

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 18 juin 2018
Par Domitille Lardeur**

**L'intérêt de l'utilisation des probiotiques dans certaines
affections de la petite enfance**

Membres du jury :

Président : Monsieur FOLIGNE Benoît, Professeur des Universités en Bactériologie,
Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de
Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs : Madame STANDAERT Annie, Docteur en Pharmacie, Maître de
Conférences en Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille
Madame DOBELAERE Camille, Docteur en Pharmacie à Lille



Faculté de Pharmacie de Lille

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 de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 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.

Remerciements

A mon directeur et conseiller de thèse, *Monsieur Emmanuel Hermann*,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse et de m'avoir aidée au choix du sujet. Merci également pour vos conseils, votre aide et votre patience pour l'élaboration de ce travail.

A mon président de thèse, *Monsieur Benoît Foligné*,

Je tiens à vous remercier sincèrement pour avoir accepté de juger ce travail et de présider mon jury de thèse aujourd'hui.

A *Madame Annie Standaert*,

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A *Madame Camille Dobbelaere*,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour les conseils précieux que tu as pu me transmettre durant mon stage de 6^{ème} année.

A *mes parents et ma sœur*,

Merci pour votre amour et votre soutien durant toutes ces années d'étude.

A *mes cinq grands-parents*,

Merci de m'avoir toujours soutenue notamment lors des périodes de révisions, je suis heureuse de vous présenter cette thèse aujourd'hui.

A *ma marraine, Isabelle*,

Merci pour ton soutien durant ces années d'étude, tu es un exemple pour moi.

A *mes amies de lycée et de pharma*,

Merci à vous toutes pour le soutien lors des révisions, mais aussi pour les soirées et autres bons moments passés ensemble.

A *Corentin*,

Merci pour ton aide au niveau informatique et pour la relecture de ce travail et surtout merci d'être à mes côtés au quotidien.

Liste des abréviations

- AESA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
- AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANSES (ex-AFSSA) : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail
- ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
- DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes
- DLUO : Date Limite d'Utilisation Optimale
- EMA : European Medicines Agency
- ESPGHAN : European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
- FAE : Follicule Associated Epithelium
- FAO : Food and Agriculture Organisation
- FOS : Fructo-oligosaccharides
- GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue
- GOS : Galacto-oligosaccharides
- GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- Ig : Immunoglobuline
- IL : Interleukine
- LTh : Lymphocyte T helper
- LTreg : Lymphocyte T régulateur
- MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin
- NK : Natural Killer
- NOD : Nucleotide Oligomerization Domain Receptors
- OMS : Organisation Mondiale de la Santé
- PAMPS : Pathogen Associated Molecular Patterns
- PRR : Pattern Recognition Receptor
- SRO : Soluté de Réhydratation Orale
- TGF : Transforming Growth Factor
- TLR : Toll Like Receptor

- TNF α : Tumor Necrosis Factor de type alpha
- UFC : Unités Formant Colonies
- VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	11
I. LE SYSTEME DIGESTIF	13
1. <i>Définition</i>	13
2. <i>Anatomie, histologie et physiologie</i>	14
a. Cavité orale	15
b. L'œsophage	15
c. L'estomac	16
d. L'intestin grêle et ses glandes annexes	18
i. Le pancréas	18
ii. Le foie	19
iii. L'intestin grêle	20
e. Le gros intestin	24
3. <i>Le système immunitaire intestinal</i>	25
a. La muqueuse intestinale	26
b. Le système immunitaire intestinal	26
i. L'immunité innée	26
ii. L'immunité adaptative	27
c. Développement chez le nourrisson	30
4. <i>Le microbiote intestinal</i>	32
a. Définition	32
b. Composition	34
i. Le microbiote dominant	34
ii. Le microbiote sous-dominant	35
iii. Le microbiote de passage	35
c. Etablissement	36
i. Première phase	37
i. Deuxième phase	37
ii. Troisième phase	38
iii. Quatrième phase	38
iv. Facteurs influençant l'établissement du microbiote	38
d. Fonctions et rôles	41
i. Effet barrière et fonctions immunitaires	41
ii. Fonctions métaboliques	43

II. LES PROBIOTIQUES	47
1. <i>Définition</i>	47
2. <i>Historique</i>	47
3. <i>Réglementation</i>	49
a. Mise sur le marché.....	49
i. Aliments	49
ii. Médicaments	49
iii. Compléments alimentaires	50
b. Nomenclature.....	52
c. Sélection des souches	53
d. Etiquetage.....	54
4. <i>Souches utilisées comme probiotiques</i>	54
a. Bactéries lactiques	55
i. Lactobacilles	55
ii. Bifidobactéries.....	55
iii. Coques	56
b. Levures	56
5. <i>Mécanismes d'action des probiotiques</i>	57
a. Action sur les fonctions physiologiques intestinales	57
b. Action sur le système immunitaire intestinal.....	58
6. <i>Effets indésirables</i>	58
III. INTERET DE LEUR UTILISATION DANS CERTAINES AFFECTIONS DE LA PETITE ENFANCE	
60	
1. <i>La diarrhée due à la prise d'antibiotiques</i>	60
2. <i>La gastro-entérite</i>	63
3. <i>Les coliques</i>	66
4. <i>La constipation</i>	67
5. <i>Les allergies</i>	68
6. <i>Cas des laits enrichis en probiotiques</i>	71
CONCLUSION	73
BIBLIOGRAPHIE	75

Introduction

Le corps humain est composé de 100 000 milliards de cellules mais héberge une à dix fois plus de micro-organismes (virus, bactéries, champignons) composant les différents microbiotes : microbiote buccal, microbiote cutané, microbiote génital, microbiote respiratoire et le plus important en nombre : le microbiote intestinal. Ces micro-organismes vivent en véritable symbiose avec leur hôte et l'on ne pourrait vivre sans eux.

La colonisation du tube digestif par les micro-organismes débute dès les premiers instants de la vie, dès lors que le nouveau-né va entrer en contact avec différentes flores telles que les flores vaginale et cutanée maternelles ou encore une flore environnementale pour former ainsi le microbiote intestinal, qui est propre à chaque individu telle une empreinte digitale.

Ce microbiote se stabilise vers l'âge de 3 ans et reste stable pendant la vie adulte avant d'être modulé vers la fin de la vie.

Le microbiote intestinal joue un rôle prépondérant de par ses nombreuses fonctions physiologiques essentielles à la digestion et plus généralement au maintien de la santé de l'hôte, mais également par sa grande contribution au développement et à l'activation du système immunitaire. C'est pourquoi il fait l'objet de nombreuses observations.

La perturbation du microbiote, tant en quantité qu'en diversité microbienne, appelée dysbiose, peut survenir à la suite de divers événements tels qu'un stress, un changement d'alimentation, la prise d'antibiotiques mais peut aussi être à l'origine de plusieurs pathologies digestives telles que des diarrhées, une constipation, des troubles fonctionnels intestinaux, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique) etc. mais aussi extra-digestives comme des maladies métaboliques (diabète, obésité), des maladies psychiatriques, rhumatologiques, dermatologiques ou même allergiques.

C'est pourquoi ces dernières années, l'idée de moduler de façon positive le microbiote s'est développée, cela grâce à l'administration de micro-organismes vivants appelés désormais probiotiques.

Ils font, à l'heure actuelle, l'objet de nombreuses études quant à leur efficacité dans le traitement ou la prévention de diverses pathologies.

Ainsi dans ce travail, nous allons faire quelques rappels sur l'anatomie et la physiologie du système digestif et le fonctionnement du système immunitaire intestinal avant d'aborder la composition du microbiote intestinal et ses fonctions physiologiques et immunitaires. Puis nous verrons ce que sont les probiotiques précisément avant de décrire leur intérêt dans certaines pathologies de la petite enfance : la diarrhée associée aux antibiotiques, la gastro-entérite, la constipation, les coliques et les allergies.

I. Le système digestif

1. Définition

Le système digestif comprend la cavité orale (ou buccale), le tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin) et des glandes annexes que sont le foie et le pancréas.

Il a comme principale fonction d'assurer la digestion, c'est-à-dire la transformation des aliments sous l'action des sucs déversés dans le tube digestif, en substances absorbables, nécessaires pour satisfaire les besoins énergétiques et plastiques de l'organisme.

2. Anatomie, histologie et physiologie

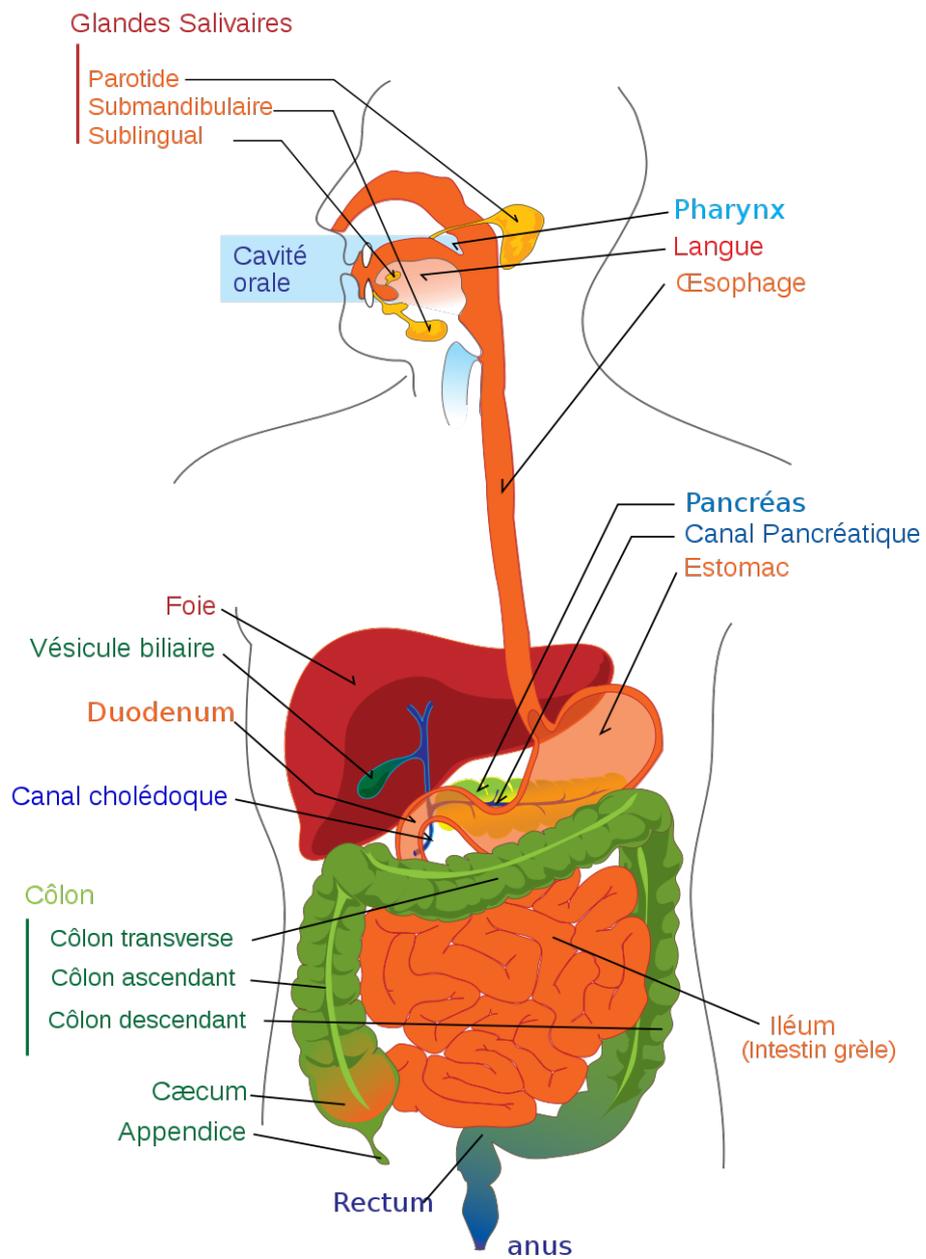


Figure 1 : L'appareil digestif (1)

a. Cavité orale

Le système digestif débute par la bouche, plus précisément par la cavité orale (ou buccale) comportant principalement les dents, le palais, la langue, ainsi que trois paires de glandes salivaires principales (glandes parotides, submandibulaires et sublinguales) et de nombreuses glandes annexes exocrines.

Les aliments arrivant dans la cavité buccale sont tout d'abord réduits et mastiqués par l'action des dents, puis prédigérés par la salive sécrétée par les glandes annexes (contenant principalement de l' α -amylase qui assure un début de dégradation des sucres à pH neutre). Ceci conduit à la formation du bol alimentaire.

Pour se protéger d'éventuelles lésions provoquées par l'entrée de corps étrangers, la muqueuse buccale sécrète de nombreux peptides antimicrobiens appelés les défensines.

A cette étape, la sécrétion acide gastrique a déjà débuté par la phase dite céphalique (stimulation du nerf vague et sécrétion d'acétylcholine) déclenchée par la pensée, la vue, l'odeur et le goût des aliments. (2)

b. L'œsophage

Le bol alimentaire nouvellement formé est mélangé par les mouvements de langue et passe dans le pharynx, qui est le carrefour des voies digestives et respiratoires, dans l'œsophage, puis dans l'estomac grâce à la déglutition qui comporte trois étapes :

- une étape buccale volontaire qui met en jeu des mouvements de langue
- une étape pharyngienne
- une étape œsophagienne pour permettre le passage du bol vers l'estomac.

L'œsophage est un tube de 3 centimètres de diamètre et de 20 à 25 centimètres de long aplati devant la colonne vertébrale et derrière la trachée. Il débute à la partie inférieure du pharynx, traverse le diaphragme par le hiatus œsophagien et se termine par un angle droit au niveau de l'estomac.

Il possède deux sphincters :

- le sphincter œsophagien supérieur (formé par un muscle strié)
- le sphincter œsophagien inférieur (SIO) situé juste au-dessus du diaphragme (formé de fibres musculaires lisses).

La paroi de l'œsophage est formée :

- d'une muqueuse interne comprenant un épithélium pavimenteux stratifié
- d'une sous-muqueuse comprenant des glandes sécrétant du mucus qui facilite l'avancée du bol alimentaire
- d'une musculature double à fibres longitudinales et circulaires
- d'une séreuse externe.

Après le passage de l'œsophage, le bol alimentaire passe donc le sphincter inférieur de l'œsophage qui a un grand rôle pour empêcher le reflux du contenu gastrique acide dans l'œsophage, et arrive par la suite dans l'estomac. (2)

c. L'estomac

L'estomac est une poche en forme de « J » située à gauche sous le diaphragme présentant une grande courbure à gauche et une petite courbure à droite et ayant une contenance d'une capacité d'1 à 1,5 litres.

La surface interne de l'estomac présente d'importants plis profonds qui lui permettent de se distendre lors d'un repas.

On différencie l'estomac en deux zones qui commencent au cardia et se terminent dans l'intestin :

- le fundus et le corps de l'estomac du côté proximal ayant un rôle de réservoir sécrétoire important
- l'antrum pylorique (ou pylore) du côté distal qui correspond à la partie motrice et munie d'un sphincter puissant.

La paroi de l'estomac est formée des mêmes couches que celles de l'œsophage à la différence près que la musculature gastrique comporte trois types de fibres

musculaires lisses : les fibres longitudinales externes, les fibres circulaires moyennes et les fibres obliques internes qui permettent le brassage des aliments.

De plus, la muqueuse du fundus et du corps est différente de celle de l'antrum pylorique.

En effet, la muqueuse fundique comporte des cryptes larges et peu profondes avec des glandes tubulaires longues et droites. Celles-ci sont tapissées d'un épithélium prismatique simple composé de cellules à mucus fermées qui sécrètent du mucus et des bicarbonates lui assurant une protection contre l'acidité et les enzymes gastriques et ainsi éviter une autodestruction.

Les glandes comportent des cellules principales qui sécrètent les pepsinogènes et la lipase gastrique, des cellules bordantes ou pariétales qui sécrètent l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque, et des cellules endocrines, les cellules D qui sécrètent la somatostatine.

Tout ceci compose le suc gastrique, qui est très acide (pH de 1,5 à 2,5).

