

UNIVERSITE DE LILLE 2 DROIT ET SANTE

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011/2012

THESE

Réalisée par **HOUVENAGEL Hélène**

Née le 14 janvier 1986

Soutenue publiquement le 1^{er} Juin 2012

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

LES PROBIOTIQUES A L'OFFICINE

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur des Universités de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille 2

Assesseur : M. Emmanuel Hermann, Maître de Conférences des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie Lille 2

Membres extérieurs : M. Benoît Foligné, Chargé de Recherche, Institut Pasteur de Lille

Mme Isabelle Bataille, Pharmacien Titulaire, Pharmacie Bataille à Steenvoorde



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents : Professeur Véronique DEMARS
Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ
Professeur Régis MATRAN
Professeur Salem KACET
Professeur Paul FRIMAT
Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Patrick PELAYO
Madame Claire DAVAL
Madame Irène LAUTIER
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Damien CUNY
Assesseurs : Mme Nadine ROGER
Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs : Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique

M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie

M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Au président du jury,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury à l'occasion de cette soutenance. Recevez l'assurance de toute ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse,

Vous m'avez donné l'inspiration pour mon sujet de thèse lors d'un de vos cours d'immunologie. Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer pour la réalisation de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et de mon profond respect.

Aux membres extérieurs du jury,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger mon travail. Je vous remercie pour votre présence.

A mes parents,

Je vous remercie vivement pour m'avoir donné les moyens de réussir et de faire le métier que j'ai toujours voulu faire, ainsi que pour m'avoir soutenu lors de chaque étape difficile. Recevez toute ma reconnaissance et mon amour.

A mon cher Nicolas, pour sa présence à mes côtés, sa patience durant toutes ces années et son soutien dans les moments de doute.

A ma famille et amis, pour leur présence et leurs encouragements.

Encore merci !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	11
I. LA MICROFLORE INTESTINALE	13
A. Définition de la flore intestinale	13
B. Evolution de la flore avec l'âge	15
C. Rôles physiologiques de la flore intestinale.....	16
1. Des rôles fonctionnels pour l'organisme	16
2. Un rôle immunitaire prépondérant	18
a) Immunité innée	20
1) Les récepteurs TLRs.....	20
2) La protéine NOD2	22
3) Le complément.....	22
b) Immunité acquise.....	23
D. Interactions entre la flore et le système immunitaire	26
E. Tolérance immunitaire	27
II. LES PROBIOTIQUES	30
A. Définition d'un probiotique	30
1. Historique.....	30
2. Présentation des probiotiques	31
a) Où trouver les probiotiques ?	31
b) Rappels sur la bactérie	32
c) Notions sur les levures.....	34
3. Différence entre bactéries de la flore et probiotiques.....	35
4. Principaux probiotiques utilisés	36
5. Le yaourt : premier probiotique.....	38
6. Probiotiques vivants ou tués, une différence ?	40
7. Survie des probiotiques dans le tube digestif	42
8. Mode d'action des probiotiques.....	43
B. Indications des probiotiques	44
1. Les indications des probiotiques au niveau du tube digestif	44
a) Les diarrhées associées aux antibiotiques.....	45
b) Les gastroentérites	47
c) La diarrhée des voyageurs	49
d) Les coliques infantiles.....	51

e)	L'intolérance au lactose	52
f)	Le syndrome de l'intestin irritable.....	54
g)	Les MICI	56
1)	Les probiotiques et la maladie de Crohn	58
2)	Les probiotiques et la RCH.....	59
3)	Les probiotiques dans la pochite	60
2.	Les indications des probiotiques dans le domaine de l'allergie.....	61
a)	Les mécanismes immunologiques de l'allergie	61
b)	La dermatite atopique	64
1)	Les probiotiques et la dermatite atopique de l'enfant.....	65
2)	Les probiotiques dans la dermatite atopique de l'adulte	68
c)	La rhinite allergique	69
3.	Indications des probiotiques au niveau vaginal.....	71
a)	La flore vaginale	71
b)	Les probiotiques en gynécologie.....	73
4.	Autres indications en recherche	77
a)	Cancer colorectal.....	77
b)	Obésité	79
c)	Cholestérolémie.....	81
d)	Carie dentaire	82
e)	Helicobacter pylori	82
f)	Infections respiratoires.....	83
g)	Entérocolite nécrosante chez les prématurés	83
h)	VIH	84
i)	Indications en pleine ébauche.....	85
C.	Effets indésirables et contre indications des probiotiques	88
D.	Différence entre probiotiques, prébiotiques, et symbiotiques	94
E.	Les probiotiques à l'officine.....	97
1.	Outil pour le pharmacien	97
2.	La popularité des probiotiques	115
	CONCLUSION	121
	BIBLIOGRAPHIE.....	123

INTRODUCTION

La notion de probiotique s'est récemment développée et la plupart des pharmaciens n'a pas été formée à ces nouveaux compléments alimentaires au cours de leurs études, c'est la raison pour laquelle j'ai choisi de réaliser ma thèse sur ce sujet.

Un produit probiotique est un produit dont l'allégation santé est liée à l'incorporation « de micro-organismes vivants ayant un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ». Ces micro-organismes renforcent la flore intestinale et vaginale. Leur présence permet notamment de lutter contre la prolifération des bactéries pathogènes responsables par exemple des diarrhées infectieuses ou des vaginites.

Les laits fermentés constituent un domaine historique d'observation des micro-organismes probiotiques. En 1908, Metchnikoff notait une plus grande longévité des populations bulgares malgré des conditions de vie difficiles. Ses recherches l'ont amené à faire le lien entre la consommation alimentaire de yaourts et cette longévité. Mais ce n'est que récemment que les recherches se sont accélérées dans ce domaine, favorisant l'émergence de nouveaux produits. Aujourd'hui les probiotiques se retrouvent sur les étagères des officines comme compléments alimentaires mais sont aussi ajoutés dans les laits infantiles, les compléments vitaminés et même dans les produits frais de nos supermarchés. Les probiotiques sont-ils victimes d'un effet de mode ou ont-ils réellement une efficacité ? Peut-on tout traiter avec les probiotiques comme le suggère certaines allégations santé ? A-t-on suffisamment de recul pour garantir l'innocuité de ces bactéries ? Je tenterai de répondre à ces questions et d'apporter des informations pour mieux comprendre ces bactéries dont les effets sont encore mal connus.

Cette thèse est articulée en deux grands chapitres. Le premier chapitre définit la microflore intestinale de l'homme ainsi que ces nombreux rôles essentiels mais auxquels nous pensons rarement : « La vie sans flore intestinale serait extrêmement désagréable, voire impossible » d'après Gibson et Williams [1]. Le deuxième chapitre rentre au cœur du sujet. Il est articulé en cinq parties. La première présente de façon détaillée les probiotiques. La deuxième partie décrit les différentes indications plus

ou moins bien documentées des probiotiques. La troisième aborde leurs effets indésirables et leurs contre-indications. Ensuite nous évoquerons les ingrédients prébiotiques souvent associés aux bactéries probiotiques et nous terminerons par une partie axée sur l'officine, avec une liste des spécialités utiles pour le pharmacien et les résultats du sondage que j'ai réalisé auprès de ma clientèle.

I. LA MICROFLORE INTESTINALE

A. Définition de la flore intestinale

Nos aliments et notre salive ne sont pas stériles. Chaque jour des milliers de bactéries de familles très diverses pénètrent dans l'intestin.

La microflore intestinale de l'homme, appelée plus récemment microbiote, renferme environ 100 000 milliards de bactéries qui appartiennent à plus de 500 espèces différentes. Sa masse chez l'homme avoisine le kilogramme. Un être humain adulte héberge ainsi environ 10^{14} cellules bactériennes dans son tube digestif, sur sa peau et ses muqueuses alors que son propre corps ne comprend que 10^{13} cellules humaines. Le côlon comporte 80% de la flore résidente. Ces bactéries commensales se nourrissent des mêmes aliments que leur hôte, sont adaptées aux muqueuses de l'homme et parfois ne peuvent pas vivre ailleurs. Dans la flore résidente, il existe la flore dominante représentée par une dizaine d'espèces microbiennes à des concentrations élevées (10^9 à 10^{11} bactéries/mL) et la flore endogène sous-dominante constituée de bactéries minoritaires (10^6 à 10^8 bactéries/mL) dont certaines sont pathogènes lorsqu'elles se multiplient dans des situations pathologiques. A côté de la flore résidente se trouve une flore de passage qui ne s'implante pas car elle transite simplement par le tube digestif sans pouvoir exprimer sa toxicité. La diversité des espèces bactériennes du microbiote est très grande d'un individu à l'autre. Le nombre d'espèces communes à plusieurs individus est très restreint. L'équilibre de ce microbiote se constitue progressivement de la naissance à l'âge adulte. Au final, chaque individu possède une microflore intestinale unique. Avec l'âge, la complexité de la flore augmente. Cette microflore est en interrelation permanente avec les aliments et l'organisme humain qui l'héberge. L'ensemble forme un écosystème complexe. Toute modification d'un de ses constituants est susceptible de perturber l'équilibre et le fonctionnement de l'ensemble [2].

La répartition de la flore varie selon les segments du tube digestif [Tableau1]. Elle varie en fonction du péristaltisme, du niveau d'oxygène, des sécrétions du tube digestif et des nutriments présents. La flore buccale renferme des bactéries aérobies ou AAF (aéroanaérobies facultatives) : *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Streptococcus* et des anaérobies strictes : *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*. Dans l'estomac, la flore est presque inexistante du fait du pH acide, y survivent que les acidotolérantes : *Lactobacillus* et *Streptococcus*. On constate également une pauvreté de la flore au niveau de l'intestin grêle qui est le siège de mouvements accélérant le transit du bol alimentaire et sous le flux de nombreuses sécrétions [3]. On trouve des entérobactéries (*E. coli*, *Proteus*) et des anaérobies strictes (*Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Bacteroides*). La flore bactérienne qui a survécu au pH gastrique va augmenter progressivement du duodénum à l'iléon. La flore colique est très variée et abondante grâce à la stase du bol alimentaire. De nombreuses biotransformations des aliments non encore assimilés ont lieu à ce niveau. La flore est essentiellement anaérobie : les anaérobies strictes représentent 99,9% de la flore avec par exemple *Bactéroïdes*, *Bifidobacterium* et *Clostridium*. Puis viennent ensuite les entérocoques et les staphylocoques [4].

Tableau 1 : Répartition de la flore au sein du tube digestif :

BOUCHE	10^5 à 10^6 germes/ml salive
ESTOMAC	$< 10^3$ UFC*/g
INTESTIN GRELE	
Duodénum	10^3 à 10^4 UFC/g
Jéjunum	10^4 à 10^6 UFC/g
Iléon	10^6 à 10^8 UFC/g
COLON	10^{11} à 10^{12} UFC/g selle

*UFC = Unité formant colonie, unité de dénombrement en microbiologie

B. Evolution de la flore avec l'âge

L'intestin du fœtus *in utero* est stérile. Il se contamine à l'accouchement en passant par le vagin où il est mis en contact avec la flore génitale, cutanée et fécale de sa maman. Au bout de 48 heures, la population du côlon est comprise entre 10^9 et 10^{11} UFC/g. En fin de grossesse, la flore de la mère est simplifiée : bacilles Gram+ de type *Bifidobacterium* (anaérobie) et *Lactobacillus* (aéroanaérobies), et le pH vaginal est bas. Bien que l'enfant soit exposé à de multiples bactéries, toutes ne vont pas coloniser son tube digestif. Les premières espèces bactériennes à s'implanter sont les bactéries aérobies–anaérobies facultatives (staphylocoques, entérocoques et entérobactéries). Ces bactéries consommant de l'oxygène vont permettre l'implantation dès la première semaine de vie de bactéries anaérobies strictes : *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium*. Dans le cas de l'enfant né par césarienne, il est d'abord contaminé par des microbiotes environnementaux : *Clostridium perfringens*, *Staphylocoques*, *Pseudomonas* et des germes de l'eau. Les *Bifidobacterium* et *Bacteroides* peuvent mettre plusieurs mois à s'implanter. Cette différence peut revêtir une signification dans le développement de l'immunité de l'enfant. On rattrape un peu cette différence avec l'allaitement maternel. Puis dans les jours suivant la naissance (quelle qu'elle soit) les germes de l'environnement s'installent dans le tube digestif du nouveau-né par l'intermédiaire des caresses et des baisers, des soins donnés par l'entourage...Le lait artificiel peut amener des germes provenant de la poudre lyophilisée, de l'équipement ayant servi à la préparation et de l'eau ajoutée dans le biberon. L'enfant nourri au sein reçoit des souches bactériennes provenant du mamelon de la mère, de sa peau et de ses canaux galactophores [5]. La microflore intestinale du nourrisson allaité contient une majorité de *Bifidobacterium* et de *Rumicoccus*, soient des bactéries de fermentation produisant beaucoup d'acides gras à chaîne courte, d'où un pH des selles particulièrement bas. L'enfant nourri au biberon possèdera une majorité de *Lactobacillus*, de nombreux *Bacteroides* et *Clostridium* qui sont des bactéries de putréfaction [6]. Dès que l'alimentation commence à être diversifiée, la différence entre la flore des enfants nourris au sein et celle des enfants nourris artificiellement s'estompe. Il existe donc de multiples facteurs qui influencent l'établissement de la flore intestinale. On trouve parmi eux le mode d'accouchement, le terme de naissance, l'excès d'hygiène, l'utilisation d'antibiotiques, le type d'allaitement, la

situation géographique et la diversification alimentaire. A deux ans, le nourrisson héberge une flore dont la complexité semble proche de celle de l'adulte mais dont les fonctions sont différentes. Chez l'adulte, au fil des années, on constate une diminution des *Bifidobacterium* au profit d'une augmentation de *Clostridium*. Les *Clostridium* augmentent avec le stress, la consommation de viande, d'alcool, d'antibiotiques... Ils sont responsables de diarrhées et pourraient être à l'origine de cancers [4].

C. Rôles physiologiques de la flore intestinale

1. Des rôles fonctionnels pour l'organisme

La flore intestinale a d'innombrables fonctions. Elle participe tout d'abord aux phénomènes de digestion et d'absorption des nutriments. Elle est à l'origine de la trophicité et de la maturité du tube digestif. En l'absence de flore intestinale, l'épaisseur de la muqueuse, la taille des villosités et des bordures en brosse seraient réduites. De plus, l'absence de flore entraînerait un ralentissement du transit intestinal et une réduction de la vitesse de renouvellement cellulaire [3].

Au niveau des effets nutritionnels, la flore permet la dégradation des hydrates de carbone non absorbés comme l'amidon, la pectine, les glycoprotéines et permet ainsi la production d'acides gras à chaîne courte : acétate, butyrate, propionate. Elle agit aussi dans la production de gaz (H_2 , CO_2) et d'acide lactique. Le butyrate est absorbé au niveau du côlon, est utilisé comme source d'énergie et favorise l'absorption du Ca^{2+} , Mg^{2+} et Fe^{2+} . La flore hydrolyse les lipides alimentaires non absorbés grâce aux lipases bactériennes. Elle dégrade certaines protéines et acides aminés et en récupère l'azote. Elle possède un rôle dans la synthèse de vitamines. En effet certaines bactéries anaérobies facultatives comme *E. coli* sont capables de synthétiser *in vitro* un large éventail de vitamines (biotine ou vitamine B8 ou H, riboflavine ou vitamine B2, acide pantothénique ou vitamine B5, pyridoxine ou vitamine B6, et vitamine K). D'autres bactéries anaérobies strictes synthétisent la vitamine B12, très utile à la croissance bactérienne. La microflore réalise aussi la synthèse d'enzymes telles que la disaccharidase, la protéase, la cellulase... Tous

ces effets ne sont pas toujours favorables pour l'hôte qui est l'homme. Le microbiote modifie des micronutriments de façon néfaste : c'est la toxification. Par exemple le métabolisme des glucides conduit à la formation d'aglycones à pouvoir cancérigène ; le métabolisme azoté produit des nitrosamines cancérigènes et celui des médicaments peut amener à leur inactivation ou à la formation de métabolites toxiques [Tableau 2]. Au contraire, les glucosinolates, molécules soufrées présentes naturellement dans les légumes de la famille des crucifères (chou, navet...), sont transformés par la microflore en isothiocyanates aux activités anti-cancérigènes dans le côlon et le rectum [3].

Tableau 2 : Les différents rôles et effets de la flore intestinale [2] :

FONCTIONS ET EFFETS	SITE PRÉFÉRENTIEL
Modification du contenu - Alcalinisation du contenu luminal - Abaissement du potentiel d'oxydo-réduction	Grêle, colon Colon
Modification des fonctions coliques - Augmentation de l'absorption hydro-sodée - Stimulation de la motricité intestinale	Colon droit
Digestion - absorption des nutriments - Hydrolyse des amidons complexes et des fibres alimentaires - Hydrolyse des protéines peu digestibles - Hydrolyse des lipides	Colon droit et transverse Colon gauche Colon gauche
Production - Acides gras volatils : ac. acétique, butyrique, propionique - Gaz : CO ₂ , H ₂ , méthane, ammoniacque - Acide folique et vitamine K	Colon droit Colon droit et gauche Grêle et colon droit
Transformations - Déconjugaison des sels biliaires - Déshydroxylation des sels biliaires	Grêle et colon droit Grêle et colon droit
Actions sur les xénobiotiques Glycosides cardiotoniques, imipramides, certains antibiotiques	Colon

2. Un rôle immunitaire prépondérant

Une deuxième fonction majeure de la flore intestinale est la participation aux processus de défense contre l'invasion microbienne. Cette microflore omniprésente nous protège des bactéries pathogènes en utilisant différents moyens. Premièrement, la simple présence physique des bactéries de la flore constitue une occupation du territoire. Les points de fixation sur la muqueuse intestinale étant en nombre défini, il n'y a plus de place pour les microorganismes agressifs. De surcroît, les bactéries saprophytes utilisent la nourriture disponible dans le côlon pour vivre et laissent peu de chance de survie aux bactéries étrangères. Pour exercer une action délétère, la plupart des espèces bactériennes pathogènes doivent se fixer sur la muqueuse intestinale. En cas de diarrhée, la bactérie infectante (*Clostridium...*) secrète des toxines qui entraînent la production abondante de liquide par les entérocytes, voire de mucus ou même de sang. Quand le nombre de microorganismes agresseurs reste en nombre limité par un manque de ressources énergétiques pour se développer et se multiplier, l'invasion ne donne pas de signes cliniques. Il existe donc une compétition de substrats. Les bactéries possédant des enzymes de type fucosidases sont capables d'utiliser le fucose, un composant de la mucine du mucus. Elles sont donc en compétition avec les bactéries pathogènes pour la recherche de la nourriture, le mucus. L'effet barrière contre les pathogènes se fait également au moyen du pH. Les bactéries lactiques produisent de l'acide lactique, de l'acide acétique et d'autres acides qui ont pour conséquence d'abaisser le pH du milieu. Un pH bas peut gêner certaines bactéries dans leur captation et utilisation du fer et ainsi peut empêcher leur prolifération. La flore bactérienne commensale a le pouvoir, dans certaines conditions physiologiques, de synthétiser des bactériocines, gros peptides (20 à 60 acides aminés) aux propriétés antibiotiques [Tableau 3]. Elles peuvent être bactéricides et éliminer certains microorganismes ou bactériostatiques en inhibant la croissance de ces derniers. Elles se fixent à certains récepteurs membranaires et y provoquent la formation de pores. La membrane bactérienne est ainsi rendue perméable à certains composés comme des ions, de l'ATP, ce qui est en général létal pour la bactérie cible. Les bactériocines éliminent les mauvaises bactéries sans déduire les bonnes. La production d'acides organiques et de peroxyde d'hydrogène par les bactéries

lactiques, notamment *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei*, inhibe également l'action des pathogènes [6].

Tableau 3 : Production de différentes bactériocines par les bactéries lactiques :

BACTERIOCINES	ORIGINE
Acidoline	<i>L. acidophilus</i>
Acidophiline	<i>L. acidophilus</i> DDS-1
Bifidine	<i>Bifidobacterium bifidum</i>
Bulgaricine	<i>L. bulgaricus</i>
lactacine F	<i>L. johnsonii</i>
Lactocidine	<i>L. fermentum</i>
Lactococcine	<i>Lactococcus lactis cremoris</i>
Nisine	<i>Lactococcus lactis</i>
Plantaricine	<i>Lactococcus plantarum</i>
Reuterine	<i>Lactobacillus reuteri</i>
Sakacine	<i>Lactobacillus sake</i>
Subtiline	<i>Bacillus subtilis</i>

Le rôle fondamental de la flore commensale est la modulation du tissu lymphoïde tapissant la muqueuse de l'intestin. En effet, la microflore bactérienne tient une place importante dans la maturation et l'intégrité épithéliale ainsi que dans la modulation des réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes luminaux. L'intestin est un organe clé de l'immunité du tube digestif mais aussi de notre défense immunitaire globale. Il combine efficacement les atouts procurés par l'immunité adaptative à ceux fournis par l'immunité innée. Nous allons étudier plus précisément cette immunité intestinale.

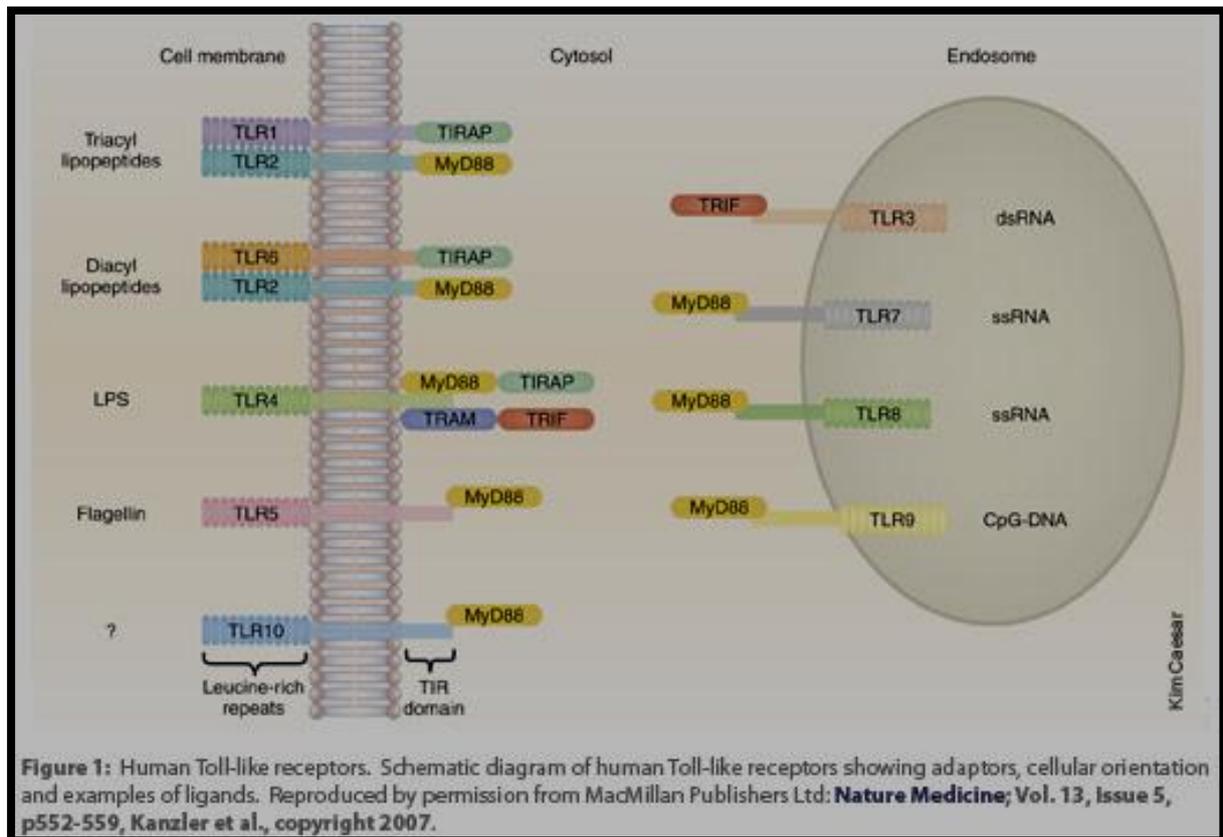
a) *Immunité innée*

1) Les récepteurs TLRs

L'immunité innée est la première ligne de défense permettant de limiter l'infection dès les premières heures après l'exposition aux microorganismes. Elle préexiste avant le contact avec l'antigène. De nombreuses cellules interviennent dans l'immunité innée : des cellules dendritiques, des lymphocytes Natural Killer (NK), des neutrophiles, des mastocytes, des monocytes et des macrophages. L'immunité innée identifie les microorganismes par l'intermédiaire de récepteurs non spécifiques, capables de reconnaître un motif antigénique microbien particulier et commun à tout un groupe de microorganismes [7]. L'immunité innée est une réponse quasi instantanée et de nombreux organismes multicellulaires en dépendent exclusivement. Les insectes par exemple se défendent contre une infection microbienne en exprimant rapidement différents gènes et en synthétisant de nouveaux peptides antimicrobiens. La drosophile est une mouche qui répond de manière sélective à des agressions causées par différents pathogènes. Les peptides antimicrobiens synthétisés en réponse sont différents selon que la drosophile est attaquée par des champignons ou par des bactéries. On appelle PRR, les récepteurs présents sur les cellules phagocytaires de l'hôte (Pattern Recognition Receptors) et leurs ligands sont des motifs universels présents sur les pathogènes appelés PAMPS (Pathogen Associated Molecular Patterns). La protéine Toll, récepteur permettant d'identifier les motifs antigéniques est à l'origine du déclenchement de la réponse immunitaire chez les insectes. Les TLRs ou Toll-like Receptors constituent des homologues chez les mammifères de la protéine Toll décrite précédemment chez la drosophile. Ils se situent sur les leucocytes, les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et également sur des cellules non immunitaires comme les cellules épithéliales intestinales. Il existe onze récepteurs transmembranaires différents. Chaque récepteur TLR reconnaît plusieurs ligands. Le TLR4 reconnaît le LPS (lipopolysaccharide) propre aux bactéries Gram - et le LTA (acide lipotéichoïque) des Gram +. Le TLR2 identifie le peptidoglycane propre aux Gram + et le lipoarabinomannane des mycobactéries. L'ARN viral double brin est reconnu par le TLR3, tandis que le simple brin est fixé par le TLR7 et 8. Le TLR9 fixe

l'ADN bactérien et le distingue de l'ADN humain grâce à la présence de dinucléotides non méthylés (CpG) dans l'acide nucléique bactérien. Le TLR5 identifie la flagelline, composant du flagelle bactérien (chez *Salmonella*, *Pseudomonas*, *Listeria*). Les récepteurs TLR2 et 4 reconnaissent aussi les levures du genre *Candida*. On ne connaît pas encore le ligand du TLR10. L'activation du récepteur TLR par son ligand peut induire une cascade intracellulaire de réactions enzymatiques conduisant à l'activation du facteur de transcription NF κ B et à la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, IL6, IL12) qui vont stimuler l'immunité adaptative [6].

Figure 1 : Schéma des différents récepteurs TLR chez l'homme avec leurs ligands [7]:



2) La protéine NOD2

Les protéines NOD constituent en quelque sorte les équivalents des TLRs mais au niveau intracellulaire.

La protéine NOD2 est une protéine du cytoplasme capable d'identifier le peptidoglycane trouvé dans les parois cellulaires des bactéries Gram +. Une fois stimulée par le motif antigénique bactérien adéquat, la protéine NOD2 active également la voie du facteur de transcription NF_κB tout comme les TLRs. La protéine NOD1 joue un rôle assez semblable mais identifie le LPS des bactéries Gram -. Ces protéines NOD constitueraient les équivalents des TLRs mais au niveau intracellulaire. Les cellules infectées par des pathogènes peuvent être éliminées grâce au mécanisme de mort cellulaire programmée, appelée aussi apoptose. La cellule infectée entre en auto-destruction en réponse à un signal. C'est un autre moyen de défense inné face aux agressions microbiennes. La protéine NOD1 est capable de stimuler la voie de l'apoptose [6].

3) Le complément

Un autre élément important dans l'immunité innée est le système du complément. Il intervient dans la défense contre les microbes par l'intermédiaire de protéines circulantes et membranaires qui viennent en aide à l'action des anticorps. Il existe trois voies d'activation du système du complément. Deux d'entre elles ne nécessitent pas l'intervention d'anticorps : ce sont la voie alterne et la voie des lectines. Une autre nécessite la présence d'un anticorps, elle est nommée voie classique.

Cet ensemble de protéines du sérum a le pouvoir de lyser les cellules en attaquant leur membrane. Des produits du complément ont aussi un rôle chimiotactique envers les neutrophiles et les macrophages et augmente la phagocytose réalisée par les macrophages. On évalue généralement l'immunité innée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation NK sous l'effet stimulant des bactéries[6].

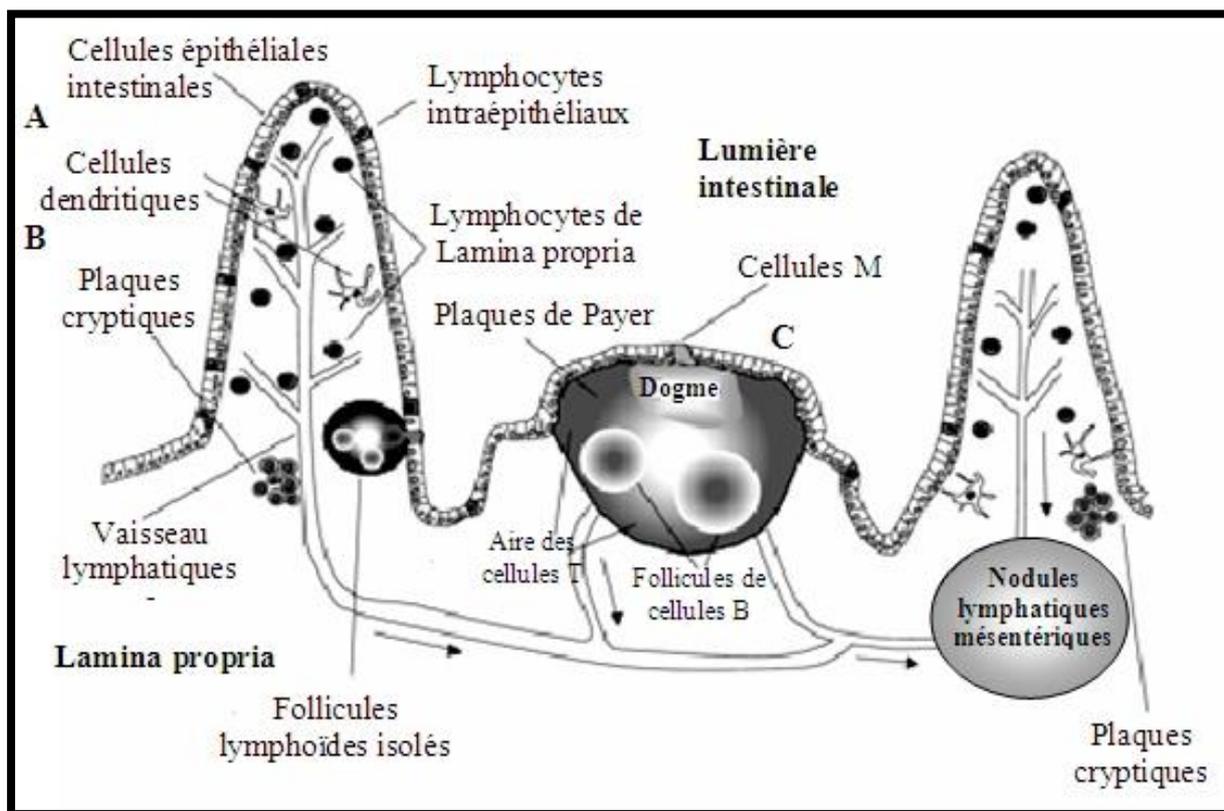
La muqueuse de l'intestin grêle se révèle donc bien être un outil crucial des défenses immunitaires innées, vu sa surface colossale truffée de TLRs aux aguets, prêts à

fixer les motifs antigéniques bactériens, fongiques ou viraux de passage dans la lumière de l'intestin. Il en découle une riposte directe de l'immunité innée ainsi qu'une mise en alerte de l'immunité acquise qui est plus lente à se mettre en place mais plus puissante.

b) Immunité acquise

Au niveau de la muqueuse intestinale, le tissu lymphoïde est nommé GALT pour Gut Associated Lymphoid Tissue [Figure 2]. C'est le plus grand réservoir de cellules immunocompétentes de l'organisme. D'un point de vue structural, ce tissu regroupe des amas de cellules lymphoïdes peu organisés dans la lamina propria et au niveau des villosités intestinales, mais aussi des structures bien organisées telles que les amygdales et l'appendice, ou encore les plaques de Peyer [8]. Ces dernières sont rencontrées dans la couche sous muqueuse de la bordure intestinale et sont formées de volumineux agrégats de follicules lymphoïdes. A leur niveau la couche de mucus est moins abondante, ce qui favorise l'accès des antigènes de toutes sortes aux cellules du système immunitaire [5]. Dans ces follicules lymphoïdes, certaines cellules nommées cellules M incorporent par endocytose les antigènes endoluminaux puis les transfèrent aux cellules dendritiques qui les présentent aux lymphocytes T.

