

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Soutenu publiquement le 17 janvier 2020
Par Mlle DEBEYER Camille**

**Les probiotiques dans la prise en charge
d'affections gastro-intestinales et vaginales**

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

Monsieur SCHOUTTETEN Quentin, Docteur en Pharmacie,
Pharmacie de la Déesse



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 FRANJIÉ
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 de thèse, Mr Emmanuel Hermann, pour m'avoir fait l'honneur d'encadrer cette thèse. Merci pour votre disponibilité, vos nombreux conseils et vos compétences qui ont permis l'aboutissement de mon travail. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

Au président du jury, Mr Benoit Foligne, pour me faire l'honneur de présider ce jury à l'occasion de cette soutenance. Je vous remercie sincèrement.

Aux membres du jury, Mme Annie Standaert et Quentin, pour avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de participer à ce jury.

Quentin, merci pour tout ce que tu m'as appris et ce que tu m'apprends encore. Tes qualités humaines et professionnelles sont un exemple pour moi et j'espère devenir un pharmacien à la hauteur de ce que tu m'as apporté.

A mes parents, Maman et Jean mi, pour m'avoir transmis les valeurs de la vie, pour m'avoir permis de réaliser ce parcours sans ne jamais manquer de rien, pour m'avoir aidé à supporter les moments durs et les périodes de stress. Et merci pour les relectures et les corrections apportées à cette thèse. Il n'y a pas de mots pour vous dire à quel point je vous suis reconnaissante. Je vous dédie cette thèse en guise de remerciements.

A mon amour Ben, pour m'avoir encouragé et supporté pendant les périodes de stress. Merci pour l'attention que tu me portes chaque jour, merci d'être là et de rendre ma vie si belle. Je t'aime.

A mes soeurs et Fabien, pour votre soutien, pour tous les bons moments passés en famille.

A mes grands-parents chéris, pour avoir été présents depuis toujours, pour votre générosité et vos encouragements.

A mes beaux-parents, mes beaux-frères et ma BS, pour votre accueil si chaleureux, votre soutien et vos encouragements.

A mes amis,

Ma Popo, mon acolyte, pour être à mes côtés depuis la maternelle. Merci pour tes encouragements tout au long de mes études, ton soutien dans les bons comme les mauvais moments, pour nos belles aventures passées et à venir !

Mes M&M's crispy, Marie, Gwen, Agathe, Marion et Jo, pour les merveilleux souvenirs constitués au cours de ces années de fac. Puisseions-nous les enrichir dans le futur.

Marie plus particulièrement, merci pour tes conseils et ton aide dans la rédaction de ce travail.

Ma Juju, pour m'avoir coaché et encouragé dans les moments de doute, pour me faire rire chaque mardi midi.

Aux amies qui partagent ma vie depuis tant d'années, Sara, Morgane, Clémence. Merci pour votre soutien, votre amitié, pour les souvenirs passés et les bons moments à venir !

A toute l'équipe de La Déesse, pour m'avoir accueillie avec autant de sympathie et formé au cours de mes études. C'est un réel plaisir de travailler à vos côtés. A Pascal, pour m'avoir fait confiance et permis d'entrer dans la pharmacie.

A vous tous, famille, amis, collègues, merci d'être là aujourd'hui, merci de m'avoir encouragé durant toutes ces années.

Table des matières

REMERCIEMENTS	8
TABLE DES MATIERES	10
LISTE DES ABREVIATIONS	13
LISTE DES FIGURES	14
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION	16
1. LE MICROBIOTE INTESTINAL	17
1.1 DEFINITIONS	17
1.1.1 <i>Le microbiote intestinal</i>	17
1.1.2 <i>Les bactéries</i>	17
1.2 MISE EN PLACE DU MICROBIOTE A LA NAISSANCE ET EVOLUTION	18
1.2.1 <i>Instauration du microbiote à la naissance</i>	18
1.2.1.1 Influence du mode d'accouchement	18
1.2.1.2 Influence du mode d'alimentation	18
1.2.1.3 Influence du terme de la naissance	19
1.2.1.4 Influence de l'antibiothérapie	19
1.2.2 <i>Composition du microbiote adulte</i>	20
1.2.2.1 Composition qualitative	20
1.2.2.1.1 Microbiote endogène résident	20
1.2.2.1.2 Microbiote de transit	21
Répartition topographique	21
1.2.3 <i>Le microbiote intestinal chez la personne âgée</i>	22
1.3 FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL	22
1.3.1 <i>Fonction de barrière</i>	22
1.3.1.1 Rôle de barrière directe	22
1.3.1.2 Rôle de barrière indirecte	23
1.3.2 <i>Capacités métaboliques</i>	24
1.3.2.1 Métabolisme des glucides	24
1.3.2.2 Métabolisme des protéines	25
1.3.2.3 Métabolisme des lipides	26
1.3.2.4 Métabolisme des gaz	27
1.3.2.5 Production de vitamines	27
1.3.2.6 Effets sur les xénobiotiques	27
1.3.3 <i>Fonction immunitaire</i>	28
1.3.3.1 Système immunitaire associé à l'intestin (SII)	28
1.3.3.2 Rappels sur l'immunité	29