La muqueuse pylorique présente quant à elle des cryptes étroites et profondes avec des glandes tubulaires contournées et formées de cellules à mucus et des cellules endocrines, les cellules G qui sécrètent la gastrine et les cellules D qui sécrètent la somatostatine.

L'arrivée dans l'estomac du bol alimentaire entraîne une stimulation des mécanorécepteurs à la suite de la distension gastrique ainsi qu'une stimulation des cellules G qui vont sécréter de la gastrine qui elle-même stimule fortement la sécrétion acide des cellules pariétales. D'autre part, la sécrétion acide gastrique est stimulée par l'histamine (et l'acétylcholine). La sécrétion acide se fait ainsi pendant environ deux heures, ce qui permet la digestion.

Le bol ainsi digéré, appelé chyme à cette étape, s'acidifie et la sécrétion acide de l'estomac diminue.

Le chyme arrive ensuite au niveau du duodénum par le pylore grâce aux ondes péristaltiques, ce qui provoque une sécrétion de somatostatine qui inhibe davantage la sécrétion acide gastrique. (2)

d. L'intestin grêle et ses glandes annexes

L'intestin grêle s'étend du pylore au gros intestin et mesure 4 à 6 mètres de long avec un diamètre de 3 à 4 centimètres.

Il comprend le duodénum, long de 30 centimètres environ, qui reçoit les sécrétions biliaires et pancréatiques, le jéjunum et l'iléon qui constituent la partie mobile repliée en anses intestinales.

Le passage du chyme dans le duodénum déclenche la sécrétion pancréatique exocrine et la sécrétion biliaire.

i. Le pancréas

Le pancréas est un organe allongé situé derrière l'estomac, aplati en forme de langue composé d'une tête encastrée dans le duodénum, d'un col, d'un corps et d'une queue.

Il pèse 60 à 80 grammes et mesure 12 à 15 centimètres de long sur 2 à 4 centimètres de largeur et 1 centimètre d'épaisseur.

C'est une glande double, endocrine et exocrine :

- le tissu endocrine correspond aux îlots pancréatiques (de Langerhans) qui élaborent principalement l'insuline et le glucagon
- le tissu exocrine constitue 95% de la glande et est composé de cellules acineuses responsables de la sécrétion du suc pancréatique.

Le pancréas possède deux conduits excréteurs :

- le conduit pancréatique principal (ou canal de Wirsung)
- le conduit pancréatique accessoire (ou canal de Santorini).

Le conduit pancréatique conflue avec le canal cholédoque pour former l'ampoule hépatopancréatique (ou de Vater) qui s'ouvre dans le duodénum via la papille duodénale majeure.

La sécrétion pancréatique est indispensable à la digestion. En effet, le suc pancréatique permet de tamponner le chyme acide par sa sécrétion alcaline (sécrétion de bicarbonates) favorable à l'action des enzymes digestives qu'il sécrète :

- les protéases : la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et les carboxypeptidases A et B
- l'amylase
- les lipases : la triglycéride lipase, la cholestérol hydrolase, la phospholipase A2.

La sécrétion pancréatique exocrine est surtout stimulée par la sécrétine et la cholécystokinine sécrétées par les cellules endocrines duodénales suite à l'arrivée du chyme acide dans le duodénum.

ii. Le foie

Le foie est une glande hypervascularisée pesant entre 1,6 et 2 kilogrammes et mesurant 28 x 10 x 8 centimètres, ce qui en fait la plus volumineuse du corps.

Il est organisé en unités fonctionnelles microscopiques appelés lobules hépatiques hexagonaux caractérisés par les capillaires radiés, les sinusoides entourés par un cylindre de cellules hépatiques formant les travées hépatocytaires et les canalicules biliaires.

Les cellules principales du foie (65% du parenchyme) présentes dans les lobules sont appelées les hépatocytes (ou cellules parenchymateuses). Ce sont des cellules de grande taille présentant deux pôles fonctionnels : un pôle sinusoidal ou vasculaire en contact direct avec les cellules endothéliales capillaires permettant les échanges entre le sang et l'hépatocyte et un pôle canaliculaire ou biliaire (canalicule biliaire).

Les autres cellules présentes au niveau du parenchyme hépatique sont les cellules endothéliales (20% du parenchyme) qui assurent les échanges entre le sinusoides et l'hépatocyte, les cellules de Küpffer (10% du parenchyme) qui sont en fait les macrophages du foie et qui ont un rôle important dans la défense de l'organisme grâce à leur activité de phagocytose, et les cellules de Ito (5% du parenchyme) spécialisées dans le stockage des graisses.

Les hépatocytes élaborent et sécrètent la bile qui représente la sécrétion exocrine du foie. Elle est composée d'électrolytes et de substances organiques dont les acides biliaires.

Les cellules endocrines duodénales vont sécréter la cholécystokinine suite à l'entrée du chyme acide riche en lipides et peptides dans le duodénum. Elle entraîne, par sa fixation sur ses récepteurs, la contraction de la vésicule biliaire qui se vide et l'apparition d'ondes péristaltiques le long du conduit cholédoque et l'ouverture du sphincter d'Oddi.

La bile ainsi sécrétée permet la neutralisation du chyme gastrique et l'émulsification des graisses et la dégradation des globules graisseux riches en triglycérides grâce aux acides biliaires, en complément de la lipase pancréatique.

iii. L'intestin grêle

L'intestin grêle est caractérisé par sa surface d'absorption considérable grâce :

- aux valvules conniventes qui sont des replis transversaux hauts de 1 à 2 centimètres
- aux villosités qui sont des plis de la muqueuse situés sur les valvules conniventes et hauts de 0,5 à 1 millimètres
- aux microvillosités de la membrane apicale des cellules absorbantes de la muqueuse intestinale, qui sont recouvertes de glycocalyx et forment une fine couche aqueuse.

Ce qui en fait une surface d'absorption totale d'environ 200 m².

La paroi de l'intestin grêle est formée des quatre couches classiques (séreuse, musculuse, sous-muqueuse et muqueuse). La muqueuse est constituée d'un épithélium et présente de nombreuses dépressions entre les villosités qui sont les cryptes ou glandes de Lieberkühn. Elle est également constituée d'un chorion sous-jacent (ou *lamina propria*) et d'une *muscularis mucosae* qui la sépare de la sous-muqueuse.

Dans le duodénum, des glandes tubulo-acineuses ou glandes de Brünner sont présentes au fond des cryptes dans la sous-muqueuse qui élaborent un mucus épais

alcalin permettant de neutraliser le chyme gastrique et de protéger la muqueuse. Ces glandes ne sont pas présentes dans l'iléon et le jéjunum.

Les cellules de l'épithélium intestinal sont en majorité les entérocytes ou cellules absorbantes qui ont un renouvellement rapide (5 à 6 jours) et présentant une bordure en brosse très riche en enzymes et protéines de transport impliquées dans la digestion des nutriments et l'absorption.

Les autres cellules de l'épithélium intestinal sont les cellules caliciformes qui sécrètent le mucus protecteur, les cellules de Paneth qui sécrètent le lysozyme (défensines) et les cellules endocrines présentes tout au long de l'intestin grêle.

L'épithélium intestinal est protégé par le glycocalyx qui est une couche de polysaccharides hydrophiles formant une barrière protectrice contre les agressions chimiques, physiques et enzymatiques.

L'intestin grêle sécrète le suc intestinal qui contient du mucus, des électrolytes et des enzymes glycolytiques et protéolytiques, dont l'entérokinase provenant des entérocytes, qui participent à la digestion.

L'intestin grêle est doté d'une grande capacité de motricité en période digestive : l'activité contractile est composée de contractions segmentaires circulaires qui permettent le mélange du chyme avec les différents sucs et leur contact avec la muqueuse intestinale permettant l'absorption des nutriments, et de contractions péristaltiques qui permettent l'avancée du chyme dans l'intestin jusqu'au côlon.

Tous ces mouvements intestinaux sont nécessaires à la bonne absorption des nutriments. En effet, 90% des nutriments sont absorbés au niveau de cet intestin grêle, soit par voie cellulaire, soit par voie paracellulaire.

- Absorption des glucides

On ingère en moyenne 400 grammes de glucides par jour qui sont digérés et dégradés dès leur passage au niveau de la cavité orale par l'amylase salivaire, puis

dans l'intestin par l' α -amylase pancréatique. Leur absorption se fait jusqu'à la moitié du jéjunum.

Cette enzyme coupe les liaisons glucosidiques α (1-4) des amidons pour former des disaccharides (maltose), des trisaccharides (maltotriose) et des oligosaccharides. La cellulose échappe à cette action par sa liaison glucosidique β , et reste intacte jusqu'au côlon.

Ces oligosaccharides passent le glycocalyx et diffusent à travers le pôle apical des entérocytes pour y être dégradés en monosaccharides : le glucose, le fructose et le galactose.

Les monosaccharides passent ensuite la membrane basolatérale de la cellule essentiellement par la voie transcellulaire via des transporteurs pour arriver dans le liquide interstitiel puis dans le sang pour être acheminés jusqu'au foie où il seront stockés sous forme de glycogène.

- Absorption des protéines

Les apports protéiques quotidiens sont de l'ordre de 70 à 100 grammes (en plus des 75 grammes endogènes) et fournissent l'azote indispensable à la croissance et au renouvellement cellulaire.

La digestion des protéines débute dans l'estomac sous l'action d'une enzyme gastrique, la pepsine, puis dans le duodénum avec les enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidases et élastase) libérant des peptides et des acides aminés libres.

Elle se poursuit dans l'intestin grêle, au niveau de la bordure en brosse par les nombreuses peptidases qu'elle contient. On obtient alors des di- et tripeptides en plus des acides aminés libres qui peuvent être absorbés.

L'absorption des petits peptides et des acides aminés se fait dans l'intestin grêle par de nombreux transporteurs. Elle est complétée ensuite au niveau du côlon.

Les peptides arrivés dans les entérocytes sont hydrolysés par les peptidases intracellulaires en acides aminés, qui vont ensuite essentiellement passer la membrane basolatérale pour arriver dans le sang et être acheminés dans le foie par

la veine porte. Des malabsorptions protéiques peuvent avoir des retentissements sur l'organisme (exemple de la maladie cœliaque en cas de malabsorption du gluten).

- Absorption des lipides

On ingère en moyenne 60 à 150 grammes de lipides par jour (ce qui est au-dessus des apports recommandés) dont 80% de triglycérides.

La digestion des triglycérides commence au niveau de l'estomac par l'action de la lipase gastrique qui les hydrolyse en acides gras et diglycérides. Elle se poursuit dans l'intestin grêle sous l'action de la lipase pancréatique pour former des monoglycérides et des acides gras.

Les phospholipides sont quant à eux digérés dans l'intestin grêle dans des micelles sous l'action de la phospholipase A2 pancréatique pour libérer des lysophospholipides et des acides gras.

Les esters de cholestérol libèrent du cholestérol libre sous l'action de la cholestérol-estérase pancréatique.

Les acides gras, monoglycérides et lysophospholipides arrivent dans l'entérocyte via le pôle apical de façon passive du fait de leur caractère lipophile. L'absorption du cholestérol se fait de façon active et consomme de l'énergie.

Ils sont ensuite intégrés dans des chylomicrons ou des lipoprotéines pour permettre leur transport dans le sang de la veine porte jusqu'au foie.

La malabsorption des lipides (ou stéatorrhée) est plus fréquente et peut entraîner une carence en vitamines liposolubles (A, D, E, K).

- Absorption de l'eau et des électrolytes

L'intestin grêle peut absorber jusqu'à 7 litres d'eau et d'électrolytes lors du passage chyme (exogène et endogène). Une perturbation de cette absorption peut provoquer des diarrhées. (2)

Après avoir transité dans l'intestin grêle, le chyme arrive au niveau du gros intestin.

e. Le gros intestin

Le gros intestin constitue la fin du tube digestif. Il mesure 1 à 1,5 mètre de long avec un diamètre de 6 à 6,5 centimètres. Il comporte un cul-de-sac séparé de l'iléon par la valvule iléo-cæcale, le cæcum, où se trouve l'appendice vermiforme, et le côlon (ascendant, transverse, descendant et sigmoïde) qui aboutit au rectum, ou ampoule rectale, et se termine par l'anus.

A la différence de l'intestin grêle, les cryptes du gros intestin (ou glandes de Lieberkühn) sont volumineuses et profondes et sont composées presque exclusivement de cellules caliciformes qui sécrètent un mucus abondant. De plus, la paroi du gros intestin est dépourvue de tout dispositif d'amplification de la surface d'absorption.

Le côlon, le rectum et l'anus sont dotés également d'une motricité qui assure le brassage du chyme intestinal par les ondes péristaltiques.

Le côlon permet essentiellement la réabsorption d'eau et d'électrolytes et joue ainsi un grand rôle dans la composition hydrique et ionique finale des selles.

Il est très riche en bactéries, principalement anaérobies qui participent à la digestion des protéines endogènes via leurs peptidases bactériennes, au cycle de l'urée, à la fermentation de certains glucides, à la production de certains gaz intestinaux et à la synthèse de certaines vitamines (B, K et acide folique). (2)

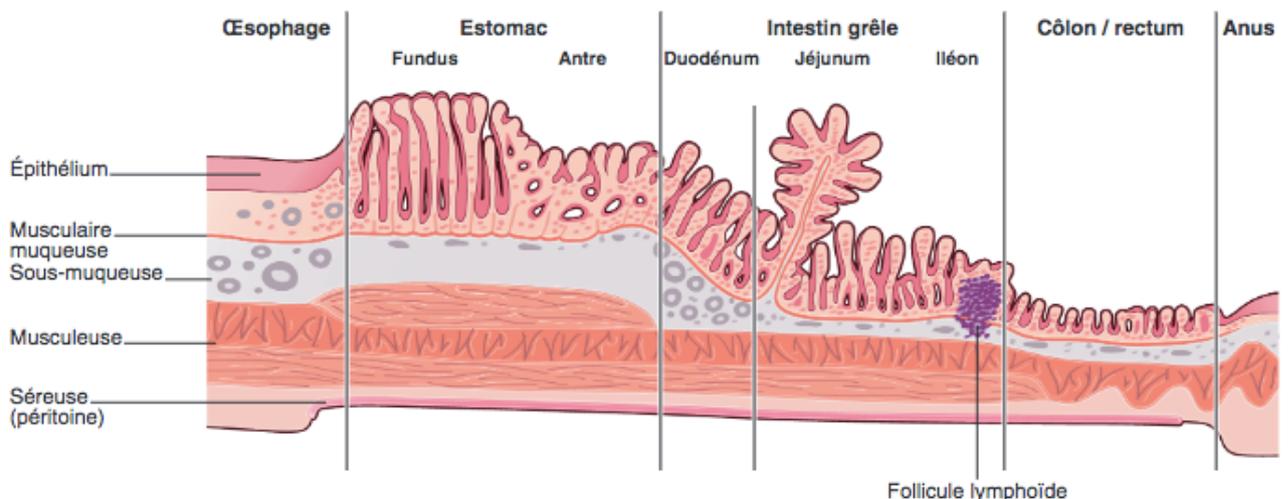


Figure 2 : Les différentes couches de la paroi digestive (3)

3. Le système immunitaire intestinal

Du fait de ses nombreuses villosités et microvillosités, le système digestif représente la plus grande surface de contact de l'organisme avec l'extérieur, et tient donc un rôle majeur dans la protection de l'organisme vis-à-vis des agents pathogènes.

La protection à ce niveau est assurée par l'épithélium intestinal d'une part et le système immunitaire intestinal d'autre part.

Le système immunitaire intestinal est un système complexe ayant développé une capacité à discriminer les antigènes grâce à des mécanismes de défense efficaces contre les agents pathogènes ou au contraire une tolérance envers certains antigènes alimentaires non pathogènes ainsi que les bactéries de la flore intestinale commensale.