Figure 2 : Description schématique générale du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale [9] :



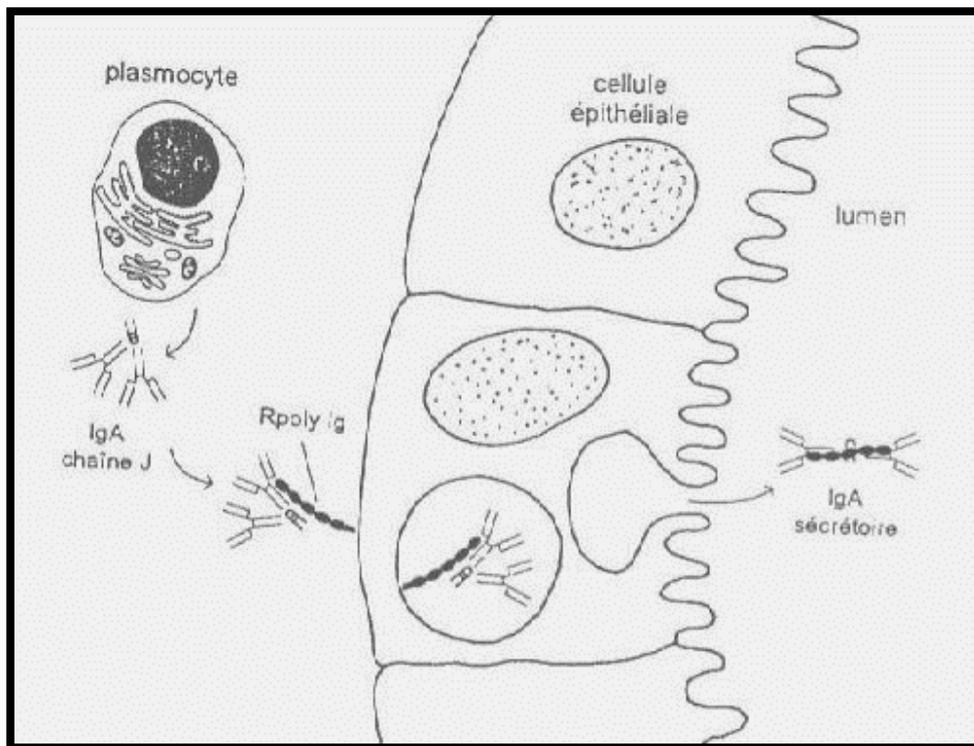
Ces cellules M sont en doigts de gant : les digitations sont plus courtes et plus désordonnées que celles des microvillosités des entérocytes. Elles sont unies aux entérocytes voisins par des jonctions serrées, qui empêchent les macromolécules de traverser et d'atteindre les lymphocytes. Le pôle apical des cellules M favorise l'adhérence et la captation des antigènes et des microbes. Le pôle basal des cellules M sous forme d'invaginations constituant des poches, héberge des lymphocytes T ou B naïfs, des cellules présentatrices d'antigènes et des macrophages. Les cellules présentatrices d'antigènes ou cellules dendritiques, qui sont présentes dans ces poches afin d'informer les lymphocytes sur la nature des antigènes, sont capables d'échantillonner, tout comme les cellules M, les antigènes de la lumière intestinale en envoyant des dendrites à travers les jonctions serrées. Il n'y a pas d'atteinte de l'intégrité des jonctions car la cellule présentatrice d'antigènes (CpAg) va synthétiser des composants de la jonction directement après l'intrusion [6]. Les CpAg vont ensuite découper l'antigène en un ou plusieurs déterminants antigéniques constitués de petites séquences d'acides aminés.

Ces « épitopes » seront associés aux molécules d'histocompatibilité (CMH) de classe I ou II et seront exprimés à la surface de la cellule présentatrice. Ces épitopes seront reconnus par les récepteurs membranaires des lymphocytes naïfs T, ce qui provoquera leur activation. Les lymphocytes T vont se mettre à sécréter des cytokines qui accélèrent la maturation des lymphocytes B. Les cellules B vont quant à elle produire des IgA. Ces immunoglobulines A sont des anticorps spécialisés dans la défense de la muqueuse intestinale.

Les lymphocytes B seront repris par la circulation lymphatique puis arriveront dans la circulation sanguine et s'arrêteront aux sites effecteurs (villosités intestinales), d'où l'information antigénique est partie. Les IgA, produites par les plasmocytes (ex-lymphocytes B) vont former des paires : IgA dimériques. Elles vont ensuite se transformer en IgA dites sécrétoires qui sont les seules IgA efficaces dans la protection des muqueuses. Pour avoir cette capacité de protection il faut posséder une pièce sécrétoire qui vient recouvrir la chaîne de jonction entre les deux Ig A. Cette pièce est un reste du récepteur poly Ig qui capte l'IgA dimérique et lui fait traverser l'entérocyte par un mécanisme d'endocytose dans la direction de la lumière intestinale [Figure 3]. Par la présence de la pièce sécrétoire, l'IgA est protégée face à la digestion protéolytique effectuée par des enzymes bactériens ou encore digestifs. Elle pourra agir en se liant aux antigènes présents aux abords des entérocytes et en les empêchant ainsi d'exercer leur agressivité.

Ces IgA sont capables de nettoyer la lamina propria, de l'autre côté de la barrière intestinale, en ramenant vers la lumière intestinale les antigènes qui ont réussi à traverser les cellules [10].

Figure 3 : La transcytose des IgA [11]



Les IgA représentent donc l'immunité humorale des muqueuses GALT et ont pour fonctions l'exclusion des agents pathogènes, l'inhibition de l'adhérence des bactéries sur les cellules et la neutralisation des toxines. Ce sont les défenses antibactériennes et antivirales de la muqueuse intestinale. L'immunité adaptative est bien une réponse spécifique à un antigène donné, agissant en second plan, après l'immunité innée pour éliminer de l'organisme les pathogènes.

D. Interactions entre la flore et le système immunitaire

Les bactéries intestinales interagissent fortement avec le développement du système immunitaire intestinal et ses fonctions. L'utilisation des souris élevées en conditions aseptiques et donc sans germe a permis de mieux comprendre ces interactions. Chez la souris sans germe, le système immunitaire intestinal est peu développé et les fonctions de tolérance et de sécrétions des IgA peu efficaces. Ce modèle est également intéressant car on peut coloniser son tube digestif avec une ou plusieurs

bactéries connues, originaires de la flore intestinale humaine, et analyser ainsi, *in vivo*, l'effet immunomodulateur des bactéries. Ces modèles de souris gnotoxéniques ont permis de montrer que la présence de la flore microbienne intestinale est responsable du développement du système immunitaire intestinal et qu'elle a une forte influence sur ses fonctions.

Cependant, toutes les bactéries qui colonisent le tube digestif n'ont pas les mêmes effets immunomodulateurs. Certaines souches bactériennes vont, en effet stimuler la tolérance orale alors que d'autres stimuleront au contraire la réponse anticorps IgA.

Les mécanismes par lesquels la microflore intestinale module les fonctions immunes sont encore mal connus et sont spécifiques de chaque souche. Toutefois il y a deux principaux mécanismes définis par les scientifiques. Le premier est la stimulation directe des cellules immunitaires grâce à des interactions de type cellules-cellules. La flore intestinale par l'intermédiaire de ses motifs bactériens invariants (les PAMPs) est reconnue par les récepteurs TLRs des cellules dendritiques et par les protéines NOD. Les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale expriment faiblement les TLRs et sont peu stimulées par les motifs bactériens. Chaque type de récepteur sur les cellules dendritiques reconnaît un motif différent ce qui engendre des réponses variées : production d'IL 10, cytokine anti-inflammatoire ou d'IL 12, cytokine pro-inflammatoire. Le second mécanisme d'action est la dégradation des antigènes alimentaires et la libération de composés aux propriétés immunes modifiées. Une étude en 2002 a montré que lorsque les bactéries probiotiques hydrolysaient des protéines du lait, elles modifiaient en même temps que leur structure, leurs propriétés immunomodulantes (stimulation de la production d'IL6 par des macrophages détectée *in vitro*) [12].

E. Tolérance immunitaire

Des questions peuvent spontanément venir à l'esprit après cette exposition du mode d'action de notre système immunitaire : pourquoi l'organisme ne développe pas de réaction inflammatoire contre la flore commensale ou encore contre les antigènes de notre alimentation? La réponse est le phénomène de tolérance immunitaire. Les

facteurs favorisant cette tolérance sont une grande quantité de bactéries (ex : flore commensale), une longue présence dans l'organisme et une porte d'entrée orale. La tolérance orale est le développement de réponses immunitaires de type « suppressif » ou « anergique » empêchant l'induction aux niveaux intestinal et systémique, de réponses immunes « classiques » et spécifiques des protéines alimentaires et bactériennes. Les acteurs de la tolérance orale sont les cellules dendritiques qui dirigent la réponse immunitaire vers la tolérance orale ou vers l'inflammation en fonction du type d'antigène en contact.

On distingue trois types d'antigènes :

- Les antigènes « normaux » qui appartiennent à l'individu sont dits autoantigènes
- Les antigènes sont « anormaux » s'ils appartiennent également à l'individu et font partie du « soi altéré », comme les antigènes tumoraux
- Les antigènes n'appartenant pas à l'individu sont les antigènes du « non soi »

Un organisme doit tolérer les autoantigènes. Cette tolérance est essentiellement obtenue grâce à des lymphocytes T régulateurs produisant par exemple des cytokines anti-inflammatoires (IL10). Si l'antigène est non pathogène, la cellule dendritique sera moins activée et différenciera les lymphocytes de façon à ce qu'ils produisent des cytokines anti-inflammatoires. Ils resteront dans un état de repos au lieu de proliférer. Au niveau des muqueuses, face à une bactérie pathogène, la cellule épithéliale va activer le facteur de transcription NF_κB en réponse au LPS de la bactérie et relarguer des cytokines comme l'IL8, qui vont attirer et activer des cellules de l'inflammation comme les polynucléaires neutrophiles. Selon la découverte de Nesh et al en 2000, une espèce bactérienne non pathogène (flore microbienne digestive) pourrait bloquer la translocation nucléaire du facteur NF_κB dans la cellule épithéliale et posséderait donc un effet anti-inflammatoire [13]. Une rupture de tolérance orale se traduit par la création d'un état inflammatoire en présence d'un antigène inoffensif. C'est ce qui se passe dans la maladie de Crohn. Au contraire l'apparition d'une tolérance peut conduire à des infections ou à des tumeurs.

Conclusion de la partie I :

La flore intestinale joue un rôle fonctionnel important. Elle entretient des relations étroites avec son hôte et lui est bienfaisante. Sa composition évolue avec l'âge et est sensible aux variations de l'environnement comme c'est le cas au cours de la prise de médicaments. Elle est profondément modifiée lorsque surviennent des pathologies intestinales aiguës ou chroniques. La flore peut se trouver temporairement rééquilibrée par la prise de probiotiques.

II. LES PROBIOTIQUES

A. Définition d'un probiotique

1. Historique

En Europe de l'Est et au Moyen-Orient, la consommation de produits laitiers fermentés depuis des années a toujours été considérée comme une source de santé et une source de longévité. A la fin du 19^{ème} siècle, les scientifiques ont remarqué des différences au niveau de la microflore intestinale entre des personnes saines et des personnes malades. Elie Metchnikoff (de son vrai nom Ilya Ilitch Metchnikov), vice directeur de l'Institut Pasteur de Paris en 1904, et prix Nobel de Physiologie et de Médecine en 1908 pour ces découvertes sur la phagocytose, observa que la consommation des bactéries lactiques était associée à des effets bénéfiques pour la santé chez les paysans bulgares. Dans les années 1920, Henri Boulard isola une levure et la baptisa *Saccharomyces boulardii*. En 1985, ce fût au tour de Gorbach et Goldin d'isoler un lactobacille : *Lactobacillus rhamnosus* souche GG qui est la plus étudiée et la plus utilisée aujourd'hui. Le terme « probiotique » apparut en 1974 grâce à Parker pour définir des microorganismes et des substances qui participaient à l'homéostasie intestinale. En 1991, Fuller modifia la définition des probiotiques de la sorte : préparations microbiennes vivantes, utilisées comme additif alimentaire, ayant une action bénéfique sur l'animal hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale [14]. Plus récemment, en 2002, l'OMS a défini les probiotiques comme des « microorganismes vivants qui, lorsque consommés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Les probiotiques doivent être capables de résister à la digestion par les enzymes pancréatiques et digestives et de se développer dans l'intestin. L'OMS exige aussi que les fabricants indiquent les doses et les durées d'utilisation sur chaque produit à base de probiotiques, d'après des études scientifiques [15]. Le mot probiotique a pour origine grecque « pro bios » qui signifie « en faveur de la vie ».

2. Présentation des probiotiques

a) *Où trouver les probiotiques ?*

On retrouve les probiotiques dans certains aliments comme les yaourts, les laits fermentés, les légumes, les céréales, le germe de blé, la levure de bière ou encore le kéfir. La fermentation fait partie, avec le fumage ou le salage, des moyens traditionnels de conservation des aliments. En période d'abondance, les aliments étaient stockés pour pouvoir faire face au manque lors de périodes moins fastes. Pour la fermentation, les bactéries les plus utilisées sont les bactéries lactiques. Elles acidifient leur milieu en produisant de l'acide lactique et empêchent le développement des organismes pathogènes. La fermentation intervient aujourd'hui dans la fabrication de la bière, du vin, du vinaigre, du thé, du café, du chocolat, du pain, mais les bactéries sont souvent tuées par la cuisson, la torréfaction ou la stérilisation, ou sont éliminées lors des étapes de clarification du vin, du vinaigre ou de la bière. Les aliments fermentés, consommés avec leurs bactéries, ne sont pas forcément des probiotiques car il faut apporter les preuves de leurs effets sur la santé. Un gramme de yaourt contiendrait autant de bactéries qu'un gramme de fromage ou qu'un gramme de saucisson, c'est-à-dire 10 millions. Il est cependant plus aisé et plus diététique de manger 100g de yaourt que 100g de charcuterie [16]. Aujourd'hui, les probiotiques alimentaires sont généralement associés aux produits laitiers, car ces derniers produisent un effet tampon lorsque le probiotique traverse le milieu agressif du système digestif. La réfrigération de ces préparations a tendance à accroître la stabilité des probiotiques et prolonger ainsi leur durée de conservation.

Désormais les probiotiques sont également disponibles sous la forme de compléments alimentaires. Le processus de fabrication, la galénique utilisée (comprimé, gélule, poudre...), le conditionnement (pilulier, blister, sachet...) doivent garantir la survie des probiotiques pendant toute la durée de conservation du produit. En effet, les probiotiques doivent arriver vivants et dans le plus grand nombre sur leur lieu d'action (l'intestin ou la muqueuse vaginale). Ils doivent résister aux sucs gastriques et aux enzymes de la digestion et exercer un effet bénéfique et démontré sur la santé du consommateur [17]. De plus, l'innocuité des probiotiques utilisés doit être garantie.

Tous les probiotiques ne sont pas équivalents. Chaque bactérie agit différemment et a des bénéfices spécifiques. Ce qui est vrai pour une souche ne l'est pas obligatoirement pour une autre : les résultats d'une étude prouvant un effet bénéfique de telle souche de lactobacille d'un yaourt donné ne sont pas extrapolables. Il existe aussi un « effet dose » : ce qui est vrai pour tel lactobacille à telle dose ne le sera pas forcément pour une dose moitié moindre. Les principaux microorganismes probiotiques connus à ce jour sont des bactéries (lactobacilles, bifidobactéries, *Escherichia coli* et entérocoques) et des levures (*Saccharomyces boulardii*) [18].

b) Rappels sur la bactérie

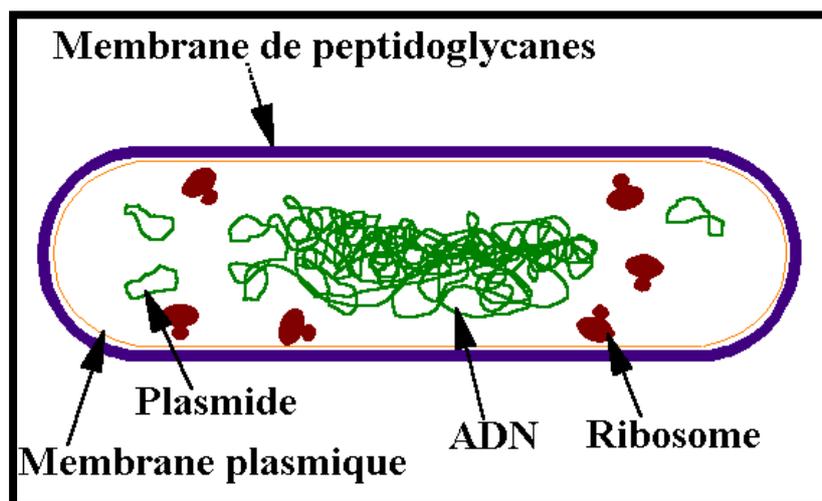
Les bactéries ont une taille de l'ordre de 1 à 10 μm . Ce sont des organismes unicellulaires même si dans de nombreux cas, ces cellules apparaissent groupées. Les morphologies et les types de groupement, qui reflètent surtout le mode de division des cellules, sont des critères très utilisés pour identifier les bactéries. Les cellules bactériennes les plus communes se présentent sous deux formes principales : des formes en bâtonnet (ou bacilles) et des formes en sphère (ou coques). Les coques peuvent se regrouper en grappes (Staphylocoques) ou en chaînettes plus ou moins longues (Streptocoques). Les bacilles peuvent être de forme régulière ou irrégulière (Corynébactéries), être droits (*Clostridium*), incurvés (vibrions) ou spiralés (Spirochètes). Ils peuvent également rester groupés en chaînettes comme les *Bacillus*.

La structure de base de toutes les cellules bactériennes est plus simple que celle des cellules eucaryotes (=à véritable noyau). Cette structure comprend des éléments constants, présents en permanence chez toutes les bactéries et des éléments inconstants ou facultatifs (présents chez certaines espèces seulement) ou transitoires (qui apparaissent lors de certaines circonstances de la vie bactérienne) [19].

On peut séparer deux groupes de bactéries : les Gram + et les Gram – en fonction de leur coloration (passage dans le violet de gentiane puis dans la fuchsine) qui diffère selon la composition de la paroi bactérienne. Les bactéries Gram + apparaissant violettes après la coloration possèdent une paroi simple et épaisse, essentiellement constituée d'une couche de peptidoglycane et d'acides teichoïques et

lipoteichoïque. Les bactéries Gram – sont roses car le violet n'a pas été retenu à l'intérieur. Elles possèdent une paroi plus complexe mais plus fine. Il y a une couche de peptidoglycane, des lipopolysaccharides, des protéines intrinsèques et des porines. Les *bifidobacterium* du yaourt sont en forme de bâtonnets en Y de couleur violette donc on les classe dans les bacilles Gram + (figure 4). La paroi bactérienne donne la forme à la cellule, offre une résistance face à la pression interne de la cellule, a des propriétés antigéniques, contient des endotoxines (pour les Gram -) et permet la division de la cellule. Elle protège de l'extérieur et notamment des variations de pression osmotique. Elle contrôle aussi les entrées de nutriments et les sorties de déchets. C'est une structure constante chez tous les procaryotes sauf pour les mycoplasmes. Une autre structure fondamentale de la cellule bactérienne : la membrane cytoplasmique. C'est l'enveloppe la plus interne qui est formée d'une double couche de phospholipides (molécules amphiphiles, c'est-à-dire avec une extrémité hydrophile et la seconde extrémité hydrophobe) accompagnée de protéines. Elle contient les enzymes de la chaîne respiratoire et intervient dans les échanges nutritifs entre le cytoplasme et l'extérieur. Le cytoplasme est un hydrogel protéique dans lequel sont dispersés des organites dont les plus nombreux sont les ribosomes (ARNr). Le génome de la bactérie (information génétique) est un ADN bi-caténaire continu et circulaire, formant un seul chromosome, non séparé du cytoplasme par une membrane nucléaire [19]. Les bactéries se reproduisent de façon asexuée par scissiparité. Le matériel génétique est tout d'abord dupliqué, puis la bactérie s'allonge, se contracte en son milieu et se divise, formant ainsi deux cellules filles identiques à la cellule mère.

Figure 4 : *Structure d'une bactérie Gram + :*



Le type respiratoire de la bactérie peut être déterminé en laboratoire et permet de préciser le classement des bactéries. Selon les besoins en oxygène on trouve des bactéries anaérobies strictes (poussent sans oxygène), des aérobies strictes (ne peuvent se développer qu'en présence d'oxygène), des aéroanaérobies facultatives (poussent avec ou sans oxygène) et des microaérophiles (besoin d'une certaine teneur en oxygène) [20].

c) Notions sur les levures

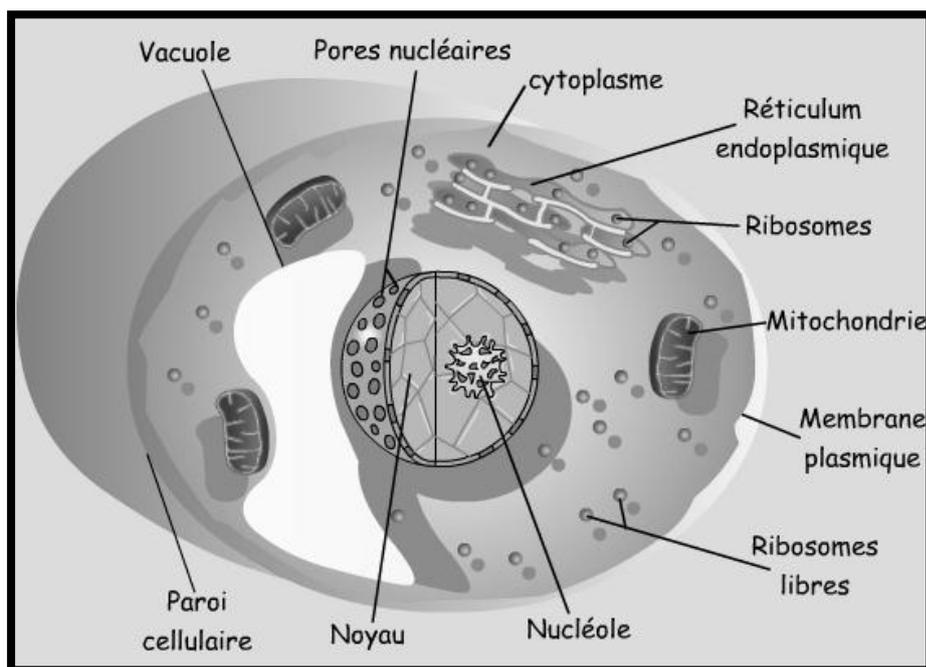
Les levures sont des champignons unicellulaires et présentent une structure cellulaire eucaryote. Elles sont de forme ronde ou ovale.

Une cellule est constituée d'une membrane cytoplasmique, protégée par la paroi cellulaire et assurant les échanges avec l'extérieur. Le cytoplasme est une sorte de gelée qui constitue le substrat même de la vie de la cellule. Le noyau est l'élément qui contient les chromosomes (matériel génétique). Il règle la transmission des caractères héréditaires et l'essentiel des réactions qui se produisent dans la cellule. Des vacuoles sont présentes dans le cytoplasme et emmagasinent des substances de réserve diverses. Les mitochondries sont les centrales énergétiques de la cellule. Enfin, les ribosomes sont des organites capables de former des protéines suivant le mode d'emploi contenu dans l'ADN de la cellule.

La levure peut vivre aussi bien en présence qu'en absence d'oxygène, se multipliant dans le premier cas ou provoquant une fermentation dans le second en formant de l'alcool et du gaz carbonique.

La plupart des levures se reproduisent par bourgeonnement : une petite hernie apparaît en un point de la surface d'une cellule mère, grossit et s'étrangle. Le bourgeon (cellule fille) se détache alors, grossit encore et bourgeonne à son tour [21].

Figure 5 : Schéma d'une levure [21] :



3. Différence entre bactéries de la flore et probiotiques

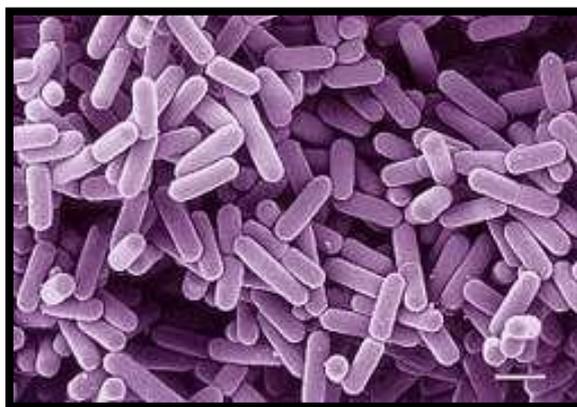
Les bactéries naturellement présentes de la flore intestinale sont capables de vivre et de se multiplier dans l'intestin. Ce sont des bactéries résidentes permanentes. Les probiotiques sont aussi des bactéries vivantes, cousines des bactéries de la flore, qui transitent dans l'intestin mais ne le colonisent pas. Ils interagissent avec la flore intestinale, la paroi de l'intestin ou le système immunitaire. Il est nécessaire de consommer des probiotiques régulièrement car ils ne s'installent pas dans le tube digestif [22].

4. Principaux probiotiques utilisés

Les bactéries probiotiques sont des microorganismes vivants présentant peu ou pas de pathogénicité. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont les probiotiques les plus répandus. Une souche probiotique est classée par genre puis par espèce et possède enfin une désignation alphanumérique. Il existe une nomenclature spécifique reconnue comme par exemple *Lactobacillus casei* DN-114 001.

Les lactobacilles sont des bactéries en forme de bâtonnets, non flagellés, non sporulés et à Gram + (image 1). Il existe plus de 56 espèces de lactobacilles dont 21 peuvent être retrouvées chez l'homme. Elles sont anaérobies facultatives. Des effets bénéfiques pour la santé de l'homme ont été démontrés avec le *Lactobacillus rhamnosus* GG, le *Lactobacillus johnsonii* La1, le *Lactobacillus casei* Shirota, le *Lactobacillus acidophilus* NCFM, le *Lactobacillus plantarum* 299v et le *Lactobacillus casei* DN 114 001 [12].

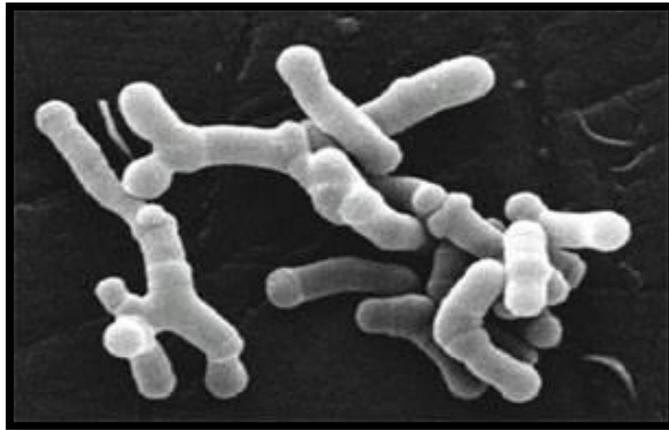
Image 1: Photographie de lactobacilles :



Les bifidobactéries, bâtonnets en forme de Y pour certaines espèces sont non sporulées, à Gram positif et anaérobies strictes (image 2). Chez l'homme, 10 espèces ont été isolées sur les 30 espèces découvertes. La souche la plus étudiée est le *Bifidobacterium lactis* Bb 12. Les bifidobactéries produisent de l'acide acétique et de l'acide lactique en métabolisant le glucose. Elles sont donc capables de

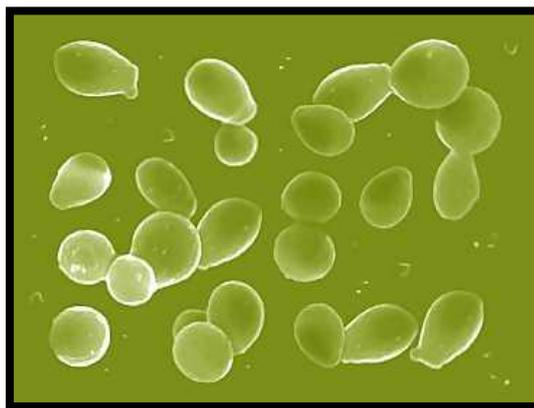
généraliser par ce biais un certain degré d'acidification inhibant le développement d'une flore putréfactive. Certaines espèces sont capables de synthétiser des vitamines du groupe B et de la vitamine K. On entend souvent parler d'effet bifidogène. Il se définit indépendamment d'un effet santé, c'est en fait l'augmentation du niveau de population et/ou de l'activité des bifidobactéries totales. Celle-ci ne doit pas être uniquement expliquée par l'apport de bifidobactéries exogènes. Il faut quantifier spécifiquement la souche probiotique, parallèlement à celle des bifidobactéries autochtones pour distinguer la contribution respective à l'augmentation des bifidobactéries totales [12].

Image 2 : Photographie de bifidobactéries :



La levure de bière active (ou vivante) est constituée de champignons microscopiques appartenant à l'espèce *Saccharomyces cerevisiae* de la souche boulardii, appelée encore levure boulardii (image 3). Ces micro-organismes non bactériologiques sont capables de digérer le sucre et l'amidon des céréales, créant un milieu riche en protéines et en vitamines, surtout en vitamines du groupe B (thiamine). Ce milieu est séché lentement à froid et réduit en poudre puis commercialisé en vrac, en sachets ou en gélules ou comprimés. La levure de bière boulardii est vivante, contrairement à la levure de bière ordinaire inactive (résidu de la fabrication de la bière) du fait d'un séchage à haute température [14].

Image 3 : *Saccharomyces cerevisiae boulardii* :



Différents critères ont été définis pour juger de l'efficacité des probiotiques :

- La souche utilisée doit être clairement identifiée
- La souche ne doit pas être dangereuse pour l'homme
- Les probiotiques doivent rester vivants pendant la fabrication du produit et être stables lors de sa conservation
- Il faut que les probiotiques aient la capacité de résister aux acides gastriques et aux sels biliaires
- Ils doivent interagir avec la muqueuse intestinale et leurs effets doivent avoir été démontrés grâce à des études scientifiques [18]

5. Le yaourt : premier probiotique

Le yaourt est fabriqué par la fermentation du lait, à l'aide de deux bactéries : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Les deux bactéries se retrouvent vivantes dans le yaourt. L'appellation yaourt ou yoghourt est réservée aux produits issus de ces deux ferments lactiques. Si d'autres ferments sont utilisés, à la place ou en complément (*Lactobacillus casei* par exemple), le produit est simplement baptisé lait fermenté. Le yaourt doit contenir au moins 10 millions de ferments vivants par gramme de produit fini. Les ferments utilisés pour la fabrication des différents laits fermentés appartiennent presque tous au groupe des bactéries lactiques. Elles tirent leur nom de leur capacité à produire de l'acide lactique.

En effet dans la fabrication du yaourt il y a l'étape d'ensemencement du lait par les ferments lactiques. Lors de cette rencontre, les ferments vont transformer la lactose du lait (sucre) en acide lactique, provoquant ainsi la coagulation du lait. Ces petites bactéries qui permettent de digérer le lactose rendent le yaourt très digeste, même en cas d'intolérance au lait. Elles peuvent survivre au transit intestinal mais sont incapables de coloniser durablement le tube digestif et sont éliminées en quelques jours. Au niveau des laits fermentés on distingue deux grands types de ferments lactiques utilisés : des bifidobactéries ou des lactobacilles.

La bactérie *Lactobacillus acidophilus* se développe assez lentement dans le lait et elle est souvent associée à *Lactobacillus casei* qui apporte un goût légèrement acidulé et très rafraîchissant. Ces bactéries sont naturellement présentes dans la flore intestinale de l'homme. Après ingestion de ces bactéries lactiques, elles pourraient interagir favorablement avec la flore et provoquer des effets bénéfiques pour la santé.

Sous le terme générique de bifidus, on distingue deux espèces principales qui sont le *Bifidobacterium bifidum* et le *Bifidobacterium longum*. Elles donnent au yaourt une saveur assez douce. On retrouve ces bactéries dans la flore naturelle du nouveau-né allaité par sa mère. Elles équilibrent la composition de la flore intestinale. Les laits fermentés ont une saveur plus douce que les yaourts car ils comportent un peu moins d'acide lactique libre [23].

De nombreuses études cliniques ont démontré scientifiquement le rôle probiotique des ferments lactiques du yaourt. Dans un avis du 19 octobre 2010, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AFSA) reconnaît que les ferments vivants du yaourt améliorent la digestion du lactose chez les personnes qui le digèrent mal. Cette opinion favorable repose sur l'analyse de 13 études cliniques réalisées entre 1984 et 2001 sur un total de 218 sujets. Ces études suivent toutes le même protocole-type et concluent toutes à une excrétion d'hydrogène significativement diminuée après ingestion d'un véritable yaourt par rapport à la même quantité de lactose ingérée dans du lait. Cette moindre excrétion d'hydrogène dans l'air expiré témoigne d'une plus faible fermentation du lactose au niveau du côlon ce qui signifie qu'une plus grande quantité de lactose a été digérée au niveau intestinal. Ces études montrent également une moindre incidence ou une moindre intensité des douleurs

abdominales, flatulences ou ballonnements après ingestion de yaourts par rapport à un produit laitier fermenté puis thermisé, ou par rapport à du lait [24].

6. Probiotiques vivants ou tués, une différence ?

La survie dans le tube digestif de probiotiques ingérés n'implique pas forcément l'existence d'effets bénéfiques. Mais la non-survie n'implique pas nécessairement l'absence d'effets positifs. Quelques études ont montré que certains effets physiologiques sont dus à l'ADN des probiotiques et aux métabolites issus des préparations bactériennes. Il ne serait pas essentiel que les probiotiques demeurent vivants à la suite de leur passage à travers les muqueuses digestives, mais la définition officielle de probiotiques les identifie comme des microorganismes vivants [18].

L'étape de thermisation des yaourts affecte la viabilité des microorganismes et neutralise l'activité de la lactase bactérienne. Le produit Lactéol® commercialisé en officine contient des germes tués mais possède une efficacité comme anti-diarrhéique. Le lactosérum est fermenté par la souche *Lactobacillus acidophilus LB* puis est inactivé par la chaleur et l'ensemble est ensuite lyophilisé. Une étude en 2003 a été réalisée par Xiao et al en double aveugle : 137 patients séparés en 2 groupes, ont reçu pendant 4 semaines soit 5 tablettes à mâcher 3 fois par jour de *L. acidophilus* vivante ou soit 2 capsules de Lactéol fort®, souche non vivante. Au cours des 2^{ème} et 4^{ème} semaines de traitement une baisse de fréquence des selles a été constatée dans le groupe sous Lactéol fort® avec des sensations de douleurs abdominales moins marquées. Les auteurs ont conclu que *L. acidophilus LB* tué était plus efficace dans le traitement des diarrhées chroniques qu'une autre souche de lactobacille administrée vivante [25]. Il est toutefois regrettable que les produits comparés n'étaient pas de même nature (tablette/capsule). L'effet produit par la spécialité Lactéol® pourrait provenir de produits de fermentation de la souche.