1.3.3.2.1	Immunité innée	30
1.3.3.2.2	Immunité adaptative	31
1.3.3.3	Fonctions du système immunitaire intestinal	33
1.3.3.3.1	Réponses protectrices	33
1.3.3.3.2	Réponse suppressive : cas de la tolérance orale	33
1.3.3.4	Microbiote et immunité	33
1.3.3.4.1	Modèle d'étude : les souris axéniques	33
1.3.3.4.2	Activation du système immunitaire intestinal	34
1.3.3.4.3	Modulation des réponses spécifiques	35
1.3.3.4.4	Régulation des processus immuns	36
1.4	DYSBIOSE	36
2	LES PROBIOTIQUES	
41	2.1	DECOUVERTE DU CONCEPT ET DEFINITION
		<i>41 2.1.1 Les probiotiques</i>
		<i>41</i>
	2.1.1.1	Historique
	2.1.1.2	Définition
		actuelle
		<i>41</i>
	2.1.2	<i>Prébiotiques et symbiotiques</i>
		<i>42</i>
	2.2	CARACTERISTIQUES DES PROBIOTIQUES
		<i>42</i>
	2.2.1	<i>Identification de la souche</i>
		<i>43</i>
	2.2.2	<i>Innocuité</i>
		<i>43</i>
	2.2.3	<i>Stabilité</i>
		<i>43</i>
	2.2.4	<i>Survie au cours du transit et adhésion aux cellules intestinales</i>
		<i>44</i>
	2.2.5	<i>Effets bénéfiques chez l'homme</i>
		<i>44</i>
	2.3	MICROORGANISMES PROBIOTIQUES
		<i>44</i>
	2.3.1	<i>Bactéries lactiques</i>
		<i>45</i>
	2.3.1.1	Lactobacilles
		<i>45</i>
	2.3.1.2	Les
		<i>46</i>
	2.3.1.3	Les
		<i>46</i>
	2.3.2	<i>Les levures</i>
		<i>47</i>
	2.4	MODES D'ACTION DES PROBIOTIQUES
		<i>47</i>
	2.4.1	<i>Renforcement de la barrière épithéliale</i>
		<i>48</i>
	2.4.2	<i>Sécrétion de substances anti-microbiennes</i>
		<i>49</i>
	2.4.3	<i>Inhibition de l'adhésion des pathogènes</i>
		<i>50</i>
	2.4.4	<i>Compétition pour l'utilisation des nutriments</i>
		<i>50</i>
	2.4.5	<i>Modulation du Système immunitaire</i>
		<i>50</i>
	2.4.5.1	Stimulation de l'immunité innée
		<i>50</i>
	2.4.5.2	Stimulation de l'immunité adaptative
		<i>51</i>
	2.5	RISQUES LIES AUX PROBIOTIQUES
		<i>52</i>
	2.5.1	<i>Effets indésirables potentiels</i>
		<i>52</i>
	2.5.1.1	Risque d'infection
		<i>52</i>
	2.5.1.2	Activités métaboliques délétères
		<i>52</i>
	2.5.1.3	Immunostimulation excessive
		<i>53</i>
	2.5.1.4	Transfert de gène
		<i>53</i>