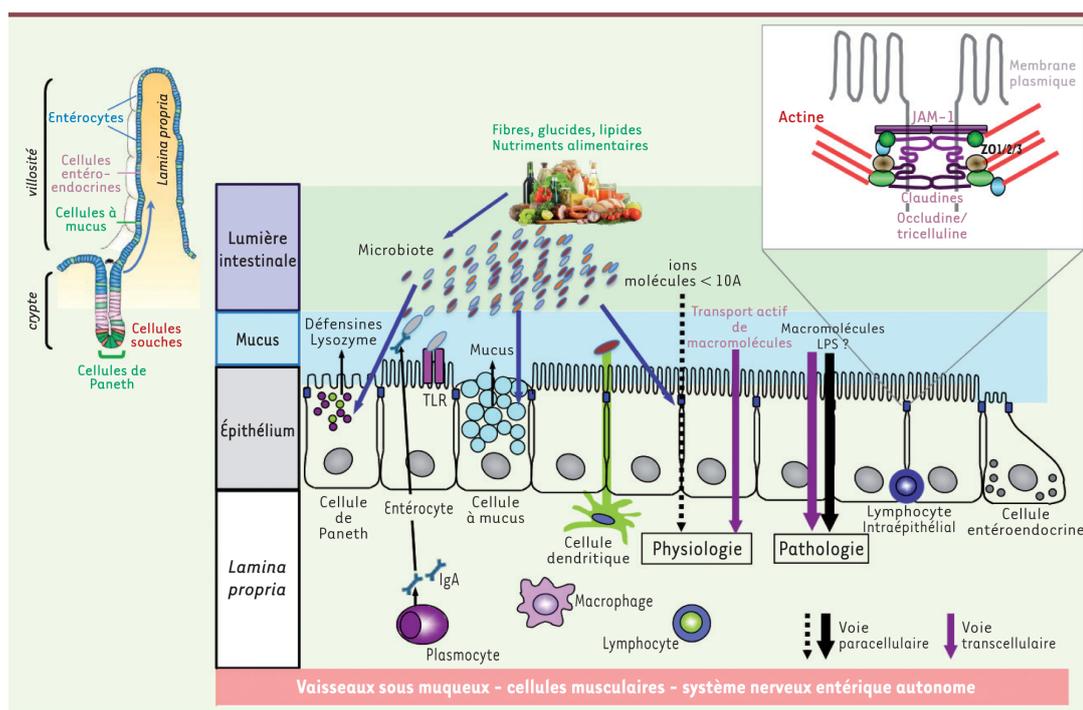


Figure 3 : Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale (4)

a. La muqueuse intestinale

La muqueuse intestinale représente la première barrière à la fois physique et chimique que rencontrent les antigènes arrivant avec le chyme dans l'intestin.

Elle présente plusieurs caractéristiques :

- Elle est constituée d'un épithélium de grande capacité de renouvellement.
- C'est une barrière semi-perméable avec des jonctions serrées qui sont des protéines transmembranaires permettant l'adhérence des cellules entre elles limitant fortement le passage paracellulaire, mais permettant les échanges de nutriments nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme.
- Elle est recouverte du glycocalyx et d'une double couche de mucus qui sont un ensemble de glycopeptides synthétisés par les cellules caliciformes et qui recouvrent l'épithélium intestinal ainsi isolé des bactéries environnantes.
- Elle présente les cellules de Paneth à la base des cryptes qui synthétisent des défensines parmi lesquelles le lysozyme, peptide antimicrobien (agit en lysant la membrane bactérienne) qui joue un grand rôle dans la régulation de la flore bactérienne intestinale.
- Les cellules épithéliales expriment des récepteurs de l'immunité innée dont les *Toll Like Receptor* (TLR) leur permettant de reconnaître des microorganismes pathogènes ou non et d'induire une réponse inflammatoire ou anti-inflammatoire participant directement à l'immunité innée.(5)

b. Le système immunitaire intestinal

i. L'immunité innée

Lors d'un contact avec un nouvel antigène, c'est l'immunité innée qui va entrer en jeu en premier lieu. La défense immunitaire innée met en jeu une réponse rapide contre les micro-organismes.

Diverses cellules vont entrer en jeu : les polynucléaires, les monocytes, les mastocytes, les cellules dendritiques et les cellules *natural killer* ou NK.

Ces cellules sont dotées de récepteurs PRR (*Pattern Recognition Receptor*) de l'immunité innée notamment du TLR (*Toll Like Receptor*), comme mentionné plus haut, leur permettant de reconnaître des motifs moléculaires caractéristiques et conservés de certains micro-organismes, les PAMPS (*Pathogen Associated Molecular Patterns*).

Cela va permettre la production de cytokines telles que l'IL-8 et le TNF- α inflammatoires afin de stimuler la réponse immunitaire et éliminer le pathogène.

D'autre part, cette reconnaissance permet d'induire les fonctions de phagocytose des cellules dendritiques et des macrophages, et les cellules NK vont exercer leur pouvoir cytotoxique.

D'autres récepteurs, cette fois cytosoliques, les NOD1 et NOD2 vont reconnaître des motifs précis du peptidoglycane bactérien, participant à l'immunité innée.(6)

ii. L'immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif est plus lent à se mettre en place que l'immunité innée mais a l'avantage d'être plus spécifique de l'antigène mais aussi plus efficace, et permet l'instauration d'une mémoire immunitaire.

Il va mettre en jeu des médiateurs cellulaires et humoraux.

Lorsque des antigènes arrivent au niveau de la muqueuse intestinale, la réponse immunitaire intestinale adaptative spécifique est induite au niveau des follicules du *Gut-Associated Lymphoid Tissue* (ou GALT) qui peuvent être :

- des lymphocytes diffus dans l'épithélium
- des follicules lymphoïdes dispersés dans l'épithélium et la *lamina propria*
- des follicules organisés au niveau des plaques de Peyer, spécifiques de la muqueuse intestinale (à l'inverse de la muqueuse colique)
- et des ganglions lymphatiques mésentériques. (4)

Les follicules au niveau des plaques de Peyer sont recouverts d'un épithélium spécialisé, appauvri en villosités, appelé *Follicle Associated Epithelium* (FAE), présentant également des cellules épithéliales particulières : les cellules *Microfold* ou cellules M.

Celles-ci sont dépourvues de capacité d'absorption des nutriments mais permettent le passage à travers la muqueuse par endocytose des macromolécules intactes qui peuvent être des pathogènes ou des particules présentes dans la lumière intestinale afin de les présenter aux cellules dendritiques et macrophages présents au niveau de la *lamina propria* des plaques de Peyer (dans le dôme sous-épithélial).

Cette étape serait majeure dans l'induction d'une réponse locale et systémique.

Le captage des antigènes dans la lumière intestinale peut également se faire par des prolongements trans-épithéliaux des cellules dendritiques présentes dans la *lamina propria*.

On trouve différentes populations de cellules dendritiques au niveau des plaques de Peyer, qui sont des cellules présentatrices d'antigène, attirées par de nombreuses chimiokines sécrétées par les cellules épithéliales.

Elles sont donc dispersées au sein de la *lamina propria* le long de l'intestin et sont responsables de la surveillance et du triage permanent des antigènes solubles présents dans la lumière intestinale et de leur transport jusqu'aux ganglions mésentériques qui drainent la sous-muqueuse intestinale.

Les cellules dendritiques sont capables de capter les antigènes directement dans la lumière intestinale ou après que les antigènes soient passés dans les tissus épithéliaux via les cellules M ou les cellules épithéliales. Elles vont synthétiser de nombreuses cytokines dont certaines facilitent l'émergence des lymphocytes T régulateurs ou LTreg Fox P3+ (c'est à dire exprimant le facteur de transcription Fox P3), plus précisément des iTreg provenant de l'immunité adaptative différents des nTeg d'origine thymique.

Les lymphocytes Treg jouent un grand rôle dans la tolérance immunitaire. Ils vont en effet sécréter les deux cytokines immunorégulatrices que sont l'IL-10 et le TGF- β . Ces cytokines vont inhiber l'action pro-inflammatoire des autres cellules de l'immunité que sont les macrophages et les LTh notamment. Ainsi, la réponse immunitaire est diminuée envers certains antigènes et cela permet une tolérance vis-à-vis des éléments de l'alimentation et des bactéries de la flore commensale. De

plus, certaines bactéries intestinales sont capables de provoquer la production d'IL-10 par ces LTreg et ainsi induire une tolérance orale.

D'autres cytokines vont induire la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en lymphocytes T *helper* 1, 2 et 17 ou LTh présents dans les follicules lymphoïdes sous-jacents. (7)

Elles vont également activer les lymphocytes T CD8+ pour la plupart ayant une fonction cytotoxique.

Ces LTh, particulièrement les LTh2, ainsi activés sécrètent des cytokines qui vont elles-mêmes activer les lymphocytes B.

Ceux-ci activés vont se différencier en plasmocytes qui vont se développer et migrer hors du follicule, passer dans la circulation lymphatique pour gagner les ganglions lymphatiques mésentériques puis vont passer dans la circulation systémique.

Ils vont enfin retourner dans la *lamina propria* pour y sécréter des immunoglobulines (Ig) de type A spécifiques de haute affinité, via la commutation isotypique induite par le TGF-β.

Cette sécrétion d'IgA dans la lumière intestinale permet une neutralisation et l'élimination des agents pathogènes avant leur passage systémique.(8)

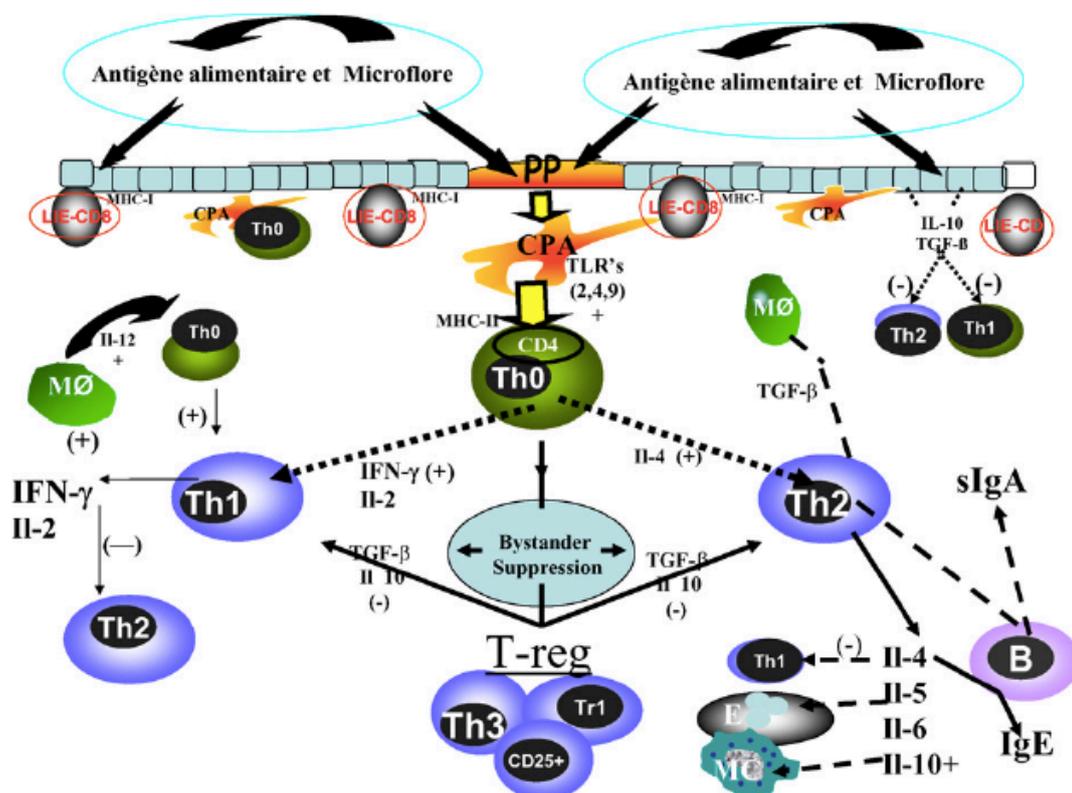


Figure 4 : Interface Antigène alimentaire - cellule épithéliale – microbiote (9)

Ainsi, l'interaction entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif permet le développement de mécanismes de défense efficaces contre les pathogènes ainsi qu'une tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires et des antigènes bactériens de la flore commensale.

c. Développement chez le nourrisson

Le système immunitaire intestinal est immature à la naissance.

Des IgA présentes peuvent provenir du lait maternel ou résulter de l'activation des cellules B1 du péritoine indépendamment des cellules T. Les IgA produites par les cellules B1 sont poly-réactives d'affinité faible mais suffisante pour permettre une exclusion efficace. (8)

Le système immunitaire intestinal du nouveau-né va réellement se mettre en place grâce à la colonisation bactérienne rapide et massive, qui sera évoquée plus tard, survenant au moment de l'accouchement.

En effet, un véritable dialogue hôte-microbiote va s'instaurer à cette période.

Comme évoqué plus haut, les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale vont reconnaître les bactéries arrivant dans l'intestin grâce à leurs récepteurs PRR de l'immunité innée, plus précisément grâce à leurs TLRs qui vont reconnaître des ligands bactériens spécifiques. (10)

Cette expression des TLR au niveau des cellules dendritiques et des cellules épithéliales résulterait d'une communication permanente entre le microbiote et le système immunitaire, permettant une réponse immunitaire appropriée sous l'action des cellules Treg, Th1 ou Th2. (8)

D'autre part, les bactéries arrivant au niveau de l'épithélium intestinal jouent en effet un rôle majeur dans le développement du GALT par l'intermédiaire d'informations transmises aux entérocytes et aux cellules M. (9)

Le système GALT activé va permettre d'induire une réaction inflammatoire au niveau du chorion sous-muqueux aboutissant aux deux effets *a priori* contradictoires vus précédemment :

- L'acquisition de mécanismes de défense vis-à-vis des bactéries via l'action des lymphocytes Th activés et des IgA sécrétées par les plasmocytes.
- Parallèlement à l'acquisition de la tolérance vis-à-vis de ces mêmes bactéries via l'action des lymphocytes T régulateurs.

De ce fait, le développement et la maturation du système immunitaire intestinal chez le nourrisson requièrent la présence d'un microbiote intestinal varié et riche, qui influencerait directement la biologie des cellules épithéliales et la fonction des cellules dendritiques et des lymphocytes T et B et serait une des clés explicatives de la mise en place des cellules régulatrices induites. (11)

Cette balance équilibrée optimise du même fait la tolérance à l'antigène alimentaire qui subit le même processus de reconnaissance parallèlement. Par ces mécanismes décrits, le microbiote diminue le risque d'allergie et empêche la mise en place des mécanismes auto-immunitaires.

Ainsi cette relation de symbiose microbiote - système immunitaire intestinal est cruciale pour éviter tout emballement inflammatoire ultérieur et permettre notamment l'acquisition de la tolérance alimentaire. (11)

4. Le microbiote intestinal

a. Définition

Le tube digestif humain contient 10^{13} à 10^{14} micro-organismes, ce qui représente 10^{11} UFC (unités formant colonies) par gramme de fèces soit jusqu'à 10 fois plus que de cellules que le corps humain ne contient qui sont en majorité des bactéries mais aussi des virus, des champignons ou encore des archées (microorganismes unicellulaires procaryotes).

Cet ensemble indispensable à la vie humaine et vivant en symbiose avec l'organisme est appelé microbiote intestinal, anciennement flore intestinale, et est considéré aujourd'hui comme un véritable organe à part entière.

Il est reconnu comme impliqué dans le maintien de la santé humaine et une dysbiose (déséquilibre de l'écosystème bactérien) peut avoir des conséquences fonctionnelles et être à l'origine de pathologies se manifestant immédiatement ou sur le long terme : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cancer colorectal, allergies, diarrhées, obésité, autisme etc. (12)

C'est pourquoi des chercheurs se sont intéressés à sa composition aussi bien qualitative que quantitative en travaillant grâce à des techniques de séquençage moléculaire de plus en plus performantes.

En effet, les méthodes d'analyse se sont développées durant ces dernières décennies. Les plus utilisées sont l'analyse de l'ARN ribosomal 16S et la métagénomique, c'est-à-dire la caractérisation du génome des bactéries présentes dans le microbiote. (10)

Le microbiote est réparti inégalement dans le tube digestif et de façon longitudinale : plus on avance vers la partie distale du tube digestif, plus il y a de bactéries présentes.

