Gorelick, P.L, McKenzie, B.S. et. al. (2006) IL-23 plays a key role in Helicobacter hepaticus-induced T cell-dependent colitis. J Exp Med 2003 :2485-2494.**
69. **La nutrition.** Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien. [En ligne] <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/produits-laitiers/les-probiotiques-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>
70. **Lactobacillus Acidophilus.** Disponible sur : <https://www.indiamart.com/proddetail/lactobacillusacidophilus-18134252255.html> (Consulté le 22/12/2019).
71. **Lactobacillus Rhamnosus.** Disponible sur <https://www.indiamart.com/proddetail/lactobacillus-rhamnosus-gg-20681955933.html> (Consulté le 22/12/2019).
72. **Leatham M. P, Banerjee S, Autieri S. M, Mercado-Lubo R, Conway T. ET Cohen P. S. (2009).** "Precolonized human commensal Escherichia coli strains serve as a barrier to E. coli O157: H7 growth in the streptomycin-treated mouse intestine." *Infection and immunity* 77(7): 2876-2886.
73. **Lebeer S, Vanderleyden J. ET De Keersmaecker S. C. J. (2010).** "Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens." *Nature reviews. Microbiology*. 8(3): 171-184.
74. **LeBlanc J. G, Milani C, de Giori G. S, Sesma F, van Sinderen D. et Ventura M. (2013).** "Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective." *Current opinion in biotechnology* 24(2): 160-168.
75. **Lu R., Fasano S, Madayiputhiya N, Morin N. P, Nataro J. et Fasano A. (2009).** "Isolation, identification, and characterization of small bioactive peptides from Lactobacillus GG conditional media that exert both anti-Gram-negative and Gram-positive bactericidal activity." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 49(1): 23-30
76. **Mallet J-F - 2011** - Modulation de NF- κ B par Lactobacillus helveticus R389. Thèse, Université de Moncton (Canada). Disponible sur : <https://search-proquest-com.lama.univ-amu.fr/docview/909937127/preview PDF/992B747A92A34CC9PQ/1? accountid=15337>. (Consulté le 22/12/2019).
77. **Marteau P, Lémann M, Seksik P, Laharie D, Colombel JF, Bouhnik Y, Cadiot G, Soulé JC, Bourreille A, Metman E, Lerebours E, Carbonnel F, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Dupas JL, Veyrac M, Coffin B, Moreau J, Abitbol V, Blum-Sperisen S et Mary JY- 2006** - Ineffectiveness of Lactobacillus johnsonii LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Gut*, 55 (6) : 842-7.

78. **Marteau P, Shanahan F.** Basic aspects and pharmacology of probiotics : An overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract*
79. **McDermott A. J. et Huffnagle G. B. (2014).** "The microbiome and regulation of mucosal immunity." *Immunology* 142(1): 24-31.
80. **McFall-Ngai M, Hadfield M. G, Bosch T. C, Carey H. V, Domazet-Lozo T, Douglas A. E., Dubilier N, Eberl G, Fukami T, Gilbert S. F, Hentschel U, King N, Kjelleberg S, Knoll A. H., Kremer N, Mazmanian S. K., Metcalf J. L., Neilson K., Pierce N. E., Rawls J. F., Reid A., Ruby E. G., Rumpho M., Sanders J. G., Tautz D. et Wernegreen J. J. (2013).** "Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110(9): 3229-3236.
81. **McGuckin M. A., Lindén S. K., Sutton P. et Florin T. H. (2011).** "Mucin dynamics and enteric pathogens." *Nature reviews. Microbiology.* 9(4): 265-278.
82. **Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta, L, Baldassano R.N et Staiano A - 2009 -** Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, 104 (2) : 437-443.
83. **Miettinen M., Vuopio-Varkila J. et Varkila K. (1996).** "Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria." *Infection and immunity* 64(12): 5403-5405.
84. **Mofredj A, Bahloul H et Chanut C - 2007 -** *Lactococcus lactis* un pathogène opportuniste. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 37 (4) : 200-207.
85. **Muniz, Luciana R., Camille Knosp, ET Garabet Yeretssian. 2012.** « Intestinal Antimicrobial Peptides during Homeostasis, Infection, and Disease ». *Frontiers in Immunology* 3: 310.
86. **Mutaflor.** Disponible sur : http://scienceouverte.fr/IMG/pdf/mutaflor_fr.pdf. (Consulté le 07/01/2020).
87. **Oliva S, Di Nardo G, Ferrari F, Mallardo S, Rossi P, Patrizi G et Stronati L - 2011 -** Randomised clinical trial : The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic*, 35(3) : 327-34
88. **OZDEMIR, O. 2010,** various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Istanbul: Clinical & Experimental Immunology.*
89. **Piquepaille C - 2013 -** Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologie intestinales. Thèse de doctorat, Université de Limoges. Disponible sur : <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/ec5b9581-c073-4431-bfe52ac4e6f2/blobholder:0/P20133354.pdf> . (Consulté le 21/07/2019).
90. **Presse info, in probiotique toxique pour les cellules intestinales.** Disponible sur : https://www6.toulouse.inra.fr/toxalim/content/download/3477/35449/version/1/file/Fichepress_einfodecembre2012.pdf (Consulté le 22/12/2019).