2.5.2	<i>Contre-indications des probiotiques</i>	54
2.6	CADRE REGLEMENTAIRE	
54	2.6.1 <i>Statut</i>	<i>juridique</i>
		54
2.6.1.1	Médicaments probiotiques	54
2.6.1.2	Compléments alimentaires	
		55
	2.6.1.3 Allégations	55
2.6.2	<i>Etiquetage</i>	56
2.6.3	<i>Critères d'évaluation d'un probiotique</i>	57
3	PRISE EN CHARGE DES PATHOLOGIES GASTRO-INTESTINALES ET VAGINALES PAR LES PROBIOTIQUES	61
3.1	AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES	
		61
	<i>antibiothérapie (DAA)</i>	61
3.1.1.1	Physiopathologie	61
3.1.1.2	Etudes de la littérature	62
3.1.1.3	Spécialités disponibles en pharmacie	64
3.1.1.4	Conseils associés	65
3.1.2	<i>Diarrhée du voyageur</i>	
		66
3.1.2.1	Physiopathologie	66
3.1.2.2	Etudes de la littérature	67
3.1.2.3	Spécialités disponibles en pharmacie	68
3.1.2.4	Conseils associés	69
3.1.3	<i>Gastro-entérite</i>	
		69
3.1.3.1	Physiopathologie	69
3.1.3.2	Etudes de la littérature	70
3.1.3.3	Spécialités disponibles en pharmacie	71
	3.1.3.3.1 Chez l'adulte	71
	3.1.3.3.2 Chez l'enfant	72
	3.1.3.4 Conseils associés	72
3.1.4	<i>Constipation et syndrome de l'intestin irritable</i>	72
3.1.4.1	Physiopathologie	72
3.1.4.2	Etudes de la littérature	73
3.1.4.3	Spécialités disponibles en pharmacie	76
	3.1.4.3.1 Chez l'adulte	76
	3.1.4.3.2 Chez l'enfant	77
3.1.4.4	Conseils associés	78
3.2	PATHOLOGIES URO-GENITALES	
78	3.2.1 <i>Candidose</i>	<i>vulvo-vaginale</i>
		79
3.2.1.1	Physiopathologie	79
3.2.1.2	Etudes de la littérature	79
3.2.1.3	Produits disponibles en pharmacie	81
3.2.1.4	Conseils associés	82
3.2.2	<i>Infections urinaires</i>	
		82
3.2.2.1	Physiopathologie	82
3.2.2.2	Etudes de la littérature	

83 3.2.2.3	Produits disponibles en pharmacie	85
3.2.2.4	Conseils associés	85

CONCLUSION	
87	

BIBLIOGRAPHIE	
89	

Liste des abréviations

AGCC : Acide gras à chaîne courte

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AX : axénique

CD : Cellule dendritique

CLR : C-type lectine-like receptors

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CPAg : Cellule présentatrice d'antigène

CV : conventionnelle

CVV : Candidose vulvo-vaginale

DAA : Diarrhée associée aux antibiotiques

DACD : Diarrhée à *Clostridium difficile*

ECEH : *Escherichia coli* entérohémorragiques

ECR : Essai contrôlé randomisé

GALT : Gut associated lymphoid tissue

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

LB : Lymphocyte B

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Lymphocyte T

NLR : Nod like receptor

NT : Natural killer

OMS : Organisation Mondiale de la santé

OVA : Ovalbumine

PAMPs : pathogen associated molecular pattern

PMN : polymorphonucléaires

RLR : RIG-I-like receptors

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TLR : Toll like receptors

UFC : Unité formant colonies

WGO : World Gastroenterology Organisation

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon	20
Figure 2 : Répartition topographique de la flore bactérienne	21
Figure 3 : Effet "barrière" indirect du microbiote via l'hôte	23
Figure 4 : Chaîne trophique de la fermentation des glucides	25
Figure 5 : Métabolisme des protéines par le microbiote intestinal	26
Figure 6 : Principaux mécanismes de l'immunité innée et adaptative	29
Figure 7 : Voies d'apprêtement intracellulaire des antigènes protéiques	31
Figure 8 : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique	32
Figure 9 : Représentation schématique du système immunitaire associé à l'intestin	28
Figure 10 : Effet adjuvant de la flore intestinale du bébé nourri au sein sur la réponse anticorps IgA antirotavirus mesurées dans les fèces : études à partir de modèles de souris gnotoxéniques	35
Figure 11 : De l'eubiose à la dysbiose	37
Figure 12 : Caractéristiques des souches probiotiques	42
Figure 13 : Lactobacillus acidophilus	46
Figure 14 : Streptococcus thermophilus	46
Figure 15 : Les mécanismes d'action majeurs des probiotiques	48
Figure 16 : Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire	57
Figure 18 : Inhibition de la croissance de deux pathogènes par les souches bactériennes du Lactibiane Voyage®	68

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification taxonomique de l'espèce Clostridium difficile	17
Tableau 2 : Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques	45
Tableau 3 : Différences entre un complément alimentaire et un médicament	54
Tableau 4 : Diarrhée aux antibiotiques	62
Tableau 5 : Exemples de probiotiques destinés aux adultes dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques	64
Tableau 6 : Exemples de probiotiques destinés aux enfants dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques	65
Tableau 7 : Produits à éviter ou à conseiller en cas de diarrhée	66
Tableau 8 : Essais contrôlés randomisés concernant les probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur	67
Tableau 9 : Exemples de probiotiques indiqués dans la prévention de la diarrhée du voyageur	68
Tableau 10 : Exemples de probiotiques destinés aux adultes en prévention ou traitement des diarrhées aiguës	71
Tableau 11 : Exemples de probiotiques destinés aux enfants dans le traitement de diarrhée	71

aiguë -----	
72 Tableau 12 : Résultats des méta-analyses ayant évalué l'effet des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable. -----	73
Tableau 13 : Indications chez les adultes basées sur les preuves pour les probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable -----	74
Tableau 14 : Exemples de probiotiques destinés aux adultes dans la prise en charge du SII --	76
Tableau 15 : Exemple de probiotiques destinés aux enfants dans la prise en charge du SII ---	77
Tableau 16 : Exemples de probiotiques disponibles par voie vaginale dans la prise en charge des CVV -----	
81	
Tableau 17 : Exemples de probiotiques disponibles par voie orale dans la prise en charge des CVV -----	82
Tableau 18 : Exemple de probiotiques pour la prise en charge des infections urinaires -----	85