De plus, les conditions écologiques sont très différentes tout au long du tube digestif (pH, potentiel redox, anaérobiose, disponibilité de substrats alimentaires, vitesse de transit, sites d'adhésion sur les muqueuses etc.) donc on ne va pas retrouver les mêmes bactéries ni du point de vue qualitatif que quantitatif dans les différentes portions du tube digestif. (13)

Ainsi, l'estomac contient très peu de bactéries (10^1 à 10^3 bactéries) du fait de son acidité et c'est au contraire dans le côlon, où le transit est réduit par rapport aux autres portions de l'intestin et que le potentiel d'oxydoréduction est très bas, que l'on retrouve la plus grande proportion de bactéries du microbiote, en majorité anaérobies.

Estomac et duodénum	Faible quantité de micro-organismes : moins de 10^3 UFC par gramme de contenu L'acide, la bile et les sécrétions pancréatiques empêchent la prolifération bactérienne et la colonisation est limitée par le péristaltisme actif
Jéjunum et iléon	Le nombre de micro-organismes est plus important ici : 10^4 à 10^7 UFC par gramme de contenu au niveau de l'iléon terminal
Gros intestin	Grande population de bactéries pour la plupart anaérobie : jusqu'à 10^{12} UFC par gramme de contenu

Figure 5 : Répartition du microbiote intestinal (13)

C'est pourquoi les travaux réalisés concernent majoritairement le microbiote colique. Les études sur le microbiote des autres parties du tube digestif (cavité buccale, œsophage, estomac, duodénum, intestin grêle) sont plus rares. (12)

L'étude du microbiote se fait à partir d'un échantillon de selles dont la composition en micro-organismes est assez représentative de la flore colique.

A noter qu'il existe également une répartition transversale : il existe le microbiote luminal et le microbiote muqueux qui a des fonctions métaboliques particulières de transformation des aliments et d'échange de nutriments et interagissant avec le système immunitaire intestinal, celui-ci étant moins étudié que le microbiote luminal. (14)

b. Composition

Le microbiote intestinal est composé de plusieurs centaines d'espèces bactériennes dont le plus grand nombre forme le microbiote dominant, puis ensuite le microbiote sous-dominant et le microbiote de passage.

i. Le microbiote dominant

Le microbiote dominant est la proportion du microbiote présente systématiquement chez tous les individus à des degrés variables, et représente 10^9 à 10^{11} UFC/gramme de selles.

Il est constitué de 4 phyla bactériens majeurs qui sont :

- les Firmicutes
- les Bacteroidetes
- les Actinobacteria
- les Proteobacteria

A eux quatre, ils représentent près de 95% du microbiote de chaque individu et sont pour la majorité des bactéries anaérobie stricte. (15)

- Les Firmicutes

Le phylum des Firmicutes est très représenté et est le phylum dominant. Ce groupe représente en effet 45 à 75% des bactéries totales du microbiote selon les études. Ce sont essentiellement des bactéries Gram positif.

Les genres de ce groupe dominants sont :

- *Eubacterium*
- *Clostridium*
- *Ruminococcus*
- *Butyrivibrio*

- Les Bacteroidetes

Ce groupe contient essentiellement des bactéries Gram négatif anaérobie stricte.

Il contient les genres suivants :

- *Bacteroides*
- *Prevotella*
- *Porphyromonas*.

Ce phylum représente 10 à 40% des bactéries totales.

Ainsi à eux deux, les phyla des Firmicutes et Bacteroidetes représentent 40 à 90% des bactéries du microbiote. (12)

- Les Actinobacteria

Il regroupe essentiellement le genre *Bifidobacterium*.

- Les Proteobacteria

Il regroupe les genres *Escherichia* et *Helicobacter* essentiellement.

ii. Le microbiote sous-dominant

Le microbiote sous-dominant est présent dans des proportions plus faibles que le microbiote dominant. Il représente 10^6 à 10^8 UFC/gramme de selles.

Ce sont essentiellement des bactéries aéro-anaérobie facultatives.

Parmi celles-ci on va retrouver des entérobactéries telles que *Escherichia coli* mais aussi les genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, et *Lactobacillus*.

iii. Le microbiote de passage

Le microbiote de passage ou de transit, provenant essentiellement de l'alimentation, regroupe les espèces bactériennes qui traversent le tube digestif sans le coloniser. On les retrouve à des taux inférieurs à 10^6 UFC/gramme de fèces.

Il comprend des entérobactéries des genres *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* mais aussi des staphylocoques et des levures du genre *Candida*.

Leur pouvoir pathogène est normalement inhibé par l'effet barrière exercé par le microbiote dominant, on a donc un portage asymptomatique, mais il pourra être exprimé dans certains cas lors d'une dysbiose. (15)

Il est donc important que cet équilibre microbiote commensal / microbiote pathogène persiste.

La composition du microbiote humain en terme de phyla est donc assez homogène entre individus mais hétérogène au niveau des espèces.

La plus grande partie (environ les deux tiers) des espèces dominantes du microbiote est propre à chaque individu et sous l'influence des facteurs intrinsèques tels que la génétique ou la localisation géographique de l'individu mais aussi extrinsèques comme l'alimentation ou l'ingestion de médicaments ou polluants.

Ainsi telle une empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chaque individu, tout en gardant des fonctions physiologiques similaires d'un individu à l'autre. (10)

La qualité du microbiote peut être temporairement modulée par certains facteurs endogènes tels que le système immunitaire intestinal ou le pH du tube digestif ou exogènes comme l'alimentation, l'ingestion de polluants ou de médicaments (notamment d'antibiotiques), mais tend à revenir à sa composition initiale, c'est le phénomène de résilience.

Il peut aussi être volontairement modulé dans certains cas avec des probiotiques ou une alimentation particulière.

c. Etablissement

In utero, l'appareil digestif du nourrisson est stérile et la colonisation bactérienne de l'intestin s'établit à la naissance à la suite de la rupture des membranes fœtales, dès les premières minutes de vie.

En effet, lors de l'accouchement, le nouveau-né va entrer en contact avec les flores cutanée, vaginale et fécale de la mère mais aussi avec la flore du nouvel environnement.

L'implantation des micro-organismes dans l'intestin est permise par l'immaturation du système immunitaire intestinal du nourrisson et contribue à la stimulation et au développement du système immunitaire intestinal.

Cependant, du fait des interactions hôte-bactéries et des capacités propres à certaines bactéries à s'implanter dans le colon, toutes les bactéries ne vont pas s'implanter dans l'intestin du bébé, une sorte de tri va être effectué.

Le premier contact entre la muqueuse intestinale et le microbiote, et la colonisation bactérienne massive et rapide apparaissent comme une étape cruciale et peut avoir des conséquences sur la santé de l'hôte.(10)

i. Première phase

Les premières bactéries à s'implanter durablement sont des germes anaérobies facultatifs tels que des streptocoques, entérobactéries (notamment *Escherichia coli*) et staphylocoques provenant des flores fécale et vaginale de la mère.

Le nombre de bactéries présentes dans l'intestin est de 10^4 à 10^6 UFC/millilitre de contenu intestinal 48 heures après le début de la colonisation bactérienne.

Cette première colonisation est dépendante du mode d'accouchement et d'une éventuelle antibiothérapie maternelle mais indépendante de l'alimentation du nouveau-né. (9)

i. Deuxième phase

Dans les jours suivants, le nombre de micro-organismes anaérobie stricte tel que les bifidobactéries et les genres *Clostridium* et *Lactobacillus* augmente pour atteindre 10^9 UFC/millilitre de contenu intestinal au dixième jour.

Le nombre d'*E.coli* et de *Bacteroides spp.* augmente également, ce qui diversifie le microbiote.

Cette phase est quant à elle influencée par l'alimentation du nouveau-né.

En effet, les bébés nourris exclusivement au sein dans le premier mois de vie auront un microbiote dominé par des bactéries anaérobies strictes telles que les bifidobactéries et dans une moindre mesure les lactobacilles. (9)

ii. Troisième phase

Le début de la diversification alimentaire marque la troisième phase de colonisation intestinale.

On va avoir une augmentation des entérobactéries, des streptocoques et du genre *Clostridium*.

Le microbiote se diversifie.

iii. Quatrième phase

A la fin de la deuxième année, la composition du microbiote se stabilise et devient proche de l'adulte.

On considère que le microbiote définitif est établi aux alentours de la troisième année de vie.

iv. Facteurs influençant l'établissement du microbiote

Certains facteurs exogènes intervenant durant les premiers mois voire années de vie peuvent influencer la colonisation bactérienne du tube digestif chez l'enfant et créer une dysbiose. Cela peut avoir des conséquences sur la santé future de l'enfant et pourrait avoir un lien avec des pathologies telles que maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, cancer colorectal, allergies, obésité ou même autisme. (10)

- Mode d'accouchement

Selon le mode d'accouchement du nouveau-né, le type de flore dominante transmise par la mère est différent :

- Naissance par voie basse : le bébé sera majoritairement colonisé par les flores vaginale et fécale de la mère.
- Naissance par césarienne : le bébé sera majoritairement colonisé par la flore cutanée de la mère et une flore environnementale (air et personnel soignant).

L'accouchement par césarienne a donc pour conséquence un retard de colonisation des bactéries d'origine maternelle, notamment des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. (16)

- Environnement

Certaines études ont mis en évidence une colonisation par les bifidobactéries plus importante chez les bébés nés dans les pays en voie de développement et *a contrario* un retard d'implantation des genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* chez le nouveau-né dans les pays industrialisés.

Ceci peut s'expliquer par les conditions d'hygiène strictes appliquées lors d'accouchements dans ces derniers selon la « théorie de l'hygiène » avec l'utilisation d'antiseptiques au niveau vaginal et l'antibioprophylaxie *per partum* qui pourraient être à l'origine d'un retard d'implantation d'un microbiote normal et pouvant avoir des conséquences sur la santé de l'enfant.

D'autre part, il a été observé que le microbiote d'un enfant né en milieu rural diverge de celui d'un enfant né en milieu urbain dans un même pays, et même selon le lieu de naissance (maison ou hôpital). (16)

- Âge gestationnel

Le microbiote des enfants prématurés s'implante plus tardivement par rapport à celui des enfants nés à terme. On observe notamment un retard dans l'implantation de la flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*).

Ceci peut s'expliquer par le fait que les bébés prématurés sont le plus souvent nés par césarienne et séparés rapidement après la naissance de leur mère pour être placé dans un environnement aseptisé et éventuellement traité par antibiotique. (16)

- Mode d'alimentation

C'est un facteur qui a été très étudié suite à l'observation de plus faibles mortalité et morbidité chez les enfants allaités.

Le microbiote qui s'implante chez les enfants allaités est moins diversifié que celui des enfants nourris au lait artificiel et est dominé par le genre *Bifidobacterium* mais aussi *Lactobacillus*, le lait maternel comportant des facteurs bifidogènes.

Le lait maternel transmet également au bébé des bactéries transportées via les macrophages. (10)

Parallèlement, l'implantation des entérobactéries et surtout des genres *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et/ou se fait à un niveau moins élevé. (16)

Par la suite, avec la diversification alimentaire, la différence de microbiote entre l'enfant nourri au sein et celui au lait artificiel diminue.

- Antibiothérapie

Une antibiothérapie post-natale supérieure à 3 jours est un facteur de risque de colonisation par des entérobactéries résistantes, d'autant plus élevé que le spectre d'activité de l'antibiotique est large.

Elle peut être corrélée également à une diminution d'implantation des genres *Bifidobacterium* et *Clostridium*.

Ceci peut être également observé suite à une antibiothérapie administrée à la mère peu de temps avant l'accouchement. (16)

Ainsi, le microbiote adulte s'établit et se stabilise aux alentours de la troisième année de vie mais peut être modulé au cours de la vie par divers facteurs transitoires tels qu'une antibiothérapie, un changement brutal d'alimentation, une infection intestinale ou un stress par exemple et évolue en s'appauvrissant lors du vieillissement.

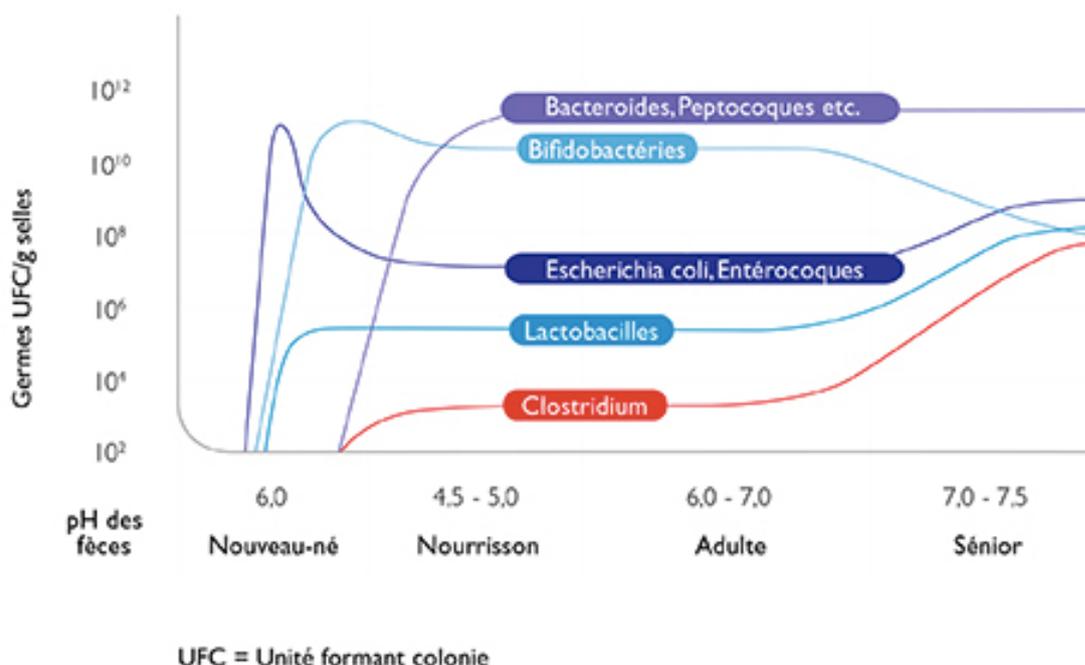


Figure 6 : Evolution de la composition du microbiote au cours de la vie (17)

d. Fonctions et rôles

i. Effet barrière et fonctions immunitaires

Le microbiote contribue à la protection de la muqueuse intestinale des bactéries pathogènes et participe au renforcement de la barrière intestinale.

De plus, l'action du microbiote sur le système immunitaire intestinal est considérable.

- Action directe

Le microbiote empêche des bactéries exogènes pathogènes de s'implanter dans l'intestin en l'occupant comme niche écologique en occupant les sites d'adhérence aux cellules épithéliales ou en consommant les substrats nécessaires aux bactéries pathogènes.

Cela se vérifie chez un individu ayant subi une antibiothérapie qui verra son microbiote en partie détruit, ce qui va permettre la colonisation du côlon par *Clostridium difficile* entraînant des diarrhées sévères.

De plus, le microbiote a la capacité de produire des bactériocines qui sont des toxines protéiques détruisant d'autres bactéries commensales ou pathogènes mais aussi des produits de dégradation qui vont réduire le pH local empêchant la prolifération de certaines bactéries pathogènes. (10)

La rupture de cet effet de barrière peut survenir dans certaines conditions comme une prise d'antibiotique, un changement de régime alimentaire ou en cas de stress, et ainsi peut favoriser l'implantation de micro-organismes pathogènes.

- Action indirecte

La couche de mucus tapissant l'épithélium intestinal est en réalité double : la couche interne au contact du pôle apical des entérocytes est dense et imperméable aux bactéries tandis que la couche externe est riche en bactéries.

Ces bactéries sont nécessaires pour avoir un nombre de cellules caliciformes convenable produisant les mucines et ainsi une couche de mucus remplissant son rôle de barrière physique.

D'autre part, elles ont la capacité d'activer la sécrétion de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales intestinales.

Le microbiote influence également la synthèse des claudines, protéines principales composant les jonctions serrées présentes entre les cellules épithéliales et empêchant la diffusion paracellulaire d'antigènes mais aussi de micro-organismes pathogènes ou non.