91. Res Clin Gastroenterol 2003; 17:725-40.
92. **Richard S. H. Pumphrey**, Introduction to food allergy and food intolerance , Food Allergy and Intolerance - A Journal for the World Food Industry, Leatherhead Food RA Publishing, Volume 1, Issue 1, 2000, pages 4-20 [En ligne] <http://ciriha.org/index.php/allergies-et-intolerances-2/classifications/classification-de-gell-et-coombs>
93. **Rook G. A. (2010)**. "99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis." Clinical and experimental immunology 160(1): 70-79.
94. **Rook G. A. (2013)**. "Regulation of the immune system by biodiversity from the natural environment: An ecosystem service essential to health." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 110(46): 18360-18367.
95. **Rook G. A, Raison C. L. et Lowry C. A. (2014)**. "Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status." Clinical and experimental immunology 177(1): 1-12.
96. **Rook G. A, Raison C. L. et Lowry C. A. (2014)**. "Microbial 'old friends', immunoregulation and socioeconomic status." Clinical and experimental immunology 177(1): 1-12.
97. **Saccharomyces boulardii**. Disponible sur : <https://www.indiamart.com/proddetail/saccharomyces-boulardiieffective-anti-diarrheal-4767870162.html> (Consulté le 22/12/2019).
98. **Sander R, et al**, Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cell in the Body ,Plos Biol.2016;14:e1002533.
99. **Schmechel, S, Konrad, A, Diegelmann, J, Glas, J, Wetzke, M, Paschos, E. et al. (2008)** (Linking genetic susceptibility to Crohn's disease with Th17 cell function: IL-22 serum 204 levels are increased in Crohn's disease and correlate with disease activity and IL23R genotype status. Inflamm Bowel Dis 14: 204-212.
100. **Scholz-Ahrens K. E, Ade P, Marten B, Weber P, Timm W, Açil Y, Glüer C.-C. et Schrezenmeir J. (2007)**. "Prebiotics, probiotics, and synbiotics affect mineral absorption, bone mineral content, and bone structure." The Journal of nutrition 137(3): 838S-846S.
101. **Sheih Y.-H, Chiang B.-L, Wang L.-H, Liao C.-K. et Gill H. S. (2001)**. "Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium Lactobacillus rhamnosus HN001." Journal of the American College of Nutrition 20(2): 149-156.
102. **Société Nationale Française de Gastroenterologie (1999a)** Rectocolite hémorragique. In.
103. **Société Nationale Française de Gastroenterologie (1999b)** La maladie de Crohn. In.
104. **Solis Pereyra B. et Lemonnier D. (1993)**. "Induction of human cytokines by bacteria used in dairy foods." Nutrition Research 13(10): 1127-1140.
105. **Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P et Tandon R.K - 2009** - The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 7 (11) : 1202-1209.

106. **Streptococcus thermophilus**. Disponible sur :
<https://www.indiamart.com/proddetail/streptococcus/thermophilus-15066729455.html>
 (Consulté le 22/12/2019)
107. **Su L. F, Kidd B. A, Han A, Kotzin J. J. et Davis M. M. (2013)**. "Virus-specific CD4(+) memory-phenotype T cells are abundant in unexposed adults." *Immunity* 38(2): 373-383.
108. **Tailliez - 2004** - Les lactobacilles propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*, 6 (1) : 35-41.
109. **Thomas M, Langella P et Neyrolles O - 2015** - Lactobacillus acidophilus, un futur outil thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires et chroniques de l'intestin ? *médecine/sciences*, 31 (8-9) : 715-717.
110. **Thomas S, Metzke D, Schmitz, J, Dörffel Y, et Baumgart D.C - 2011** - Anti-inflammatory effects of Saccharomyces boulardii mediated by myeloid dendritic cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301 (6): G1083-G1092.
111. **Ulisse S, Gionchetti P, D'Alo S, Russo FP, Pesce I, Ricci G, Rizzello F, Helwig U, Cifone MG, Campieri M et Simone C - 2001**- Expression of cytokines, inducible nitric oxide synthase and matrix metalloproteinases in pouchitis: effects of probiotic treatment. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(9): 2691-2699.
112. **Umesaki Y, Setoyama H, Matsumoto S. et Okada Y. (1993)**. "Expansion of alpha beta T-cell receptor-bearing intestinal intraepithelial lymphocytes after microbial colonization in germ-free mice and its independence from thymus." *Immunology* 79(1): 32.
113. **Vidal - 2020** - Maladie de Crohn. Disponible sur :
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/crohn-maladie-de-3751.html#prise-en-charge>
 (Consulté le 06/01/2020).
114. **Vidal. « Probiotiques », 2014. [En ligne]**
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
115. **Villéger R - 2014** - Étude in vitro des propriétés probiotiques de bactéries du genre Bacillus. Thèse de doctorat, Université de Limoge. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01589104> (Consulté le 22/12/2019).
116. **Wrzosek L, Rul F et Thomas M - 2011** - Adaptation et métabolisme de la bactérie lactique du yaourt streptococcus thermophilus dans le tractus digestif de rats gnotobiotiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 46 : S36-S37.
117. **Xu J, Bjursell M. K., Himrod J, Deng S, Carmichael L. K, Chiang H. C, Hooper L. V. et Gordon J. I. (2003)**. "A genomic view of the human-Bacteroides thetaiotaomicron symbiosis." *Science* 299(5615): 2074-2076.
118. **Zhou J.S, Pillidge C.J, Gopal P.K et Gill H.S - 2005** - Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium strains. *Int J FoodMicrobiol*, 98 (2): 211-7.

119. **Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, Piscaglia AC, Nista EC, Candelli M et Gasbarrini A - 2006** -Efficacy of Lactobacillus GG in maintaining remission of ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 23 (11): 1567-74.