Un modèle animal avec du VSL#3 a également prouvé une action probiotique grâce aux ADN de plusieurs bactéries lactiques. Le VSL#3 est un mélange de *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve*, *B. infantis* et *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*. On a administré les ADN

de ces bactéries dans l'estomac ou en sous-cutané chez des animaux dont une colite avait été chimiquement induite auparavant. Les résultats ont montré une baisse de l'inflammation de la muqueuse intestinale grâce à la voie du TLR9 [26]. L'ADN des probiotiques est reconnu par le TLR9 des macrophages et déclenche un processus anti-inflammatoire. Cette capacité anti-inflammatoire du mélange de probiotiques VSL#3 s'exprime indépendamment du fait que les bactéries soient vivantes ou inactivées par irradiation, l'essentiel étant l'intégrité de leur ADN.

Cependant une autre étude s'oppose à l'action des probiotiques tués. Des scientifiques ont comparé les effets d'un lait fermenté avec *L. rhamnosus* GG par rapport à ceux d'un yaourt pasteurisé chez des enfants avec une diarrhée aiguë à rotavirus. Les enfants sous *L. rhamnosus* GG étaient moins longtemps en diarrhée et avaient une réponse immunitaire contre le rotavirus augmentée : augmentation du taux d'IgA, IgG et IgM par rapport au groupe sous yaourt pasteurisé. On peut critiquer cette étude dans le choix des produits puisqu'on ne compare pas la même souche [27].

Pour conclure sur la nécessité ou non d'utiliser des probiotiques vivants, on peut dire qu'il manque régulièrement de rigueur dans les études comparant les effets des bactéries vivantes par rapport à ceux des bactéries tuées. Il faudrait que la seule différence entre le groupe testé et le groupe contrôle de l'étude soit le caractère vivant de la bactérie [28]. On sait que les composants des parois des bactéries à Gram négatif (LPS) et à Gram positif (peptidoglycane) ont des propriétés immunomodulatrices. Cependant, une bactérie vivante va avoir, en plus des propriétés propres aux constituants de sa paroi, d'autres activités immunomodulatrices associées à la production de métabolites bactériens agissant directement ou indirectement, via des modifications de la flore intestinale, sur l'immunité de l'hôte. Il y a donc une supériorité de la bactérie vivante pour l'effet santé.

En 2010, le laboratoire ConsumerLab a testé 13 compléments à base de probiotiques vendus sur le marché américain et canadien. Seulement deux d'entre eux présentaient une composition du contenu conforme à celle de l'étiquette. Les autres produits ne contenaient que 7 à 58% de la quantité de bactéries vivantes indiquées sur l'étiquette, cette quantité décroissant avec le temps. Il serait plus

correct pour le consommateur d'afficher les teneurs en bactéries encore vivantes au moment de l'expiration du produit plutôt qu'à sa date de fabrication.

7. Survie des probiotiques dans le tube digestif

Dans le tube digestif, les conditions d'environnement sont très différentes du produit laitier. L'acidité de l'estomac peut être très élevée mais une part importante des bactéries lactiques est évacuée lors des premières vidanges gastriques et atteint l'iléon en 1 à 2 heures après le repas. Les bactéries peuvent être retrouvées à une concentration de plus de 10^6 ufc/mL. La protection contre cette acidité gastrique peut se faire par un passage rapide dans l'estomac, ou en protégeant les bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur, ou par des systèmes galéniques de protection tels que la micro-encapsulation.

Au niveau de l'intestin grêle, les bactéries lactiques peuvent voir leur viabilité diminuer par l'action des sels biliaires, des enzymes pancréatiques et des défensines qui se collent à la paroi des bactéries et l'altèrent, conduisant à la mort du microorganisme. Le microbiote du côlon est 10 000 fois supérieur en nombre aux probiotiques ingérés, d'où une difficulté supplémentaire pour ces derniers d'exercer leur action. A de très rares exceptions près, les bactéries ingérées persistent pendant la période de consommation et sont ensuite éliminées en quelques jours sans colonisation durable. La consommation continue de produits contenant ces microorganismes augmentent significativement leurs concentrations fécales.

Pour étudier la capacité des probiotiques à survivre dans le tractus digestif et à atteindre l'endroit cible, il existe différents modèles. Les modèles *in vitro* statiques divisent le processus de digestion en plusieurs étapes indépendantes et ne tiennent pas compte des paramètres variant lors de la digestion. Ils sont simples, peu coûteux mais moins proches de la réalité que les modèles dynamiques *in vitro*. Ces derniers sont faciles à manipuler mais n'estiment pas convenablement le nombre de bactéries survivant au transit. Le meilleur modèle est le modèle *in vivo* : on observe les probiotiques dans un tube digestif réel [18].

La dose ingérée de probiotiques est un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments du tube digestif. Saxelin et

al (1995) ont montré qu'une quantité de 10^{10} ufc devait être consommée pour détecter *L. rhamnosus GG* dans les fécès. Pour une consommation quotidienne d'environ 10^{11} ufc, on retrouve dans les selles les bactéries à la concentration de 10^6 ufc/gramme. Dans 33% des cas, la bactérie persiste 7 jours après l'arrêt de la consommation. La souche n'est plus détectable dans les fécès à 14 jours après l'arrêt de la consommation mais la bactérie persiste au niveau de la muqueuse à 21 jours pour disparaître après 28 jours. La dose ingérée est donc importante : une consommation quotidienne de 10^8 ufc de *L. rhamnosus GG* est insuffisante pour permettre sa détection dans les fécès alors qu'une dose de 10^{10} ufc le permet. De nombreux ouvrages citent que les concentrations de probiotiques doivent être supérieures ou égales à 10^6 ufc/mL dans l'intestin grêle et 10^8 ufc/g dans le côlon. Il semblerait admis qu'une dose de 10^9 bactéries soit nécessaire pour avoir un effet dans l'intestin, sachant que 70 à 90% de bactéries sont tuées durant le transit. La quantité de probiotiques transitant vivants dans l'intestin dépend cependant de la souche, de la dose ingérée, de facteurs liés à l'hôte et aussi de l'aliment vecteur [28].

8. Mode d'action des probiotiques

Les probiotiques arrivés à leur site d'action, ont des effets directs sur la microflore mais aussi sur les cellules immunitaires et les entérocytes (cellules de l'épithélium intestinal). Ils exercent également des effets indirects sur l'écosystème ou le système immunitaire local (GALT).

On peut citer dans leurs différentes actions :

- une action immunomodulatrice
- l'inhibition de l'apoptose des cellules épithéliales et la stimulation de leur croissance
- la synthèse de substances antibactériennes (bactériocines, formes déconjuguées des sels biliaires)
- la réduction du pH intracolique qui inhibe le développement d'*E. coli* et des salmonelles
- l'inhibition de la production de toxines par les bactéries pathogènes
- l'inhibition de l'adhésion de bactéries pathogènes

- des effets sur les fonctions macrophagiques : augmentation de la phagocytose
- la diminution de l'inflammation par l'induction de cytokines anti-inflammatoires
- la normalisation de la perméabilité des muqueuses par l'augmentation notamment de sécrétion d'IgA qui conduit à une réduction de l'entrée des antigènes
- la production d'enzymes (β galactosidases) et la stimulation des enzymes des microorganismes endogènes d'où une amélioration de la digestibilité de la ration alimentaire
- une synthèse de vitamines B, d'acides aminés et une augmentation de la disponibilité des minéraux (Ca, Zn, Fer) d'où un rôle nutritionnel
- le rééquilibrage de la flore intestinale [6]

L'expression du pouvoir immunomodulateur d'une souche de probiotique va dépendre de facteurs liés au probiotique lui-même et aussi de ceux liés aux conditions de l'environnement intestinal.

Si l'écosystème microbien de la flore intestinal est satisfaisant, on peut penser que tous les effets bénéfiques de la flore résidente s'expriment, et l'ingestion de probiotiques ne changera rien à l'état d'homéostasie présent. Inversement, si l'écosystème microbien n'est pas bon, on se trouve alors dans des conditions sub-optimales d'effet de la flore résidente et les probiotiques vont pouvoir alors avoir des effets intéressants sur les fonctions non optimisées.

B. Indications des probiotiques

1. Les indications des probiotiques au niveau du tube digestif

Une flore déséquilibrée est suspectée dans la pathogénie d'affections intestinales aiguës ou chroniques telles que les diarrhées, les syndromes de l'intestin irritable, la maladie de Crohn et les cancers coliques.

a) Les diarrhées associées aux antibiotiques

Tout antibiotique expose à un risque de déséquilibre de la flore intestinale : il détruit à la fois les bactéries pathogènes responsables de l'infection et les bactéries saprophytes constitutives de la flore endogène. Après un traitement antibiotique, il n'est donc pas rare de voir apparaître une diarrhée, souvent causée par *Clostridium difficile*. Jusqu'à 30% des patients sous antibiotiques développent une diarrhée. Celle-ci touche plus particulièrement les enfants, qui se voient fréquemment prescrire des antibiotiques. Les diarrhées post antibiotiques sont en général des diarrhées modérées, transitoires et sans retentissement majeur sur l'état général. Elles peuvent s'aggraver, en particulier chez les sujets âgés, en une colite pseudomembraneuse. Au niveau des symptômes on retrouve alors une diarrhée verdâtre, aqueuse, parfois hémorragique, accompagnée de crampes abdominales et d'une fièvre élevée, susceptible de se compliquer d'une déshydratation. Les diarrhées bénignes post antibiotiques peuvent apparaître dès l'instauration du traitement et jusqu'à deux mois après son arrêt. Elles ne justifient pas dans la plupart des cas l'arrêt de l'antibiothérapie. Le médecin appelé pour une diarrhée modérée non fébrile post antibiotique est le seul à juger d'un arrêt éventuel de l'antibiotique voire de son remplacement par un autre, associé à la prise de levures ou de ferments lactiques (comme l'Ultra-levure®). Le médecin peut aussi ordonner un antiseptique (Tiorfan®). La prescription de ralentisseurs du transit (Imodium® par exemple), bien que contre-indiquée dans la colite pseudomembraneuse puisqu'ils favorisent une stagnation et une pullulation des bactéries pathogènes, est envisageable. En cas de diarrhée profuse et fébrile, une recherche de *Clostridium difficile* par coproculture sera menée et le traitement adapté sera mis en place (métronidazole ou vancomycine) [29].

L'altération de la flore dominante par les antibiotiques conduit à une réduction notable de la digestion des glucides complexes par la flore, aboutissant à la persistance dans la lumière intestinale de glucides qui vont attirer l'eau par effet osmotique et induire une diarrhée par hypersecretion hydroélectrolytique. De plus, le bouleversement de la microflore indigène par les antibiotiques offre un milieu favorable à la propagation du *Clostridium difficile* présent dans le tractus intestinal sain et accroît la production de toxines. La disparition de la flore induite par l'antibiothérapie peut également favoriser la pullulation de levures saprophytes telles

que *Candida albicans*, ce qui facilite le développement de syndromes digestifs ou systémiques. L'administration de probiotiques peut être utile pour ramener la microflore à un état qui reflète le plus fidèlement la flore normale avant la thérapie antibiotique.

Clostridium difficile est responsable d'environ 15 à 25% des cas de diarrhées sous antibiotiques, principalement chez les personnes âgées. Une étude en double aveugle, contrôlée et randomisée, datant de 2007 a testé sur 135 patients d'une moyenne d'âge de 74 ans, une boisson contenant des probiotiques. Deux fois par jour les patients recevaient soit un milkshake stérile (placebo) soit une préparation contenant *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* pendant tout le temps de leur traitement antibiotique et durant encore une semaine après l'arrêt du traitement. Au final, 12% des patients dans le groupe probiotique développèrent une diarrhée contre 34% dans le groupe placebo. Aucune personne du groupe probiotique ne fut atteinte par *Clostridium difficile* contre 17% dans l'autre groupe sans probiotique. D'après ces résultats on peut imaginer l'intérêt des probiotiques en association aux traitements antibiotiques afin de diminuer la morbidité, le coût des soins et la mortalité des personnes âgées de plus de 50 ans [30].

Une méta-analyse de 2006 dans le domaine pédiatrique compare 6 études (707 patients) et conclut que le bénéfice est significatif pour l'emploi des probiotiques versus placebo sur l'incidence des diarrhées associées aux antibiotiques surtout avec les souches *Lactobacillus GG*, *Lactobacillus sporogens* et *Saccharomyces boulardii* pour des doses journalières de 5 à 40 10^9 UFC. Il est nécessaire cependant de réaliser d'autres études avant d'utiliser les probiotiques en routine pour avoir plus de détails concernant le type de souche à utiliser et la dose minimale efficace [31]. Toujours chez l'enfant, une seconde méta-analyse par Szajewska H et al portant sur 766 sujets, a affirmé que les probiotiques réduisaient le risque de diarrhées de 28,5% à 11,9%. Deux essais randomisés contrôlés ont montré que la réduction de ce risque était liée à l'utilisation de *Lactobacillus GG*, un autre essai randomisé a montré une réduction du risque avec *Saccharomyces boulardii* et la même chose fut démontrée pour *Bifidobacterium lactis* et *Streptococcus thermophilus* [32].

Dans la prévention des diarrhées liées aux antibiotiques chez l'adulte, de nombreuses méta-analyses ont également été réalisées. Dans une de ces dernières,

on démontre la supériorité des traitements probiotiques par rapport au placebo pour prévenir la diarrhée associée aux antibiotiques [33]. Le *Saccharomyces boulardii* contenu dans les célèbres gélules d'Ultra-levure® a également fait ses preuves de son efficacité dans une méta-analyse regroupant 1076 patients, en diminuant le risque de diarrhée liée aux antibiotiques de 17,2% à 6,7%, comparativement au placebo [34]. La nature fongique du *Saccharomyces boulardii* permet une résistance naturelle aux antibiotiques. Il résiste également à l'acidité gastrique et aux sucs digestifs. Il est capable de neutraliser certaines toxines notamment celle de *Clostridium difficile*. Il est conseillé d'espacer la prise de l'antibiotique et du probiotique d'environ 2 heures.

On ne peut recommander l'utilisation sur une base régulière des probiotiques avec les antibiotiques en pédiatrie puisqu'il n'y a pas suffisamment d'études sur cette population, il n'y a pas de dose optimale établie et les effets secondaires n'ont pas encore été étudiés à grande échelle.

b) Les gastroentérites

Les gastroentérites infectieuses induisent une perte en eau et en électrolytes ainsi qu'un déséquilibre de la flore gastro-intestinale. La pierre angulaire de la prise en charge thérapeutique repose sur la réhydratation orale afin de compenser ces pertes. Ce traitement principal ne diminue pas la durée de la diarrhée et ne diminue pas le volume des selles, ce qui pousse à aller vers d'autres traitements. La diarrhée infectieuse aiguë est un problème mondial responsable de plus de deux millions de décès chaque année. Des épisodes répétés de diarrhée conduisent à une dénutrition. On a remarqué que les enfants nourris au sein développaient une maladie plus modérée en cas d'épidémie à rotavirus par rapport à ceux qui recevaient une formule infantile, à cause de la différence de richesse de la flore en bifidobactéries.

Une étude a observé que les enfants nourris avec une formule fermentée par *Lactobacillus helveticus* et *Lactobacillus thermophilus* avaient moins d'épisodes diarrhéiques et de plus courte durée que les enfants nourris avec du lait ou une formule infantile non fermentée [35]. Une autre étude a fait le même constat avec les souches *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* [36]. Dans un service de

pédiatrie en Pologne on a étudié en double aveugle la survenue d'épisodes diarrhéiques d'origine nosocomiale et l'administration de probiotiques. La souche *Lactobacillus GG* a fait chuter le risque de diarrhée nosocomiale de 33,3% à 6,7% contre placebo. Cette souche pourrait être utilisée en prophylaxie dans la diarrhée à rotavirus à l'hôpital [37].

Plusieurs méta-analyses confirment qu'un traitement par *Lactobacillus* (toutes espèces et souches confondues) est efficace en termes de réduction de durée de la diarrhée, qu'elle soit due au rotavirus ou à un autre germe. Par exemple, Van Niel et al rapportent un raccourcissement de la durée de la diarrhée de 0,7 jour tandis que Szajewska et al notent une baisse d'environ 20 heures en cas de diarrhée à rotavirus [38] [39]. En 2007, Szajewska et al confirment dans une méta-analyse la diminution de la durée de la diarrhée ainsi que celle de l'hospitalisation mais sans réduction du volume des selles. Ils valident l'utilisation du LGG dans les diarrhées aiguës des enfants en bonne santé, compte tenu de sa sécurité, sa tolérance et son activité [40].

Une étude italienne a comparé l'efficacité de cinq préparations de probiotiques pour traiter les diarrhées aiguës chez les enfants de 3 à 36 mois par rapport à un témoin (solution de réhydratation seule). Les cinq produits combinés à la SRO étaient : *Lactobacillus casei* ; *Saccharomyces boulardii* ; *Bacillus clausii* ; *Enterococcus faecium* ; et un mélange de probiotiques (*L. delbrueckii var bulgaricus*, *L. acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *B. bifidum*). La durée totale de la diarrhée, le nombre de selles et la consistance des selles furent significativement améliorés dans deux groupes sur cinq : le groupe *L. casei* et le groupe mélange de probiotiques. Les résultats sont supérieurs à ceux de la solution de réhydratation seule [41]. Cette étude confirme l'efficacité des *Lactobacillus* sur les diarrhées. Cependant les résultats ne sont pas significatifs pour le *Saccharomyces boulardii* contrairement à d'autres études. On peut citer un essai randomisé en double aveugle contre placebo réalisé chez 130 enfants de 3 mois à 3 ans souffrant de diarrhée aiguë. Tous les enfants ont été réhydratés et ont reçu, soit 600 mg de *Saccharomyces boulardii* quotidiennement durant 5 jours, soit un placebo. Après 96h, la diarrhée était considérée comme guérie chez 40% des sujets du groupe contrôle et 85% des sujets du groupe traité [42]. Une étude plus récente sur 100 enfants de 2 mois à 12 ans souffrant de diarrhée aiguë a comparé les bénéfices d'une réhydratation orale seule à ceux d'une réhydratation combinée à 500mg/j d'Ultra-levure® (*S. boulardii*) pendant 5 jours. Le nombre moyen de selles a été significativement réduit dans le

groupe traité au 3^e jour et au 6^e jour. La durée de la diarrhée a été également significativement réduite : 3,6 jours contre 4,8 jours. Le suivi au cours des deux mois suivants a aussi révélé des résultats intéressants. Le risque de nouveaux épisodes de diarrhée à 1 mois était de 0,64 dans le groupe contrôle versus 0,2 dans le groupe *Saccharomyces boulardii*, et à 2 mois de 0,56 versus 0,32. Ces résultats suggèrent un effet immunologique prolongé de la levure : augmentation des IgA et amélioration de la trophicité de la muqueuse. L'étude conclut que *S. boulardii* est un traitement complémentaire utile à la prise en charge de la diarrhée aiguë chez l'enfant [43]. Les résultats positifs de *Saccharomyces boulardii* s'expliqueraient par différentes propriétés de la levure : renforcement de l'effet de barrière antimicrobienne de la flore intestinale, stimulation du système enzymatique intestinal et stimulation du système immunitaire.

Les études randomisées et contrôlées chez les enfants sont abondantes dans la littérature. Plusieurs probiotiques sont efficaces pour diminuer significativement la durée de la diarrhée et plus modestement sa sévérité. Les rapports coût-bénéfice sont rarement évalués mais sont potentiellement importants puisqu'on a une diminution des hospitalisations ainsi que de l'absentéisme parental. Bien que la plupart des études mentionnées ait démontré un effet positif dans la diarrhée aiguë, il n'est encore guère possible de formuler des recommandations thérapeutiques pour la pratique.

Les méthodes utilisées dans les études sont trop hétérogènes concernant le protocole, les critères d'inclusion, les mesures diététiques, le type de population, la récolte des données, la durée du suivi... et surtout le type de probiotique utilisé, la dose administrée et la durée du traitement. Il est nécessaire d'avoir des études supplémentaires pour définir la dose la plus efficace et le type de probiotique à utiliser selon le germe rencontré (diffère selon la population et la pathologie).

c) La diarrhée des voyageurs

La diarrhée des voyageurs, également appelée turista (puisque'elle touche préférentiellement les voyageurs en provenance des pays à haut niveau d'hygiène), est une diarrhée aiguë qui survient lors d'un séjour dans une zone à forte exposition aux germes entéropathogènes. La transmission se fait par les aliments, l'eau, les

mains souillées par des matières fécales. La turista touche de 15 à 60% des voyageurs à destination des pays en voie de développement et elle est généralement due à une infection par une souche pathogène de la bactérie *Escherichia coli*. Elle se caractérise par l'émission d'au moins 3 selles liquides par jour, s'accompagnant éventuellement de douleurs abdominales et plus rarement de vomissement et /ou de fièvre.

Les mesures hygiéno-diététiques constituent une protection efficace : lavage fréquent des mains, consommation d'eau en bouteille capsulée, pelage des fruits par soi-même... Les propriétés des probiotiques seraient intéressantes pour lutter contre la turista. Ils pourraient renforcer l'effet barrière et limiter la colonisation par les pathogènes. Ils augmenteraient aussi la motricité intestinale et éviteraient donc la stagnation des germes pathogènes. D'autre part, ils ont une activité anti-microbienne directe par la sécrétion d'enzymes et de bactériocines.

Dans une étude d'Oksanen, 46,5% des personnes séjournant en Turquie ont souffert de diarrhées mais en prenant le probiotique LGG le taux est passé à 41%. Ce résultat est encourageant mais non significatif. D'autres souches de lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. fermentum*) ont été testées dans le traitement des diarrhées provoquées par des souches d'*E.coli* entérotoxiques mais n'ont donné à leur tour, aucun résultat significatif. De même, la souche *Enterococcus faecium SF68* n'a pas démontré d'effet antidiarrhéique sur des sujets souffrant de diarrhées à *E.coli* entérotoxique ou à *Vibrio cholerae*.

Le meilleur résultat a été obtenu avec un mélange de probiotiques par l'équipe de Black sur des touristes danois en Egypte. L'administration de *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* et de bifidobactéries a permis une réduction des diarrhées significative en passant de 43% contre 71% sans supplémentation. En se fixant sur la muqueuse intestinale, ils empêchent la pénétration des agents pathogènes [44].

Une méta-analyse de 2007 regroupant 12 études cliniques au sujet de l'utilisation prophylactique des probiotiques parvient à la conclusion que des doses quotidiennes d'au moins 10 milliards ufc de *Saccharomyces boulardii* ou d'un mélange de *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium bifidus*, offrent une protection contre la turista. Les auteurs confirment également l'innocuité d'une telle utilisation. On pourra conseiller aux voyageurs de prendre une gélule d'Ultra-levure® à 200mg par

jour, à démarrer 2 jours avant le début du voyage et à poursuivre pendant toute la durée du séjour [45].

d) *Les coliques infantiles*

La colique infantile ou colique du nourrisson concerne environ 30% des nourrissons et fait l'objet de fréquentes consultations chez le médecin ou le pédiatre. Les coliques du nourrisson disparaissent généralement à l'âge de 3 mois. L'origine des coliques est difficile à déterminer. Plusieurs hypothèses sont avancées : soit ce serait des mouvements puissants de l'intestin qui provoqueraient des crampes et des douleurs intestinales, soit l'air avalé lors des repas du nourrisson conduirait à des ballonnements, ou encore un retard de maturité de l'intestin serait à l'origine de problèmes de digestion. Les symptômes typiques de la colique du nourrisson sont des pleurs après le repas, des tortillements et un ventre dur. Le bébé devient rouge et est difficile à calmer. L'émission de gaz semble le soulager.

Une étude de l'Université de Turin a découvert que le probiotique *Lactobacillus reuteri* pouvait diminuer les symptômes de la colique et ainsi réduire de 75% le nombre de minutes durant lesquelles les nourrissons pleurent. L'étude portait sur 80 bébés allaités présentant un « syndrome comportemental caractérisé par des pleurs paroxystiques, excessifs, inconsolables sans cause identifiée », dont la moitié reçut le probiotique tous les jours 30 minutes après le repas et dont la seconde moitié reçut de la siméthicone, médicament aux propriétés antimousse et absorbante, fréquemment utilisé dans les coliques. Les mamans ne pouvaient consommer de lait de vache pendant toute l'étude. Après 28 jours, les bébés du premier groupe pleuraient 51 minutes par jour contre 145 minutes pour le groupe siméthicone. 95% des bébés qui ont reçu le probiotique ont répondu au traitement. Notons que l'étude ne fut pas réalisée en double aveugle et ne contenait pas de vrai placebo [46].

Peu d'études sont disponibles sur le sujet des coliques infantiles pour le moment donc il serait nécessaire d'effectuer des recherches supplémentaires pour conclure sur l'efficacité des probiotiques dans ce domaine.

Récemment des laits enrichis en probiotiques ont fait leur apparition dans les rayons des officines et des supermarchés. Ces laits infantiles ont été fabriqués dans le but de moduler la flore des bébés non allaités en favorisant l'implantation de bifidobactéries. En effet, on a constaté que la fréquence des diarrhées et des troubles digestifs chez le bébé nourri au biberon s'avérait plus importante que chez le bébé allaité par sa mère, dont la flore intestinale est plus riche en bifidobactéries. Ces nouveaux laits seront donc proposés en prévention des diarrhées afin de diminuer leur durée et leur sévérité. Les souches les plus utilisées sont *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus GG* et *Saccharomyces boulardii*. Toutes les marques de laits ou presque se sont lancées dans les laits enrichis en probiotiques ou en prébiotiques en indiquant une diminution des coliques et des ballonnements, un effet préventif sur les diarrhées ou une régulation du transit en cas de constipation (Gallia Lactofidus, Gallia Digest, Guigoz Evolia, Guigoz Transit, Picot action diarrhées, Picot action transit, Blédilait Confort Premium, Milupa Conformil, Milupa Digest, Nutriben Transit, Nutricia Confort Plus...).

Ces laits enrichis en probiotiques peuvent conduire à réflexion : N'est-il pas un peu prématuré d'enrichir les laits avec des composants dont nous ignorons encore beaucoup de choses et sur lesquels nous avons peu de recul ? Le consommateur est-il suffisamment informé quant à la teneur en probiotiques du lait destiné à son enfant ?

Les nourrissons atteints d'une maladie cardiaque ou sous traitement immunosuppresseur ainsi que les nourrissons prématurés, ne devraient pas, vu la sécurité insuffisamment prouvée dans ces situations à risque, être alimentés avec des laits enrichis en probiotiques [47].

e) **L'intolérance au lactose**

L'intolérance au lactose est l'incapacité à digérer le lactose à cause de l'absence totale ou partielle d'enzymes digestives appelées lactases ou β galactosidases. Le lactose est un glucide se trouvant quasi exclusivement dans le lait des mammifères. Il est dégradé au niveau digestif par la lactase qui le dissocie en galactose et en glucose. Cette enzyme est présente naturellement à la naissance mais chez certaines personnes, la production se tarit à l'âge adulte, ne permettant plus une

assimilation correcte du lait. Le lactose reste alors dans le tube digestif et est métabolisé par certains germes avec production de gaz et d'autres composants expliquant les symptômes (ballonnements, diarrhées, vomissements, crampes abdominales, constipation). La plupart des personnes intolérantes au lactose ne souffrent que d'un ou de deux de ces symptômes. Ces troubles peuvent apparaître 15 à 20 minutes après l'ingestion d'aliments contenant du lactose ou se manifester après quelques heures voire seulement le lendemain.

Le déficit enzymatique chez l'adulte n'est jamais absolu, ce qui permet l'absorption d'une quantité limitée de lait sans déclencher de symptômes. Rarement le déficit en lactase est congénital, entraînant une intolérance au lactose dès le plus jeune âge. Chez les grands prématurés, il existe une forme d'intolérance qui est secondaire à l'immaturation du tube digestif et qui évolue favorablement avec le temps. Enfin, certaines affections virales (gastro-entérite à rotavirus), certaines affections digestives et certains traitements anticancéreux peuvent être à l'origine d'une intolérance au lactose temporaire.

Le lactose contenu dans le lait est moins bien toléré que celui contenu dans les yaourts puisque la pasteurisation diminue la viabilité des bactéries lactiques et donc la digestibilité. Il est difficile de renoncer totalement à la consommation d'aliments contenant du lactose, d'autant plus qu'il est présent aujourd'hui de façon inattendue dans les potages, les jus de fruits, les biscuits, le pain, les céréales et les médicaments. De plus les produits laitiers apportent des nutriments essentiels comme le calcium. L'alactasie est en général partielle donc le lactose peut être ingéré en petite quantité. Il est préférable donc de consommer du lait appauvri en lactose, des yaourts « maison » sans poudre de lait, des fromages à pâte dure ou du lait de soja. Il existe également des comprimés renfermant une lactase synthétique, à prendre une demi heure avant un repas riche en lactose pour bénéficier d'une digestion normale [48].

Les probiotiques participent efficacement au processus de digestion en améliorant la digestibilité de certains composants de notre alimentation. Ils permettent d'un part de transformer une partie du lactose en acide lactique, qui est très bien digéré, et d'autre part, ils hydrolysent le lactose en glucose et galactose grâce à leur β -galactosidase. Ils stimulent également l'activité des différentes enzymes de l'organisme (lactase, maltase, invertase).

Une expérience menée chez des intolérants au lactose compare le taux de lactose dans le côlon après administration d'une quantité égale de lactose contenue soit dans un yaourt, soit dans du lait, soit dans de l'eau. Le taux de lactose chez les sujets consommant le yaourt fut réduit d'un tiers par rapport aux deux autres groupes. De plus, ce groupe présenta beaucoup moins de symptômes intestinaux [24].

Une réelle amélioration de la digestion du lactose est possible grâce à la β -galactosidase des ferments lactiques. Si l'on compare des yaourts contenant des cellules bactériennes vivantes avec des yaourts chauffés, on obtient de meilleurs résultats en termes de digestibilité du lactose avec les yaourts dont les ferments sont vivants. Les produits fermentés les plus efficaces pour assimiler le lactose sont ceux qui contiennent les souches suivantes : *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus* ou *Streptococcus thermophilus* [49].

f) Le syndrome de l'intestin irritable

Ce syndrome représente près d'un tiers des consultations des gastroentérologues, en touchant entre 10 et 20% de la population. Il se définit par l'association d'une douleur ou d'un inconfort abdominal chronique (ballonnements, crampes) avec des troubles du transit à type de diarrhée, de constipation ou d'alternance des deux. Les scientifiques ont identifié une activation de l'immunité mucoale et des altérations de l'intégrité de la barrière épithéliale qui seraient probablement à l'origine des troubles de la motricité et de la sensibilité digestive ainsi que des douleurs. Une susceptibilité génétique et des facteurs environnementaux (stress, infection digestive, réaction allergique aux aliments) pourraient constituer des cofacteurs d'aggravation ou d'entretien de ces anomalies [50]. Chez des malades atteints de troubles fonctionnels intestinaux, il a été démontré que la microflore était souvent altérée. On a constaté une augmentation du nombre de bactéries facultatives contre une baisse des lactobacilles et des bifidobactéries. Les fermentations coliques sont plus soutenues avec un accroissement de la production de gaz [51].

Le traitement des douleurs du syndrome de l'intestin irritable repose aujourd'hui sur les antispasmodiques et les musculotropes mais il est souvent décevant. Le traitement par placebo est souvent efficace. Il existe aujourd'hui des preuves

indéniables *in vitro* du bénéfice apporté par les probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable. Sur des modèles cellulaires et animaux, ils exercent un effet anti-inflammatoire, réparateur, barrière et même parfois antalgique au niveau de la muqueuse intestinale.

A la fin de l'année 2006, des chercheurs de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) ont démontré chez le rat et la souris que la souche *Lactobacillus acidophilus* NCFM possédait un effet analgésique, utile dans le traitement des douleurs abdominales. Cette souche est capable de stimuler l'expression de deux types de récepteurs analgésiques et d'augmenter le seuil de perception douloureuse. Son effet équivaut à l'administration sous cutanée de 1mg de morphine par kg de poids corporel. Cet effet antalgique est d'autant plus puissant que la dose en probiotique est élevée. Il survient au bout de 10 jours de traitement et se maintient tant que le probiotique est ingéré. Aucun effet indésirable n'a été noté. En cas d'administration associée à la morphine, le probiotique potentialise l'effet antidouleur de la morphine de 65% [52].

Une méta-analyse de 2005 montre que dans certaines études, une amélioration des symptômes est observée lors de l'administration de probiotiques. Le *Lactobacillus casei* Shirota et l'*Escherichia coli* Nissle 1917 améliorent le problème de constipation. Le *Lactobacillus plantarum* peut réduire la douleur et le ballonnement. Cependant les études manquent de méthodologie (pas de randomisation, ou de double aveugle ou de contrôle versus placebo).

Selon les résultats d'une étude clinique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, menée sur 6 semaines auprès d'une cohorte de 274 adultes souffrant du syndrome du côlon irritable, l'administration d'un lait fermenté contenant du *Bifidobacterium animalis* DN 173010 améliorent les symptômes des patients. La consommation du produit Activia® améliore la qualité de vie liée au confort digestif (selon un questionnaire d'évaluation) et possède des effets bénéfiques sur les ballonnements intestinaux et la fréquence des selles chez les sujets constipés. Activia® est capable d'augmenter le seuil de perception de la douleur intestinale et provoque une sensation de quiétude intérieure. Il ne soigne pas la constipation mais aide les personnes au transit lent en permettant un gain de 24h sur les selles. Ce yaourt n'a aucun effet sur un transit normal [53].