Ainsi, le microbiote intestinal contribue indirectement au renforcement des jonctions serrées de l'épithélium.

De plus, les bactéries du microbiote participent au bon fonctionnement du système immunitaire intestinal.

Elles stimulent en effet les TLRs de l'immunité innée des cellules épithéliales, cette stimulation étant nécessaire à la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. Ces peptides vont ensuite être concentrés au niveau de la couche de mucus protégeant ainsi l'épithélium intestinal.

Elles vont être également reconnues par les récepteurs cytosoliques NOD 1 et 2 qui vont reconnaître des motifs du peptidoglycane bactérien.

Aussi, grâce à cette stimulation, les bactéries du microbiote participent largement au processus de réparation épithéliale suite à une agression comme une antibiothérapie par exemple. (10)

D'autre part, comme vu précédemment, le microbiote induit la sécrétion d'IgA sécrétoires par les plasmocytes présents dans la *lamina propria* limitant le contact des bactéries avec l'épithélium et leur pénétration dans la muqueuse. Ces IgA sécrétoires peuvent être spécifiques de bactéries commensales ou non spécifiques et ont donc ainsi une action contre les pathogènes.

Enfin, comme vu plus haut, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire, et ce, dès la naissance. (14)

En effet, sans microbiote intestinal, les plaques de Peyer et autres structures du GALT paraissent atrophiées.

Le microbiote intestinal permet également de maintenir l'équilibre de la balance Th1/Th2 mais aussi l'équilibre entre les lymphocytes effecteurs (Th2 et Th17) et les lymphocytes régulateurs (LTreg). (14)

L'homéostasie intestinale, c'est-à-dire un équilibre entre la tolérance vis-à-vis des bactéries commensales et la capacité de mettre en place une réponse immunitaire contre des bactéries potentiellement pathogènes est fondamentale et implique un l'équilibre du microbiote intestinal, appelé également eubiose. (15)

ii. Fonctions métaboliques

Les glucides et les protéines contenus dans les fibres alimentaires ne sont pas digérés par l'hôte dans l'intestin et arrivent ainsi dans le côlon.

Ce sont les principales sources d'énergie du microbiote colique qui va métaboliser ces substrats. Ceci est appelé la fermentation bactérienne colique.

La métabolisation résultante va permettre aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et ainsi assure la biodiversité bactérienne du microbiote colique mais également va permettre la génération de métabolites divers potentiellement absorbés et utilisés par l'hôte. (14)

- Métabolisme des glucides

Les glucides proviennent principalement des fibres alimentaires contenues dans les fruits, légumes ou céréales et représentant 10 à 60 grammes par jour selon le régime alimentaire.

Ces glucides fermentescibles ne sont pas digérés dans l'intestin mais au niveau du côlon. Ce sont certaines bactéries du microbiote qui vont former une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères, dont l'amidon et autres polysides, en fragments plus petits tels que des oses, des mono- ou oligosides.

Cette dégradation va être permise par des bactéries dites fibrolytiques qui vont produire des hydrolases, non synthétisées par l'homme, parmi lesquelles des polysaccharidases ou des glycosidases afin de libérer des micronutriments (polyphénols et vitamines) représentant des sources de carbone et d'énergie utilisables par les autres bactéries ou disponibles pour l'hôte.

Ce groupe de bactéries fibrolytiques est composé des 2 phyla majeurs que sont les Firmicutes et les Bacteroidetes et représentés par les genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*.

Dans la réaction de fermentation des glucides, la majorité des espèces du microbiote utilise la voie de la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate.

Le pyruvate qui est un métabolite central des réactions de fermentation est ensuite transformé en produits terminaux de fermentation, principalement des acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont :

- l'acétate majoritairement produit par des espèces des genres prédominants comme *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*
- le propionate produit majoritairement par les espèces des genres *Bacteroides*, *Prevotella* et *Veillonella*
- le butyrate produit principalement par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus* ou *Roseburia*.

Ces trois AGCC synthétisés sont absorbés par les cellules épithéliales coliques et sont métabolisés dans divers organes (foie, cerveau ou muscles).

La fermentation des glucides conduit également à la formation de métabolites secondaires tels que le succinate, le lactate (produit par les bactéries lactiques des genres *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* essentiellement), l'éthanol ou le formate qui ne s'accumulent pas dans le côlon mais sont directement métabolisés par d'autres bactéries en produits finaux.

Ces métabolites secondaires contribuent au maintien de la diversité bactérienne du microbiote.

- Métabolisme des gaz

Lors des processus fermentaires dans le côlon, l'hydrogène est le gaz majoritairement produit. Son élimination est indispensable aux processus fermentaires et elle s'effectue par excrétion pulmonaire ou anale mais en majorité par réutilisation par les micro-organismes hydrogénotrophes du côlon.

Sa dégradation conduit à l'obtention de méthane, notamment grâce aux Archées méthanogènes, d'acétate par les Firmicutes essentiellement (*Blautia*, *Clostridium*, *Streptococcus*) et de sulfures par l'action des bactéries sulforéductrices représentées par le genre *Desulfovibrio* dominant.

- Métabolisme des protéines

La biotransformation des protéines est moindre que celle des glucides mais les peptides et acides aminés obtenus représentent une grande source d'azote pour certaines bactéries du microbiote colique.

C'est même la seule source d'énergie de certaines espèces qui ne fermentent pas les glucides qui sont des espèces des genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Peptococcus* ou *Clostridium*.

La protéolyse est effectuée par les bactéries à activité protéolytiques des genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* et libère des acides aminés et des peptides.

Ou alors ils sont fermentés par des réactions de désamination et de décarboxylation et conduisent à la production principalement d'ammoniac mais aussi d'autres métabolites tels que les acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate), des phénols, des acides gras ramifiés (isobutyrate, isovalerate), de l'indole ou des sulfures dont certains sont potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniac) mais sont soit éliminés par voie urinaire soit réutilisés pour la protéosynthèse bactérienne.

- Métabolisme des lipides

Les lipides sont majoritairement métabolisés au niveau de l'intestin grêle mais environ 6 à 8 grammes arrivent jusqu'au côlon avec la bile où ils sont dégradés par le microbiote.

Le cholestérol est converti par le microbiote en coprostanol éliminé dans les fèces et qui pourrait être impliqué dans la réduction du risque cardiovasculaire et la cancérogenèse du côlon.

Une partie des acides biliaires (acides cholique et désoxycholique), environ 5%, échappe au cycle entéro-hépatique et arrive depuis l'intestin grêle jusqu'au côlon où ils sont métabolisés (déconjugaison, oxydation, épimérisation etc.) en acides biliaires secondaires par les bactéries coliques. La déconjugaison est faite par une hydrolase spécifique rencontrée chez les espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium* ou *Clostridium* notamment et rend les acides biliaires plus hydrophobes permettant ainsi leur absorption passive. Ils sont ensuite transformés en métabolites pouvant être potentiellement carcinogènes ou, au contraire, exercer des effets anti-inflammatoires. Il en est de même pour les hormones stéroïdiennes et les xénobiotiques qui sont déconjugués par le microbiote. (10) (14)

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et les différentes voies métaboliques de l'hôte ainsi toute rupture de cet équilibre est susceptible de perturber le fonctionnement de l'écosystème et d'être à l'origine d'états pathologiques.

L'alimentation de chaque individu est un facteur extrinsèque susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote.

II. Les probiotiques

1. Définition

Les probiotiques sont définis par l'OMS (Organisation mondiale de la santé) et l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) comme étant des « micro-organismes vivants, qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. » (18)

Ils peuvent être des bactéries ou des levures.

Tandis que les prébiotiques sont des « ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la santé de l'hôte. »

Ce sont par exemple l'inuline (mélange de polysaccharides), des FOS (fructo-oligosaccharides), du lactulose (galactose-fructose) ou des GOS (galacto-oligosaccharides).

Un symbiotique est une association de probiotique et de prébiotique. (19)

2. Historique

Depuis des centaines d'années, en Europe de l'est et au Moyen-Orient, on consommait des produits laitiers fermentés que l'on considérait comme une source de santé et de longévité.

C'est vers la fin du XIX^{ème} siècle que des microbiologistes ont observé que le microbiote d'individus en bonne santé diffère de celui d'individus malades.

Ensuite, au début du XX^{ème} siècle, Eli Metchnikoff, travaillant à l'institut Pasteur et lauréat du prix Nobel de physiologie et de médecine avec Paul Ehrlich en 1908 pour ses découvertes sur la phagocytose, découvrit que les individus consommant des bactéries lactiques sous forme de produits laitiers fermentés vivaient plus longtemps et conclut que ceux-ci étaient bénéfiques pour la santé.

Parallèlement, en 1906, le pédiatre français Henry Tissier observa que les selles des enfants souffrant de diarrhées contenaient un faible nombre de bactéries en forme de Y, forme bifide donc bactéries appelées bifidobactéries, par rapport aux selles d'enfants en bonne santé. Il proposa donc d'en administrer à des personnes souffrant de diarrhées pour rétablir la flore. (20)

Ce sont donc les Docteurs Metchnikoff et Tissier qui ont été les premiers à avancer dans leurs travaux des propositions scientifiques au sujet de l'utilisation probiotique des bactéries.

Au début des années 1920 en Indochine, Henri Boulard, microbiologiste français, isolait une nouvelle souche de levure qu'il baptisa *Saccharomyces boulardii*.

Le terme probiotique, qui vient du grec « pro bios » qui signifie « en faveur de la vie », au contraire du mot antibiotique qui signifie « contre la vie », est vraiment évoqué par Lilly et Stillwell en 1965 pour désigner des substances produites par des micro-organismes qui favoriseraient la croissance d'autres micro-organismes. (19)

Par la suite, en 1989, Fuller redéfinit le terme pour souligner la nature microbienne des probiotiques comme « un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal ».

Après diverses modifications, la définition de probiotique est officialisée en 2002 par la FAO (Food and Agriculture Organisation) et l'OMS et se base sur celle de Guarner et Schaafsma et est la suivante : « les probiotiques sont des micro-organismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. »

Le mode d'action des probiotiques n'étant pas totalement élucidé, cette définition est sans doute vouée à évoluer.

3. Réglementation

a. Mise sur le marché

Les probiotiques sont perçus globalement positivement par le grand public. Ils sont présents dans certains aliments, ou encore dans des compléments alimentaires ou des médicaments mais leur statut n'est pas harmonisé au niveau international et même européen, ainsi leur statut varie d'un pays à l'autre. (10)

i. Aliments

Des probiotiques sont présents dans des produits de l'alimentation courante, notamment dans les produits laitiers fermentés (yaourts, fromages, kéfir) ou d'autres aliments tels que la choucroute, la charcuterie, la bière ou le pain au levain, ce qui englobe les produits fermentés.

Un aliment est destiné à être consommé dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée. Il n'a pas d'activité thérapeutique et n'a pas vocation à prévenir ou traiter de maladie mais peut afficher des allégations de santé autorisées.

Le marché de l'alimentation est régi par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES, ex-AFSSA) en France.

ii. Médicaments

Un médicament est une substance possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il fait l'objet de longues, complexes et coûteuses études cliniques afin de prouver leur efficacité et leur innocuité et nécessite l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une indication donnée pour arriver sur le marché français ou européen.

Le dossier d'AMM est constitué par le laboratoire et comprend les méthodes d'obtention du produit fini (fabrication, contrôles etc.), les résultats des études *in vitro*, *in vivo* et cliniques menées afin d'en déterminer l'efficacité mais aussi l'innocuité. Ces différents éléments permettent à l'autorité compétente de déterminer

le rapport bénéfices/risques du produit qui doit être favorable pour être commercialisé. Il comprend également le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice destinée au patient et les informations relatives à l'étiquetage.

Leur commercialisation est protégée par un brevet et son AMM est sous le contrôle de l'agence européenne du médicament (EMA) ou L'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). (21)

iii. Compléments alimentaires

En France, la plupart des probiotiques sont mis sur le marché avec le statut de complément alimentaire.

Un complément alimentaire est selon sa définition, une denrée dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses unitaires (gélules, pastilles, comprimés, sachets, ampoules liquides etc.) destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité. (22)

Les nutriments étant des vitamines ou des minéraux.

Contrairement à un médicament, un complément alimentaire ne nécessite pas d'AMM mais sa mise sur le marché en France doit être déclarée à la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF). (21)

Cette déclaration doit comporter la composition du complément alimentaire, la nature des ingrédients à but nutritionnel ou physiologique, la dénomination, la posologie et la dose journalière recommandée ainsi qu'un étiquetage lisible et des informations permettant de juger de la recevabilité de la demande au regard des exigences des articles 15 et 16 du décret n°2006-352. (22)(23)

De plus, un complément alimentaire n'a pas d'activité thérapeutique et n'a pas vocation à prévenir ou traiter de maladie mais il complète un régime alimentaire normal.

Il peut cependant porter des allégations de santé générales autorisées selon lesquelles leur consommation peut avoir des bienfaits sur la santé qui doivent être conformes aux dispositions du règlement (CE) n°1924/2006 du Parlement européen qui permet l'harmonisation des règles relatives aux allégations au niveau européen. (24)

Une allégation étant définie comme « tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, qu'elle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières. »

Une allégation peut être :

- de santé : toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé.
- nutritionnelle : toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières de par la valeur énergétique qu'elle fournit et sa composition en terme de nutriments et autres substances actives
- relative à la réduction d'un risque de maladie : toute allégation de santé qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'une catégorie de denrées alimentaires, d'une denrée alimentaire ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risques de développement d'une maladie chez l'homme. (25)

Une allégation attribuée à un complément alimentaire doit être soumise à l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AESA), et à l'ANSES en France. (24)

Cependant à ce jour, aucune allégation n'est autorisée pour les probiotiques. (26)

Le terme probiotique a été abusivement utilisé par certaines firmes qui l'utilisaient pour un produit qui ne respectait pas les critères requis. (27)

Ainsi, la FAO et l'OMS recommandent la réalisation d'études cliniques à la suite d'études *in vitro* afin de démontrer les effets mais aussi l'innocuité ou la sécurité, des probiotiques, pour une souche donnée, afin de pouvoir être utilisés en toute sécurité. Elles définissent la méthodologie à suivre dans leur rapport de 2002. (20)

L'étude réalisée n'est valable que pour la souche donnée et à la dose testée et ne peut être extrapolée à l'espèce voire au genre, en effet, l'effet probiotique est souche-dépendant.

Les études cliniques sur les probiotiques se sont développées ces dernières années mais elles devraient toutes respecter les conditions définies dans le rapport de la FAO et l'OMS (essais cliniques randomisés en double aveugle contre placebo) pour être recevables.

Cependant, cela étant une recommandation et non une obligation à l'heure actuelle, il est préférable notamment pour le pharmacien de privilégier les souches probiotiques ayant fait l'objet d'études et dont l'effet bénéfique est ainsi prouvé.

b. Nomenclature

L'identification de la souche probiotique utilisée est indispensable.

La Consultation mixte d'experts de la FAO et de l'OMS de 2002 recommande que l'identification des souches probiotiques combine des méthodes phénotypiques, qui étudient notamment la capacité fermentaire de la souche, et de méthodes génotypiques.

L'identification génotypique peut se faire soit à l'aide de méthodes moléculaires fiables comme l'électrophorèse en champ pulsé suivie d'une identification génétique à l'aide de méthodes telles que l'hybridation ADN/ARN, le séquençage d'ARN 16s ou autres méthodes internationalement reconnues. (20)

Une souche probiotique est identifiée par son genre, son espèce et parfois sa sous-espèce mais aussi et surtout par le caractère alphanumérique représentant la souche selon le Code International de Nomenclature des Bactéries, indispensable car les effets des probiotiques sont souche-dépendants.

Exemple :

- *Lactobacillus* (genre)
- *rhamnosus* (espèce)
- ATCC 53103 (ou GG) (code alphanumérique) (28)

c. Sélection des souches

Les souches probiotiques doivent présenter plusieurs caractéristiques pour être utilisées chez l'homme sous forme de complément alimentaire. Elles sont rappelées dans le rapport de l'AFSSA en 2005. (29)

D'autre part, il est évident que tous les probiotiques utilisés, qu'ils soient d'origine bactérienne ou fongique, doivent répondre à des critères d'efficacité et de sécurité mis en évidence lors d'études *in vitro* et *in vivo*.