Il est souvent nécessaire d'associer différentes souches de probiotiques. Le mélange de probiotiques Lactibiane Référence (*Bifidobacterium longum* LA101, *Lactobacillus acidophilus* LA102, *Lactococcus lactis* LA103, *Streptococcus thermophilus* LA104) fut testé sur 116 patients pendant 4 semaines à la dose de 10^{10} ufc / jour contre placebo. Il n'y a pas eu d'amélioration du score global de troubles fonctionnels intestinaux mais on a constaté une baisse des douleurs abdominales entre la première et la dernière semaine de traitement : - 41,9% dans le groupe probiotique contre - 24,2%. De plus, la fréquence des selles chez les patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux avec une constipation prédominante a été augmentée. L'analyse des questionnaires de qualité de vie a révélé des évaluations positives et significatives en 4 semaines pour le groupe Lactibiane Référence (diminution des flatulences, des réveils nocturnes occasionnés par les douleurs abdominales, baisse de la nécessité d'ouvrir la ceinture après le repas...) [54]. Les méta-analyses récentes indiquent que les probiotiques améliorent globalement l'état des malades, en atténuant la fréquence et l'intensité des douleurs abdominales, les flatulences, et les ballonnements mais aussi en régularisant le transit intestinal. Des résultats encourageants ont été obtenus avec *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. plantarum*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus faecium*, *S. thermophilus*, *Saccharomyces boulardii* et le mélange de probiotiques dénommé VSL#3 mais le nombre de sujets traités est généralement insuffisant et les paramètres étudiés sont imprécis [55].

Les probiotiques et les prébiotiques ont fait leur preuve dans le traitement des troubles fonctionnels intestinaux et du syndrome de l'intestin irritable. Leur association permet une augmentation de l'efficacité de la thérapeutique pré/probiotique. Cependant, il est important de ne pas les ingérer ensemble. Les fibres prébiotiques fermentescibles potentialisent les gaz formés par les bactéries et accentuent les ballonnements.

g) Les MICI

La rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC) sont des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). D'origine encore inconnue, elles

atteignent des adultes jeunes et évoluent généralement par poussées. On rapproche aussi des maladies inflammatoires de l'intestin la pouchite qui peut survenir après coloproctectomie totale dans la RCH.

La rectocolite hémorragique associe fréquemment des ténesmes, c'est-à-dire des besoins impérieux d'aller à la selle avec des tensions douloureuses au niveau de l'anus ; ainsi que des faux besoins et des coliques abdominales violentes précédant l'évacuation de selles (épreintes). Le patient souffre d'émissions glairosanglantes afécales ou de diarrhées sanglantes ou d'un syndrome dysentérique. L'état général est le plus souvent conservé sauf dans les formes sévères où une fièvre, une pâleur, une anorexie peuvent accompagner les fréquentes rectorragies et les fortes douleurs abdominales [56].

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin dans laquelle le système immunitaire est activé de façon inadaptée. Cette pathologie se manifeste par des poussées suivies de phases de rémission et se caractérise par des douleurs abdominales, un amaigrissement, une diarrhée, des lésions ano-périnéales et de la fièvre. On observe également des manifestations extradigestives : articulaires, cutanées, oculaires, hépatiques... Les complications les plus fréquentes sont les sténoses, les abcès et les fistules. L'impact sur la qualité de vie est important puisque la pathologie est chronique et invalidante. L'inflammation siège le plus souvent à la partie terminale de l'intestin grêle mais tout le tube digestif peut être atteint. Les causes réelles demeurent inconnues : sous l'influence de divers facteurs environnementaux (tabac, infections...), génétiques et immunologiques, une activation anormale du système immunitaire intestinal se déclenche, avec pour conséquence une inflammation chronique. Le traitement n'est pas curatif mais a pour but de contrôler les poussées [57].

Les traitements utilisés dans les MICI sont essentiellement des corticoïdes, des aminosalicylés, des immunosuppresseurs et des anticorps anti-TNF-alpha. Au cours des MICI, il existe une dysrégulation de la réponse immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale : il y a une rupture de la tolérance immunitaire qu'exerce habituellement le système immunitaire muqueux d'un individu vis-à-vis de sa propre microflore digestive. Initialement, il existe une stimulation des cellules pro-inflammatoires (lymphocytes T, macrophages...) de la muqueuse de l'intestin, qui induira une production de médiateurs inflammatoires (cytokines). Ces derniers vont

recruter de nouvelles cellules inflammatoires au niveau de la paroi, aboutissant à un infiltrat de cellules pro-inflammatoires. Les scientifiques ont découvert que les lésions inflammatoires au cours de la maladie de Crohn se situent là où les concentrations en microorganismes sont les plus élevées du tube digestif. De plus, ils ont mis en évidence une réduction de la complexité de la population des bactéries composant la flore intestinale chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn. La recherche sur les prébiotiques et probiotiques se développe dans l'espoir de modifier la flore bactérienne et ainsi prévenir les récurrences de la maladie [56] [58].

1) Les probiotiques et la maladie de Crohn

La souche LGG améliore le profil des malades atteints de la maladie de Crohn. Elle augmente l'activité des lymphocytes TCD4+ par la flore fécale. La sécrétion des cytokines TNF α , IL6, IFN γ est moins importante en présence de LGG alors que les sécrétions d'IL10 et IL4 sont augmentées. Ceci induit une baisse de l'effet pro-inflammatoire au profit de l'effet anti-inflammatoire. Cette souche possède également un effet anti-apoptotique [28].

Dans les rechutes de la maladie de Crohn, le *Saccharomyces boulardii* a montré son efficacité dans une étude comparative avec la mésalazine (anti-inflammatoire connu aussi sous le nom de 5ASA). Un groupe a reçu de la mésalazine seule tandis que l'autre groupe a reçu ce dernier associé au probiotique. Les auteurs ont observé 6 rechutes sur 16 dans le groupe mésalazine seule contre 1 unique rechute sur 16 dans le groupe mésalazine et probiotique [59].

Dans le domaine de la maladie de Crohn, il est nécessaire de disposer d'études supplémentaires et de plus grande envergure pour pouvoir conclure sur l'intérêt des probiotiques en thérapeutique. Les études sont généralement réalisées sur de petites populations donc cela ne permet pas d'exclure qu'une faible différence probiotique/placebo n'ait pu être mise en évidence [60] [61].

2) Les probiotiques et la RCH

Des chercheurs ont annoncé un lien éventuel entre la colonisation du côlon par une souche toxique d'*Escherichia coli* et la présence de rectocolite hémorragique. Ils ont donc pensé à contrer cette colonisation néfaste en favorisant l'établissement de souches *E. coli* non toxiques dans le côlon.

D'après l'étude de Kruis, *E. coli Nissle 1917* serait capable de produire des agents antimicrobiens, d'inhiber l'adhésion de pathogènes, d'influer sur la fonction barrière de la muqueuse intestinale et d'inhiber le facteur nucléaire NF κ B. Cette souche est commercialisée sous le nom Mutaflor® en Allemagne dans la prévention de la rechute des RCH. La comparaison sur 327 patients pendant un an entre la souche *E. coli Nissle 1917* et la mésalazine a montré une équivalence au niveau de l'efficacité entre les deux produits [62]. Les résultats doivent être confirmés.

Le VSL#3 est également un traitement potentiel de la colite ulcéreuse ou RCH. Une étude de 2005 réalisée sur 34 patients souffrant de colite ulcéreuse et résistant à tout traitement a démontré que les bactéries probiotiques VSL#3 provoquaient la rémission de 53% des patients et amélioraient l'état clinique de 24% [63]. Les bifidobactéries en association à un médicament ont montré dans deux études des effets statistiquement significatifs sur l'index de morbidité à 3 mois (3,7 vs 5,8) et le taux de rémission à 12 mois (70 vs 10%) dans la RCH.

Une autre étude datant de 2004 s'est intéressée au mode d'action des bifidobactéries. Les 30 patients de l'étude ont reçu un traitement par sulfasalazine et glucocorticoïde puis ont été séparés en deux groupes dont la moitié reçut des bifidobactéries et l'autre un placebo pendant 8 semaines. 14 patients sous placebo ont eu une rechute contre seulement 3 dans le groupe probiotique. Une augmentation des concentrations en bifidobactéries et lactobacilles a été constatée dans les fécès du groupe probiotique, l'activation du facteur NF κ B était réduite dans le groupe bifidobactéries et l'expression de cytokines anti-inflammatoires y était plus élevée par rapport au groupe placebo. Les probiotiques sont capables de diminuer l'expression du TNF α ainsi que celle de l'IL1 β et d'augmenter l'expression de l'IL10. Ils augmentent donc la durée de la rémission, préviennent la poussée de RCH et ainsi permettent d'éviter l'administration prolongée de glucocorticoïde et de

sulfasalazine (nombreux effets secondaires et grand taux de rechutes si utilisés à long terme) [64].

3) Les probiotiques dans la pochite

La pochite est la complication tardive la plus fréquente des anastomoses iléo-anales pratiquées pour une rectocolite hémorragique. C'est une inflammation chronique idiopathique du réservoir iléal. Un déséquilibre de la flore fécale normale a été suggéré comme origine de la pathologie. Au point de vue clinique, on retrouve des selles liquides et fréquentes, des douleurs abdominales, des impériosités ou une incontinence fécale. La majorité des patients présentant des symptômes de pochite répondent rapidement à un traitement antibiotique (métronidazole, ciprofloxacine, ou amoxicilline/acide clavulanique). Cependant, 5 à 10% développent une pochite chronique pouvant nécessiter un traitement radical [65].

Les probiotiques se sont révélés efficaces dans le maintien de la rémission (prévention des rechutes) ou en prévention primaire de la pochite (apparition de la pochite). Dans l'étude de Gionchetti et al de 2003, le mélange de probiotiques VSL#3 composé de quatre souches de lactobacilles, de trois souches de bifidobactéries et d'une souche de streptocoques, administré pendant un an, réduit le risque des patients ayant subi une anastomose iléo-anales de développer une pochite aiguë (10% avec VSL#3 contre 40% pour le placebo). Ce mélange améliore également la qualité de vie des patients. Le mécanisme d'action pourrait impliquer la sécrétion de molécules anti-inflammatoires [66].

L'approche thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin par les probiotiques connaît un engouement étant donné le caractère naturel et l'absence de grande toxicité des produits. Plusieurs essais contrôlés randomisés de bon niveau ont montré une efficacité des probiotiques au cours de la rectocolite hémorragique. Ainsi, le mélange probiotique VSL#3 est efficace dans la prévention primaire et secondaire de la pochite. La souche *E. coli Nissle 1917* a une efficacité similaire à celle des dérivés salicylés dans le maintien en rémission de la rectocolite hémorragique. La situation est cependant moins claire en ce qui concerne la maladie

de Crohn. Les probiotiques seraient de manière générale plus efficaces en préventif qu'en curatif, et leur efficacité pourrait être accrue après traitement antibiotique. Il reste à déterminer les modalités optimales d'utilisation des probiotiques : souche unique ou mélange de souches, seuls ou en association aux autres traitements des MICI, quelle dose, quelle fréquence et quelle durée d'administration ?

2. Les indications des probiotiques dans le domaine de l'allergie

L'atopie est une prédisposition héréditaire à réagir de manière symptomatique à divers allergènes, tels que la poussière de maison, les acariens, les poils d'animaux, les pollens, les aliments... Les affections atopiques comprennent l'asthme bronchique allergique, le rhume des foins, la dermatite atopique et les allergies alimentaires.

On observe actuellement une hausse de la prévalence des allergies dans les pays développés (20% de la population des pays de l'Ouest souffrent d'allergies) qui pourrait s'expliquer, du moins en partie, par l'amélioration des conditions d'hygiène qui offre moins de stimulation microbienne. L'asthme est particulièrement plus fréquent dans les zones urbaines que dans les zones rurales. On constate que dans les grandes fratries, les enfants souffrent moins de pathologies allergiques. De plus, l'usage intensif d'antibiotiques, la vaccination, et la stérilisation des aliments contribue à diminuer les infections mais augmente par la même occasion le risque atopique. Cette théorie de l'hygiène conclut à l'existence d'une relation inverse entre la fréquence des infections et celle des allergies.

a) Les mécanismes immunologiques de l'allergie

Pour comprendre le mécanisme responsable de l'allergie, il est nécessaire de faire un bref rappel sur les différents lymphocytes TCD4.

Les lymphocytes T CD4 ou T helper sont des intermédiaires de la réponse immunitaire. Ils prolifèrent pour activer en quantité d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse. Ce sont en quelque sorte des chefs d'orchestre. Il en existe deux catégories :

- Les Th1 qui sécrètent les facteurs $TNF\beta$, IL2 et $IFN\gamma$ et amplifient la réponse immunitaire cytotoxique, la production des IgM et des IgG, ainsi que la production des cytokines inflammatoires. C'est une réponse essentiellement cellulaire. La voie Th1 est celle qui est activée lors de contacts avec des pathogènes intracellulaires.
- Les Th2 sécrétant l'IL4, l'IL5 et l'IL10 amplifient quant à eux la production d'IgE par les lymphocytes B. La réponse est majoritairement humorale. Cette voie est déclenchée par la présence de parasites extracellulaires ou d'allergènes dans l'environnement de l'individu.

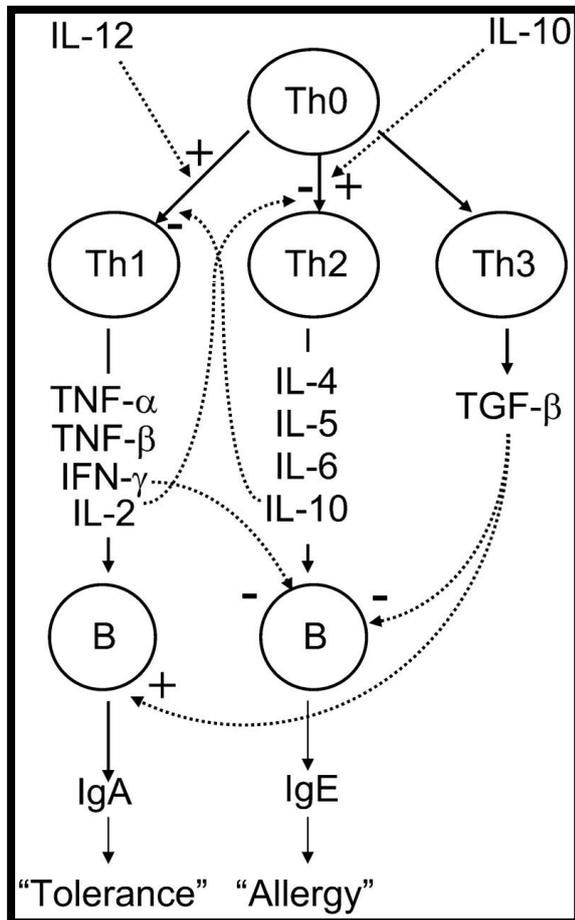
L'IL 10 inhibe la voie de différenciation des Th1 et l' $IFN\gamma$ inhibe les Th 2 donc il y a un système de contrôle et de régulation du système immunitaire [59].

Les infections précoces dans l'enfance stimuleraient les lymphocytes T helper Th1 (immunité cellulaire) dont la population de cytokines contrecarre les réponses de type allergique véhiculées par les lymphocytes Th2 (immunité humorale). Les réponses Th1 et Th2 s'inhibent mutuellement (figure 6). D'où l'idée de reprendre contact avec de bons microbes qui pourraient exercer un effet positif sur notre immunité. On voit immédiatement la place pour les probiotiques. L'environnement est certainement un facteur pouvant faire varier la balance allergie/non allergie mais la génétique intervient également.

A la naissance, le système immunitaire de l'enfant n'est pas complètement développé et se dirige vers un phénotype Th2. Le phénotype Th2 stimule la production d'IgE par les cellules lymphocytaires B et augmente ainsi le risque pour les réactions allergiques à travers l'activation des cellules mastocytaires. La stimulation microbienne dans le jeune âge de l'enfant va renverser le Th2 et stimuler le développement du phénotype Th1 qui assure une protection contre les bactéries pathogènes. Des cellules régulatrices Th3 seront activées et produiront le $TGF\beta$, cytokine régulatrice et anti-inflammatoire. Leur action combinée va conduire à la production d'IgA par les cellules B. Les IgA contribuent à l'exclusion des allergènes et vont ainsi réduire l'exposition du système immunitaire aux antigènes. Les

cytokines produites par le phénotype Th1 vont aussi réduire l'inflammation et induire la tolérance envers les antigènes communs [67].

Figure 6 : Développement du phénotype « allergique » (Th2) ou du phénotype « tolérance » (Th1) :



D'un point de vue immunologique, les « allergies » sont des hypersensibilités immédiates de type 1 dites à IgE dépendantes. Elles résultent d'une exacerbation inappropriée de mécanismes immunologiques normaux. L'allergène entre une première fois en contact avec l'organisme de l'individu et provoque la production d'IgE spécifiques de cet antigène qui se fixent sur des cellules (mastocytes, éosinophiles et basophiles). Au second contact, l'allergène se fixe sur les cellules sensibilisées et les active. Les cellules vont libérer des médiateurs (histamine, protéases, leucotriènes, prostaglandines...) qui attireront par chimiotactisme d'autres cellules immunitaires, déclencheront une vasodilatation et une contraction des muscles lisses bronchiques. Cette hypersensibilité conduit à des manifestations

bénignes (rhume des foins) mais aussi à des formes graves qui touchent tout l'organisme comme le choc anaphylactique.

Il existe des différences qualitatives et quantitatives au niveau de la composition de la flore entre des enfants sains et des enfants allergiques. Les bifidobactéries sont moins nombreuses chez les enfants atopiques et les *Clostridium* plus nombreux. La flore des enfants allergiques possède le même type de *Bifidobacterium* que les adultes (grande prévalence de *B. adolescentis*) tandis qu'on retrouve plutôt des *B. bifidum* chez les enfants sains [67].

Le premier traitement de l'allergie est l'évitement de l'allergène mais cela ne traite pas la maladie. Comme il n'est pas désirable d'abandonner les médicaments et les pratiques de l'hygiène, il faut trouver de nouvelles alternatives. Les probiotiques pourraient remplacer la stimulation microbienne nécessaire au développement du système immunitaire. Les probiotiques ont un rôle favorable sur le développement des troubles atopiques car ils améliorent les capacités de tolérance de l'organisme et exercent un effet anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale. Les bactéries lactiques fournissent des signaux activant les lymphocytes Th1 et corrigent l'excès de lymphocytes Th2 responsables de l'allergie. *In vitro*, les probiotiques sont capables de diminuer la réponse inflammatoire et d'augmenter la perméabilité intestinale [6].

b) La dermatite atopique

La dermatite atopique est le principal signe de la maladie atopique dans la première année de vie. Elle survient à la suite d'une rupture de tolérance immunitaire et s'accompagne d'anomalies de la barrière cutanée. Elle est encore appelée eczéma constitutionnel ou eczéma atopique ou dermite atopique. C'est une affection inflammatoire prurigineuse chronique commune chez l'enfant et l'adulte jeune. La dermatite atopique est caractérisée par une éruption érythémateuse papuleuse et vésiculeuse, des lésions sèches et squameuses ainsi que de fortes démangeaisons. L'eczéma siège avant tout sur les fesses, le front et les joues chez les enfants de moins de 2 ans. Chez les enfants plus âgés et les adultes jeunes, ce sont les plis des coudes et des genoux qui sont les plus touchés. Au niveau biologique, on observe un taux élevé d'IgE dans le sang, une hyperéosinophilie, une augmentation des

lymphocytes Th2 sécrétant de l'IL4 (qui guide la production des plasmocytes vers la synthèse d'IgE) ainsi qu'une déficience de lymphocytes régulateurs (jouant un rôle dans la tolérance immunitaire).

Les facteurs environnementaux impliqués dans la dermatite atopique peuvent être des pneumoallergènes ou allergènes respiratoires (acariens), des trophoallergènes appelés plus simplement allergènes alimentaires (lait de vache, œufs) ainsi que des germes de la flore cutanée (staphylocoques, candida).

Un score global de gravité de la dermatite atopique ou SCORAD a été créé pour quantifier l'intensité des symptômes, leur étendue ainsi que l'importance du prurit et de l'insomnie. La détermination du SCORAD intègre des paramètres objectifs comme la surface lésionnelle (côtée de 0 à 100% et qui donne la valeur A), la présence d'érythème, d'œdème, de croûtes ou suintement, de sécheresse cutanée, de lichénification et d'excoriations ; qui sont chacun côtés de 0 (absent) à 3 (sévère) et dont la somme donne la valeur B. Le SCORAD fait intervenir également des paramètres subjectifs comme le prurit et l'insomnie, côtés chacun de 0 à 10, et la somme de ces 2 évaluations donne la valeur C. La formule utilisée pour le calcul final du SCORAD est : $SCORAD = A/5 + 7B/2 + C$. Sa valeur est comprise entre 0 et 103 [68].

Le traitement a pour but de limiter le prurit, de combattre la sécheresse cutanée, de contrôler les surinfections bactériennes et l'inflammation de la peau. On utilise les dermocorticoïdes pour les poussées et des règles hygiénodiététiques permettent d'améliorer la qualité de vie de l'enfant (vêtements en coton, ongles courts, absence d'exposition solaire, lessive adaptée, éviction des protéines de lait de vache et d'œuf et des acariens).

1) Les probiotiques et la dermatite atopique de l'enfant

L'hypothèse d'un déséquilibre de la flore intestinale chez les patients atteints de dermatite atopique a été évoquée pour expliquer la physiopathologie. Les probiotiques auraient un effet bénéfique sur les manifestations de l'atopie et induiraient une légère inflammation intestinale soit en agissant sur la barrière

digestive, soit en modifiant la dégradation de l'allergène. Ils peuvent également agir en inhibant la synthèse des IgE spécifiques.

L'administration de *Bifidobacterium lactis* et de *Lactobacillus rhamnosus GG* à des nourrissons allaités par leur mère et souffrant d'eczéma atopique diminue la sévérité de l'eczéma après deux mois de traitement. Ces effets peuvent être expliqués par une baisse de production d'IL4, une augmentation d'IL10, un taux de TGF β plus important dans le lait maternel et une diminution de la réponse inflammatoire chez les enfants allergiques [69].

L'administration en double aveugle versus placebo de *L. rhamnosus GG* (10^{10} ufc) à des mères durant le dernier mois de la grossesse puis aux nourrissons pendant les six premiers mois de vie dans un contexte de terrain familial atopique, a fourni de bons résultats : la fréquence de l'eczéma atopique à l'âge de deux ans dans le groupe probiotique atteignait la moitié de celle constatée dans le groupe placebo (23% versus 46%). Les taux d'IgE dans le sang étaient étonnamment identiques dans les deux groupes mais l'expression des cytokines anti-inflammatoires dans le lait de ces mères était beaucoup plus importante. Les visites à l'âge de 4 et 7 ans n'ont pas montré de réduction dans la prévalence des autres manifestations de l'atopie (asthme, rhinite allergique, allergie alimentaire) [70].

Les mêmes chercheurs ont développé deux ans plus tard une étude similaire afin de prouver que le risque de souffrir d'eczéma pouvait être diminué jusque l'âge de quatre ans. L'étude consistait à administrer aux mères de 107 enfants soit un placebo, soit une souche spécifique de la bactérie *Lactobacillus GG* pendant les dernières semaines de leur grossesse et pendant les six mois après l'accouchement. Tous les enfants étaient allaités et tous les participants avaient des antécédents familiaux d'eczéma atopique. Les chercheurs finlandais ont découvert qu'une exposition à ces probiotiques réduisait de 40% le risque de déclarer un eczéma avant l'âge de quatre ans : 14 enfants dans le groupe probiotique ont développé un eczéma sur 53, tandis que 25 enfants sur 54 ont développé la pathologie dans le groupe placebo [71]. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisque le taux d'atopie (présence d'IgE spécifique à des allergènes courants) n'est pas modifié dans les deux groupes. On peut donc se poser la question s'il s'agit vraiment de dermatite atopique.

Récemment des chercheurs allemands ont affirmé que le *Lactobacillus GG* donné pendant la grossesse n'avait aucun effet préventif sur la dermatite atopique et ne diminuait pas la sévérité de l'eczéma chez les enfants atteints. Il augmenterait même le nombre de bronchite sifflante. Ces résultats découlent d'une étude concernant 105 femmes enceintes aux antécédents familiaux de dermatite atopique ayant reçu soit un placebo soit une souche de probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus GG* : *American Type Culture Collection 53103*) de façon biquotidienne à 5×10^9 ufc pendant 4 à 6 semaines avant la date d'accouchement et pendant 6 mois en postnatal. Au niveau des taux d'IgE, il n'y a eu aucune différence entre les deux groupes de constatée. De plus, l'eczéma était de même sévérité et le groupe supplémenté en LGG a subi un plus grand nombre de bronchites (26% contre 9% pour le placebo) [72].

Les études du groupe finlandais ont également été contredites par un groupe australien. Ce dernier rapporte qu'il n'y a aucune différence dans le développement de la dermatite atopique grâce aux probiotiques mais indique qu'ils entraînent une augmentation de la sensibilisation aux allergènes [73]. Toujours dans la prévention des allergies mais avec un autre probiotique, une étude a conclu que l'administration orale d'*Escherichia coli* après la naissance était capable d'augmenter la réponse immunitaire via les anticorps, de limiter l'incidence des allergies et la récurrence des infections jusqu'à 10 ou 20 ans après la supplémentation en probiotiques [74] ; plus l'enfant traité est jeune, mieux il est possible de diriger son système immunitaire immature vers la tolérance.

Si ces différences substantielles peuvent être liées en particulier à l'utilisation de souches probiotiques distinctes d'une étude à l'autre, la dose et la durée d'administration de probiotique, ou encore la mise en œuvre d'un traitement probiotique prénatal de la mère constituent des facteurs qui peuvent également jouer un rôle important. Quoiqu'il en soit, ces résultats appellent à des études additionnelles pour évaluer le réel intérêt des probiotiques dans la prévention des allergies.

Quand la dermatite atopique est installée, les probiotiques peuvent aider à diminuer la sévérité de la maladie. L'administration en double aveugle versus placebo d'un mélange de *Lactobacillus rhamnosus* et de *L. reuteri* pendant une durée de 6 semaines, à des enfants de 1 à 13 ans souffrant de dermatite atopique a montré une

amélioration significative de l'eczéma chez 56% des enfants traités par probiotiques. Dans le groupe placebo, 15% seulement des enfants considéraient que leurs symptômes s'étaient améliorés. Les enfants avec un taux d'IgE élevé ou un prick test (test cutané) positif sont ceux qui ont vu la plus nette amélioration de leur état grâce aux probiotiques [75].

L'étude de 2005 de Weston et al montre que le *Lactobacillus fermentum* est capable de diminuer le SCORAD chez des jeunes enfants âgés de 6 à 18 mois et souffrant de dermatite atopique modérée à sévère (SCORAD \geq 25), en comparaison à un placebo. On administra $1 \cdot 10^9$ ufc de probiotiques 2 fois par jour pendant 8 semaines au groupe probiotique et la même quantité de suspension de maltodextrine sans probiotiques sur le même rythme au groupe placebo. Les enfants furent suivis régulièrement et jusqu'à 16 semaines après le début de l'étude. La dermatite atopique des enfants sous *Lactobacillus* s'est significativement améliorée, et les effets étaient encore visibles 2 mois après l'arrêt de la supplémentation. De nombreux enfants ont vu leur dermatite passer de sévère (SCORAD > 50) à légère (SCORAD < 25). Certaines souches de probiotiques jouent donc un rôle sur la flore intestinale qui module le développement de la tolérance immunitaire [76].

2) Les probiotiques dans la dermatite atopique de l'adulte

Peu d'études se consacrent aux adultes souffrant de dermatite atopique, peut-être tout simplement car ce sont les enfants en jeune âge les plus touchés. Une étude allemande de 2008 a voulu prouver l'efficacité des probiotiques sur la dermatite de sujets adultes et par la même occasion étudier leurs effets sur les cellules immunitaires de ces patients ainsi que chez des sujets sains. Le probiotique testé était en réalité un mélange de probiotiques contenant *Lactobacillus paracasei*, *L. acidophilus* et *Bifidobacterium animalis*, qui fut donné 8 semaines. Cette étude transversale randomisée et en double aveugle contre placebo a été menée chez 15 individus sains et 15 individus souffrant de dermatite atopique. Le croisement a été réalisé au bout de 2 semaines. Après supplémentation on a constaté que *L. paracasei* et *B.lactis* étaient retrouvés en grand nombre dans les fécès d'où la conclusion que les probiotiques peuvent coloniser transitoirement le tube digestif. Les patients atteints de dermatite atopique ont constaté une amélioration puisque le

SCORAD a diminué de 15% environ. Les lymphocytes ont été étudiés et les modifications par les probiotiques se sont révélées être différentes selon le type d'individu (sain ou atopique). De plus les probiotiques ont augmenté l'activité de phagocytose des monocytes chez les individus sains [77]. Mais l'interprétation de ces résultats reste délicate étant donné que l'échantillon analysé est de très faible importance. Il reste donc à confirmer ces conclusions sur des séries plus étoffées.

c) *La rhinite allergique*

Les résultats des études sur l'efficacité des probiotiques dans la rhinite allergique sont assez contradictoires.

Au niveau des résultats positifs, on peut citer l'étude de Wang et al, qui conclut que le *Lactobacillus paracasei* 33 donné pendant un mois à 60 patients améliore la qualité de vie de ces personnes souffrant de rhinite allergique récurrente d'après les réponses au questionnaire [78]. Deux études japonaises de Xiao JZ réalisées sur la souche *Bifidobacterium longum* BB536 sur une quarantaine de patients atteints d'allergie au pollen de cèdre, affirment que ce probiotique est capable de diminuer la consommation de médicaments antiallergiques et de réduire les symptômes nasaux (démangeaisons, rhinite, obstruction) et les symptômes oculaires grâce à une modulation de la réponse Th2. Le probiotique a tendance à supprimer la baisse d'IFN γ et l'augmentation des éosinophiles sanguins [79] [80]. L'étude de Morita portant sur le probiotique *Lactobacillus gasseri* administré à seulement 15 patients pendant 4 semaines rapporte également une augmentation de la réponse Th1 qui conduirait à une baisse de concentration sanguine en IgE [81]. Le *Lactobacillus acidophilus* L92 a fait ses preuves chez les sujets souffrant d'allergies aux acariens. 49 patients ont participé à l'étude sur 8 semaines et les résultats sont encourageants. Il y a eu une amélioration significative des symptômes nasaux, une amélioration au niveau des yeux ainsi qu'une diminution du gonflement de la muqueuse nasale. Cependant, au niveau sanguin, il n'y a pas eu de différence significative dans les taux d'IgE ou dans le ratio cellules Th1/Th2 [82]. Une autre étude randomisée en double aveugle et contre placebo a observé que l'administration de lait fermenté avec du *Lactobacillus casei* à 10^8 ufc/mL pendant 12 mois à des enfants allergiques de 2 à 5 ans permettait de réduire le nombre annuel

d'épisodes de rhinites ainsi que la durée des épisodes diarrhéiques. Les résultats étaient négatifs sur les sujets asthmatiques [83]. Une étude récente (juillet 2009) portant sur 47 enfants souffrant d'allergie au pollen de bouleau a comparé le mélange *Lactobacillus acidophilus* / *Bifidobacterium lactis* à un placebo dans un essai en double aveugle durant 4 mois. Lors de la supplémentation, les taux de probiotiques ont augmenté dans les fécès. Dans le groupe « probiotiques » on a constaté moins d'écoulements de nez en mai, moins de nez bouchés en juin, moins d'infiltrations d'éosinophiles au niveau de la muqueuse nasale mais des symptômes oculaires plus fréquents au mois de mai [84].

D'autres études n'ont pas montré d'effets bénéfiques sur la rhinite allergique. Par exemple, l'étude japonaise de 2007 utilisant le *Lactobacillus casei Shirota* n'a pas constaté de différence significative au niveau des symptômes nasaux et oculaires entre les sujets souffrant d'allergie au pollen de cèdre sous probiotiques pendant 8 semaines et entre les sujets allergiques sous placebo. Mais la supplémentation en probiotiques dans le sous-groupe atteint de symptômes modérés à sévères a tout de même tendance à réduire les symptômes au niveau du nez mais cette différence n'est pas significative [85]. Le *Lactobacillus rhamnosus* administré pendant 5 mois et demi ne serait également pas capable d'améliorer les symptômes des sujets allergiques au pollen de bouleau et à la pomme. Il faut noter que l'étude fait intervenir une allergie de type alimentaire sur des sujets ayant des symptômes proches de l'asthme et que le nombre de sujets (18 patients dans chaque groupe) ne permet pas de généraliser les résultats [86].

Concernant le domaine de l'allergie, les résultats sont encourageants mais controversés. Aucun probiotique ne peut à l'heure actuelle supprimer tous les symptômes de l'allergie. Cependant certaines souches de probiotiques peuvent permettre de diminuer la consommation d'antihistaminiques et d'améliorer le confort des personnes allergiques.

3. Indications des probiotiques au niveau vaginal

a) *La flore vaginale*

La flore vaginale normale est essentiellement anaérobie. Les germes dominants sont des lactobacilles sécréteurs de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ils constituent la flore de Doderlein. En 1892, A. Doderlein décrit pour la première fois la flore vaginale comme un ensemble homogène de bacilles Gram +. Depuis, ces bacilles sont encore appelés de son nom mais les travaux de recherche suivants les ont classés dans les lactobacilles avec différentes espèces. Cette population dominante est composée de *Lactobacillus jensenii*, de *Lactobacillus crispatus* et de *Lactobacillus gasseri*. Leur présence est indispensable à l'équilibre écologique du vagin. Leur concentration varie en fonction du cycle et en fonction de l'âge (jusqu'à 10 millions de germes/ml de sécrétion vaginale). Les lactobacilles forment un biofilm tapissant la muqueuse vaginale et protègent ainsi le milieu contre l'agression de microorganismes responsables d'infections diverses. Les bactéries utilisent le glycogène provenant des cellules épithéliales du vagin et produisent de l'acide lactique qui rend l'environnement indésirable pour les pathogènes. Le pH normal à l'âge adulte oscille entre 3,8 et 4,5. Les lactobacilles entrent en compétition avec certains microorganismes consommateurs de glycogène comme *Candida albicans* et limitent leur prolifération. Le peroxyde d'hydrogène qu'ils sécrètent également joue un rôle barrière en inhibant la croissance de certaines bactéries comme *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*... D'autres mécanismes permettent de protéger la muqueuse : la synthèse de bactériocines, de biosurfactants, la compétition vis-à-vis des nutriments, l'exclusion stérique et la co-aggrégation.