Les souches doivent être capables de survivre au passage à travers le tube digestif et donc doivent être résistantes aux sucs gastriques et à la bile pour proliférer dans l'intestin et adhérer aux cellules épithéliales pour perdurer dans l'intestin.

Elles doivent être en quantité suffisante, de l'ordre de 10^9 à 10^{11} UFC/jour pour être efficaces.

Les bactéries doivent être vivantes et survivre jusqu'à la date limite d'utilisation optimale (DLUO) indiquée, cela étant assuré par un procédé de fabrication et une galénique adaptés, un enrobage assurant la protection etc.

Les bactéries doivent avoir un effet bénéfique sur l'hôte pour avoir l'appellation de probiotique, selon sa définition. Les effets doivent être prouvés avec des études scientifiques pour une souche donnée. Cela peut être des effets sur les troubles intestinaux tels que traitement et prévention de diarrhées, des effets dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), des effets sur les allergies ou la dermatite atopique etc. (28)(29)

Elles doivent également avoir une activité antimicrobienne.

Au contraire, elles doivent présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement.

Les souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international.

d. Etiquetage

L'étiquetage des probiotiques est soumis à quelques règles. Le conditionnement secondaire du produit doit faire apparaître :

- La dénomination de vente
- L'identité précise de la souche bactérienne le(s) nom(s) de genre(s), l'espèce(s) et la souche(s)
- La concentration d'une dose (en UFC/ sachet ou gélule)
- La posologie
- Les allergènes majeurs
- Les conditions optimales d'utilisation
- Les conditions de conservation
- Une date limite d'utilisation optimale (DLUO)
- Des avertissements tels que « ne pas dépasser la dose journalière recommandée », « tenir hors de portée des enfants », « ne se substitue pas à un régime alimentaire varié » etc. (30)

4. Souches utilisées comme probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes (bactéries ou levures) pour la plupart issus du microbiote intestinal humain et doivent remplir de nombreuses conditions pour pouvoir être utilisées, comme vues précédemment, ceci expliquant que seules quelques dizaines de souches sont actuellement utilisées. (31)

Les souches les plus utilisées sont des bactéries lactiques Gram + des genres *Lactobacillus* ou *Bifidobacterium*, et des levures, plus particulièrement la souche *Saccharomyces boulardii*.

a. Bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées depuis très longtemps pour la fabrication et la conservation d'aliments, notamment des produits laitiers, grâce à leurs capacités fermentaires.

Ce sont des bactéries Gram positif, généralement anaérobies, ubiquitaires se développant facilement en milieu acide, et ayant comme particularité la synthèse d'acide lactique comme produit final de fermentation des glucides.

Les bactéries lactiques comportent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* et *Pediococcus*.

i. Lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum des Firmicutes et forment un groupe diversifié sur le plan de la morphologie, du métabolisme et de la phylogénie. Ce sont des bactéries en forme de bâtonnets.

Ils sont présents dans plusieurs microbiotes humains : microbiote intestinal sous-dominant, microbiote vaginal, buccal et rectal. (32)

Les principaux lactobacilles utilisés comme probiotiques sont *Lactobacillus acidophilus*, *L.casei*, *L.johnsonii*, *L.pantarum* et *L.rhamnosus* (GG) qui présentent une bonne résistance à l'acidité gastrique et une bonne capacité d'adhérence aux cellules intestinales.

ii. Bifidobactéries

Les bifidobactéries qui font partie du phylum des Actinobacteria présentent une morphologie caractéristique ramifiée (en Y) pouvant être isolées ou se regrouper en chaînes ou petits groupes.

Elles sont présentes dans le microbiote intestinal dominant mais aussi dans d'autres microbiotes (vaginal ou buccal).

Comme vu précédemment, les bifidobactéries colonisent le tube digestif du nourrisson entre le deuxième et le cinquième jour de vie et forment le microbiote dominant. De plus, leur implantation est favorisée par l'allaitement maternel.

Les bifidobactéries les plus utilisées dans les probiotiques sont *Bifidobacterium adolescentis*, *B.animalis*, *B.bifidum*, *B.breve*, *B.lactis* et *B.longum*. (33)

iii. Coques

Les coques sont des bactéries en forme de sphère généralement groupés ou en chaînettes et sont représentées par les streptocoques et les entérocoques et dont certaines espèces sont utilisées dans des probiotiques tels que *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecalis* ou *E.faecium* notamment.

b. Levures

Les levures sont des champignons, souvent unicellulaires, utilisées depuis très longtemps notamment pour la fermentation de boissons alcooliques.

La levure utilisée comme probiotique est une souche de *Saccharomyces cerevisiae*, plus précisément la souche nommée *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Cette souche a été découverte pour la première fois par le biologiste Henri Boulard en Indochine en 1923. Il a remarqué que la population locale consommait des décoctions d'écorces de fruits tropicaux (litchis et mangoustants) à des fins antidiarrhéiques. Il en isola une levure à laquelle il donna son nom et la commercialisa sous le nom commercial d'Ultra-levure®. Ce nom car *S.boulardii* est une levure qui résiste à des ultra-hautes températures (de l'ordre de 37°C) par rapport aux autres levures. (34)

5. Mécanismes d'action des probiotiques

Les probiotiques exercent leur effet bénéfique sur la santé de l'hôte en agissant de différentes façons, et ces effets dépendent de la souche utilisée.

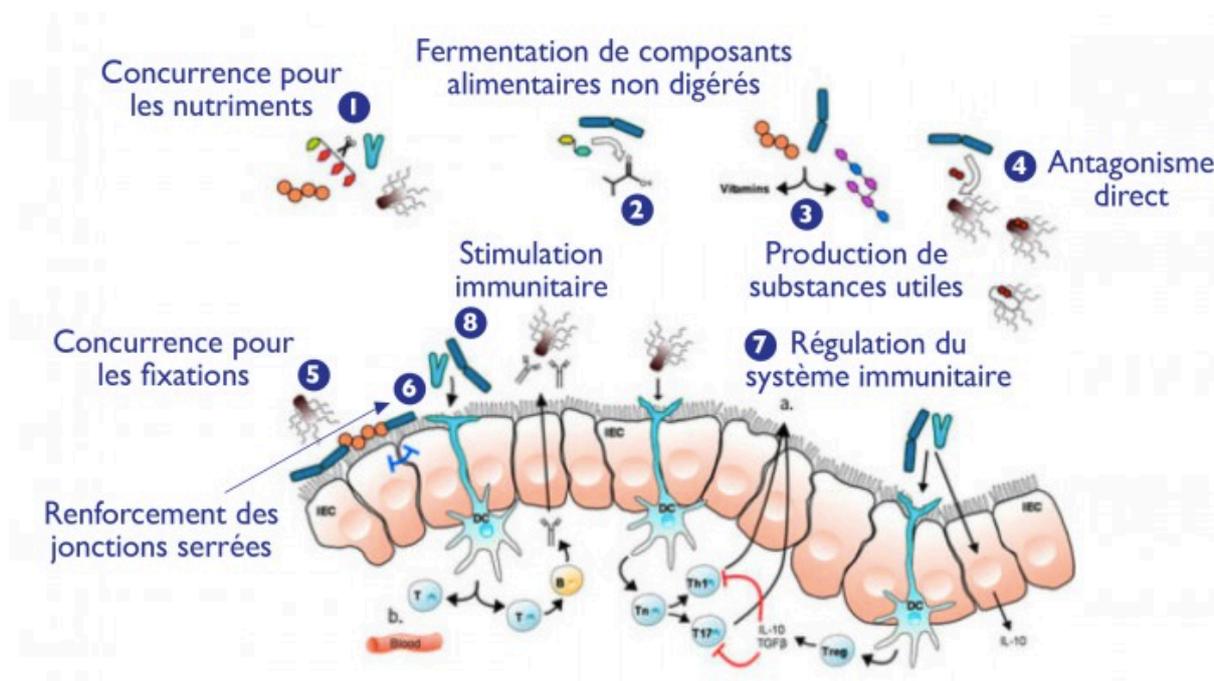


Figure 7 : Les mécanismes d'action des probiotiques (35)

a. Action sur les fonctions physiologiques intestinales

Lors d'une dysbiose, des bactéries commensales du microbiote intestinal vont être en déficit et ne vont plus pouvoir exercer leurs fonctions indispensables de dégradation des nutriments et de fermentation, ainsi les probiotiques vont compenser ce défaut et exercer ces fonctions précédemment décrites.

Les produits de dégradation (l'acide lactique principalement) vont abaisser le pH local inhibant ainsi la prolifération de micro-organismes pathogènes.

Les probiotiques ont la capacité également de produire des bactériocines, agents antimicrobiens et stimulent la sécrétion de mucine par les cellules caliciformes formant le mucus, élément essentiel composant la barrière épithéliale intestinale.

Les probiotiques vont empêcher les micro-organismes pathogènes de s'implanter dans l'intestin en occupant les sites de fixation aux cellules épithéliales et ainsi occuper la niche écologique intestinale.

Ils vont également renforcer les jonctions serrées entre les cellules épithéliales intestinales en favorisant la synthèse des claudines, protéines principales composant ces jonctions.

b. Action sur le système immunitaire intestinal

D'autre part, les probiotiques vont jouer un rôle dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire intestinal.

Les probiotiques vont stimuler les récepteurs de l'immunité innée, les TLRs, ce qui va permettre la production de cytokines pro-inflammatoires et l'induction de la phagocytose par les macrophages.

Ils vont également être reconnus par les récepteurs cytosoliques NOD 1 et 2 par des motifs du peptidoglycane. (31)

Les probiotiques vont induire l'activation des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ et par ce biais, la sécrétion d'IgA dans la *lamina propria* par les plasmocytes activés permettent la neutralisation de micro-organismes pathogènes.

De plus, certains probiotiques répriment la réponse inflammatoire Th1 et la production de cytokines inflammatoires (telles que l'IL-12 et le TNF- α) mais stimulent parallèlement les lymphocytes Treg. (35)

Ainsi, les effets des probiotiques sont paradoxaux : ils sont en effet à la fois adjuvants de l'immunité mais également peuvent réduire certaines réponses inflammatoires. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les interactions entre l'hôte et les probiotiques dépendent des caractéristiques de la souche du probiotique utilisé mais aussi du système immunitaire de l'hôte. (31)

6. Effets indésirables

La tolérance et la sécurité d'emploi des traitements probiotiques sont excellentes.

Les éventuels effets indésirables des probiotiques sont des ballonnements, des gaz ou une constipation. (36)

Les micro-organismes sélectionnés dans les probiotiques ne sont pas pathogènes, ainsi le risque d'infection est très faible.

De rares cas d'infection aux probiotiques ont été rapportés dans des cas particuliers (présence de cathéter central, de chambre implantable ou de valve cardiaque) donc on évitera de les utiliser dans ces cas. (10)

Cependant, l'utilisation est déconseillée chez les personnes immunodéprimées (VIH, corticothérapie au long cours, cancer, greffés...).

D'autre part, en l'absence d'études spécifiques il faut éviter l'utilisation des probiotiques chez la femme enceinte ou allaitante.

Récemment, une nouvelle contre-indication est apparue pour *Saccharomyces boulardii* suite à la survenue de cas rares de fongémie, d'évolution en majorité favorable mais parfois fatale chez certains patients déjà en état critique.

La levure est désormais contre-indiquée chez les personnes en état critique ou immunodéprimées. (37)

III. Intérêt de leur utilisation dans certaines affections de la petite enfance

Notion de dysbiose

On a vu l'importance de l'équilibre du microbiote intestinal et des relations étroites qu'il entretient avec la muqueuse et le système immunitaire intestinaux de son hôte, et ce, dès la naissance.

Cependant, pour une raison ou pour une autre, cet équilibre, que l'on appelle eubiose, peut être temporairement rompu par divers facteurs par exemple suite à un changement brusque d'alimentation ou d'environnement, une infection (virale, bactérienne ou parasitaire), la prise de médicaments (antibiotiques notamment) ou suite à un stress.

Cette rupture de symbiose entre le microbiote et son hôte est appelé dysbiose et peut être de trois types :

- Excès de micro-organismes pathogènes
- Déficit de micro-organismes bénéfiques
- Perte de la diversité microbienne

Une dysbiose peut être ainsi à l'origine de certains troubles (et inversement d'ailleurs) comme des désordres digestifs, métaboliques ou même immunitaires et qui peuvent à long terme engendrer des maladies digestives ou extra-digestives.

Nous verrons ainsi différentes affections impliquant une dysbiose et survenant au cours de la petite enfance (dans la tranche d'âge de 0 à 6 ans environ) ainsi que l'intérêt de l'utilisation des probiotiques en traitement adjuvant dans cette affection.

1. La diarrhée due à la prise d'antibiotiques

Les antibiotiques sont les médicaments les plus prescrits dans la population pédiatrique, administrés à plus de 50% des sujets entre la naissance et l'âge de 18 ans.

Les plus utilisés étant l'amoxicilline, l'amoxicilline associée à l'acide clavulanique et l'azithromycine. (38)

Un antibiotique doit être utilisé avec précaution car il peut provoquer des effets indésirables telles que des diarrhées associées.

Au décours d'une antibiothérapie, une diarrhée survient dans au moins 10% des cas et son impact sur le microbiote endogène varie avec le spectre et la pharmacocinétique de l'antibiotique.

Elle est le plus souvent modérée et isolée (c'est-à-dire sans autre symptôme tel que de la fièvre par exemple), transitoire, et sans retentissement majeur sur l'état général.

L'amoxicilline associée à l'acide clavulanique présentent un risque plus élevé de diarrhée par rapport aux autres antibiotiques.

Une diarrhée associée aux antibiotiques est définie comme l'émission de trois selles liquides ou plus en 24 heures pendant l'antibiothérapie et jusqu'à 6 à 8 semaines après. (38)

En effet, un antibiotique ne va pas agir seulement sur les bactéries pathogènes en cause dans l'infection mais va aussi agir sur les bactéries du microbiote intestinal. Il détruit donc aussi bien les « mauvaises » que les « bonnes » bactéries, donnant lieu à une dysbiose.

Ainsi en diminuant le nombre de bactéries du microbiote, l'antibiotique va entraîner une diminution de l'effet de barrière de ce microbiote : la diminution du nombre de bactéries bénéfiques endogènes va entraîner la multiplication de bactéries pathogènes et donc augmente le risque d'infection intestinale.

Cela va engendrer également une diminution de la capacité fermentaire du microbiote : les bactéries ne vont plus pouvoir fermenter les fibres et plus largement les sucres (dont le lactose) alimentaires en acides gras à chaîne courte (AGCC) avec donc un risque de diarrhée osmotique si l'alimentation est riche en substrats fermentescibles. (10)

Parallèlement aux conseils hygiéno-diététiques apportés pour traiter la diarrhée, on peut conseiller la prise de probiotiques en traitement adjuvant ou pour prévenir la diarrhée.

En effet, certaines souches de probiotiques ont démontré leur efficacité et leur intérêt pour traiter la diarrhée suite à une antibiothérapie et la prévenir.

Une première méta-analyse réalisée par Szajewska et al. datant de 2006 a étudié 6 essais contrôlés randomisés, comprenant 766 enfants traités par antibiotiques principalement pour des infections des voies respiratoires et auxquels on a administré un probiotique dans le but de prévenir une diarrhée associée.