On retrouve à côté de ces lactobacilles 5 à 10 espèces bactériennes en faible quantité (en cas de prolifération cela signe un déséquilibre de l'écosystème vaginal) :

- Des lactobacilles non sécréteurs d'hydrogène, parfois des streptocoques hémolytiques, exceptionnellement des corynébactéries.
- Des bactéries appartenant à des espèces de portage fréquent, provenant en grande partie de la flore digestive (streptocoques B, entérobactéries,

staphylocoques...) ou encore d'autres agents comme *Gardnerella vaginalis*, des levures *Candida* ou des mycoplasmes

- Des bactéries dont le portage est assez exceptionnel : *Haemophilus influenzae*, *Neisseria*, pneumocoque...

La flore vaginale évolue avec le cours de la vie. Tout d'abord, chez le nouveau-né qui ne possède aucune flore vaginale *in utero*, le vagin se colonise à la naissance par des germes provenant des fécès et de son entourage (mère et personnel soignant). Lors des 6 premières semaines de vie, l'imprégnation de la muqueuse vaginale par les oestrogènes maternels rend la flore comparable à celle d'une femme adulte. Puis pendant l'enfance, cette imprégnation devient quasiment nulle et la flore est constituée essentiellement de microorganismes d'origine cutanée et fécale (colibacilles, staphylocoques...) et le pH vaginal se rapproche de la neutralité. Dès la puberté, la sécrétion d'oestrogène entraîne la colonisation progressive du vagin par les lactobacilles et d'autres germes anaérobies qui vont constituer la flore de Döderlein au pH acide. Lors de la ménopause, les oestrogènes diminuent et la flore vaginale s'appauvrit. Le nombre de lactobacilles diminue et le pH redevient comme chez la fille prépubère, proche de la neutralité.

L'équilibre écologique de la flore vaginale est parfois remis en cause par l'utilisation de médicaments ou dispositifs à usage local. De plus des infections vaginales d'origine fongique ou bactérienne peuvent être favorisées par un déséquilibre de l'écosystème : déséquilibre de la flore, pH trop acide ou trop basique. On estime que 3 femmes sur 4 développent au moins un épisode de mycose vaginale au cours de leur vie. La levure *Candida albicans* est presque toujours en cause dans les mycoses vaginales. Elle se développe en milieu acide, aérobie et riche en glucides. C'est une levure commensale du tractus génital et digestif. Les facteurs favorisant son développement sont des modifications hormonales (grossesse, période prémenstruelle, ménopause, pilule contraceptive), des médicaments de type corticoïdes, immunosuppresseurs, ou antibiotiques, certaines maladies (diabète, VIH), et des facteurs locaux : hygiène insuffisante ou excessive, macération, rapports sexuels fréquents et non protégés. Les candidoses se traduisent par des pertes blanches rappelant le lait caillé, inodores, avec des démangeaisons vulvaires et parfois périphériques intenses. Un déséquilibre de la flore vaginale peut entraîner également une vaginose bactérienne. Les germes en cause sont ceux présents dans la flore habituellement en petite quantité (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*,

Bacteroides, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*) et qui se multiplie au détriment des lactobacilles à cause de facteurs favorisants (changement fréquent de partenaire, prise d'antibiotique, hygiène inadaptée, changement de contraceptif...). On retrouve des brûlures au niveau vulvaire et des pertes cette fois malodorantes. Les vaginoses bactériennes peuvent entraîner des complications chez la femme (risque d'infections en post-opératoire, atteinte du cerveau du fœtus ou accouchement prématuré chez la femme enceinte...) et sont un facteur majeur de transmission d'IST (herpès génital, HIV). Dans ces deux types d'infections génitales, la thérapeutique se base sur les antifongiques azolés [87].

b) Les probiotiques en gynécologie

Le métronidazole, actuelle thérapeutique de choix de la vaginose, voit son activité diminuer dès la deuxième cure chez une femme qui récidive. De plus les traitements anti-infectieux fréquemment prescrits pour de nombreuses pathologies ont un impact négatif très important sur la flore de Doderleïn, ce qui complique la régénération des lactobacilles. Depuis quelques années, devant des infections récidivantes, l'intérêt se porte sur les probiotiques pour rééquilibrer le pH, reconstituer la flore vaginale et limiter la prolifération des agents pathogènes. Pourtant l'idée de donner aux patientes des lactobacilles ne date pas d'hier : Molher a traité 30 femmes en 1933 avec de bons résultats [87].

Les études durant ces dernières années ont donné des résultats assez différents et les produits commerciaux utilisés présentaient souvent des défauts : trop faible quantité de bactéries ou lactobacilles non viables ou faibles propriétés antimicrobiennes des lactobacilles choisis. Une bactériothérapie efficace doit comporter des lactobacilles viables à forte concentration et à propriétés complémentaires, comme c'est le cas dans le vagin à l'état naturel. Une seule souche de lactobacilles peut difficilement présenter toutes les propriétés.

Des études *in vitro* ont montré que certaines souches de lactobacilles étaient capables d'inhiber l'adhérence de *Gardnerella vaginalis* à l'épithélium vaginal et/ou de produire du peroxyde d'hydrogène, de l'acide lactique et des bactériocines, qui inhibent la croissance des bactéries à l'origine de vaginose bactérienne. Plusieurs études cliniques ont démontré que l'administration intravaginale de *Lactobacillus*

acidophilus pendant 6 à 12 jours ou l'administration orale de plusieurs *Lactobacillus* permettaient la guérison de la vaginose bactérienne et/ou la réduction des infections récurrentes. Elles ont constatées en même temps l'augmentation du nombre de lactobacilles dans le vagin et la restauration d'une microflore normale, en comparaison à un placebo ou à l'acide acétique. Cependant d'autres études ont trouvé une différence non significative dans le traitement de la vaginose bactérienne après instillation intra-vaginale de lactobacilles [88].

Voici trois méta-analyses récentes qui ont fait le point sur les résultats des lactobacilles dans les différentes infections vaginales.

La première date de mars 2008 et a sélectionné 11 études cliniques randomisées et contrôlées. Deux études ont obtenu des taux élevés de guérison de vaginose avec les lactobacilles par rapport au placebo (60% et 88%), et une étude a obtenu 35% de réduction d'épisodes récurrents de vaginose grâce aux probiotiques. Par contre, sept études rapportent que les lactobacilles n'ont pas d'effet thérapeutique dans le traitement ou la prévention des infections urinaires ou vaginales. Il y a souvent un manque de recherche sur la stabilité des produits et sur les effets spécifiques de chaque souche [89].

La deuxième méta-analyse de juin 2009 rassemble 25 études portant sur les infections vaginales à *Candida*, les vaginoses et les infections urinaires. Les lactobacilles ont montré un effet bénéfique dans toutes les études traitant des vaginoses bactériennes. Il n'y a pas eu de bénéfice clairement démontré pour les infections à *Candida* et les infections urinaires. Les études sélectionnées étaient très hétérogènes et le nombre de sujets testés souvent limité. Le rôle de *L. rhamnosus GR1* et *L. reuteri RC14* pour la prévention et le traitement des infections urogénitales récurrentes est prometteur surtout dans le domaine de la vaginose bactérienne. De plus larges études doivent encore apporter des informations supplémentaires (dosage, voie d'administration, forme du produit...) [90].

Dans la troisième méta-analyse, on apprend que la clindamycine et le métronidazole sont tous deux efficaces dans la vaginose bactérienne avec cependant des effets secondaires, plus soutenus pour le dernier, de type nausées, vomissements et goût métallique. Le *lactobacillus* par voie vaginale serait plus efficace que le métronidazole par voie orale et l'ajout de lactobacilles au métronidazole en prise orale a donné de meilleurs résultats que le métronidazole seul. Les crèmes à base

de sulfonamides et les douches au peroxyde d'hydrogène se sont révélées inefficaces [91].

In vitro, le *Lactobacillus rhamnosus* Lcr 35 est capable d'adhérer rapidement et spécifiquement aux cellules vaginales. Lorsqu'il est mis en coculture avec des pathogènes (*Candida*, *Gardnerella*, *Prevotella*..), on constate une baisse de la croissance des pathogènes au bout de 4 heures et l'effet bactéricide s'opère en 8 à 24heures [92]. Tout récemment les chercheurs se sont penchés sur le mode d'action de ces lactobacilles face aux pathogènes et ont découvert une bactériocine intéressante. La lactocine 160 est un peptide synthétisé par le *Lactobacillus rhamnosus* au pouvoir antimicrobien. En effet, elle cible la membrane cytoplasmique de *Gardnerella vaginalis*, responsable de vaginose bactérienne, et provoque la sortie de molécules d'ATP en créant des pores dans la membrane. Cette perte d'ATP déstabilise l'équilibre ionique et provoque la mort du pathogène. La lactocine 160 ne s'attaque pas à la microflore saine [93].

L'association de *Lactobacillus rhamnosus* GR1 et de *Lactobacillus fermentum* RC14 en gynécologie est assez bien documentée. Dans la vaginose, elle a prouvé sa supériorité face au métronidazole dans une étude de 2006 réalisée sur 40 femmes souffrant de vaginose bactérienne confirmée par des tests. Les patientes, après randomisation, ont reçues soit deux capsules vaginales contenant les deux probiotiques chaque nuit pendant cinq jours, soit deux applications quotidiennes d'un gel dosé à 0,75% de métronidazole. Les taux de guérison sont les suivants pour le groupe « probiotiques » : 16/20 à J6, 17/20 à J15 et 18/20 à J30. Pour le groupe métronidazole on obtient : 9/20 à J6, 9/20 à J15 et 11/20 à J30. Cette étude montre donc une efficacité de 90% des lactobacilles pour guérir une vaginose bactérienne [94]. Une autre étude avec les mêmes probiotiques affirme l'absence d'effets secondaires à l'utilisation orale des lactobacilles pendant 60 jours et retrouve une restauration de la microflore vaginale chez des femmes saines au départ de 37% contre 13% pour le placebo, en réduisant la colonisation du vagin par des bactéries potentiellement pathogènes.

Il est important de noter que le *Lactobacillus rhamnosus* GR1 et le *Lactobacillus fermentum* RC14 sont capables de gagner le vagin alors qu'ils sont administrés par voie orale. Ils colonisent également l'intestin qu'ils protègent face aux pathogènes [95]. Une prise des deux souches de lactobacilles par voie orale pendant 2 mois

(une gélule quotidienne contenant 10^9 ufc de probiotiques) entraîne de façon significative une amélioration des vaginoses bactériennes et une restauration de la flore lactobacillaire. En phase d'attaque, il est conseillé d'ingérer deux fois 10^9 ufc pendant 14 jours puis en phase d'entretien 10^9 ufc suffisent pendant 2 à 3 mois [59].

Pour les infections vaginales à *Candida*, les lactobacilles *L. acidophilus*, *L. rhamnosus GR1* et *L. fermentum RC14* ont démontré leur effet bénéfique, soit par voie orale, soit par voie vaginale. L'administration pendant 28 jours d'un mélange de ces deux dernières souches par rapport à un placebo a montré une amélioration des signes cliniques de la candidose vulvovaginale et une réduction de la quantité résiduelle de *Candida*, qui abaisse le nombre de récurrences. Ils sont une alternative pour les femmes souffrant d'infections vaginales à *Candida* à répétition et présentant des effets indésirables ou des contre-indications aux agents antifongiques. Ces deux souches peuvent aussi accompagner le traitement par fluconazole car il a été prouvé en 2009 qu'elles en renforçaient l'efficacité. Elles ont également un rôle favorable dans le maintien ou la restauration de la flore vaginale après traitement antibiotique par voie orale.

Le *Lactobacillus reuteri RC14* a démontré une capacité à inhiber la croissance des entérocoques et une aptitude à former un biosurfactant qui constitue une barrière protectrice contre la colonisation pathogène. Le *Lactobacillus rhamnosus GR1* mis en culture avec des *Candida*, induit une régression du gène impliqué dans la prolifération de ce champignon. La dose minimale quotidienne de probiotique nécessaire pour modifier de façon significative la flore vaginale doit être supérieure à 8×10^8 ufc. Puisque le réservoir de lactobacilles du vagin est le rectum, l'administration de probiotique par voie orale pour un problème gynécologique est justifiée. Elle est beaucoup plus pratique, moins contraignante et donc mieux suivie qu'un traitement par voie locale [96].

Le *Lactobacillus acidophilus LA 401* permet de limiter d'un facteur de 10 la croissance de *Candida albicans*, de limiter sa prolifération au niveau intestinal et d'empêcher son adhésion sur les muqueuses. Il est conseillé d'effectuer une cure d'attaque à 10 milliards ufc pendant 14 jours puis de diminuer la posologie à 5 milliards ufc pendant 20 jours à 3 mois selon l'état chronique de la pathologie [59].

Les lactobacilles ne seraient pas capables de prévenir les vaginites à *Candida albicans* survenant à la suite d'un traitement antibiotique. Des chercheuses

australiennes ont recruté 235 femmes âgées de 18 à 35 ans qui devaient prendre un antibiotique pour guérir une infection de nature non vaginale. Aucune d'entre elles n'était enceinte. Pendant les six jours de traitement aux antibiotiques, de même qu'au cours des quatre jours suivants, la moitié des participantes a reçu des probiotiques de type *Lactobacillus*, soit par voie orale sous forme de poudre, soit par voie vaginale sous forme de suppositoires. Un placebo était administré aux autres participantes. Globalement, 23% des femmes ont eu une vaginite. Celles qui ont pris la préparation orale de probiotiques ont affiché un risque relatif de 6% plus élevé que le groupe placebo à développer une vaginite. Celles qui ont reçu le traitement local ont vu ce risque s'élever à 38%. L'essai fut écourté à la vue des mauvais résultats et des risques pour les participantes [97].

Cependant les études se basent souvent sur des échantillons de femmes trop faibles, ne comparent pas toujours leurs résultats à un placebo et les infections vaginales récurrentes des femmes ne sont pas toujours confirmées au niveau médical. Il est nécessaire de poursuivre les recherches dans ce domaine pour conclure à un usage plus large des probiotiques.

4. Autres indications en recherche

a) *Cancer colorectal*

Le cancer colorectal est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés que dans les pays à revenus faibles ou modérés. Les émigrants originaires d'un pays pauvre acquièrent en une seule génération un taux de cancer colorectal qui se rapproche de celui des habitants de leur pays d'accueil. Ces faits suggèrent que le mode de vie, l'environnement et l'alimentation ont un impact important sur le risque de cancer. D'ailleurs, le cancer colorectal est le cancer le plus directement influencé par l'alimentation.

Le flux fécal véhicule de nombreux carcinogènes et la flore intestinale joue un rôle majeur dans la santé du côlon. Une hypothèse a donc été émise : certaines bactéries pourraient moduler de façon favorable les mécanismes de carcinogénèse intestinale. Des études *in vitro* de même que *in vivo* sur des rats nous informent que les

bifidobactéries jouent un rôle de premier plan dans la prévention de la maladie cancéreuse. Chez ces espèces, les probiotiques ont montré un effet de suppression des lésions précancéreuses et un effet protecteur contre les dommages de l'ADN. Les bifidobactéries semblent empêcher la formation de tumeurs bénignes (les polypes) qui sont à l'origine des tumeurs cancéreuses. En augmentant la réponse immunitaire de la paroi intestinale, les bifidobactéries provoqueraient la mort des cellules cancéreuses [98]. Sur des modèles animaux et chez l'homme, on a constaté que l'ingestion de bactéries lactiques diminue la concentration d'enzymes responsables de la libération d'agents mutagènes dans le côlon (par transformation d'agents procarcinogènes en carcinogènes comme les amines secondaires ou les nitrosamines). Dans une étude de supplémentation avec *Lactobacillus acidophilus* chez 21 volontaires en bonne santé, la concentration fécale de trois de ces enzymes (β glucuronidase, nitroréductase, azoréductase) a été réduite. Cet effet a été observé après 10 jours de traitement. Cependant il est réversible et n'est plus constaté 30 jours après la fin de l'étude. Ceci suggère qu'une prise continue soit nécessaire à son maintien [99]. Dans une étude cas-témoin en France, les consommateurs réguliers de yaourt avaient un risque divisé par deux de gros adénome, considéré comme à haut risque de transformation maligne. Dans une étude japonaise prospective d'environ 45 000 hommes et 62 000 femmes, les hommes consommateurs de yaourt avaient un risque divisé par deux de décéder d'un cancer du rectum [100].

Les bactéries lactiques pourraient donc avoir un effet bénéfique à plusieurs niveaux sur la réduction du risque du cancer du côlon. On aurait une association inverse entre la consommation de produits laitiers fermentés, en particulier de yaourts, et le risque de tumeurs colorectales, adénomes ou cancers... La majorité des études porte sur un faible nombre de sujets, et principalement des sujets sains. La confirmation de marqueurs de risques pertinents semble nécessaire. Il est souhaitable de réaliser d'autres études sur l'homme afin de parfaire notre connaissance sur les mécanismes d'action des probiotiques et sur les effets sur la réduction du risque de cancer colorectal.

b) Obésité

La supplémentation en probiotiques pendant la grossesse et l'allaitement semble diminuer le risque d'obésité maternelle un an après l'accouchement, selon une étude finlandaise. Lors du premier trimestre de grossesse, 256 femmes ont été randomisées en trois groupes : un groupe a reçu des conseils diététiques, le second a reçu en plus des conseils une supplémentation en probiotiques et le troisième était un groupe témoin. Les probiotiques administrés sous forme de gélules contenaient *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis*. Cette supplémentation dura jusqu'à la fin de l'allaitement. La proportion de femmes obèses un an après l'accouchement s'élevait à 40,4% dans le groupe contrôle, à 42,9% dans le groupe bénéficiant de conseils et à 25% seulement dans le groupe conseillé et supplémenté en probiotiques. De plus, il y a eu une très nette réduction de la fréquence du taux de diabète gestationnel. La grossesse s'est passée sans effet délétère chez la maman comme chez l'enfant dans le groupe probiotique. Le suivi des enfants a constaté que les enfants des mères sous probiotiques étaient moins gros à 24 mois que les enfants nés des mamans du groupe placebo. L'étude conclut que consommer au moins un aliment probiotique par jour permet de mieux perdre du poids après l'accouchement [101].

En 2010, une autre étude a établi un lien entre la flore intestinale de la future maman et sa prise de poids. Les femmes ayant pris un excès de poids au cours de leur grossesse présentent dans leur flore plus d'*Escherichia coli* et moins de bifidobactéries. La supplémentation avec LGG et *Bifidobacterium lactis Bb12* associés chez 50 femmes enceintes a entraîné une baisse de l'obésité définie par un IMC \geq 30 et un tour de taille \geq 80 cm [59].

Des changements dans la composition de la flore intestinale sont capables de favoriser la prise de poids. En effet, certaines bactéries extraient davantage de sucres et d'acides gras du bol alimentaire que d'autres, réduisant ainsi leur assimilation et leur stockage dans l'organisme. De plus, elles agissent sur le métabolisme clé de la régulation du poids. Dans notre vie quotidienne, de nombreux facteurs peuvent venir modifier notre flore intestinale : alimentation toute préparée, aliments acides, stress, médicaments, polluants... Le biotope est alors déséquilibré,

ce qui peut favoriser le développement de certaines bactéries responsables d'une prise de poids.

Des chercheurs américains ont découvert que les personnes obèses n'avaient pas la même flore intestinale que les personnes non obèses. Elles possèdent en effet plus de firmicutes et moins de bactéroïdètes. Ces deux grandes familles de bactéries constituent plus de 90% de la flore intestinale. Les firmicutes rassemblent 250 genres dont les plus connus sont les lactobacilles, les streptocoques, les entérocoques et les clostridium. Les firmicutes ont une plus grande capacité à digérer les glucides complexes : elles extraient davantage de calories des aliments. Les bactéroïdètes regroupent une vingtaine de genres et se retrouvent dans le sol, l'eau de mer, les sédiments et les intestins des animaux. En se penchant sur des souris, les chercheurs ont observé que les souris obèses possédaient une flore plus riche en firmicutes par rapport aux souris minces. Ils ont transféré la flore intestinale des souris obèses à des congénères minces et ont constaté une augmentation du poids de ces dernières, alors qu'il n'y avait eu aucune modification de la nourriture. Le type de flore intestinale peut donc influencer la quantité de calories extraites de l'alimentation pour passer dans l'organisme et ainsi influencer sur la masse grasseuse [102]. Cette étude montre que l'obésité n'est pas seulement la cause de facteurs génétiques et environnementaux et ouvre un nouveau domaine de recherches pour le traitement de l'obésité.

Mais en août 2009, un article paru dans la revue Nature et dans le Canard enchaîné a fait polémique dans le domaine des probiotiques. Didier Raoult, professeur du laboratoire de virologie de La Timone à Marseille, a suggéré que les probiotiques contenus dans nos yaourts seraient responsables en partie de l'obésité de nos enfants. Il affirme que ce sont les mêmes bactéries qui sont utilisées comme activateurs de croissance dans les élevages industriels de porcs et de poulets. Lorsque l'on injecte dans le tube digestif des animaux du *Bifidobacterium* ou du *Lactobacillus fermentum* (fréquemment rencontrés dans l'industrie laitière), le poids de ces derniers augmente de 10 à 30%. Didier Raoult précise que la flore des obèses est remplie de probiotiques puisqu'ils consomment de nombreux produits laitiers aux allégations santé. Il attaque le leader des produits laitiers Danone et demande que les probiotiques soient rigoureusement testés avant d'être autorisés à se retrouver dans la nourriture des enfants. Il faut cependant relativiser cette information puisque c'est la seule étude disponible pour le moment. De plus, l'obésité

ne peut pas être mesurée avec un seul facteur et la flore des animaux ne doit pas forcément être extrapolée à celle de l'homme. Il est nécessaire d'avoir d'autres études contradictoires ou similaires pour affirmer ou non le rôle des probiotiques dans l'obésité infantile [103].

c) **Cholestérolémie**

L'action hypocholestérolémiante des probiotiques est à l'heure actuelle controversée. Cet effet avait été avancé à la suite d'une étude épidémiologique de 1974 qui constatait que les Maasaï, une ethnie africaine d'éleveurs à forte consommation de lait fermenté, présentaient une faible cholestérolémie [104]. Une étude expérimentale menée par Eyssen en 1973 sur des animaux axéniques (c'est-à-dire élevés en milieu stérile et exempts de tout germe) démontra que la flore digestive avait un rôle dans la régulation de la cholestérolémie [105]. En 1985, Gilliland observa que les bactéries lactiques, notamment les *Lactobacillus acidophilus*, avaient la capacité d'abaisser les concentrations sanguines de cholestérol [106]. Le mécanisme d'action est encore mal élucidé. L'hypothèse émise est que les probiotiques pourraient être impliqués dans la conjugaison de la bile limitant ainsi la réabsorption du cholestérol.

En 2009, une étude italienne a découvert que *L. plantarum* pouvait baisser *in vitro* le contenu en cholestérol de 19,4% et *L. paracasei* de 6,8%. Une autre étude *in vitro* très récente s'est basée sur 19 souches de levures contenues dans le lait cru. Sur les 19 souches, 17 étaient capables de se développer dans un milieu chargé de sels biliaires ainsi que dans un pH très bas comme dans un jus gastrique. Toutes les souches de levures testées ont montré des capacités d'assimiler le cholestérol à hauteur de 3,6% à 44,4%.

Deux études récentes portant sur des sujets présentant une hypercholestérolémie légère à modérée ont conclu à des résultats plutôt positifs des probiotiques sur le taux de cholestérol. Dans la première étude de 2008, une consommation quotidienne de 300g de yaourt enrichi avec du *Lactobacillus acidophilus* et du *Bifidobacterium lactis* pendant 6 semaines a permis une baisse significative du cholestérol total chez les 14 sujets testés [107]. La deuxième étude fut menée chez des femmes âgées de 18 à 65 ans et a montré qu'une consommation de 125g de lait fermenté aux

probiotiques (*L. acidophilus* et *B. longum*) trois fois par jour pouvait réduire le taux du mauvais cholestérol [108].

d) *Carie dentaire*

Les études sont actuellement peu nombreuses dans ce domaine. Les probiotiques auraient des effets favorables au niveau buccale en diminuant le risque de carie dentaire, en luttant contre les maladies parodontales et en limitant les candidoses. Une étude finlandaise de 2001 a suivi pendant 7 mois 594 enfants âgés de 1 à 6 ans répartis en deux groupes : un groupe contrôle consommait du lait normal 5 fois par semaine et un groupe probiotique buvait ce même lait enrichi en *Lactobacillus rhamnosus*. Le risque de carie fut calculé sur la base d'éléments cliniques et microbiologiques (niveau de streptocoques dans la salive et la plaque dentaire). A la fin des 7 mois, le risque de carie fut significativement diminué dans le groupe probiotique. L'effet fut le plus net chez les 3–4 ans. Le lait contenant LGG a, selon cette étude, des effets bénéfiques sur la santé dentaire des enfants [109]. Une autre étude s'est penché sur les différentes espèces de *Lactobacillus* prélevés dans la bouche de sujets sains et a remarqué qu'elles étaient capables de bloquer le développement de certaines bactéries pathogènes. Un effet bactériostatique a été constaté sur les principaux agents de la parodontite : *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* et *Porphyromonas gingivalis*. De plus, les probiotiques, par leur adhérence aux muqueuses, limitent les possibilités de colonisation buccale par des levures du genre *Candida* [110].

e) *Helicobacter pylori*

La colonisation de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori* est fréquente et souvent associée à une gastrite, un ulcère, un cancer ou un lymphome. Il a été prouvé *in vitro* que différentes souches de probiotiques et en particulier les lactobacilles, développent une activité contre *Helicobacter pylori*. Ils agissent sur la viabilité de la bactérie et sur son adhérence aux cellules de la muqueuse intestinale. Une première méta-analyse de 2009 rassemblant 10 études cliniques soit 963 patients a conclu que lorsque la trithérapie classique (deux antibiotiques et un

inhibiteur de pompe à protons) contre *H. pylori* était associée à la prise de bactéries lactiques, le taux d'éradication de la bactérie augmentait de 5 à 15% [111]. Une seconde méta-analyse de 2009 portant sur 8 études cliniques et totalisant 1372 participants donne la même conclusion : les lactobacilles améliorent le taux de réussite du traitement classique. De plus, ils diminuent les effets secondaires de ce traitement [112]. Les souches de probiotiques efficaces contre *Helicobacter pylori* sont *Lactobacillus casei* DN 114 001 et *Lactobacillus acidophilus* LB.

f) Infections respiratoires

Une étude de 2009 a rassemblé 14 études randomisées portant sur les effets des probiotiques dans la prévention des infections respiratoires hautes ou basses. Les études utilisaient des lactobacilles, des bifidobactéries et une souche d'*Enterococcus faecalis*. 10 études n'ont pas trouvé de différences avec le témoin sur l'incidence des infections respiratoires et seulement 4 études ont montré un emploi favorable des probiotiques. La sévérité des symptômes a été diminuée dans 5 études sur 6, la durée des symptômes cliniques a été écourtée grâce aux probiotiques dans 3 études sur 9 tandis qu'il n'y avait pas de différence au niveau de la durée dans les 6 autres études. D'après cette méta-analyse, les probiotiques ne réduiraient pas l'incidence des problèmes respiratoires mais pourraient avoir cependant un effet bénéfique sur la sévérité et la durée des symptômes des infections respiratoires [113]. Parmi les résultats positifs, une étude finlandaise a constaté que les enfants buvant chaque jour 260 mL de lait contenant la bactérie LGG présentaient moins d'infections respiratoires (17% de moins), moins de jours d'absence scolaire et une plus faible consommation d'antibiotiques (19% de baisse) que les enfants buvant du lait normal [114].

g) Entérocologie nécrasante chez les prématurés

Les prématurés sont particulièrement vulnérables au risque d'entérocologie nécrasante. Le taux de mortalité lié à cette pathologie est de 15 à 30%. Les causes sont multifactorielles mais la composante infectieuse semble importante. En effet,

l'immaturation des défenses et de la muqueuse digestive favorisent ce risque infectieux. Des pédiatres australiens ont réalisé une méta-analyse de 7 études randomisées contre placebo sur l'effet des probiotiques sur les entérocolites nécrosantes chez les prématurés pesant moins de 1500g. La supplémentation par différentes souches de probiotiques a débuté dans les dix jours suivant la naissance et a duré au minimum sept jours. Elle a permis de diminuer le risque relatif d'entérocolite nécrosante à 0,36 par rapport au groupe placebo. De plus, la mortalité due aux infections diminue : le risque relatif descend à 0,47 dans le groupe probiotique. Les souches utilisées varient beaucoup selon les études donc les auteurs de la méta-analyse restent prudents sur l'interprétation des résultats. Le mélange des souches *Bifidobacterium infantis* et *Lactobacillus acidophilus* en complément du lait maternel a fait passer l'incidence des entérocolites nécrosantes à l'hôpital de 5% contre 27% en temps normal. Les probiotiques seraient capables d'induire la maturation des fonctions intestinales chez les prématurés et de réduire la croissance et l'adhésion des microorganismes pathogènes [115].

h) VIH

Les enfants avec des infections à VIH ont des épisodes de diarrhée et de fréquents problèmes de malabsorption associés, avec une possible surcroissance bactérienne. 17 enfants infectés par le VIH de façon congénitale ont reçu de manière aléatoire du *Lactobacillus plantarum* ou un placebo. Dans le groupe traité, la colonisation par le probiotique est apparue en deux semaines mais n'a pas perduré après l'arrêt de la supplémentation. Aucun effet secondaire n'a été observé. Des améliorations ont été observées au cours des visites de suivi dans la taille et le poids des enfants. Les auteurs de l'étude ont également noté une augmentation marquée de la réponse immunitaire. Une étude a enrôlé 77 enfants âgés de 2 à 12 ans infectés par le VIH. Les enfants ont été répartis en deux groupes et ont reçu soit un probiotique, soit un placebo, durant deux mois. Le nombre de CD4 a été relevé en début et en fin d'étude. Le nombre et la qualité des selles ont été évalués grâce à un questionnaire. Dans le groupe supplémenté en probiotique, le nombre de CD4 était augmenté et la qualité des selles améliorée, signes de propriétés immunomodulatrices de la part des probiotiques [116].

Les sujets atteints de VIH ont un système immunitaire déficient ce qui impose des précautions lors de l'usage de probiotiques. L'administration doit se faire sous contrôle médical strict.

i) Indications en pleine ébauche

Les probiotiques sont sans cesse évoqués dans l'actualité et de nouvelles indications apparaissent dans des domaines de plus en plus variés. En général, peu d'études apportent des preuves suffisantes pour conclure à de réelles propriétés des probiotiques. De nombreux laboratoires commercialisant des probiotiques sous forme de compléments alimentaires n'hésitent pas à financer des études dont il faut se méfier des résultats, et affichent parfois des indications non prouvées par des résultats scientifiques.

Les probiotiques permettraient par exemple de protéger les enfants de la grippe et du rhume. Des chercheurs ont recruté 326 enfants et leur ont administré quotidiennement pendant 6 mois un supplément de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium animalis*) ou un placebo. Les enfants sous probiotiques ont présenté des rhumes et des gripes moins sévères que les autres. La sévérité de la fièvre était diminuée de 73%, du nez qui coule de 59% et de la toux de 62%. On a constaté une plus faible incidence de l'utilisation d'antibiotiques dans le groupe « probiotique ». Il est nécessaire de garder à l'esprit que l'étude est financée par une firme fabriquant des compléments alimentaires [117].

Un autre essai en Allemagne sur des adultes a montré qu'un mélange de probiotiques pouvait réduire de deux jours la durée du rhume. Durant trois mois en période hivernale, 479 adultes en bonne santé ont pris quotidiennement des comprimés de minéraux et vitamines qui renfermaient en plus, soit un placebo, soit un mélange de bactéries lactiques à la concentration de $5 \cdot 10^7$ ufc (*Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium bifidus*, *Bifidobacterium longum*). Dans les deux groupes, on a constaté que le nombre de rhumes déclarés était semblable mais les symptômes étaient moins intenses chez les personnes supplémentées en probiotiques. Les maux de tête, la toux et les écoulements du nez ont diminué d'un quart et la fièvre a chuté de trois quarts. De plus, ces personnes ont guéri deux jours plus tôt que le

groupe sous vitamines et minéraux uniquement. Une stimulation significativement plus importante des lymphocytes T CD4+ et des lymphocytes T CD8+ a été observée. Il faut noter que l'essai a bénéficié du soutien de Merck Consumer Health Care, qui a fourni le supplément Multibionta® à l'étude [118].

La prise quotidienne de probiotiques contenant du *Lactobacillus casei* pourrait contribuer à préserver les fonctions du système immunitaire. Les résultats ont montré qu'il était capable de diminuer la durée des infections hivernales chez les personnes de plus de 60 ans. Deux groupes de 180 personnes âgées furent supplémentés pendant 3 semaines en lait fermenté enrichi ou non en *Lactobacillus casei* DN 114001. Au moment du bilan, il n'y eut aucune différence au niveau de l'incidence des infections gastro-intestinales et respiratoires dans les deux groupes. Par contre, la durée de ces infections fut plus courte de 20% dans le groupe sous probiotiques et la température atteinte lors des infections fut moins élevée que dans le groupe contrôle [119]. Une seconde étude plus récente a confirmé ces résultats. 1072 volontaires d'âge médian 72 ans ont participé à l'étude testant l'efficacité du probiotique *L. casei* DN 114001. Il fut administré sous forme de lait fermenté à 537 personnes pendant 3 mois tandis que les 535 autres personnes recevaient un produit laitier non enrichi en probiotique et servaient de contrôle. La supplémentation a permis de réduire la durée de chaque épisode infectieux ainsi que la durée cumulée de tous les épisodes infectieux des personnes âgées. Ceci était valable pour les infections du tractus respiratoire mais aussi pour les rhinopharyngites [120]. Ce probiotique est celui présent dans la spécialité Actimel® commercialisée par Danone. Près de 27 publications d'études cliniques depuis 15 ans étudient les propriétés de la souche au niveau du système digestif mais surtout sur le plan immunitaire. Elle stimule la production de cytokines pro-inflammatoires, elle améliore la réponse aux anticorps au vaccin de la grippe chez les personnes âgées, et elle présente un effet immunomodulateur chez les enfants allaités dont les mères furent supplémentées pendant leur grossesse [121]. Cependant, le 15 avril 2010, Danone a retiré ses demandes d'allégations santé pour Actimel® et Activia® auprès de l'Autorité européenne de sécurité des aliments. Est-ce pour éviter un avis négatif par manque de preuves d'efficacité ou pour reformuler les dossiers face à de nouvelles exigences plus strictes ?

Chez les personnes souffrant du syndrome de fatigue chronique, les probiotiques diminueraient l'anxiété d'après une étude parue dans la revue Gut pathogens. Des

chercheurs ont recruté 39 patients souffrant du syndrome de fatigue chronique. Un groupe reçut un complément à base de *Lactobacillus casei* tandis qu'un autre groupe reçut un placebo durant deux mois. A la fin de l'étude, les patients étaient nettement moins anxieux qu'avant l'expérience dans le groupe supplémenté uniquement. L'activité intestinale aurait une influence sur l'humeur mais l'étude ne fournit aucune hypothèse sur le mode d'action des probiotiques au niveau cérébral. On remarque toutefois que l'échantillon testé est très faible et d'autres études sont indispensables pour vérifier cette indication [122].

Les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde sont fréquemment reliées au syndrome appelé intestin perméable ou poreux. C'est dans cette optique que les probiotiques peuvent être utiles. Les probiotiques normalisent la fonction intestinale et diminuent l'absorption de fragments partiellement digérés qui pourraient aggraver voire causer ce type de maladies. Des études avec des régimes végétariens riches en probiotiques sont en cours pour améliorer le confort des patients [123].

Des probiotiques se retrouvent à l'heure actuelle dans des compléments alimentaires destinés aux personnes souffrant de pellicules. Les pellicules seraient dues à la présence d'une levure *Malassezia* et de sébum mais aussi à une vulnérabilité individuelle liée à un affaiblissement de la fonction barrière du cuir chevelu. Cette fonction barrière est un moyen de défense inné de l'organisme contre les agressions externes. En cas de déficience, les acides gras libérés par l'activité de la levure profitent de sa perméabilité accrue pour pénétrer dans la peau et déclencher une inflammation et une hyperprolifération qui vont conduire aux états pelliculaires. Le probiotique *Lactobacillus paracasei* ST11, étudié par Nestlé, serait spécifique pour améliorer cette fonction barrière. Le probiotique une fois ingéré, adhère aux cellules intestinales et induit la libération de messagers dans la circulation sanguine qui seront acheminés vers les organes dont la peau. Ces messagers vont alors stimuler le renouvellement et la différenciation cellulaire et ainsi renforcer la fonction barrière. Le consommateur ressent un confort au niveau du cuir chevelu dès 15 jours d'utilisation avec une réduction des pellicules libres et adhérentes ainsi qu'une diminution des irritations et démangeaisons. Les résultats restent satisfaisants 6 semaines après l'arrêt de la supplémentation [124].

La commission E allemande, comité d'experts scientifiques, a autorisé l'usage de la levure *bouardii* comme traitement adjuvant pour certaines formes chroniques d'acné. Dans un essai à double insu avec placebo publié en 1989 et mené auprès de 139 sujets souffrant d'acné, on a observé que le taux de guérison était de l'ordre de 80% chez les sujets traités à la levure *bouardii* contre seulement 26% chez les patients du groupe placebo [14].

C. Effets indésirables et contre indications des probiotiques

L'usage des probiotiques est déconseillé chez les patients immunodéprimés (cancer, VIH, traitement corticoïde au long cours, greffe, prématurés...). Ils ne sont pas recommandés non plus chez les personnes ayant subi une chirurgie et étant à risque de péricardite ou d'endocardite. Les probiotiques ne doivent jamais être utilisés sans avis médical dans ces cas. Ils sont contre-indiqués chez les patients atteints de certains cancers comme les cancers digestifs, les patients auxquels on a posé un cathéter central et les patients sous chimiothérapie puisque le risque de passage systémique est élevé. Ces restrictions d'usage ne figurent presque jamais sur les étiquettes des spécialités à base de probiotiques. Le pharmacien a un rôle à jouer dans l'information des consommateurs lors de la vente de probiotiques.

Les probiotiques peuvent occasionner des troubles digestifs chez les personnes souffrant d'une intolérance grave au lactose. Chez certains individus, on peut constater une augmentation temporaire des gaz intestinaux. En début de traitement et en cas de forte consommation, les probiotiques peuvent causer une légère irritation intestinale. En cas de problèmes de ballonnements, on conseillera de démarrer par de petites doses qu'on augmentera progressivement pour donner le temps à l'organisme de sécréter les enzymes appropriés.

Les probiotiques ne doivent pas être administrés sans avis médical chez les personnes présentant des nausées, des vomissements, de la fièvre, des diarrhées contenant du sang ou d'importantes douleurs abdominales.

Plusieurs décès en janvier 2008 ont été révélés dans une étude clinique aux Pays-Bas testant des probiotiques [125]. Elle s'adressait à 298 patients atteints de pancréatite aiguë. La moitié des patients reçut un placebo et l'autre moitié un mélange de 6 probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *casei*, *salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* et *lactis*) 2 fois par jour pendant 28 jours. Il y eut 9 décès dans le groupe placebo contre 24 dans le groupe supplémenté. La plupart de décès étaient liés à une défaillance multiviscérale. Sur ces 24 issues fatales, 9 personnes sont décédées d'une ischémie intestinale. Les probiotiques favoriseraient l'apparition d'ischémie intestinale mais le mode d'action reste inconnu. Il est donc important de ne pas supplémenter en probiotiques les personnes souffrant de pancréatite aiguë. Quelques remarques peuvent être ajoutées pour nuancer ce résultat effrayant. La pancréatite aiguë est une pathologie très grave dont la mortalité est comprise entre 10 et 30%. La mortalité constatée dans le groupe placebo est anormalement faible par rapport à la normale. De plus, il y avait au départ de l'étude, plus de cas de défaillances multi-organes dans le groupe probiotique. Les probiotiques utilisés ici constituaient un mélange de souches microbiennes variées à visée curative or ce n'est pas le cas des probiotiques des compléments alimentaires.

En pédiatrie, de rares cas de septicémies engendrées par des probiotiques ont été rapportés. Dans la revue *Pediatrics* en 2005, on a la description de deux cas cliniques.

Le premier cas est apparu chez un bébé de six semaines hospitalisé pour des problèmes pulmonaires et cardiaques. Le nourrisson a reçu plusieurs antibiotiques pour faire face à une septicémie. Trois jours après l'arrêt des antibiotiques il développe une diarrhée. On lui administre alors du *Lactobacillus rhamnosus* dans son tube de gastrostomie à la dose de 10×10^9 . La diarrhée s'améliore mais il présente rapidement une leucocytose accompagnée de fièvre. L'hémoculture isole le germe *Lactobacillus*. Ce dernier est sensible à la pénicilline G, l'érythromycine, et bien d'autres antibiotiques mais est résistant à la vancomycine, la ceftriaxone, le méropénème... Un changement de traitement est donc opéré en fonction de l'antibiogramme et est poursuivi pendant 6 semaines, tandis que le probiotique est arrêté. Au bout de 48 heures, on constate une amélioration de l'état clinique du bébé.

Le deuxième cas concerne une fille de 6 ans avec un retard mental, sous gastrojéjunostomie et hospitalisée pour une infection urinaire. Elle reçoit pendant 10

jours de la ceftriaxone pour éradiquer l'*E. coli* présent dans les urines. La fièvre baisse mais une diarrhée apparaît. La nutrition entérale est arrêtée et remplacée par une nutrition parentérale avec chambre à cathéter implantable. Au jour 18, une infection est détectée au niveau de ce cathéter et se transforme en septicémie. Une antibiothérapie est mise en place : vancomycine puis ampicilline et gentamycine pendant 14 jours. Les diarrhées sont régulières donc on lui administre du *Lactobacillus rhamnosus* LGG (10×10^9 ufc par capsule) mixé avec de l'eau dans le tube de gastrojéjunostomie. Une fièvre apparaît au bout de plusieurs jours de supplémentation et la culture d'échantillons sanguins détecte le germe LGG qui serait en cause de l'infection. Les probiotiques sont arrêtés, les antibiotiques sont modifiés : Ampicilline en IV pendant 10 jours, ce qui stoppe la fièvre.

Dans les deux cas, les ADN des souches probiotiques administrées aux enfants et ceux des germes retrouvés en culture à partir du sang infecté des enfants furent comparés et ne purent être différenciés. Il faut donc garder à l'esprit que les probiotiques peuvent être à l'origine de septicémies quand les enfants présentent des conditions sous-jacentes telles que par exemple, un syndrome d'immunodéficience, ou une immunosuppression à la suite d'une transplantation de moelle osseuse, ou encore un abcès dentaire. D'autres articles de littérature ont noté des septicémies, des méningites, des pneumonies et des infections locales suppuratives liées à l'usage des probiotiques chez les enfants.

Chez les adultes, le diabète, le cancer, la transplantation d'organes et la chirurgie récente sont des conditions favorables aux endocardites et aux infections par LGG. Citons deux cas d'infections systémiques liées aux *Lactobacillus* pour illustrer ces propos.

Le premier cas est une femme de 74 ans, souffrant d'un diabète de type II, d'un abcès au foie et d'un empyème de la plèvre. Cette personne a consommé 1,5L de boisson contenant la souche LGG par jour pendant 4 mois. Le prélèvement au niveau de l'abcès du foie rapporta la souche *L. rhamnosus* qui fut indifférenciable de la souche ingérée quotidiennement.

Le deuxième cas est un homme de 67 ans présentant un problème de valve mitrale. Il développa une endocardite quelques jours après une extraction dentaire malgré une prophylaxie antibactérienne. La mise en culture mis en évidence le probiotique

LGG, toujours indifférenciable au niveau de l'ADN de la souche consommée par le patient.

Une étude a suggéré que le haut degré d'adhésion à la muqueuse intestinale joue un rôle dans la translocation des lactobacilles dans la circulation générale. S'il existe des défauts dans l'intégrité de la muqueuse (ulcérations, chimiothérapie cytotoxique...), il y a plus de chances de translocations des bactéries venant de la voie orale ou des bactéries présentes sur la muqueuse intestinale et donc plus de chances de septicémies. De plus, lorsque la fonction cardiaque est anormale, elle peut engendrer une ischémie intestinale provoquant une mauvaise intégrité de la barrière et favorisant la translocation des probiotiques. Pour les cas d'infections au niveau de la chambre implantable évoluant vers des septicémies, la contamination de la chambre peut être due à une transmission manuportée par le personnel soignant ou peut se faire lors de l'ouverture de la capsule [126].

La prévalence des bactériémies à *Lactobacillus* reste faible (1%) et n'a pas progressé malgré son introduction comme complément alimentaire depuis plus de dix ans. Un article de littérature a relevé 241 infections à *Lactobacillus* entre 1950 et 2003 : 129 cas de bactériémies, 74 cas d'endocardites et 39 infections localisées. Le taux de bactériémies a été évalué à 30% pour les bactériémies. Les souches les plus courantes sont *Lactobacillus casei* et *L. rhamnosus*. En général, elles sont sensibles à l'érythromycine et résistantes à la vancomycine [127].

En Finlande, un programme de surveillance national a été mis en place pour vérifier la sécurité des probiotiques. Il n'a pas trouvé d'augmentation de cas de bactériémies à *Lactobacillus* entre 1990 et 2000 en dépit d'une augmentation importante de l'utilisation de ce probiotique durant cette période. Une revue récente conclut que le risque d'infection avec des lactobacilles est similaire au risque d'infection avec des souches commensales et que la consommation de probiotiques présente un risque négligeable pour les consommateurs, même pour les individus immunocompromis. Les cas de bactériémies à *Lactobacillus* ont touché des patients avec de sévères conditions sous-jacentes, ce qui suppose un faible potentiel de virulence pour les souches *Lactobacillus*.

Des cas de fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* ont été rapportés. Une patiente de 66 ans, connue pour un adénocarcinome gastrique, a bénéficié de 5 cycles de chimiothérapie suivis d'une gastrectomie totale avec pancréatectomie caudale et splénectomie à but curatif. Elle est admise en soins palliatifs en raison d'une progression de la maladie. Elle présente de multiples sténoses intestinales donc une alimentation parentérale par Port-A-Cath est installée. Une chimiothérapie palliative est instaurée ainsi qu'un traitement par corticoïdes. Au bout de 13 jours de traitement elle présente un état fébrile de cause inconnue. De multiples hémocultures centrales et périphériques reviennent positives pour *Saccharomyces cerevisiae*. Les traitements par fluconazole et voriconazole sont inefficaces et l'état de la patiente se dégrade. Elle décède 2 mois après le début de la fongémie. Comme la patiente ne recevait pas de préparation de *S. cerevisiae*, l'hypothèse d'une source infectieuse soit endogène (translocation de la flore intestinale) soit exogène (contamination par manuportage) est avancée. Un patient de la chambre voisine recevait un traitement à base de *S.cerevisiae* en poudre pour traiter des diarrhées à *Clostridium difficile*. C'est donc l'hypothèse d'une fongémie d'origine exogène par contamination de l'accès veineux central par manuportage qui a été retenue. Ce cas met en exergue la contagiosité de la levure et sa résistance au traitement. Cette levure est capable de survivre deux heures à l'air libre ainsi qu'à la désinfection vigoureuse des mains. L'immunosuppression, la présence d'un accès veineux central et un traitement préalable de *Saccharomyces cerevisiae boulardii* prédisposent aux infections par ce dernier (fongémies, endocardites, pneumonies, abcès hépatique, péritonites, vaginites et infections urinaires) [127].

Tableau 4 : Cas de fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* et de bactériémies à *Lactobacillus* décrits dans la littérature entre 1997 et 2007 :

Germes	Infection	Nombre de cas	Age moyen	Nombre de VVC (%)	Traitement par probiotique (%)	Source infectieuse	Nombre de décès (directement lié au probiotique)
<i>S. cerevisiae</i>	fongémie	31	58 ans	25 (80%)	21 (68%)	E : 5 EX : 7 Non définie : 19	11 (1)
<i>Lactobacillus</i>	bactériémie	19	51 ans	7 (37%)	1 (5%)	E : 10 EX : 2 Non définie : 7	0
Tous		50	56 ans	32 (64%)	22 (44%)	E : 15 EX : 9 Non définie : 26	11 (1)

VVC : voie veineuse centrale

EX : exogène

E : endogène

La prescription des probiotiques doit être limitée aux indications bien documentées. Ils doivent être utilisés avec d'extrêmes précautions chez certains patients, notamment ceux bénéficiant d'un accès veineux central et les immunodéprimés. Chez ces derniers, un protocole spécifique concernant leur indication et leur administration doit encore être développé.

Le rapport de l'Association pour les Ingrédients Santé en Alimentation de 2006 émet quelques recommandations pour la sûreté dans l'utilisation des probiotiques : « Les souches utilisées comme nouveaux probiotiques devraient être sélectionnées de la flore commensale de l'homme ou de l'animal et ne devraient pas transporter de manière intrinsèque des caractères de résistance aux antibiotiques. Il serait souhaitable que les souches probiotiques soient acheminées à un centre de référence pour une caractérisation moléculaire.

Les bactéries lactiques ne devraient pas être administrées comme traitement alternatif aux patients hospitalisés traités à la vancomycine puisqu'il y a un risque de favoriser les lactobacillémies.

Le personnel soignant devra se montrer vigilant quant à l'utilisation de *S. boulardii* comme agent probiotique à titre de produit de santé naturel chez les patients hospitalisés étant donné le risque élevé de fongémie.

La résistance aux antibiotiques des souches de probiotiques utilisées devra être rigoureusement évaluée afin de minimiser les risques de transfert horizontal. Dans cette optique, les produits contenant des entérocoques devront si possible être évités. » Il suggère également le recueil des données de pharmacovigilance concernant les cas d'infections opportunistes par des probiotiques. Il faudra analyser la souche des isolats cliniques pour affirmer si l'infection provient des produits probiotiques consommés [18].

D. Différence entre probiotiques, prébiotiques, et symbiotiques

Le terme de prébiotiques, introduit en 1995 par Gibson et Roberfroid, désigne des additifs ou des ingrédients alimentaires non digestibles qui affectent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries du côlon, améliorant ainsi la santé de leur hôte. Les prébiotiques sont des hydrates de carbone à chaînes courtes, non digérés dans

l'intestin, arrivant inchangés dans le côlon et servant de substrats à la flore bactérienne du côlon. Les plus importants en terme de quantité sont les fructo-oligosaccharides (FOS) et l'inuline. Le lactose et les hydrolysats de protéines ne répondent pas à la définition des prébiotiques puisque ce ne sont pas des substances non digestibles. En revanche, le lactulose est l'un des glucides non assimilables par l'organisme les plus connus. Le lactulose est en effet un glucide synthétique à action prébiotique, composé de sucres naturels que sont le fructose et le galactose. Il permet de stabiliser et de rétablir l'équilibre de notre flore intestinale physiologique. Les prébiotiques sont utilisés comme ingrédients alimentaires dans les biscuits, les céréales, le chocolat, la pâte à tartiner... Dans notre alimentation, on retrouve des prébiotiques dans l'ail, l'oignon, la tomate, le poireau, l'artichaut, l'asperge, la chicorée, la banane, le seigle et le blé. Dans le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux c'est de l'oligofructose que l'on assimile. La fermentation de l'oligofructose dans le côlon possède un grand nombre d'effets physiologiques qui incluent une augmentation du nombre des bifidobactéries dans le côlon, un accroissement de l'absorption calcique, une augmentation du poids fécal, un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal, et éventuellement une diminution du taux des lipides contenus dans le sang.

Le lait maternel, contrairement au lait de vache, contient de grandes quantités de galactosaccharides avec un effet partiellement prébiotique. Les prébiotiques du lait maternel ont un effet bifidogène prouvé et sont clairement associés chez le nourrisson allaité à une protection contre les diarrhées. L'effet bifidogène d'un prébiotique est actuellement caractérisé par une augmentation du niveau de population de bifidobactéries au sein de la flore colique ou fécale. La démonstration de cette croissance doit faire l'objet d'études cliniques basées sur une méthodologie et des méthodes de dénombrement correctes. Cependant, la démonstration d'un effet bifidogène est insuffisante pour revendiquer un effet sur la santé.

L'apport d'inuline et de FOS chez l'adulte en raison de 10g/jour stimule la prolifération des bactéries lactiques dans l'intestin. Dès l'arrêt de l'administration, la flore retourne à son état préalable. Les bactéries lactiques fermentent les fibres prébiotiques qui ont résisté à l'hydrolyse des enzymes de la digestion et les réduisent à des acides gras à chaîne courte. Il se forme alors de l'acétate, du butyrate, du lactate et du propionate. Le gradient osmotique dans le côlon augmente ainsi que la teneur en eau du contenu colique, ce qui entraîne une augmentation du poids des

selles et un ramollissement de leur consistance. Les effets des prébiotiques sur le transit intestinal sont recherchés chez les adultes souffrant de constipation mais chez les nourrissons, une consommation excessive de prébiotiques peut créer des symptômes pathologiques (diarrhées, flatulence, coliques...). De plus, le pH des selles est réduit induisant une meilleure solubilité des minéraux et des oligoéléments comme le calcium et le magnésium. Une étude clinique a démontré que l'absorption du calcium en était améliorée. Des essais sur des animaux ont montré que les prébiotiques étaient capables d'abaisser le taux de lipides mais la réduction du cholestérol chez l'homme reste une hypothèse. Dans le domaine du diabète, l'influence des prébiotiques sur le métabolisme du glucose et la résistance à l'insuline sont des sujets controversés. De même, il n'y a pas de preuve scientifique que les oligo-saccharides ont un effet anti-carcinogène même si une alimentation riche en fibres réduit le risque de carcinome du colon d'après des études épidémiologiques. Les prébiotiques pourraient être utiles dans la prophylaxie des allergies et des infections intestinales mais ces indications restent à être confirmées [125]. Ils auraient aussi une action au niveau des cellules du système immunitaire.

Dans le domaine des laits infantiles, les prébiotiques ont prouvé leurs effets bénéfiques sur la flore intestinale des enfants. Dans une étude de 2005 réalisée sur 53 enfants, la supplémentation du lait de synthèse en GOS/FOS (à une concentration de 0,8g/100ml) pendant 6 semaines a entraîné une augmentation plus importante des bifidobactéries dans les selles par rapport aux enfants n'ayant pas reçu de prébiotiques dans leur lait. On se rapproche en termes d'effet au niveau de la flore des enfants nourris au sein [126]. Une autre étude s'est penché sur les effets des prébiotiques sur le système immunitaire. 206 enfants ayant des personnes de leur famille atteintes d'allergie ont participé à l'étude durant 6 mois. Après une période d'allaitement, les enfants ont reçu un lait de synthèse enrichi en prébiotiques (un mélange GOS/FOS à la concentration de 0,8 g/100mL) ou en placebo (un sucre à 0,8g/100mL). La dermatite atopique s'est déclarée chez 10 enfants du groupe prébiotiques et chez 24 enfants du groupe placebo. Le mélange de prébiotiques a montré ainsi une diminution de l'incidence de la dermatite atopique, une réduction du taux d'IgE et une augmentation de celui des IgG4 dans le sang. Les diarrhées aiguës ainsi que les infections respiratoires furent moins nombreuses. Les prébiotiques ont, d'après cette étude, un effet significatif sur le système immunitaire des enfants mais le mécanisme reste inconnu [127].

Un symbiotique est une association d'un ou de plusieurs probiotiques et d'un ou plusieurs prébiotiques. Cette association a pour objectif d'aider à améliorer la survie du probiotique et d'accroître ses propriétés biologiques. Ces deux ingrédients agissent donc en synergie et possèdent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte qui les ingère. De plus en plus de couples probiotique-prébiotique sont actuellement expérimentés. C'est par exemple le cas pour l'association bifidobactéries/fructooligosaccharides, lactobacilles/lactilol, ou encore bifidobactéries/galactooligosaccharides. Une récente étude randomisée et en double aveugle a constaté que les symbiotiques pouvaient diminuer l'incidence des infections hivernales chez les enfants. 135 enfants d'une moyenne d'âge de 4 ans ont reçu quotidiennement soit un symbiotique (3 souches de probiotiques : *L. helveticus*, *B. infantis* et *B. bifidum* avec un fructooligosaccharide pour prébiotique), soit un placebo pendant trois mois. Ils ont été suivis par leurs parents et tous les petits signes d'infection furent rapportés dans un carnet. 25,8% des enfants supplémentés en symbiotiques ont raté une ou plusieurs journées d'école. Dans le groupe placebo 42,5% des enfants n'ont pas pu aller à l'école en raison d'une maladie hivernale. Dans cette étude, les enfants sous symbiotiques avaient donc un risque relatif 25% plus faible d'attraper une infection hivernale par rapport au placebo [128].

E. Les probiotiques à l'officine

1. Outil pour le pharmacien

Tableau 5 : Liste non exhaustive des compléments alimentaires à base de probiotiques disponibles sur le marché officinal français avec leur composition, posologie et principales indications. (Les laits infantiles ne sont pas traités dans le tableau.)

Nom commercial et laboratoire fabricant	Souches de probiotiques	Posologies	Indications	Remarques / Précautions d'emploi
Actyfilus® 30 gélules ACL : 4789496 Laboratoire Codifra	3 milliards de Lactobacillus lactis, 2,5 milliards de L. paracasei, 1,5 milliards de L. casei, 1,5 milliards de L. acidophilus et 1,5 milliards de B. lactis + 400mg inuline	1 à 3 gélules/jour selon les indications -posologie habituelle : 1 gélule/j -diarrhées infectieuses ou dues à l'ATB : 1 gélule 3 fois/j	- avant de partir en voyage dans un pays à risque de turista - pour améliorer le confort digestif - pour aider à renforcer les défenses naturelles - pour améliorer la flore des seniors et sportifs - pour lutter contre les diarrhées liées à une prise d'ATB	A prendre 30 min avant les repas. Cure renouvelable. Utilisation possible chez la femme enceinte et allaitante.
Arkolevure sachets® 14 sachets ACL : 9579964 Laboratoire Arkopharma	120 mg Saccharomyces boulardii + 60mg d'inuline/sachet	Enfant dès 4 ans : 1 sachet matin et soir Adulte : 1 à 2 sachets matin et soir	- stimuler les défenses naturelles - équilibrer la flore intestinale	Diluer le contenu du sachet dans un verre d'eau, un yaourt ou une compote, au moment des repas. Goût bubble gum.
Arkolevure gélules® 10 gélules ACL : 9839721 28 gélules ACL : 4845591 Laboratoire Arkopharma	250 mg Saccharomyces boulardii + 90 mg d'inuline/gélule	Enfant dès 4 ans : 1 gélule/j à diluer Adulte : 1 à 4 gélules/j avec un grand verre d'eau	- stimuler les défenses naturelles - équilibrer la flore intestinale	Pour les enfants il faut diluer le contenu de la gélule dans un verre d'eau, un yaourt ou une compote. A prendre au moment des repas.
Arko Probiotics Défenses adultes® 7 doses ACL : 9672965 Laboratoire Arkopharma	10 milliards de ferments lactiques vivants garantis/dose (36 milliards à la fabrication) : B. lactis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei + Zn + Se	1 dose/j pendant 7 jours le matin au petit-déjeuner	- équilibre de la flore intestinale - stimuler les défenses naturelles (changement de saison, période hivernale...)	Les probiotiques se trouvent à l'intérieur du bouchon. Pour les mélanger avec le liquide, visser le bouchon à fond dans le sens des aiguilles d'une montre puis agiter, dévisser et boire. Arôme fraise
Arko Probiotics Défenses junior® 5 doses ACL : 9672959 Laboratoire Arkopharma	5 milliards de ferments lactiques vivants garantis/dose (18 milliards à la fabrication) : B. lactis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei + Zn + Se	1 dose/j pendant 5 jours le matin au petit-déjeuner	- équilibre de la flore intestinale - stimuler les défenses naturelles (changement de saison, période hivernale...)	Les probiotiques se trouvent à l'intérieur du bouchon. Pour les mélanger avec le liquide, visser le bouchon à fond dans le sens des aiguilles d'une

				montre puis agiter, dévisser et boire. Arôme fraise
Arko Probiotics Défenses+ adultes® 7 sachets ACL : 9672942 Laboratoire Arkopharma	50 milliards de ferments lactiques vivants garantis/sachet (100 milliards à la fabrication) : L. rhamnosus, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei + Se	1 sachet/jour pendant 7 jours	- équilibre de la flore intestinale - stimuler les défenses naturelles (changement de saison, période hivernale...)	A diluer dans un verre d'eau ou un yaourt. Arôme yaourt
Arko Royal probiotiques adultes® 7 doses ACL : 9562892 Laboratoire Arkopharma	10 milliards de probiotiques garantis/dose (36 milliards à la fabrication) : B. lactis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei + 700mg gelée royale + Zn + Se	1 dose /j pendant 7 jours le matin au petit-déjeuner A renouveler tous les mois si besoin	- équilibre flore intestinale - défenses naturelles - vitalité	Visser le bouchon à fond jusqu'à l'ouverture de la valve pour libérer son contenu dans la dose, mélanger énergiquement jusqu'à dissolution complète de la poudre, dévisser le bouchon et boire.
Arko Royal probiotiques junior® 5 doses ACL : 9562900 Laboratoire Arkopharma	5 milliards de probiotiques garantis/dose (18 milliards à la fabrication) : B. lactis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei + 500mg de gelée royale + Zn + Se	1 dose /j pendant 5 jours le matin au petit-déjeuner A renouveler tous les mois si besoin	- équilibre flore intestinale - défenses naturelles - vitalité	Visser le bouchon à fond jusqu'à l'ouverture de la valve pour libérer son contenu dans la dose, mélanger énergiquement jusqu'à dissolution complète de la poudre, dévisser le bouchon et boire.
Azinc probiotiques adultes comprimés® 30 comprimés ACL : 9527565 Laboratoire Arkopharma	10 ⁷ ufc probiotiques à la fabrication : L. acidophilus, L. rhamnosus, B. longum + 12 vitamines + 7 minéraux + oligo-éléments + propolis	1 comprimé/j à avaler le matin de préférence	- défenses naturelles	A partir de 15 ans. Idéal en relais d'Azinc probiotiques en dosettes.
Azinc probiotiques adultes+ gélules® 45 gélules ACL : 9738693 Laboratoire Arkopharma	L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, B. lactis + vitamines + minéraux + oligo-éléments + ginkgo + zinc + lutéine + CO EQ10	3 gélules/j à avaler de préférence le matin	- défenses naturelles - action sur les fonctions cognitives et sur la vue (idéal pour les seniors et personnes travaillant sur ordinateur)	Dès 15 ans mais conseillé pour les 50 ans et +. Consulter son médecin si prise simultanée d'anticoagulant.

<p>Azinc Probiotiques Défenses naturelles adultes doses® 7 doses ACL : 9672528 Laboratoire Arkopharma</p>	<p>10 milliards de ferments lactiques vivants garantis/dose (24 milliards à la fabrication) : L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, B. lactis + 11 vitamines</p>	<p>Adultes et seniors : 1 dose/j le matin au petit-déjeuner pendant 7 jours</p> <p>A renouveler tous les mois si besoin.</p>	<p>- défenses naturelles - équilibre flore intestinale - forme et vitalité (en cas de fatigue, surmenage, à l'approche de l'hiver, examens, stress)</p>	<p>Visser le bouchon à fond jusqu'à l'ouverture de la valve pour libérer son contenu dans la dose. Mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre. Dévisser le bouchon et boire le contenu de la dose.</p>
<p>Azinc Probiotiques Défenses naturelles junior doses® 5 doses ACL : 9672534 Laboratoire Arkopharma</p>	<p>5 milliards de ferments vivants garantis/dose : B. lactis, L. acidophilus, L. plantarum, L. paracasei + 11 vitamines</p>	<p>1 dose/j le matin au petit-déjeuner pendant 5 jours</p> <p>A renouveler tous les mois si besoin.</p>	<p>- défenses naturelles - forme et vitalité</p>	<p>Dès 3 ans. Visser le bouchon à fond jusqu'à l'ouverture de la valve pour libérer son contenu dans la dose. Mélanger jusqu'à dissolution complète de la poudre. Dévisser le bouchon et boire le contenu de la dose. Goût caramel.</p>
<p>Bardo' Biotics 7® 60 g ACL : 4429409 Laboratoire De Bardo</p>	<p>7 souches de ferments actifs lyophilisés : B. infantis, B. lactis, B. longum, L. acidophilus, L. casei, L. salivarius, Lactococcus lactis (au moins 1 milliard probiotiques/g) + FOS</p>	<p>1 à 2 g de poudre soit ½ cuillère à café rase à dissoudre 1 à 2 fois/j En cure de 1 à 6 mois</p>	<p>- faciliter les processus de digestion, la qualité du transit, la régulation et la protection des fonctions de la muqueuse intestinale ainsi que l'accroissement de ses défenses locales et immunitaires pour résister aux germes pathogènes - favoriser l'assimilation des nutriments et stimuler la fabrication des vitamines K et B12 - parachever les fonctions de l'intestin chez le nourrisson</p>	<p>De 0 à 2 ans. A dissoudre dans le biberon ou dans un demi-verre d'eau tiède, attendre 3 à 5 min l'activation biologique des probiotiques et boire. A conserver au réfrigérateur. Convient aux intolérants au gluten et aux diabétiques.</p>
<p>Bardo' Biotics 9® 100 g ACL : 4429415</p>	<p>9 souches de ferments actifs lyophilisés : B. infantis, B. lactis, B.</p>	<p>Adulte : 1 cuillère à café rase dans un demi-verre</p>	<p>- faciliter les processus de digestion, la qualité du transit,</p>	<p>A dissoudre dans un demi-verre d'eau tiède, attendre 3 à 5 min</p>

Laboratoire De Bardo	longum, L. acidophilus, L. casei, L. salivarius, L. plantarum, Enterococcus faecium, Lactococcus lactis (au moins 1 milliard probiotiques/g) + FOS	d'eau tiède 1 à 2 fois/j si nécessaire En cure de 1 à 6 mois Prévoir une cure d'entretien de 1 mois à l'automne et au printemps ou de 10 jours chaque mois.	la régulation et la protection des fonctions de la muqueuse intestinale ainsi que l'accroissement de ses défenses locales et immunitaires pour résister aux germes pathogènes - favoriser l'assimilation des nutriments et stimuler la fabrication des vitamines K et B12	l'activation biologique des probiotiques et boire. A boire 30 min avant un repas ou au coucher. A conserver au réfrigérateur. Convient aux intolérants au gluten et aux diabétiques.
Bardo' Zym amandes blanches® 400g ACL : 4313836 Laboratoire De Bardo	73,5% d'amandes, maïs, riz, 0,1% de probiotiques (B. infantis, B. bifidum, L.casei) 2 milliards de bactéries pour 100g de poudre	Bébé, enfant : 90ml d'eau + 3 cuillères mesure poudre + 2 micropressions d'huile d'onagre + 2 micropressions d'huile de foie de morue Adulte : 1 à 2 cuillères à soupe d'instantané dans 200 ml d'eau tiède ou froide, 1 à 2 fois/j	- restaurer la flore intestinale (résistance aux agents pathogènes et développement des défenses immunitaires) - pour enfants et adultes souffrant de troubles du métabolisme, des intestins et de la digestion	Boisson alcalinisante.
Bénéflore® 10 sachets ACL : 7706571	40 milliards de probiotiques à la fabrication : L. acidophilus, B. species, S. thermophilus, L. casei, L. bulgaricus, B. longum + FOS de chicorée	A prendre pur ou mélangé à une boisson froide ou un yaourt. Prendre ½ sachet chaque matin les premiers jours et passer ensuite à 1 sachet/j.	Régénérer et rééquilibrer la flore intestinale (avant ou après un voyage à l'étranger, changement de nourriture, après un traitement ATB)	Convient aux intolérants au lactose, au gluten et aux diabétiques. Des ballonnements peuvent survenir les premiers jours de traitement.
Biogaia comprimé à croquer® 10 comprimés ACL : 9592901 30 comprimés ACL : 9592999 Laboratoire	100 millions de ferments actifs/cp : Lactobacillus reuteri	1 comprimé à croquer ou à avaler ou à laisser fondre dans la bouche/j	- diarrhées chez l'enfant en âge de croquer et chez l'adulte - diarrhées post ATB	Arôme citron.