La méta-analyse a conclu que les probiotiques réduisent de 28,5 à 11,9% le risque de diarrhée associée à la prise d'antibiotiques par rapport au placebo. Les souches testées étant *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, *Bifidobacterium lactis* associé à *Streptococcus thermophilus*. (39)

Une autre méta-analyse réalisée par Johnston et al. la même année a comparé 6 études évaluant l'efficacité d'un probiotique versus un placebo dans une population pédiatrique traitée par antibiotiques et portant sur 707 patients. Elle conclut que le bénéfice de l'utilisation de probiotiques est significatif par rapport au placebo dans le traitement des diarrhées associées aux antibiotiques pour les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus sporogens* aux doses de 5 à 40 x 10⁹ UFC par jour. Cependant, elle précise que la réalisation d'autres études est nécessaire avant d'utiliser les probiotiques en routine. (40)

Enfin une méta-analyse plus récente, effectuée par Goldenberg et al. réalisée en 2015 a examiné les résultats de 23 études testant 3938 enfants (de 2 semaines à 17 ans) recevant des probiotiques lors d'une antibiothérapie. Les enfants ont reçu divers probiotiques (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus* spp. ou *Saccharomyces boulardii*), d'autres un placebo, un traitement standard de la diarrhée (diosmectite) ou alors aucun traitement.

Les analyses ont démontré que les probiotiques peuvent diminuer la diarrhée associée aux antibiotiques : en effet l'incidence de diarrhée était de 8% dans le groupe traité par probiotiques tandis qu'elle était de 19% dans le groupe témoin.

Parmi les différents probiotiques évalués, les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* administrés à des doses allant de 5 à 40 x 10⁹ UFC par jour ont démontré leur efficacité dans le traitement et la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques.

Cependant, il est prématuré d'extrapoler cette conclusion aux autres probiotiques utilisés dans ces études. (41)

La levure *Saccharomyces boulardii* a quant à elle fait l'objet de nombreuses études. Une méta-analyse datant de 2015 analysant 21 essais contrôlés randomisés pour 4780 participants, a confirmé que cette levure est efficace pour réduire de 20,9 à 8,8% le risque de diarrhée associée aux antibiotiques chez les enfants, mais aussi chez les adultes. (42)

Ainsi, pour prévenir ou traiter une diarrhée survenant pendant ou au décours d'une antibiothérapie, les probiotiques peuvent être proposés comme les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG ou *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dont l'efficacité a été démontrée dans plusieurs études.

2. La gastro-entérite

Les diarrhées sont fréquentes durant la première année de vie, dont la cause est principalement infectieuse. En effet, 70% des diarrhées infantiles sont dues à des virus (rotavirus notamment) et 30% d'origine bactérienne.

La diarrhée est un des symptômes principaux de la gastro-entérite et est définie comme étant l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides par jour, ou à une fréquence anormale pour l'individu. (43)

Les symptômes de la gastro-entérite sont souvent de courte durée mais peuvent engendrer des complications telle qu'une déshydratation (perte d'eau et d'électrolytes) pouvant être grave et même mortelle notamment chez les nourrissons.

Le traitement de première intention dans la gastro-entérite de l'enfant est l'administration de soluté de réhydratation orale (SRO) parfois accompagné d'un anti sécrétoire intestinal (racécadotril) ou d'un pansement intestinal (diosmectite).

Mais de nombreuses études ont été menées chez l'enfant afin de démontrer l'effet de certains probiotiques dans la gastroentérite de l'enfant en traitement adjuvant.

Dans une méta-analyse de 2014, il s'avère que la souche *Lactobacillus reuteri* ATCC 17938 a réduit la diarrhée d'enfants de 3 mois à 5 ans hospitalisés, de 32 heures en moyenne et augmenté les chances de guérison au troisième jour, par rapport au groupe placebo. (44)

Une autre étude a montré que *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 apportait un bénéfice significatif dans le traitement de la diarrhée aiguë infectieuse chez les enfants. En effet, *S. boulardii* réduisait d'environ 24 heures la durée de la diarrhée par rapport au groupe témoin (sans traitement) et après 3 jours, seulement 27,3% des enfants traités présentaient encore une diarrhée contre 48,5% dans le groupe témoin. (45)

Une méta-analyse de 2009 a comparé 9 essais contrôlés randomisés impliquant 1117 participants âgés de 2 mois à 12 ans. Il a été conclu que la durée de la diarrhée chez les enfants traités par *S. boulardii* était réduite d'un peu plus d'un jour (1,08 jour) par rapport au groupe témoin. Ainsi elle confirme que l'utilisation de *S. boulardii* chez les enfants est associée à des bénéfices dans le traitement des gastro-entérites aiguës, notamment par une réduction de la durée de la diarrhée. (46)

Enfin, un groupe de travail de l'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) for Probiotics and Prebiotics a émis des recommandations en 2014 sur l'utilisation des probiotiques dans le traitement de la gastroentérite aiguë, grâce à une revue systématique des résultats de nombreux essais contrôlés randomisés publiés et portant sur six groupes : *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* et *Streptococcus*. Les études s'intéressaient essentiellement à la durée de la diarrhée et l'évolution de la consistance des selles.

Afin de déterminer l'utilité des souches, le groupe de travail a utilisé le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) qui permet de diviser la qualité de la preuve en 4 catégories (haute, modérée, faible ou très faible) et la force de sa recommandation dans le traitement de la gastro-entérite aiguë de l'enfant en complément de la réhydratation, en 2 catégories (forte ou faible) selon plusieurs critères. (47)

Ainsi, il attribue une forte recommandation aux souches *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 malgré une faible qualité de preuves. De son côté, la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 bénéficie d'une faible recommandation de la part de l'ESPGHAN.

La souche *L.acidophilus* LB n'est quant à elle pas recommandée, avec un niveau de preuves très faible, en plus de ne pas répondre à la définition de probiotique car c'est un microorganisme tué (inactivé par la chaleur).

D'autre part, la souche *Enterococcus faecium* SF68 n'est pas recommandée par mesure de sécurité car cette souche peut présenter des gènes de résistance à la vancomycine. (47)

Souche probiotique	Qualité de la preuve	Recommandation
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Faible	Forte
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Faible	Forte
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	Très faible	Faible

Figure 8 : Probiotiques recommandés dans le traitement de la gastro-entérite aiguë de l'enfant en complément de la réhydratation selon l'ESPGHAN (47)

D'autres souches ont été analysées par le groupe de travail mais qui ne permettent pas d'établir de recommandation en raison du niveau de preuves insuffisant souvent par manque de données parmi lesquelles : *Bifidobacterium lactis* Bb12, *Escherichia coli* Nissle 1917, *Lactobacillus acidophilus*, *L.acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum*, *L.acidophilus* et *Bifidobacterium infantis* etc.

Le groupe de travail précise néanmoins qu'un manque de preuves de l'efficacité de certains probiotiques ne signifie pas que de futures études ne permettront pas de lui attribuer un effet bénéfique sur la santé et encourage ainsi la poursuite d'études sur d'autres souches.

Ainsi, le traitement de première intention de la gastro-entérite aiguë chez les enfants reste la réhydratation par SRO.

Cependant, plusieurs souches de probiotiques ont démontré leur efficacité dans le traitement adjuvant à cette réhydratation, et la prévention de la diarrhée, notamment en réduisant sa durée, à travers de nombreuses études menées dans la population pédiatrique.

Les effets des probiotiques étant souche dépendants, il est important de privilégier des souches qui ont fait leurs preuves dans cette indication telles que *Lactobacillus*

rhamnosus (GG), *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 et *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

3. Les coliques

Les coliques du nourrisson sont des douleurs abdominales aiguës violentes, d'apparition brutale, d'intensité variable dans le temps et se manifestant par des manifestations caractéristiques survenant durant les quatre premiers mois de la vie chez près de 20% des nourrissons, regroupant des pleurs fréquents et intenses chez un nourrisson agité et hyperexcitable qui a le ventre ballonné et dur, avec des éliminations fréquentes de gaz, mais qui est en bonne santé.

Les cris du bébé sont « inconsolables ». (48)

Des auteurs ont effectué une revue systématique des preuves de l'efficacité de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 dans le traitement et la prévention de diverses pathologies du nourrisson et de l'enfant dans un article publié en 2014.

Concernant les coliques du nourrisson, les auteurs ont fait une revue de 3 essais cliniques randomisés. Ceux-ci ont analysé le temps de pleurs et les cris des bébés, manifestations caractéristiques des coliques. Il en est ressorti que *Lactobacillus reuteri* a diminué le temps de pleurs et cris des bébés traités d'environ 43 minutes par jour par rapport à un groupe placebo. Ceci se vérifiait surtout chez les bébés nourris exclusivement ou principalement au sein, c'est pourquoi d'autres études sont nécessaires pour les bébés nourris avec du lait maternisé.

Cependant, les auteurs de cet article ont analysé 2 autres essais sur la prévention des coliques par *L.reuteri* DSM 17938. Dans l'un des essais, un groupe de 554 nourrissons de moins de une semaine et nés à terme ont reçu au hasard soit *L.reuteri* soit un placebo durant 90 jours. Par rapport au groupe placebo, *L.reuteri* a diminué significativement le temps de pleurs à 30 jours des bébés traités (96 contre 45 minutes par jour) et à 90 jours (71 contre 38 minutes par jour).

Ainsi, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 peut être employé dans la prévention les coliques du nourrisson aussi bien allaités au sein qu'allaités artificiellement.

Cependant, d'autres essais sont nécessaires afin de confirmer ces observations et de pouvoir utiliser la souche en routine dans cette indication. (49)

4. La constipation

La constipation est définie comme une diminution du volume et de la fréquence des selles quels que soient leur volume et leur consistance et touche de 2 à 10% des enfants environ.

Cela correspond en général à moins de 2 selles par jour chez le nourrisson allaité au sein et moins de 3 selles par semaine chez le nourrisson allaité artificiellement ou avec une alimentation diversifiée.

La constipation est plus fréquente chez les enfants nourris au sein qui est en fait une fausse constipation en raison du faible volume de résidus intestinaux.

Dans la majorité des cas, la constipation est dite fonctionnelle par opposition à la constipation organique qui est plus rare. (50)

Des études ont été menées afin de démontrer l'utilité des probiotiques dans le traitement de la constipation mais majoritairement sur une population adulte, ainsi leurs résultats ne peuvent être extrapolés à une population pédiatrique.

Une revue systématique datant de 2010 analyse les effets de probiotiques administrés chez des enfants de 2 à 16 ans constipés. D'une part, il a été conclu que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG associé au lactulose n'est pas jugé plus efficace que le lactulose seul dans le traitement de la constipation des enfants.

D'autre part, l'administration de *Lactobacillus casei rhamnosus* Lcr35 chez des enfants constipés a augmenté la fréquence de défécation et réduit le nombre de selles dures par rapport à l'oxyde de magnésium ou au placebo.

Malgré des résultats significatifs, les résultats doivent être considérés avec prudence car le peu d'études menées l'ont été sur des petits échantillons et d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats. (51)

Une autre étude contrôlée et randomisée, menée en 2010, a étudié l'effet de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 dans le traitement de la constipation de nourrissons âgés de plus de 6 mois. L'essai a été mené sur 44 nourrissons dont 22 ont reçu un traitement par *L.reuteri* et les autres un placebo. Les nourrissons recevant *L.reuteri* présentaient une fréquence significativement plus élevée de selles que les nourrissons recevant le placebo durant les semaines de supplémentation, sans changement concernant la consistance des selles.

Elle conclut donc que *L.reuteri* DSM 17938 a eu un effet positif sur la fréquence d'émission des selles même en l'absence d'amélioration de la consistance des selles et que ce probiotique peut être utilisé la constipation chronique des nourrissons. (52)

5. Les allergies

L'allergie est définie comme une réponse inflammatoire exagérée du système immunitaire caractérisée par la production accrue d'IgE spécifiques suite au contact avec l'allergène.

Cette réaction inflammatoire va se manifester par des symptômes de type rhinite allergique, conjonctivite, dermatite atopique, œdème de Quincke, ou encore asthme.

L'allergie est liée à une susceptibilité génétique (sujets atopiques) mais cela ne suffit pas à expliquer l'augmentation de son incidence dans les pays industrialisés.

Comme vu précédemment, l'établissement du microbiote intestinal du nouveau-né est un événement essentiel dans le développement du système immunitaire du jeune enfant, notamment pour l'acquisition de la tolérance.

Des modifications de la cinétique de cet établissement, phénomène complexe et influencé par de nombreux facteurs, ont été observées et pourraient conduire à une maturation inadéquate du tube digestif et du système immunitaire favorisant le développement de l'allergie.

De nombreuses études ont corrélé une grande prématurité ou encore une antibiothérapie administrée au nouveau-né ou à la mère en période péri-natale, qui sont des facteurs de modification d'implantation du microbiote chez le nouveau-né, avec un risque d'allergie plus important. (10)

Dans les pays industrialisés, on note un retard d'implantation des genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium* chez le nouveau-né, conséquence de l'amélioration des formules infantiles mais aussi des conditions plus strictes d'hygiène entourant les accouchements dans ces pays selon la « théorie de l'hygiène » avec l'utilisation d'antiseptiques au niveau vaginal et l'antibioprophylaxie *per partum*, réduisant ainsi la transmission d'une flore vaginale à l'enfant au profit d'une flore environnementale, et où l'on observe une prévalence d'allergies plus élevée. (53)

De plus, on a constaté que le microbiote des enfants allergiques est différent des individus sains, et la dysbiose présente chez ces enfants peut être même détectée avant tout symptôme allergique, sans que l'on connaisse le rôle des espèces, genres ou groupes bactériens. (10)

D'autre part, différentes études ont montré que le microbiote d'enfants allergiques était moins diversifié que celui d'enfants non allergiques mais aussi que la colonisation de l'intestin par certaines souches bactériennes, comme *Clostridium difficile* semble prédisposer les patients au développement de symptômes allergiques comme l'eczéma. A l'inverse, la diminution de certaines souches de *Lactobacillus* ou de *Bifidobacterium* est associée à une augmentation de l'apparition de syndromes atopiques. (54)

Du point de vue immunologique, chez les enfants allergiques, on observe un déséquilibre entre les populations de lymphocytes T CD4+ (Th1, Th2, Th17 et Treg). En effet, la population de lymphocytes Th1 produisant des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- α au contact d'antigènes est diminuée, tandis que celle des Th2 contribuant à la production d'IgE par les lymphocytes B suite à la stimulation par des allergènes est augmentée. (55)

Ainsi, l'effet des probiotiques sur des sujets allergiques a fait l'objet de plusieurs études, notamment dans le traitement de la dermatite atopique, ou même dans la prévention de l'allergie.

Un essai randomisé en double aveugle contre placebo a été mené par Kalliomaki et al. en 2001 et portait sur l'effet de l'administration de *Lactobacillus* GG administré à des futures mamans 2 à 4 semaines avant l'accouchement qui avaient au moins un parent du premier degré présentant une dermatite atopique, une rhinite allergique ou un asthme, puis aux bébés pendant leurs six premiers mois de vie.

Les bébés étaient examinés à la clinique pendant les premiers jours de vie puis aux âges de 3, 6, 12, 18 et 24 mois.

La mesure des résultats était l'évaluation de la maladie atopique à 2 ans plus précisément l'évaluation des symptômes de dermatite atopique (eczéma) sachant que la dermatite atopique chronique est le principal signe de la maladie dans les premières années de vie de l'enfant.

Chez ces enfants, une dermatite atopique a été diagnostiquée chez 35% d'entre eux à l'âge de 2 ans, et 6 d'entre eux faisaient de l'asthme et un avait une rhinite allergique.

Les résultats de cette étude sont les suivants : la fréquence de l'eczéma atopique a été réduite de moitié chez les nourrissons recevant des probiotiques (23%) par rapport à ceux recevant le placebo (46%). Cependant les autres manifestations de l'atopie (asthme, rhinite allergique) n'étaient pas influencées.

D'autre part, l'effet préventif du probiotique ne dépend pas du mode d'administration : 25% des nourrissons à qui *Lactobacillus* GG a été administré présentaient un eczéma contre 21% des nourrissons allaités au sein de leur mère prenant le probiotique elles-mêmes.

Du point de vue biologique, 18% des enfants dans le groupe probiotique avaient un taux d'IgE élevé à 2 ans contre 27% des enfants du groupe témoin.

Cette étude développe également les effets des probiotiques potentiellement bénéfiques dans la prévention primaire de la maladie atopique : ils sont en effet capables de moduler la perméabilité intestinale, ils améliorent la réponse immunitaire humorale avec la production d'IgA spécifiques de l'intestin, ils participent à la fonction de barrière de l'intestin et ainsi participent à l'équilibre du microbiote, tout ceci pouvant être altéré chez des personnes allergiques.