Biogaia AB				
Biogaia gouttes pédiatriques® 5ml ACL : 9592982 Laboratoire Biogaia AB	100 millions de ferments actifs/ 5 gouttes : L. reuteri	5 gouttes/j en 1 prise dans une cuillère directement dans la bouche ou dans une boisson	- coliques et diarrhées chez l'enfant, le nourrisson et le prématuré - régurgitations	Ne pas mettre les gouttes dans une alimentation ou une boisson chaude. A conserver entre 2 et 8°C, 4 semaines après ouverture. Compatible avec l'allaitement.
Bion 3 junior® 30 comprimés ACL : 4629404 60 comprimés* ACL : 4830661 Laboratoire Merck	10 ⁷ ufc/cp : B. bifidum, B. longum, L. gasseri + 12 vitamines + 3 minéraux	1 comprimé à croquer/j de préférence le matin après le petit-déjeuner Cure de 30 à 60 jours renouvelable si nécessaire	- forme - défenses naturelles Idéal dans les périodes de fatigue.	Goût framboise. A partir de 4 ans et jusqu'à 12 ans.
Bion 3 adultes® 30 comprimés ACL : 7761819 60 comprimés ACL : 4336263 Laboratoire Merck	10 ⁷ ufc/cp : L. gasseri, B. bifidum, B. longum + 12 vitamines + 3 minéraux	1 comprimé à avaler/jour Cure de 30 à 60 jours, renouvelable plusieurs fois/an	- forme - défenses naturelles Idéal dans les situations de fatigue, de stress, de surmenage, en cas d'exposition au froid, à la pollution, la climatisation et le confinement.	Dès 12 ans. Déconseillé si hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercalcémie et insuffisance rénale sévère. Eviter la prise concomitante de vitamine A et D.
Bion 3 senior® 30 comprimés ACL : 7775075 60 comprimés ACL : 4352486 Laboratoire Merck	10 ⁷ ufc/cp : L. gasseri, B. bifidum, B. longum + 12 vitamines + 3 minéraux	1 comprimé à avaler/jour Cure de 30 à 60 jours, renouvelable plusieurs fois/an	- forme - défenses naturelles Idéal en cas de fatigue, baisse de vitalité, période de fragilité, exposition au froid, à la pollution, la climatisation et le confinement.	Dès 12 ans mais conseillé à partir de 50 ans. Déconseillé si hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypercalcémie et insuffisance rénale sévère. Eviter la prise concomitante de vitamine A et D.
Bion Restore® 20 comprimés ACL : 4846857 Laboratoire Merck	2,5 10 ⁷ ufc/cp : L. gasseri, B. bifidum, B. longum + 250mg vitamine C + 10mg zinc + 12mg histidine	1 comprimé à avaler/j le matin au petit-déjeuner pendant 14 à 20 jours	Récupération : recharger l'organisme en énergie et renforcer les défenses naturelles après une pathologie hivernale	Ne pas couper le comprimé. Réservé à l'adulte (dès 15 ans). Ne remplace pas la prescription médicale pour l'épisode infectieux.

Bion flore intime® 28 gélules ACL : 4500389 Laboratoire Merck	1 milliard ufc/gélule : L. rhamnosus GR1, L. reuteri RC14	1 gélule par voie orale/j au cours d'un repas pendant 28 jours (dans certains cas : 2 gélules/j en 1 prise)	Maintien ou restauration de la flore vaginale	Réservé à l'adulte. Cure à renouveler 2 à 3 fois dans l'année.
Bion transit® 20 gélules ACL : 4629410 20 sachets ACL : 4375748 Laboratoire Merck	10 milliards de probiotiques/gélule ou sachet : L. plantarum 299V	-1 à 2 gélules/j à avaler avant le petit- déjeuner pendant 20 jours -1 à 2 sachets/j au moment des repas	Inconfort intestinal : gêne, pesanteur, ballonnements	Sachets dès 3 ans Gélules dès 6 ans Verser le sachet dans un verre d'eau ou le mélanger dans un yaourt. Contient des dérivés de soja.
Bioprotus 4000® 40 gélules ACL : 7514570 Laboratoire Carrare	4 milliards de probiotiques/gélule : L. casei, L. rhamnosus, L. acidophilus, L. lactis ssp lactis, B. longum, B. bifidum, S. thermophilus + FOS + fibres de pomme	2 à 6 gélules/j selon les besoins En entretien : 1 gélule/j avant un repas pendant 1 mois	- réguler le transit rapide - renforcer la flore intestinale lors de traitement ATB	
Bioprotus 7000® 10 sachets ACL : 7564591 Laboratoire Carrare	7 milliards de probiotiques/sachet : L. casei, L. rhamnosus, L. acidophilus, L. lactis ssp lactis, B. longum, B. bifidum, S. thermophilus + FOS	1 sachet/j pendant 10 jours par mois avant le petit- déjeuner ou le repas du midi	- rééquilibrer et renforcer la flore intestinale - renforcer la résistance générale de l'organisme - réguler le transit lent	A diluer dans un verre d'eau tiède. Déconseillé en dessous de 8 ans.
Bioprotus Senior® 30 gélules ACL : 4343607 Laboratoire Carrare	4 milliards de probiotiques/gélule : L. rhamnosus, B. longum, L. acidophilus, B. lactis + gomme accacia	1 gélule/j avant un repas pendant 1 mois A renouveler si nécessaire tous les 2 mois	- réguler le transit - renforcer la résistance générale - rééquilibrer la flore intestinale - ventre plat	Conseillé à partir de 50 ans.
Bioprotus Voyage® 30 gélules ACL : 6008534 Laboratoire Carrare	4 milliards de probiotiques/gélule : S. boulardii, L. acidophilus, B. lactis + 80 mg d'inuline	1 gélule/j pendant la semaine précédant le départ puis 1 gélule le matin pendant le voyage ou, en cas de crise, 2 à 6 gélules/j et finir par 1 gélule/j pendant 1	- renforcer la flore intestinale - prévenir des désagréments intestinaux dus aux déplacements dans les pays chauds et aux changements alimentaires	

		semaine au retour		
Energie Probitoques® 30 gélules ACL : 9529570 Laboratoire Forté Pharma	3 milliards de probiotiques (4 souches) + un prébiotique (inuline) + 11 vitamines	1 gélule/j 20 min avant le petit-déjeuner Cure d'un mois renouvelable	- renforcer la flore intestinale - stimuler les défenses naturelles	Déconseillé aux femmes enceintes, allaitantes et aux enfants de moins de 8 ans sans avis médical.
Ergyphilus Confort ventre plat® 60 gélules ACL : 9647157 Laboratoire Nutergia	6 milliards de germes/gélule : L. plantarum, L. rhamnosus GG, B. bifidum, B. longum, L. acidophilus + FOS	2 à 4 gélules/j de préférence le matin à jeun ou en dehors des repas	- améliorer l'inconfort intestinal (ballonnements, gaz, douleurs) - réguler le transit - faciliter la digestion du lactose - améliorer la digestibilité et assimilation des nutriments et des minéraux	Conserver le produit à 4°C.
Ergyphilus Confort digestif enfants® 14 sachets ACL : 9647192 Laboratoire Nutergia	3 milliards de germes/sachet : L. rhamnosus GG, L. fermentum, B. infantis + FOS	1 sachet/j à diluer dans le premier biberon tiède ou pour les enfants plus grands, dans un demi-verre d'eau de préférence le matin à jeun ou en dehors des repas	- favoriser le développement d'une microflore intestinale bénéfique (si terrain allergique) - en cas de troubles digestifs (régurgitations, coliques, gaz, constipation, diarrhées) - pour les enfants non allaités - en cas d'antibiothérapie	Conserver le produit à 4°C.
Ergyphilus Plus défenses naturelles® 30 gélules ACL : 9647186 60 gélules ACL : 9647163 Laboratoire Nutergia	6 milliards de germes/gélule : L. rhamnosus GG, L. paracasei, L. acidophilus, B. bifidum + FOS	2 à 4 gélules/j à prendre avant un repas de préférence le matin à jeun	- renforcer les terrains allergiques - stimuler les défenses naturelles - en complément de la prise d'ATB	Conserver le produit à 4°C.
Femibion Maman active® 30 comprimés ACL : 9630754 Laboratoire Merck	10 millions de probiotiques : L. gasseri PA16/8, B. bifidum MF20/5, B. longum SP07/3 + coenzyme Q10 + vitamines + minéraux + zinc	1 comprimé/j le matin de préférence	- en post-partum : renforcer les défenses naturelles et aider à retrouver énergie et vitalité	Peut être utilisé dès l'accouchement. Compatible avec l'allaitement.

<p>Florgynal Tampon by Saforelle® 8 « super » ACL : 4522735 12 « normal » ACL : 4533549 14 « mini » ACL : 9674533 Laboratoire Iprad Santé</p>	<p>3 souches : L. rhamnosus, L. gasseri, L. fermentum</p>	<p>S'utilise comme un tampon périodique pendant la période des règles sur une durée allant de 3 à 6 cycles suivant les cas. Utiliser au minimum 3 tampons/j pendant 3 jours de règle.</p>	<p>Contribuer à rééquilibrer la flore vaginale en recréant son état physiologique -pour les femmes avec démangeaisons vaginales, brûlures, odeur désagréable -pour les femmes sujettes aux infections urogénitales à répétition en complément d'un traitement anti-infectieux</p>	<p>Possibilité d'alterner avec d'autres protections périodiques.</p>
<p>Forté Pharma Femme + ventre plat® 28 gélules ACL : 4863614 Laboratoire Forté Pharma</p>	<p>5 milliards de probiotiques à la fabrication : B. lactis BB12, L. casei, L. acidophilus + L carnitine + coriandre</p>	<p>1 gélule verte le matin et 1 gélule blanche le soir, 20 min avant les repas</p>	<p>- réduire les rondeurs abdominales - diminuer les sensations de ballonnements - renforcer la flore intestinale - améliorer le bien être gastro-intestinal et les défenses naturelles</p>	
<p>Glisodine Défenses® 60 gélules ACL : 9556526 Laboratoire Isocell</p>	<p>L. rhamnosus GG, B. lactis BB12 + extrait de melon riche en superoxyde dismutase (SOD)</p>	<p>2 gélules/j au coucher pendant 2 à 3 mois</p>	<p>-renforcer les défenses naturelles de l'organisme en stimulant la production des défenses antioxydantes grâce à la SOD et en équilibrant la flore intestinale grâce aux probiotiques</p>	<p>Ne pas utiliser en cas d'intolérance au gluten.</p>
<p>Granio+ Réducys® 30 gélules ACL : 4792558 Laboratoire Ea pharma</p>	<p>3 milliards ufc de L. rhamnosus + cranberry + bruyère + Se + Cu</p>	<p>2 gélules/j pendant 15 jours en programme de 2 semaines minimum A renouveler plusieurs fois/an si besoin</p>	<p>-favoriser le confort urinaire et contribuer à limiter la fixation des bactéries au niveau des voies urinaires</p>	<p>Microencapsulation qui protège les probiotiques des sucs gastriques et sels biliaires.</p>
<p>Granio+ Renforstim® 40 capsules et 20</p>	<p>10 milliards ufc à la fabrication de L. acidophilus + inuline</p>	<p>2 capsules vertes et 1 gélule blanche</p>	<p>- chez les personnes fragilisées et</p>	

<p>gélules ACL : 4785050 Laboratoire Ea pharma</p>	<p>+ huile de foie de requin + Se + vitamine E</p>	<p>le matin avec un grand verre d'eau A l'approche de l'hiver : 20j/mois pendant 3 mois Pendant un épisode infectieux : 20 jours Chez les convalescents : 6 semaines consécutives</p>	<p>convalescentes - à l'approche de l'hiver Pour renforcer les défenses naturelles de l'organisme</p>	
<p>Gum Périobalance® 30 comprimés à sucrer ACL : 4626245 Laboratoire Sunstar France</p>	<p>200 millions de L. reuteri prodentis actif</p>	<p>Enfants et adultes : 1 comprimé à sucrer/ j Renouveler la cure en fonction des besoins.</p>	<p>Rééquilibrer la flore bactérienne parodontale en favorisant la diminution de la plaque dentaire, de l'inflammation gingivale et des bactéries cariogènes. Préconisé pour les personnes avec problèmes gingivaux ou parodontaux, personnes à risque de problèmes buccodentaires (femmes enceintes, diabétiques, fumeurs, susceptibilité génétique, immunité déficiente, traitements avec impact sur l'état gingival, traitements orthodontiques, caries récurrentes et pour les périodes de stress).</p>	<p>Laisser fondre le comprimé lentement pendant au moins 10 minutes pour une meilleure diffusion dans la bouche et une adhésion optimale aux muqueuses buccales.</p>
<p>Gynophilus® 14 gélules vaginales ACL : 7785027 Laboratoire Lyocentre</p>	<p>Culture lyophilisée 341mg titrant au minimum 10⁹ germes/g : L. casei rhamnosus Döderleini</p>	<p>1 gélule matin et soir en administration intra-vaginale pendant 7 jours en phase d'attaque En entretien : une gélule le</p>	<p>Rééquilibrer la flore vaginale S'utilise en relais d'un traitement local antibiotique ou antimycosique ou en même temps qu'un traitement oral</p>	<p>Utiliser un protège slip pendant le traitement. Humidifier la capsule dans un peu d'eau pour en faciliter l'introduction. Rapports sexuels</p>

		soir pendant 14 jours	ATB.	possibles. Utilisation de préservatif, spermicide ou diaphragme en latex déconseillée.
Immunostim® 10 sachets : ACL : 4533532 30 sachets ACL : 4647342 30 gélules ACL : 9662754 Laboratoire Urgo	5 milliards de probiotiques : L. acidophilus R52, B. infantis R33, B. bifidum R71 + FOS	-1 sachet/ j à verser dans une boisson avant le petit-déjeuner pendant 10 jours de suite par mois sur plusieurs mois consécutifs -1 gélule/j pendant 10 jours de suite	- équilibrer la microflore essentielle aux défenses de l'organisme - renforcer la barrière de protection contre les microbes.	Forme sachet dès 3 ans. Forme gélule dès 6 ans. Convient aux enfants, adultes et seniors.
Innéov Santé Capillaire DS® 30 gélules ACL : 9738954 Laboratoire Innéov	10 ⁹ ufc de probiotiques/gélule : L. paracasei ST11 + vitamine B8	En cure d'attaque : 1 gélule/j pendant 1 mois en complément des traitements médicamenteux de la dermite séborrhéique En cure d'entretien : 1 gélule/j par cure de 2 mois au cours d'un repas, à renouveler aussi souvent que nécessaire.	Pour enrayer les états pelliculaires en renforçant la fonction barrière du cuir chevelu. Pour les états pelliculaires sévères à modérés (prurit, érythème du cuir chevelu, pellicules adhérentes ou non adhérentes).	Non recommandé pour les femmes enceintes ou allaitantes.
La Mandorle lait amande Ω® Boisson instantanée en poudre 400 ou 800g	2 milliards de bactéries pour 3 doses : B. lactis + pulpe d'amandes dégraissées + calcium marin + oméga 3	Enfant : 2 doses pour 100ml d'eau chaude ou froide Adulte : 2 à 3 doses pour un bol de liquide chaud ou froid	Pour les problèmes d'allergies alimentaires, de minéralisation et de digestion à tout âge.	Commencer par diluer la poudre dans très peu d'eau puis délayer progressivement avec le reste de liquide. De préférence ne pas chauffer. Demander l'avis d'un médecin pour l'emploi chez le nourrisson.
Lactéol 340mg® 10 sachets ACL : 3307360 10 gélules ACL : 3484783 30 gélules ACL : 3807022	10 milliards de germes inactivés : L. fermentum, L. delbrueckii + 160mg de milieu de culture fermenté	-1 à 2 sachets/j (3 sachets/j le premier jour) à verser dans un demi-verre d'eau ou dans un biberon	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des	Forme sachet pour les nourrissons, enfants et adultes. Arôme banane orange. Forme gélule à partir de 6 ans.

Laboratoire Axcan Pharma		d'eau, agiter, dispenser et avalier -1 à 2 gélules/j (3 gélules le premier jour)	mesures diététiques.	
Lactibiane Référence® 10 sachets de 2,5g ACL : 4226764 30 sachets de 2,5g ACL : 4553210 30 sachets de 5g ACL : 4552541 10 gélules ACL : 6050447 30 gélules ACL : 6050482 Laboratoire Pileje	10 milliards de probiotiques/ sachet de 2,5 g 20 milliards de probiotiques/sachet de 5g : L. acidophilus LA102, B. longum LA101, Lactococcus lactis LA103, Streptococcus thermophilus LA104	-1 sachet/j à diluer dans un verre d'eau, à prendre avant un repas pendant un mois -1 gélule/j pendant un mois puis 1 gélule tous les 2 jours pendant un mois avant un repas	- en prévention hivernale - en cas de troubles digestifs	Sachet de 2,5g dès 4 ans.
Lactibiane Candisis® 5M 40 gélules ACL : 4228964 10M 14 gélules ACL : 4228958 Laboratoire Pileje	5 milliards ou 10 milliards de Lactobacillus acidophilus candisis LA 401	Lactibiane Candisis 5M : 1 gélule/j pendant 40 jours Lactibiane Candisis 10M : 2 gélules/j pendant 7 jours avant un repas	- inhiber l'adhésion des Candida - renforcer la flore intestinale et vaginale	
Lactibiane Défenses® 10 gélules ACL : 9753712 Laboratoire Pileje	1 milliard de probiotiques/gélule : B. lactis LA501, L. acidophilus LA102, B. longum LA101 + andrographis + vitamine C + Zn	1 gélule/j pendant 10 jours par mois, avant un repas A renouveler sur plusieurs mois.	- fragilité pendant l'automne et l'hiver (personne âgée, enfant) - préparation de l'organisme aux agressions hivernales	CI chez la femme enceinte et allaitante.
Lactibiane Enfant® 30 sachets de 1g ACL : 4550387 Laboratoire Pileje	4 milliards de probiotiques/sachet : L. rhamnosus GG, B. longum, L.acidophilus, S.thermophilus, Lactococcus lactis	1 sachet/j à diluer dans le biberon ou un verre d'eau, à prendre avant un repas	- en période hivernale - lors de troubles digestifs	De la naissance à 4 ans.
Lactibiane Protect® 14 gélules ACL : 4638768 Laboratoire Pileje	6 milliards de probiotiques/ gélule : L. rhamnosus GG	2 gélules/j avant un repas pendant 7 jours	Prévention des troubles digestifs associés à certains traitements.	
Lactibiane Tolérance® 30 sachets de 1g ACL : 7920962 30 sachets de 2,5g	4 milliards de probiotiques/g : B. lactis LA303, L. acidophilus LA201, L. plantarum LA301, L. salivarius LA302,	- 1 sachet/j à diluer dans un verre d'eau avant un repas pendant un mois	Pour les troubles digestifs en rapport avec une intolérance alimentaire et en cas d'allergies.	Sachet de 1g pour enfants. Sachet de 2,5g pour adultes. Sachet de 5g pour adultes avec

ACL : 7920956 30 sachets de 5g ACL : 4334287 30 gélules ACL : 6050499 Laboratoire Pileje	B. lactis 304 10 10 ⁹ probiotique/sachet de 2,5g ou gélule 20 10 ⁹ probiotique/sachet de 5g	- 1 gélule/j pendant 1 à 3 mois		troubles intenses.
Lactibiane Voyage® 14 gélules ACL : 6050306 Laboratoire Pileje	20 milliards probiotiques/gélule : L. acidophilus LA201, L. plantarum LA301, L. casei LA205	1 gélule tous les jours le matin à jeun ou ½ h avant le repas Démarrer la veille du départ puis pendant toute la durée du séjour.	En prévention des désordres digestifs pouvant survenir lors de voyage dans des pays à risques.	
Lactibiane IKI® 30 sachets ACL : 9692778 Laboratoire Pileje	40 milliards/sachet : B. lactis LA304, L. acidophilus LA201, L. salivarius LA302	1 à 2 sachets/j à diluer dans un verre d'eau pendant 30 jours	Renforcer l'équilibre de la microflore et améliorer le confort intestinal chez les personnes sujettes à des troubles conséquents.	Il est conseillé aux personnes ayant des troubles digestifs importants de consulter un spécialiste avant de prendre ce complément.
Léro Base® 42 capsules ACL : 7032144 Laboratoire Léro	L. acidophilus, B. lactis + AG polyinsaturés (EPA/DHA) + Mg + vitamine C + vitamine PP + vitamine E + Zn + Fer + vitamine B5 et B6	2 capsules/j au cours d'un repas Cure de 3 à 6 semaines	Etats passagers de fatigue physique et de surcroît d'activité, fatigue après une cure ATB.	
Léro Gynélys® 20 capsules ACL : 4822644 Laboratoire Léro	1 milliard d'ufc de L. fermentum, 1 milliard d'ufc de L. rhamnosus + 120 mg de cranberry	1 capsule/j pendant 3 semaines renouvelable	Confort urinaire et équilibre de la flore intime	Matrice gastrorésistante des capsules qui garantit la survie des probiotiques dans le pH acide de l'estomac. Déconseillé aux personnes allergiques à la lécithine de soja.
Léro Prémunil® 30 capsules ACL : 7731824 90 capsules ACL : 9525336 Laboratoire Léro	1 milliard de Lactobacillus casei + vitamine E + Zn + Fer + vitamine B6 + Mn + Cu + Se	1 capsule/j au milieu d'un repas Cure de 3 mois renouvelable	Renforcer les défenses naturelles de l'organisme	
Léro Prémunil Juniors® 30 capsules à	1,2 milliard de Lactobacillus casei + vitamine E +	Enfant de 6 à 12 ans : 1 capsule à	Renforcer les défenses naturelles de	Goût chocolat

mâcher ACL : 4782057 Laboratoire Léro	vitamine B6 + Fer + Mn + Cu + Se	mâcher/j Cure de 3 mois renouvelable	l'organisme	
Maxi-flore® 30 comprimés ACL : 7919410 Laboratoire Synergia	10 ¹⁰ germes vivants/comprimé : L. rhamnosus, L. acidophilus, B. longum, B. breve + FOS + inuline	1 comprimé/j en cure d'entretien, 2 à 3 comprimés/j si problème particulier	- régénérer la flore intestinale - stimuler l'immunité de la flore - rééquilibrer le transit - aider à la bonne assimilation des nutriments - après un traitement ATB - en prévention de la turista	Technique d'enrobage spécifique qui protège de l'acidité gastrique. A conserver au frais.
Normafilus® 28 gélules ACL : 9655033 Laboratoire Codifra	5 milliards probiotiques/gélule : L. acidophilus ATCC SD5221 et L. acidophilus CBS 116411	1 à 2 gélules/j pendant 8 semaines renouvelable, 30 min avant un repas	Améliorer le confort intestinal pour les intestins sensibles : inconfort digestif, ballonnements, flatulences, diarrhées/ constipation.	
Nutrisanté VitC + Probiotiques® 24 comprimés à croquer ACL : 4504683 Laboratoire Nutrisanté	Probiotiques + 180 mg de vitamine C	1 comprimé à croquer/j le matin de préférence ou en début d'après midi	- force et vitalité - renforcer les défenses immunitaires - restaurer la flore intestinale	Goût vanille
Oenobiol confort digestif® 20 gélules ACL : 9641829 Laboratoire Oenobiol	5 milliards de souches vivantes/gélule : L. plantarum LP01, B. breve BR03 + FOS	1 à 2 gélules/j selon les besoins, au moment des repas	- rééquilibrer la flore - améliorer le confort intestinal (réduire les ballonnements et la gêne abdominale en retrouvant un ventre plat)	
Ophidus® 30 gélules ACL : 7324533 Laboratoire Motima	4 milliards probiotiques vivants/gélule : L. acidophilus, Bifidobacteria	Enfant >30 mois et adulte : 2 à 4 gélules/j de préférence avant les repas	Conserver un bon équilibre de la flore intestinale (à associer lors de la prise d'antibiotiques ou pour reconstruire la flore intestinale).	Pour les nourrissons, demander un avis médical. A conserver au frais (4 à 8°C). Procédé d'enrobage et de stabilisation permettant la survie des probiotiques.

<p>Orogyn® 30 gélules ACL : 9718963 Laboratoire CCD</p>	<p>5 milliards lactobacilles/gélule : L. rhamnosus, L. acidophilus, L. reuteri, L. crispatus</p>	<p>1 gélule/j en cure d'1 mois Renouveler plusieurs fois dans l'année si nécessaire. 2 gélules/j pendant 15 jours à associer éventuellement avec un protecteur vaginal par voie locale en cas d'épisode ponctuel de perturbation de la flore.</p>	<p>Rééquilibrer la flore vaginale perturbée et limiter la survenue de désagréments.</p>	
<p>Précyst® 120 gélules ACL : 4792630 Laboratoire Monin-Chanteaud</p>	<p>L. rhamnosus + cranberry</p>	<p>1 gélule matin et soir</p>	<p>Prévention des gênes urinaires récidivantes.</p>	
<p>Précyst Flash® 60 gélules ACL : 9540318 Laboratoire Monin-Chanteaud</p>	<p>Probiotique : L. rhamnosus + cranberry + busserole + proanthocyanidines</p>	<p>1 gélule matin et soir</p>	<p>Action sur les troubles urinaires</p>	
<p>Postpartyl® 15 unidoses d'huile d'onagre + 30 gélules de probiotiques + 60 capsules de complexe nutrithérapeutique ACL : 4236159 Laboratoire Dergam</p>	<p>2 milliards de ferments : L. acidophilus + huile d'onagre + huile de poisson + vitamines C, E, B1, B2, B6 et B9 + centella asiatica</p>	<p>1 massage quotidien pendant 15 jours de la zone périnéale avec l'huile d'onagre + 2 capsules du complexe le matin ou le midi + 1 gélule probiotique/j 15 min avant le dîner</p>	<p>Retrouver le confort et la féminité après l'accouchement en cas d'épisiotomie et de sécheresse : - accélérer la cicatrisation du périnée - réactiver les sécrétions vaginales - réensemencer la flore du vagin</p>	
<p>Probiolog® 30 gélules ACL : 4448677 Laboratoire Mayoly Spindler</p>	<p>1 milliard de bactéries vivantes/gélule : L. acidophilus, B. lactis</p>	<p>Nourrisson de plus de 3 mois et enfant : 1 gélule/j Adulte : 2 gélules/j au moment des repas</p>	<p>Troubles digestifs liés à des déséquilibres de la flore intestinale chez l'enfant et l'adulte</p>	<p>Déconseillé chez la femme enceinte et à éviter au cours de l'allaitement. Possibilité d'ouvrir la gélule pour incorporer la poudre dans l'alimentation. Survie des probiotiques même si destruction de la gélule par les sucs gastriques.</p>

Probio'vit® 45 comprimés ACL : 4898831 Laboratoire Ea pharma	3 milliards de Lactobacillus acidophilus NCFM + FOS + vitamines + minéraux + ginseng + taurine + guarana	3 comprimés/j en programme de 15 jours avec un grand verre d'eau A renouveler si nécessaire	-équilibre de la flore intestinale -tonus -limiter la sensation de fatigue lors d'un programme minceur ou la reprise du sport	
Triphidus 5® 30 gélules ACL : 7300722 Laboratoire Motima	3 milliards de probiotiques vivants/gélule : L. acidophilus, Bifidobacterium, L. bulgaricus, L. paracasei, S. thermophilus	Enfant >30 mois et adulte : 2 à 4 gélules/j de préférence avant les repas en cure de 20 jours Pour les voyages en zone à risque de turista : 2 gélules la veille du voyage puis 2 gélules/j pendant le séjour	-augmentation des défenses immunitaires - maintien de l'équilibre intestinal - en complément d'un régime minceur ou d'un voyage	Demander un avis médical pour l'emploi chez le nourrisson. Procédé de stabilisation permettant de contenir des bactéries vivantes. Gélule gastrorésistante pour libération des bactéries dans l'intestin. Produit à conserver au frais.
Ultrabiotique® 16 gélules ACL : 7785228 60 gélules ACL : 4594002 Laboratoire Nutrisanté	4 milliards de probiotiques à la fabrication/gélule soit 3 milliards lors de la prise/ gélule : Lactococcus lactis, L. casei, B. bifidum, L. acidophilus	Enfant de 3 à 6 ans : 1 gélule/j Ouvrir la gélule et mélanger le contenu avec une compote ou un yaourt Enfant dès 6 ans et adulte : 1 gélule matin et 1 gélule soir au moment des repas Cure de 8 jours, renouvelable si nécessaire	-restaurer l'équilibre de la flore intestinale en cas d'agressions provoquées par une alimentation inappropriée, la prise d'ATB ou le stress	
Ultralevure 50mg® 20 gélules ACL : 3110019 50 gélules ACL : 3259885 200 gélules ACL : 5524541 Laboratoire Biocodex	50 mg de Saccharomyces boulardii/gélule	Enfant > 6 ans et adulte : 4 gélules/j en 2 prises	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation.	Ne pas mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud, glacé ou alcoolisé. Ne pas associer ce médicament à un antifongique. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. CI : galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit

				en lactase, intolérance au fructose, déficit en sucrase - isomérase.
Ultralevure 100mg® 20 sachets ACL : 3437944 Laboratoire Biocodex	100 mg de Saccharomyces boulardii/sachet	Enfant à partir de 2 ans et adulte : 1 sachet 2 fois/j, à diluer dans un verre d'eau	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation.	Ne pas mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud, glacé ou alcoolisé. Ne pas associer ce médicament à un antifongique. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. CI : galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase, intolérance au fructose, déficit en sucrase - isomérase.
Ultralevure 200mg® 10 gélules ACL : 3458395 30 gélules ACL : 3760740 Laboratoire Biocodex	200 mg de Saccharomyces boulardii/gélule	Enfant à partir de 6 ans et adulte : 1 gélule/j	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation.	Ne pas mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud, glacé ou alcoolisé. Ne pas associer ce médicament à un antifongique. Ne pas utiliser chez la femme enceinte. CI : galactosémie congénitale, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en lactase, intolérance au fructose, déficit en sucrase - isomérase.
V-cyst® 30 gélules ACL : 9802600 Laboratoire Motima	Probiotiques : L. acidophilus, L. rhamnosus, L. paracasei + plantes + cranberry + vitamine C + chrome	- Gênes urinaires récidivantes : 1 gélule matin et soir pendant 15 jours/mois durant 3 mois - Gênes urinaires aigües : 2	- équilibrer la flore intestinale - équilibrer la flore vaginale - diminuer la fixation de certaines bactéries sur les parois des voies urinaires	

		gélules matin et soir pendant 5 à 7 jours - Syndrome préménstruel : 1 gélule matin et soir pendant 10 jours avant les règles et les 2 premiers jours - Constipation : 1 gélule matin et soir pendant 3 à 4 jours - Irritations postcoïtales : 1 gélule matin et soir pendant 3 à 4 jours		
--	--	---	--	--

Les produits vendus en grande surface ou sur internet méritent une attention particulière car ils sont souvent trop faiblement dosés. Dans le cas des probiotiques, il est extrêmement important de connaître la souche utilisée car toutes ne se valent pas. On remarque généralement sur l'étiquette la mention de probiotique dans les ingrédients mais aucune souche n'est précisée ni aucune quantité, or la quantité ingérée est proportionnelle à la quantité qui exercera une activité intestinale. Les gélules de probiotiques vendues sur internet sont parfois de simples gélules de poudre sans aucune action ou peuvent renfermer des ingrédients non autorisés en France. De plus, internet est désormais le lieu de choix pour la contrefaçon. Il est nécessaire de choisir avec soin le site d'achat des produits mais la meilleure des garanties est de se déplacer dans une officine pour avoir un conseil d'un professionnel de santé ainsi qu'une sécurité au niveau des compléments alimentaires. En effet, ils doivent avoir une autorisation de mise sur le marché qui est délivrée par la DGCCRF ou l'ANSES dans le cas de nouveaux ingrédients.

2. La popularité des probiotiques

Comme nous avons pu le constater ces dernières années, le marché des probiotiques est en plein essor si l'on observe les ventes de probiotiques, la foulditude de produits proposés et l'élargissement de leurs indications. J'ai voulu réaliser un petit sondage dans mon officine de campagne (Pharmacie Bataille à Steenvoorde, 4000 habitants environ) pour situer le niveau de popularité des probiotiques auprès de ma patientèle. J'ai proposé à chaque patient de répondre de manière anonyme à quatre questions simples pour évaluer leur rapport aux probiotiques. Voici un exemplaire du questionnaire remis aux patients :

SONDAGE

Date :

Sexe :

Age :

- Avez-vous déjà entendu parler des probiotiques ?
 - oui
 - non

- Si oui, les probiotiques sont selon vous :
 - des bonnes bactéries ayant un effet favorable sur la santé
 - des médicaments proches des antibiotiques
 - des produits à base de vitamines et minéraux

- Avez-vous déjà consommé des probiotiques ?
 - oui
 - non

- Si oui, dans quel but avez-vous pris ces probiotiques ?
 - pour traiter ou éviter des diarrhées

- pour retrouver la forme
- pour se protéger des affections hivernales
- autre raison :

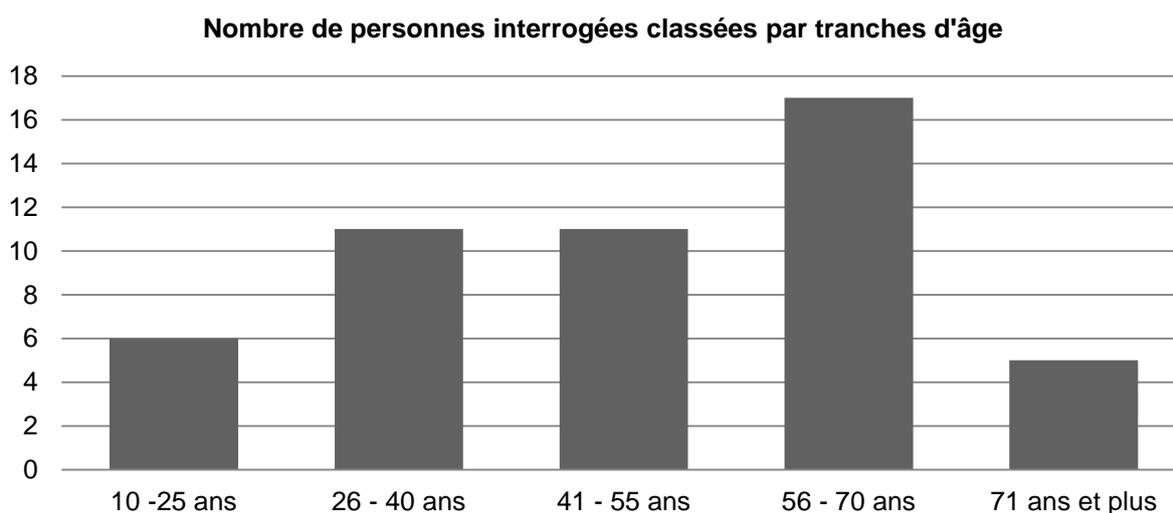
Merci pour vos réponses qui contribueront à la réalisation de ma thèse de docteur en pharmacie. N'hésitez pas à poser vos questions.

Résultats de ce sondage :

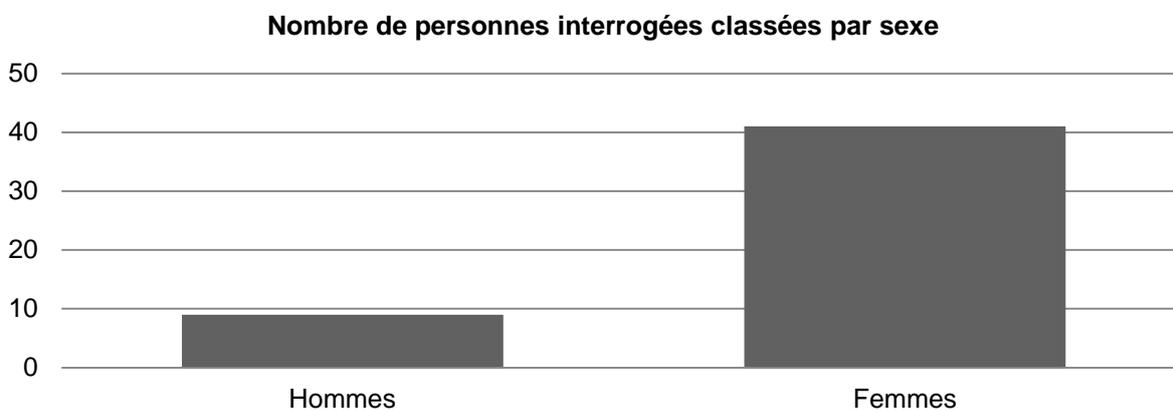
Période de réalisation : Août 2011

Nombre de QCM recueillis : 50

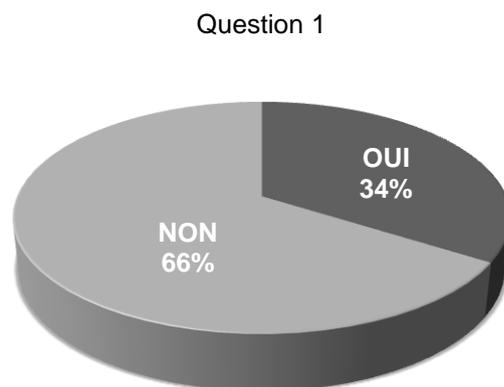
Distribution du sondage en fonction de l'âge :



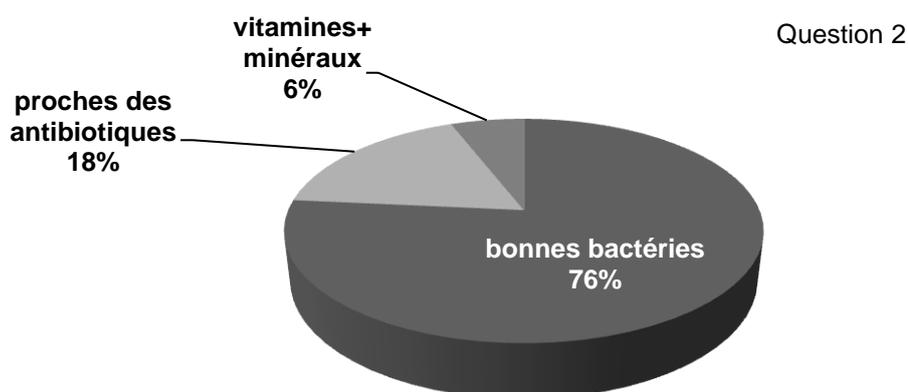
Distribution du sondage en fonction du sexe :



- A la question, avez-vous déjà entendu parler des probiotiques, les clients ont répondu :



- Dans les 34% de personnes connaissant ce terme, 76,5% des personnes ont trouvé la bonne définition des probiotiques. Voici l'ensemble des réponses recueillies :

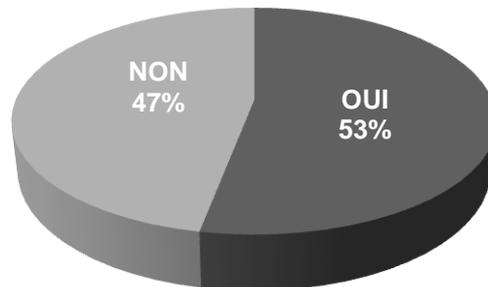


- A la question avez-vous déjà consommé des probiotiques les personnes interrogées ont répondu :

18% sur la totalité des personnes soumises au sondage ont déclaré qu'ils avaient déjà consommé des probiotiques mais en étant logique, les personnes qui ne connaissent pas le terme de probiotiques ne peuvent pas savoir s'ils en ont consommé ou pas. Il est donc naturel d'observer le pourcentage de consommateurs chez les personnes ayant entendu parler des probiotiques et non sur la totalité des personnes.

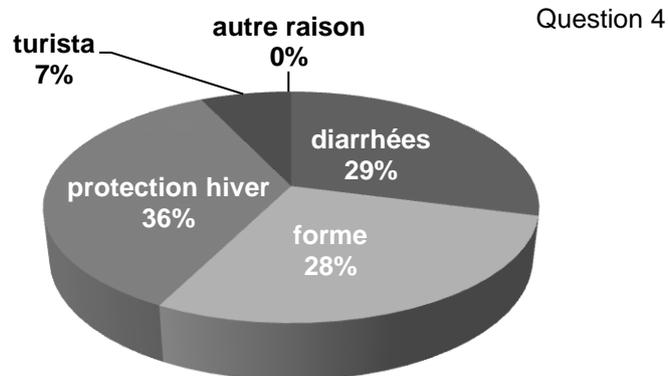
Sur les 17 personnes qui avaient connaissance du terme probiotique, 9 personnes les ont déjà testés sur elles-mêmes.

Question 3 (sur la base des personnes ayant répondu OUI à la question 1)



Ces 9 personnes consommatrices de probiotiques ont logiquement et heureusement pour elles, trouvaient la bonne définition des probiotiques.

- Les personnes qui ont consommé des probiotiques, les ont pris dans une ou plusieurs indications :



J'ai réellement pris du plaisir lors de la réalisation du sondage. Je partais avec l'appréhension de déranger les personnes car les sondages ont plutôt mauvaise réputation. Mais au final un dialogue s'est instauré et les gens me remerciaient même de leur avoir apporter de nouvelles connaissances. J'ai entendu plusieurs fois : « Merci, je dormirai moins bête ce soir ».

Je n'ai pas pu proposer ce sondage à chaque client de l'officine soit par manque de temps, soit par oubli ou soit par volonté afin d'avoir une répartition homogène au niveau de l'âge des personnes interrogées (la majorité de la patientèle d'une officine étant des personnes âgées).

A ma grande surprise, j'ai constaté que peu de clients connaissaient le terme de probiotique malgré les publicités de plus en plus présentes aujourd'hui. A la fin du sondage j'étudiais avec eux leurs réponses. Quand je leur énumérais des marques de probiotiques, pour ne pas citer l'Ultralevure®, la plupart des clients ayant répondu non aux questions m'affirmait alors qu'ils connaissaient et consommaient ces « médicaments contre la gastro ». Je leur expliquais donc le mode d'action de ces bactéries ou de ces levures au niveau des diverses flores et leur décrivais les autres usages possibles avec les probiotiques. Fréquemment les personnes ne sachant pas répondre aux questions du sondage étaient gênées de ne pas connaître mais je les rassurais en leur disant qu'ils n'étaient pas les seuls et que le sondage était anonyme. Il y aurait eu beaucoup plus de réponses positives si j'avais cité les noms de produits à base de probiotiques mais je ne voulais pas orienter les clients ou au contraire les perturber, ni faire une quelconque publicité. De plus les probiotiques sont disponibles désormais dans les laits infantiles, les produits laitiers ... et le fait de nommer un complément alimentaire utilisé dans la diarrhée par exemple, aurait restreint dans l'esprit du public le champ d'utilisation des probiotiques.

Les personnes intéressées par le sujet me demandaient plus de renseignements mais mon but n'était pas de vendre des produits. Le but de ce sondage était d'informer les personnes de manière la plus objective possible et d'observer leurs réactions.

Conclusion de la partie II :

Les probiotiques ont pour but d'aider la flore microbienne naturelle de l'intestin. Nous avons vu que les probiotiques pouvaient avoir une utilité dans le domaine digestif, plus particulièrement dans les diarrhées, le syndrome de l'intestin irritable ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Des études ont également obtenu des effets positifs avec les probiotiques dans le domaine de la dermatite atopique et des infections vaginales. De nouvelles études sont publiées chaque jour afin d'augmenter les connaissances sur les différentes souches de probiotiques (leur mode d'action, leurs effets physiologiques, leur dose minimale efficace) et d'élargir les domaines d'action dans le but d'employer en toute sécurité ces produits en tant qu'alternative thérapeutique ou de thérapeutique complémentaire.

Il est nécessaire de respecter, en tant que consommateur, certains principes dans le choix des probiotiques. Il faut privilégier les produits contenant des souches qui ont fait leur preuve dans des études cliniques et parmi ces produits il est préférable de choisir les études qui mettent en œuvre les produits finis et non pas les souches pures. Sur le produit, il doit figurer clairement la teneur en bactéries actives, qui doit être suffisante puisque la quantité arrivant à l'intestin est proportionnelle à la quantité ingérée. Un consensus de scientifiques a suggéré que la dose minimale effective pour assurer un bienfait serait de 1 milliard d'unités formant colonie pour 100g de produit et par souche.

D'une perspective scientifique, la description appropriée d'un produit probiotique, telle qu'indiquée dans l'étiquetage, devrait inclure les points suivants :

- Identification du genre et de l'espèce selon la nomenclature
- Désignation des souches
- Comptage viable de chaque souche à la date de péremption du produit
- Recommandation de conditionnement
- Conditions d'utilisation recommandées
- Dose recommandée, qui devrait être basée sur l'induction de l'effet physiologique
- Description appropriée de l'effet physiologique, selon ce qui est autorisé par les réglementations nationales de chaque Etat
- Adresses à contacter pour la pharmacovigilance

CONCLUSION

Les probiotiques doivent être considérées comme une thérapeutique adjuvante à certains traitements (pochite, entérocolite nécrosante...), à certaines étapes de la vie (grossesse, départ en vacances...). Ils sont utilisés ponctuellement (diarrhées) ou de manière chronique (cure de 3 mois chaque année afin d'être plus résistant aux pathologies hivernales par exemple).

L'objectif des probiotiques étant d'apporter, à un moment donné, un soutien immunitaire, une barrière de défense contre des agents pathogènes, et une aide pour la flore intestinale locale en vue de se repeupler.

Les études cliniques sont soumises à une réglementation de l'AFSSA contraignante. Elles sont coûteuses et présentent encore de nombreuses défaillances. Le nombre de sujets traités est généralement insuffisant, les résultats obtenus sur des animaux sont difficilement extrapolables à l'homme et la quantité de probiotiques arrivant vivants au niveau de l'intestin est rarement recherchée. De plus, il y a un manque d'homogénéité dans les modes opératoires des différentes études qui ne permet pas de comparer les résultats entre eux. Il n'existe aucune méthode standard de dénombrement des probiotiques ni aucune étude permettant de mesurer leurs modes d'action lors du transit intestinal.

Les professionnels de santé doivent garder un œil critique sur les produits à base de probiotiques en demandant aux laboratoires les études cliniques correspondantes. Il ne faut pas se laisser entraîner par cet effet mode et marketing et garder à l'esprit que chaque souche de probiotique a un effet précis qui ne peut pas être assimilé à n'importe quelle autre souche.

Les chercheurs doivent encore approfondir leurs connaissances sur le mode d'action des probiotiques qui n'est basé à l'heure actuelle que sur des hypothèses. De plus, il manque toujours de nombreuses informations pratiques pour les professionnels de santé pour favoriser l'usage des probiotiques par le grand public : Quelle souche est à privilégier pour tel trouble ? Quelle est la dose à conseiller et pendant quelle durée ? Doit-on adapter le dosage en fonction de l'âge ou du sexe de l'individu ? Peut-on les utiliser sur du long terme sans danger ? Les personnes fragiles ou malades peuvent-elles être des bénéficiaires de traitement probiotique sans risque ?

Les pays nordiques utilisent depuis plusieurs dizaines d'années les probiotiques et n'ont pas constaté de problèmes sanitaires dans la population mais le recul est-il suffisant pour affirmer une totale innocuité ? De plus, peut-on extrapoler ces résultats à d'autres populations aux habitudes alimentaires bien différentes et à la génétique non similaire ? Il serait utile de définir comme pour les antibiotiques les posologies de chaque souche de probiotique adaptées à chaque profil de patient et à chaque état symptomatique.

Beaucoup de questions mènent à la réflexion et restent souvent sans réponse. C'est l'avancée de la recherche scientifique qui pourra certainement donner des réponses.

BIBLIOGRAPHIE

1. Gibson et Williams : Gut fermentation and health advantages : myth or reality ?, Brit. J. Nutr., 1999.
2. <http://www.institutdanone.org> « L'intestin: un prodige d'adaptation et de coopération » du Pr Daniel Rigaud, consulté le 24/11/2008
3. <http://www.institutdanone.org> « Composition et rôles de la flore intestinale » du Pr Pierre Bourlioux, consulté le 24/11/2008
4. <http://stud.eao.chups.jussieu.fr> « La flore microbienne normale de l'organisme » chapitre 10 de Bactériologie, CHUPS Pitié-Salpêtrière consulté le 24/11/2008
5. <http://www.i-dietetique.com> « Flore et immunité : les probiotiques, acteurs de la tolérance ? », consulté le 18/02/2008
6. Ecosystème intestinal et Santé optimale, Dr Georges Mouton, collection Résurgence, 2004
7. Kanzler H et al : Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists, Nature Medicine 2007 May ; 13(5) : 552-9
8. Richard-A. Goldsby, Thomas-J. Kindt, Barbara-A. Osborne : « Immunologie : cours de Janis Kuby avec questions de révision », Dunod, 2008
9. <http://archimede.bibl.ulaval.ca> thèse de Amrouche : « Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués », consulté le 10/10/2011
10. Immunologie, David Male, Pierre L Masson, Elsevier, 2007
11. <http://anne.decoستر.free.fr>, Cours de Microbiologie de la faculté libre de médecine de Lille, consulté le 10/10/2011
12. Ng KY and Griffiths MW : Enhancement of macrophages cytokine release by cell-free fractions of fermented milk, Milchwissenschaft 2002, 57: 66-70
13. Neish AS, Gewirtz AT, Zeng H, Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I κ B- α ubiquitination, Science 2000 ; 289 : 1560-3
14. <http://www.passeportsante.net> « Probiotiques » Lefrançois P, Ruby F, Dionne JY, consulté le 18/02/2008
15. Rapport octobre 2001 « Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans

les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes »

16. <http://www.lanutrition.fr> « Les probiotiques, des bactéries qui nous veulent du bien », Moléna V, consulté le 13/08/2009
17. <http://www.bion.fr> Définition des probiotiques, consulté le 25/02/2008
18. Rapport AISA (Association pour les ingrédients santé en alimentation) « Innocuité, Qualité et Efficacité des Probiotiques », Roy D, 2006
19. Bactériologie générale et médicale, Fauchère JL, Avril JL, éditions Ellipses 2002
20. TP de Microbiologie, Faculté de Pharmacie
21. <http://croissbact.free.fr> TPE de Benoît Guery et Kamel Mcirdi : « Croissances bactériologiques », 2004-2005.
22. <http://www.danoneetvous.com> « Actimel, un probiotique » consulté le 10/11/2008
23. <http://www.leyaourt.com> consulté le 10/11/2008
24. Référence Probiotique Hors Série 2011, les membres de la mission scientifique de Syndifrais
25. Xiao SD, Zhang DZ, Lu H et al : Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Adv Ther*, 2003 sept-oct, 20(5) : 253-60
26. Rachmilewitz D et al : Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004 Feb; 126(2) : 520-8
27. Kalia M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E et al: Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res* 1992 Aug, 32 (2) : 141-4
28. Rapport AFSSA (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) : Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte, février 2005
29. « Constipations et diarrhées de l'adulte », cahier formation, Le Moniteur des Pharmacies, n°2681, 9 juin 2007
30. Mary Hickson et al: Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007 ; 335 : 80

31. Johnston BC, Supina AL, Vohra S: Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ* 2006 ; 175(7) : 777
32. Szajewska H et al: Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J pediatr* 2006
33. D'Souza AL et al: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis. *BMJ* 2002 ; 324 :1361-4
34. Szajewska H et al: Meta-analysis : non pathogenic yeast *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005 ; 22 : 365-72
35. Brunser O, Araya M, Espinoza J, Guesry PR, Secretin MC, Pacheco I, 1989 : Effect of an acidified milk on diarrhea and the carrier state in infants of low socio-economic stratum. *Acta Paediatr Scand* 78 : 259-264
36. Gonzalez S, Albarracin G, Locascio de Ruiz Pesce M, et al 1990: Prevention of infantile diarrhoea by fermented milk. *Microbiol Aliment Nutr* 8 : 349-354
37. Szajewska X, et al. 2001 : Efficacy of lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 138 : 361-365
38. Van Niel et al : Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children : a meta-analysis. *Pediatrics* 2002 ; 109 : 678-84
39. Szajewska H, Mrukowicz JZ : Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J Pediatr Gastro enterol Nutr* 2001 ; 33 (suppl) : 17-25
40. Szajewska H, Skorka A, Ruszczyński M, Gieruszczak Bialek D : Meta-analysis : Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 25, 871-881
41. Canani RB, Cirillo P, Terrin G et coll : Probiotics for treatment of acute diarrhea in children: randomized clinical trial of five different preparations. *BMJ* 2007 ; 335 : 340
42. Cetina-Sauri G et al : *Saccharomyces boulardii* in children with acute diarrhoea. *Ann Pediatr* 1994 ; 41 : 397-400
43. Billoo AG et al : Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in the management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 4557-60

44. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J : Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001 Feb ; 73(2 suppl): 430S-436S
45. Mc Farland LV : Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* ; 2007 Mar ; 5 (2):97-105
46. Savino F, Pelle E, et al : *Lactobacillus reuteri* versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. *Pediatrics* 2007 ; 119(1) : e124-30
47. Commission de nutrition de la Société Suisse de Pédiatrie : « Recommandations concernant les prébiotiques et les probiotiques dans les aliments de départ pour nourrissons », *Paediatrica*, vol 20, n°3, 2009
48. <http://www.sanslactose.com> consulté le 17 août 2010
49. <http://www.univ-rouen.fr> « Les probiotiques », consulté le 17 août 2010
50. Piche T et al : Altération de la barrière intestinale au cours du syndrome de l'intestin irritable. *Hépatogastro*, vol16, n°4, 261-70, juillet août 2009
51. Lewis SJ, Freedman AR : The use of biotherapeutic agents in the prevention and treatment of gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 1998, 12 : 807-22
52. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamailard M, Ouwehand A, et al : *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med*, 13 : 35-37, décembre 2006
53. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier C.H, Matuchansky C : Effet d'un lait fermenté contenant *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 sur la qualité de vie et les symptômes chez des adultes ayant un colon irritable et consultant un médecin de ville. Etude multi-centre, randomisée, contrôlée en double-blind. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2007 ; 26 (3) : 475-486
54. Droualt-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Marteau P: Probiotiques et intestin irritable : à propos d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo sur l'efficacité du mélange de souches Lactibiane Référence sur les symptômes associés à l'intestin irritable. *Médecine et Nutrition*, 2007, vol 43, n°4, 157-160
55. Le Moniteur des Pharmacies, Pr Piche T, cahier n°2799, 24 octobre 2009
56. Le Moniteur des Pharmacies, cahier n°2797, 10 octobre 2009

57. Moreddu F, Le conseil associé à une ordonnance, Tome 1, 2^{ème} édition, Pro-officina, 2007
58. <http://www.inra.fr> Fiche de presse du 14/02/2006 : « Alimentation et santé : le rôle de la microflore du tube digestif » consulté le 2 décembre 2009
59. Thèse de Mailys Colarelli : « Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle », présentée à Nancy le 10/09/2010
60. Chevalier P : « Probiotiques: pour la vie, pour tout et pour tout le monde? », La Revue de la Médecine Générale n°253, mai 2008
61. <http://www.institutdanone.org> « Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et inflammation intestinale », Roberfroid M, consulté le 24/11/2008
62. Kruis W, Fric P, et al : Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004 Nov ; 53 (11) : 1617-23
63. Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL : VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. AMJ Gastroenterol 2005 Jul ; 100(7) : 1539-46
64. Hai-Hong Cui, Cun-Long Chen, Ji-De Wang, Yu-Jie Yang et al : Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. World J Gastroenterol 2004 May; 10 (10) : 1521-1525
65. Maamouri N, Belkahla N, Ouerghi H, Ben Ammar A : Traitement des pouchites par les probiotiques. Tunisie médicale, 2005, vol 83, n°2, 63-66
66. Gionchetti et al : Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo controlled trial. Gastroenterology 2003 may, 124(5) : 1535-8
67. Arthur C. Ouwehand : Antiallergic effects of probiotics. Journal of Nutrition, Mar 2007, 137 : 794S-797S
68. <http://www.avenecenter.com> "Dermatite atopique et cure thermale", approche scientifique du traitement de la dermatite atopique à Avène-les-Bains 1998. Presse thermale et climatique (135) n°1 : 7-12, consulté le 02/04/2010
69. Isolauri E, Arvola T, Sütas Y, Moilanen E, Salminen S : Probiotics in the management of atopic eczema. Clin Exp Allergy, 2000 Nov ; 30(11) : 1604-10
70. Kalliomäki M, Salminen S, Arvillommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E : Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. Lancet, 2001 ; 357(9262) : 1076-1079

71. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E : Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 May ; 361(9372) : 1869-71
72. Kopp MV, Hennemuth, Heinzmann A, Urbanek R : Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of *Lactobacillus GG* supplementation. *Pediatrics*, 2008 Apr ; 121(4) : e850-6
73. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL : Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increase the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*, 2007 Jan, 119(1) : 184-91
74. Lodinova-Zadnikova R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H : Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003 Jul ; 131(3) : 209-11
75. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, Paerregaard A : Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003 Feb ; 111(2) : 389-95
76. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott S : Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2005 Sep; 90(9):892-7
77. Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, Schmidt I, Jahreis G : La prise de probiotique semble affecter différemment le système immunitaire des adultes sains et des patients ayant une dermatite atopique. *Clin Exp Allergy*, 2008 Jan ; 38(1) : 93-102
78. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH : Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004 Apr ; 15(2) : 152-8
79. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Miyaji K, Iwatsuki K, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T : Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis : a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006 Nov ; 36(11) : 1425-35
80. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, Takahashi N, Odamaki T, Iwabuchi N, Iwatsuki K, Kokubo S, Togashi H, Enomoto K, Enomoto T : Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen

- season. A randomized double-blind, placebo- controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006 ; 16 (2) : 86-93
81. Morita H, He F, Kawasa M, Kubota A, Hiramatsu M, Kurisaki J, Salminen S : Preliminary human study for possible alteration of serum immunoglobulin E production in perennial allergic rhinitis with fermented milk prepared with *Lactobacillus gasseri* TMC0356. *Microbiol Immunol* 2006 ; 50(9) : 701-6
82. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, Kajimoto O, Fujiwara S : Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L92 on perennial allergic rhinitis : a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005 Feb ; 88(2) : 527-33
83. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, Salvini F, Ruscitto A, Zuccotti GV, Radaelli G, Felicita Study Group : A randomized prospective double-blind controlled trial on effects of long-term consumption of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis. *Pediatr Res* 2007 Aug : 62(2) : 215-20
84. Ouwehand AC, Nermes M, Collado MC, Rautonen N, Salminen S, Isolauri E : Specific probiotics alleviate allergic rhinitis during the birch pollen season. *World J Gastroenterol* ; 2009 Jul 14 ; 15(26) : 3261-8
85. Tamura M, Shikina T, Morihana T, Hayama M, Kajimoto O, Sakamoto A, Kajimoto Y, Watanabe O, Nonaka C, Shida K, Nanno M : Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen : randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2007 ; 143(1) : 75-82
86. Helin T, Haahtela S, Haahtela T : No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC53103) on birch-pollen allergy : a placebo controlled double-blind study. *Allergy* 2002 Mar ; 57(3) : 243-6
87. "Les maux gynécologiques", cahier formation, Le Moniteur des pharmacies, n°2672, 7 avril 2007
88. Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S : Probiotics for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Infect* 2007 Jul ; 13(7) : 657-64
89. Barrons R, Tassone D : Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008 Mar ; 30(3) : 453-68
90. Abad CL, Safdar N : The role of *Lactobacillus* probiotics in the treatment or prevention of urogenital infections, a systematic review. *J. Chemother*, 2009 Jun; 21(3) : 243-52

91. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT : The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8 ; (3) : CD006055
92. Coudeyras S, Jugie G, Vermerie M, Forestier C : Adhesion of human probiotic *Lactobacillus rhamnosus* to cervical and vaginal cells and interaction with vaginosis-associated pathogens. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2008; 2008 : 549640
93. Turovskiy Y, Ludescher RD, Aroutcheva AA, Faro S, Chikindas ML : Lactocin 160, a bacteriocin produced by vaginal *Lactobacillus rhamnosus*, Targets cytoplasmic membranes of the vaginal pathogen, *Gardnerella vaginalis*, *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2009 Jan 20;1(1): 67-74
94. Anukam KC, Osazuwa E, Osemene GI, Ehigiagbe F, Bruce AW, Reid G : Clinical study comparing probiotic *Lactobacillus GR1* and *RC14* with metronidazole vaginal gel to treat symptomatic bacterial vaginosis. *Microbes infect* 2006 Oct; 8 (12-13) : 2772-6
95. Reid G, Charbonneau D, Erb J, Kochanowski B, Beverman D, Poehner R, Bruce AW : Oral use of *L.rhamnosus GR1* and *L.fermentum RC14* significantly alter vaginal flora : randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003 Mar 20 ; 35(2) : 131-4
96. Christine Nicquet : Deux souches en accompagnement des traitements anti-infectieux, *Quotidien du pharmacien*, n° 2651, mars 2009
97. Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, Garland S : Effect of *Lactobacillus* in preventing post-antibiotic vulvovaginal candidiasis : a randomized controlled trial. *BMJ* 2004 Sep 4 ; 329 (7465) : 548
98. <http://www.passeportsante.net> , Martin La Salle, J.Y Dionne: « Les probiotiques, une nouvelle arme contre le cancer colorectal? », consulté le 13/08/09
99. Goldin BR, Gorbach SL: Alterations of the intestinal microflora by diet, oral antibiotics and *Lactobacillus* : decreased production of free amines aromatic nitro compounds, azo dyes and glucuronides. *J Natl Cancer Institute* 1984, 73 : 689-95
100. Boutron-Ruault MC : Probiotiques et cancer colorectal. *Nutrition clinique et métabolisme*, vol 21, n°2, 85-88, juin 2007
101. Rosier Florence : Des probiotiques durant la grossesse contre l'obésité. *Impact Médecine* n°281, mai 2009
102. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI : Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006 Dec 21 ; 444 (7122) : 1022-3

103. Raoult D : Probiotics and obesity: a link? Nature Reviews Microbiology 7, 616, sept 2009
104. Mann GV et al: Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. Am J Clin Nutr, 1974 May; 27(5): 464-9
105. Eyssen H et al: Role of the gut microflora in metabolism of lipids and sterols. Proc Nutr Soc, 1973 Sep; 32(2) 59-63
106. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C : Assimilation of cholesterol by Lactobacillus acidophilus. Appl Environ Microbiol, 1985 Feb; 49(2) : 377-81
107. Asal Ataie-Jafari et al: Cholesterol-lowering effect of probiotic yogurt in comparison with ordinary yogurt in mildly to moderately hypercholesterolemic subjects. Annals of Nutrition and Metabolism 2009, vol 54, n°1, p22-27
108. Sara Andrade, Nuno Borges et al: Effect of fermented milk containing Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium longum on plasma lipids of women with normal or moderately elevated cholesterol. Journal of Dairy Research 2009, vol 76, p 469-474
109. Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T, Korpela R, Meurman JH : Effects of long-term consumption of a probiotic bacterium, Lactobacillus rhamnosus GG, in milk on dental caries and caries risk in children. Caries Res, 2001 Nov-Dec; 35(6):412-20
110. www.chu-sainte-justine.org Diaporama du Dr Rousseau et du Dr Marchand de 2005 sur « Prébiotiques et probiotiques : mythes et réalités »
111. Sachdeva A, Nagpal J : Effect of fermented milk-based probiotic preparations on Helicobacter pylori eradication : a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009 Jan;21 (1): 45-53
112. Zou J, Dong J, Yu X : Meta-analysis : Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication. Helicobacter 2009 Oct; 14(5):97-107
113. Vouloumaou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, Falagas ME : Probiotics for the prevention of respiratory tract infections : a systematic review. Int J Antimicrob Agents, 2009 Jan 28
114. Hatakka K et al : Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres : double-blind, randomized trial, BMJ 2001; 322 : 1571-1573

115. Deshpande G et al : Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight : a systematic review of randomized controlled trials. *Lancet* 2007 ; 369 : 1614-1620
116. Trois L et al : Use of probiotics in HIV-infected children : a randomized double-blind controlled study. *J. Trop. Pediatr*, 2008 Feb ; 54(1) : 19-24.
117. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME et al : Probiotics effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *A C Ouwehand Pediatrics*, 2009, vol 124, e172-e179
118. De Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, et al : Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr* 2005 Aug ; 24(4):481-91
119. Turchet P, Laurenzano M, Auboiron S, Antoine JM : Effect of fermented milk containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN 114001 on winter infections in free-living elderly subjects : a randomized, controlled pilot study. *J Nutr Health Aging* 2003 ; 7(2):75-7
120. Guillemard E, Tondu F, Lacoïn F, Schrezenmeir J : Consumption of a fermented dairy product containing the probiotic *Lactobacillus casei* DN-114001 reduces the duration of respiratory infections in the elderly in a randomized controlled trial. *B J Nutr* 2010 ; 103(1)58-68
121. www.etudes.danone.com Publications Actimel, consulté le 22/10/2010
122. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM et al : A randomized double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathogens* 2009, 1: 6
123. www.passeportsante.net "Polyarthrite rhumatoïde" de Marie-Michèle Mantha consulté le 25/10/2010
124. www.parapharmadirect.com « Innéov Santé Capillaire DS » consulté le 25/10/2010
125. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA and al: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008 Feb 23; 371(9613): 651-9
126. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK : *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005 Jan;115(1) : 178-81

127. Cannon JP, Lee TA, Bolanos JT, Donziger LH : Pathogenic relevance of Lactobacillus : a retrospective review of over 200 cases. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005 Jan ; 24(1) : 31-40
128. www.medhyg.ch « Probiotiques : efficacité et dangerosité » de Graf et Sarasin, publié le 17/10/07, consulté le 02/11/10
129. Christian Braegger : Prébiotiques. Paediatrica 2004 vol 15, n°6, consulté le 22/11/10
130. Knol J, Scholtens P, Kakfa C, Steenbakkers J, Gro S, Helm K et al : Colon microflora in infants fed formula with galacto- and fructo-oligosaccharides: more like breast fed infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005 Jan ; 40(1): 36-42
131. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G : A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. Arch Dis Child 2006 Oct ; 91(10): 814-9
132. Cazzola M, Pham-Thi N, Bohbot S, et al : Efficacy of a synbiotic supplementation in the prevention of common winter disease in children: a randomized, double blind, placebo-controlled pilot study. Ther Adv Respir Dis, 2010 Oct ; 4(5): 271-8

Nom : HOUVENAGEL

Prénom : Hélène

Titre de la thèse : Les probiotiques à l'officine

Mots-clés : probiotiques - bactéries lactiques - lactobacilles – bifidobactéries – ferments lactiques – Saccharomyces boulardii – microflore intestinale – flore de Doderleïn – microbiote – diarrhées associées aux antibiotiques – syndrome de l'intestin irritable – gastroentérites – infections vaginales – immunité mucosale – dermatite atopique – prébiotiques – symbiotiques

Résumé : Le marché des probiotiques connaît à l'heure actuelle une véritable expansion. Ces bonnes bactéries favorables à la santé de leur hôte sont désormais présentes dans de nombreux compléments alimentaires. Elles renforcent la flore intestinale ou la flore vaginale de la personne qui les consomme et dont la flore est déséquilibrée suite à un stress, un changement d'environnement ou un traitement antibiotique. L'indication la plus connue des probiotiques est la gastro-entérite à rotavirus mais ils ont également fait leurs preuves dans d'autres troubles du système digestif comme l'intolérance au lactose, le syndrome de l'intestin irritable ou les rectocolites. Ils peuvent également être une alternative thérapeutique aux antifongiques dans les infections vaginales. Du fait de leurs relations avec notre système immunitaire, ils semblent capables de diminuer la dermatite atopique des nourrissons. Cependant, les probiotiques ne sont pas capables de traiter tous les maux, comme certains produits pourraient l'indiquer sans preuve clinique. Des contre-indications existent et chaque souche de probiotiques a son efficacité propre. Cette thèse propose une définition approfondie de notre microflore intestinale et des probiotiques, une confrontation d'études cliniques pour chaque indication évoquée, et un outil pour le pharmacien d'officine pour ne pas s'y perdre dans la multitude de produits disponibles.

Membres du jury :

Président : M. Thierry Dine, Professeur des Universités de Pharmacie Clinique, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie Lille 2

Assesseur : M. Emmanuel Hermann, Maître de Conférences des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie Lille 2

Membres extérieurs : M. Benoît Foligné, Chargé de Recherche, Institut Pasteur de Lille

Mme Isabelle Bataille, Pharmacien Titulaire, Pharmacie Bataille à Steenvoorde