Ainsi, elle suggère que d'autres études soient menées avec d'autres probiotiques afin d'appuyer ces résultats. (56)

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés cette fois a été réalisée en 2012 par Pelucchi et al. sur la base de résultats de 18 publications et portant sur la supplémentation en probiotiques dans la prévention de la dermatite atopique.

Le résultat final est que l'incidence de la dermatite atopique est réduite d'environ 20% chez les nourrissons et enfants supplémentés en probiotiques et donc conclut à une efficacité modeste des probiotiques dans cette indication. (57)

Ainsi, dans l'état actuel des connaissances et malgré, l'utilisation de probiotiques dans la prévention ou le traitement des allergies, notamment de la dermatite atopique, ne peut faire l'objet de recommandations officielles. Cependant, les

premières études suggèrent un avenir prometteur des probiotiques dans cette indication.

6. Cas des laits enrichis en probiotiques

Des prébiotiques, probiotiques ou même symbiotiques sont ajoutés à certains laits pour nourrissons et laits de suite afin de favoriser leur croissance et leur développement.

Les genres les plus souvent ajoutés sont *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus reuteri*. (58)

Une méta-analyse datant de 2012 a comparé les résultats d'essais contrôlés randomisés portant sur des préparations pour nourrissons enrichies en prébiotiques, probiotiques ou symbiotiques par rapport à des laits classiques ou un placebo administrés chez des nouveau-nés à terme et en bonne santé.

Dix études impliquant 933 nourrissons ont été analysées.

Il a été conclu que les probiotiques contenus dans les laits supplémentés n'ont pas eu d'effet positif sur la croissance du bébé ni sur la fréquence ou la consistance des selles et ils n'ont pas non plus diminué significativement la durée de la diarrhée, ou des coliques et régurgitations, des pleurs, de l'agitation ou des vomissements comparé aux nourrissons nourris avec un lait classique.

Cependant, les laits enrichis en probiotiques augmentaient le gain de poids mais n'avaient aucun impact sur la taille du bébé ou sur la circonférence de la tête.

Ainsi les auteurs concluaient que les preuves étaient insuffisantes pour affirmer que la supplémentation des préparations pour nourrissons en probiotiques entraîne une amélioration de la croissance ou des symptômes chez les nourrissons par rapport aux bébés nourris avec du lait classique.

Cependant, la durée du traitement étant variable de 14 jours à 7 mois, l'ESPGHAN a donc confirmé qu'il y a un manque de preuves sur les avantages cliniques de l'utilisation à long terme de préparations infantiles enrichies en probiotiques. Ainsi d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'effet bénéfique de ces préparations sur le long terme, et ce pour une souche donnée. (59)

Ainsi, les laits enrichis en probiotiques sont intéressants mais les données scientifiques actuelles sont encore insuffisantes pour recommander systématiquement un lait infantile enrichi en probiotiques.

D'autre part, en raison de leur bonne tolérance et de leur innocuité, il n'est pas aberrant de conseiller ces laits ayant démontré une certaine efficacité.

Conclusion

Le microbiote intestinal peut être désormais considéré comme un organe à part entière dont les fonctions physiologiques et immunitaires sont indispensables au maintien de la santé humaine.

L'eubiose doit être maintenue afin de garantir les relations symbiotiques entre le microbiote et son hôte.

Cependant, cet équilibre est fragile et peut être perturbé suite à divers événements de la vie et une dysbiose peut ainsi entraîner diverses affections métaboliques, inflammatoires, infectieuses voire immunitaires.

C'est pourquoi à l'heure actuelle la communauté scientifique accorde un réel intérêt aux probiotiques et ceux-ci font l'objet de nombreuses études quant à leur intérêt dans diverses pathologies associées à une dysbiose.

Les effets bénéfiques des probiotiques sont liés à leurs propriétés de renforcer la barrière intestinale mais aussi de stimuler le système immunitaire intestinal.

Ces effets sont dépendants de la (les) souche(s) probiotique(s) utilisée(s), il est ainsi essentiel d'utiliser une souche ayant fait ses preuves dans le traitement ou la prévention de la pathologie.

Ils dépendent également de la pathologie en elle-même, de la dose administrée et de la forme galénique.

Ainsi les probiotiques peuvent être considérés désormais comme un véritable traitement adjuvant, en complément d'une hygiène de vie saine, car ils ont démontré à travers plusieurs études scientifiques leur véritable intérêt dans le traitement ou la prévention de plusieurs pathologies fréquentes dans la petite enfance.

En effet, la levure *Saccharomyces boulardii* a fait l'objet de nombreuses études ainsi que la souche bactérienne *Lactobacillus rhamnosus* (GG) qui ont démontré leur efficacité dans le traitement et la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques et la diarrhée en cas de gastro-entérite à rotavirus chez les enfants en complément de la réhydratation orale.

La souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 est également recommandée dans le traitement adjuvant de la diarrhée à rotavirus, et a pour sa part également fait ses preuves dans la prévention des coliques et de la constipation chronique des

nourrissons, même si d'autres études sont nécessaires pour appuyer ces constatations.

L'utilisation des probiotiques dans les affections allergiques telles que la dermatite atopique est prometteuse mais elle ne peut faire l'objet de recommandations officielles pour le moment.

Ainsi les études sur les probiotiques doivent continuer car certaines souches suscitent de réels espoirs dans beaucoup de pathologies digestives mais aussi extra-digestives aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

Pour conclure, le pharmacien d'officine est en première ligne pour conseiller les patients et plus particulièrement les parents pour traiter ou prévenir diverses affections survenant chez les enfants.

Il doit savoir choisir et conseiller des produits qui ont fait preuve de leur efficacité par des études (les essais contrôlés randomisés en double aveugle étant les plus fiables).

Bibliographie

1. Bibliothèque virtuelle L'anatomie du système digestif [Internet]. [cité 21 févr 2018].
Disponible sur : <http://www.alloprof.qc.ca/>
2. Lacour B, Belon J-P. Physiologie. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, DL.; 2016.
3. Histologie-digestive.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2018].
Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
4. Genser L, Poitou C, Brot-Laroche É, Rousset M. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? médecine/sciences. 1 mai 2016;32(5):461-9.
5. Bertin B. Tolérance et immunité mucosale. 2013; Faculté de Pharmacie de Lille 2.
6. Duchamp M, Miot C, Bustamante JC, Picard C. Déficits immunitaires héréditaires de l'immunité innée et infections. 22 juin 2016;
7. Apoil P-A. Bases immunologiques de la tolérance orale. [Internet]. 3 avr 2013 [cité 10 janv 2018];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/799415/resultatrecherche/3>
8. Adel-Patient K, Bernard H, Wal J-M. Devenir des allergènes dans le tube digestif. [Internet]. 12 juin 2008 [cité 10 janv 2018];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/168832/resultatrecherche/1>
9. Langhendries J-P. Colonisation bactérienne de l'intestin dans l'enfance: pourquoi y accorder autant d'importance? [Internet]. 5 janv 2007 [cité 10 janv 2018];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/56979/resultatrecherche/4>
10. Marteau P, Doré J, Cossart P. Le microbiote intestinal: un organe à part entière. Montrouge : Éditions John Libbey eurotext, DL 2017.; 2017.
11. Langhendries J-P, Maton P, François A, Marguglio A, Marion W, Smeets S, et al. Établissement du microbiote intestinal en bas âge et qualité de l'immunité ultérieure. [Internet]. 21 août 2010 [cité 10 janv 2018];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/263300/resultatrecherche/2>
12. Grall N, Andreumont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. [Internet]. 13 janv 2017 [cité 22 janv 2018];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1101744/resultatrecherche/1>
13. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinal. [Internet]. 5 oct 2016 [cité 23 janv

2018];

Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1083934/resultatrecherche/8>

14. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. [Internet]. 28 mai 2016 [cité 28 nov 2017];

Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1058911/resultatrecherche/52>

15. Singer E. La flore intestinale. 2015; Faculté de Pharmacie de Lille 2.

16. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. [Internet]. 26 mars 2008 [cité 23 janv 2018];

Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/130208/resultatrecherche/9>

17. Evolution du microbiote avec l'âge | Yakult - Healthcare Professionals [Internet]. [cité 31 janv 2018].

Disponible sur : <https://fr.scienceforhealth.be/composition-en-fonction-de-lage/>

18. Définition : Probiotiques [Internet]. La science de l'environnement en lien avec la santé. [cité 30 janv 2018].

Disponible sur : <https://science-environnement.com/glossaire/probiotiques/>

19. Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : définitions. [Internet]. 16 févr 2008 [cité 30 janv 2018];

Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/79233/resultatrecherche/40>

20. Rapport de la 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, 2001.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2018].

Disponible sur : <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf>

21. Les compléments alimentaires sont-ils des médicaments ? - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 31 janv 2018].

Disponible sur : <https://eukasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-pas-medicaments.html>

22. Compléments alimentaires - Présentation générale [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 6 févr 2018].

Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires>

23. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.

24. Règlement (CE) n o 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires [Internet]. OJ L, 32006R1924 déc 30, 2006.

Disponible sur : <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/1924/oj/fra>

25. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 20 févr 2018].

Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegations-nutritionnelles-et-de-sante>

26. Les allégations de santé sur les sites internet de compléments alimentaires [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 21 févr 2018].

Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/allegations-sante-sur-sites-internet-complements-alimentaires>

27. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. août 2014;11(8):506-14.

28. Brigitte_Thimoleon_Controle des probiotiques_Laboratoire de Rennes.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2018].

Disponible sur : https://www.economie.gouv.fr/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/colloque14oct2011/Expo_Brigitte_Thimoleon.pdf

29. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte - AFSSA 2005.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2018].

Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>

30. Compléments alimentaires - Quel étiquetage ? [Internet]. Le portail des ministères économiques et financiers. [cité 7 févr 2018].

Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-quel-etiquetage>

31. Heyman M, Heuvelin É. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. [Internet]. [cité 29 janv 2018];

Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/47796/resultatrecherche/26>

32. Tailliez P. Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*. 1 févr 2004;6(1, Part 1):35-41.

33. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Aires J. *Bifidobacterium*. [Internet]. 11 avr 2015 [cité 30 janv 2018];

Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/968548/resultatrecherche/70>

34. Rambaud J-C, Buts J-P, Corthier G, Flourié B. Flore microbienne intestinale. John Libbey Eurotext. 2004. 248 p.

35. Mécanismes d'action | Yakult - Healthcare Professionals [Internet]. [cité 9 févr 2018].

Disponible sur : <https://fr.scienceforhealth.be/mecanismes-daction/>

36. Probiotiques - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 7 févr

2018].

Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>

37. ULTRA-LEVURE (*Saccharomyces boulardii*) : nouvelle contre-indication chez les patients en état critique ou immunodéprimés - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. [cité 28 févr 2018].

Disponible sur : https://eurekasante.vidal.fr/actualites/22585-ultra-levure-saccharomyces-boulardii-nouvelle-contre-indication-chez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes.html?id=22585&permalink=ultra-levure-saccharomyces-boulardii-nouvelle-contre-indication-chez-les-patients-en-etat-critique-ou-immunodeprimes&cid=eml_000062

38. Mantegazza C, Molinari P, D'Auria E, Sonnino M, Morelli L, Zuccotti GV. Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. *Pharmacol Res.* 1 févr 2018;128:63-72.

39. Szajewska H, Ruszczynski M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children : A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006;(3):367.

40. Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal.* 2006;(4):377.

41. Goldenberg JZ, Lytvyn L, Steurich J, Parkin P, Mahant S, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev.* 22 déc 2015;(12):CD004827.

42. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2015;42(7):793-801.

43. OMS | Diarrhée [Internet]. WHO. [cité 5 mars 2018].
Disponible sur : <http://www.who.int/topics/diarrhoea/fr/>

44. Kołodziej M, Szajewska H. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 5 janv 2017 [cité 19 févr 2018];7(1).
Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223709/>

45. Dinleyici EC, Kara A, Dalgic N, Kurugol Z, Arica V, Metin O, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 reduces the duration of diarrhoea, length of emergency care and hospital stay in children with acute diarrhoea. *Benef Microbes.* 2015;6(4):415-21.

46. Szajewska H, Skórka A. *Saccharomyces boulardii* for treating acute gastroenteritis in children: updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 nov 2009;30(9):960-1.

47. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the

- ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2014;58(4):531-9.
48. Olives J-P, Cascales T. Troubles digestifs du nourrisson : les maux ou les mots du ventre ? *Spirale.* 21 juin 2013;(65):28-37.
49. Urbańska M, Szajewska H. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infants and children: a review of the current evidence. *Eur J Pediatr.* oct 2014;173(10):1327-37.
50. Lachaux A, Roy P. La constipation / Constipation in children. *Arch Pédiatrie Paris.* 2008;(1):95.
51. Anna Chmielewska, Hania Szajewska. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *WORLD J Gastroenterol.* 2010;(1):69.
52. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, Miele E, Greco L, Staiano A. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in Infants with Functional Chronic Constipation: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *J Pediatr.* 2010;(4):598.
53. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. [Internet]. 26 mars 2008 [cité 28 nov 2017];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/130208/resultatrecherche/19>
54. Nicolas S. Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. *Role Gut Microbiota Dev Allerg Engl.* 1 avr 2016;56:133-4.
55. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach J-F. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. 2010;
56. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 7 avr 2001;357(9262):1076.
57. Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F, Galeone C, Moja L, Bach J-F, et al. Probiotics Supplementation During Pregnancy or Infancy for the Prevention of Atopic Dermatitis: A Meta-analysis. *Epidemiol Camb Mass.* 2012;(3):402.
58. Lemale J. Alimentation pour nourrissons : laits pour nourrisson et laits de suite. [Internet]. 25 juill 2013 [cité 13 avr 2018];
Disponible sur : <http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/824517/resultatrecherche/1>
59. Mugambi MN, Lombard M, Blaauw R, Musekiwa A, Young T. Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review. *Nutr J.* 4 oct 2012;11.



Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.54
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université
de Lille

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LARDEUR Domitille INE : 0903069434L

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 18 | 06 | 2018 à 18...h..15.. Amphithéâtre ou salle : Parking.....
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : HERMANN.....

Prénom : Emmanuel.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17/04/2018
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : FOLKNE.....

Prénom : Benoit.....

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 17/04/2018
Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

Favorable

Défavorable



NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : LARDEUR
Prénom : Domitille

Titre de la thèse : L'intérêt de l'utilisation des probiotiques dans certaines affections de la petite enfance

Mots-clés : probiotiques – bactéries – microbiote – tube digestif – côlon – système immunitaire – tolérance – immunité – *Saccharomyces boulardii* – lactobacilles – bifidobactéries – études – diarrhées associées aux antibiotiques – gastro-entérite – coliques – constipation – allergie – dermatite atopique

Résumé : Le microbiote intestinal est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, archées) hébergés au sein du système digestif de l'hôte. Un déséquilibre, appelé dysbiose, peut survenir au cours de la vie suite à un changement d'alimentation ou d'environnement, un stress ou encore suite à une antibiothérapie.

Les probiotiques, bactéries vivantes qui, ingérées en quantité suffisante vont avoir des effets bénéfiques sur l'homme, sont utilisés afin de pallier à une dysbiose. Ils suscitent à l'heure actuelle de plus en plus l'intérêt de la communauté scientifique qui étudie leur efficacité dans le cadre de diverses pathologies chez les adultes comme chez les enfants. Chez ces derniers, certaines souches de probiotiques ont d'ailleurs fait leurs preuves dans plusieurs indications telles que la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, la diarrhée à rotavirus, les coliques, la constipation ou encore la dermatite atopique.

Cependant, bien que les souches probiotiques aient globalement les mêmes effets sur le corps humain, à savoir le renforcement de la barrière intestinale ou encore la stimulation du système immunitaire intestinal essentiellement, chaque souche a son efficacité propre, ainsi chaque souche doit faire l'objet d'études afin de confirmer son intérêt dans une indication donnée.

Membres du jury :

Président : Monsieur FOLIGNE Benoît, Professeur des Universités en Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur HERMANN Emmanuel, Maître de Conférences en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseurs : Madame STANDAERT Annie, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Madame DOBBELAERE Camille, Docteur en Pharmacie à Lille