Introduction

Il y a six ans, je me suis trouvée pour vocation de devenir pharmacien. A cette époque, je percevais les bactéries comme malsaines et pathogènes. Grâce à mes expériences en officine ainsi qu'à mes recherches personnelles, mon opinion sur ces microorganismes a changé progressivement.

Le monde est peuplé de bactéries, tout comme notre organisme. Les bactéries commensales représentent une population dix fois plus importante que nos propres cellules. Elles forment ensemble différents microbiotes que nous retrouvons au niveau cutané, pulmonaire, vaginal, intestinal, et forment une véritable symbiose avec l'hôte qui les héberge. Le microbiote intestinal en particulier, le plus important en terme de diversification, prend de plus en plus d'ampleur dans les recherches scientifiques. De nos jours, on parle de "deuxième cerveau". Nous verrons au cours de ce travail que le microbiote a une influence importante sur la santé de l'homme.

Durant mes études, j'ai constaté que la demande de probiotique évoluait de la part des patients. Les produits étant de plus en plus nombreux sur le marché, il est difficile pour les pharmaciens d'orienter les patients sur le probiotique le plus adapté. En effet, il existe beaucoup de variétés différentes avec des souches bactériennes toujours plus originales les unes que les autres. De plus, aucune information concernant les indications ne sont précisées sur les packaging.

Enfin, la théorie apportée sur les probiotiques à la faculté est peu conséquente. Intellectuellement curieuse et passionnée par ce sujet, je m'y suis donc intéressée de plus près. D'une part pour approfondir mes connaissances, connaître le fonctionnement et les bénéfices réels pour les patients, d'autre part pour connaître les produits pharmaceutiques disponibles sur le marché et apporter une aide supplémentaire aux pharmaciens d'officine.

Le fonctionnement passionnant de l'organisme ainsi que le manque d'information des patients et des pharmaciens ont orienté, avec grâce, mon sujet de thèse.

Dans une première partie nous développerons la composition et les principales fonctions du microbiote intestinal. Puis nous verrons en détails les caractéristiques d'un microorganisme

probiotique. La dernière partie est axée sur la place des probiotiques à l'officine dans les pathologies couramment rencontrées au comptoir.

1. Le microbiote intestinal

"Toute maladie commence dans les intestins". Cette citation d'Hippocrate montre qu'en 400 avant J-C, le père de la médecine avait déjà assimilé l'intestin comme acteur de la santé. Les recherches actuelles confirment de plus en plus cette première intuition.

1.1 Définitions

1.1.1 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, connu aussi sous le nom de flore intestinale, est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des micro-organismes vivants (bactéries, levures, champignons, virus) répartis le long du tube digestif. A lui seul, il contient plus de 100 000 milliards de micro-organismes^[1], soit dix fois plus que le nombre de cellules du corps humain. Les recherches actuelles permettent de définir le microbiote comme un organe à part entière, de par ses nombreuses fonctions indispensables à la santé de l'hôte, et du fait de ses interrelations logiques avec le corps humain.

1.1.2 Les bactéries

Une bactérie est un être vivant unicellulaire (composé d'une seule cellule). A la différence des levures, les bactéries sont dépourvues de noyau. Elles possèdent cependant une membrane, recouverte d'une paroi rigide composée de peptidoglycanes. Leur matériel génétique est composé d'une seule molécule d'ADN circulaire et de plasmides. On note sur certaines bactéries la présence de flagelles ou cils, qui les rendent mobiles^[2].

Leur taille est de l'ordre du micromètre, elles ne sont donc pas visibles à l'oeil nu. On observe au microscope différentes morphologies de bactéries :

- Les coques (forme sphérique)
- Les bacilles (forme cylindrique) réguliers ou bifides
- Les spirochètes (forme spiralée)

On classe les microorganismes vivants, tout comme les bactéries du microbiote intestinal, selon plusieurs niveaux taxonomiques que sont : le règne, le phylum, la classe, l'ordre, la famille, le genre et l'espèce.

Tableau 1 : Classification taxonomique de l'espèce *Clostridium difficile*

Règne	<i>Bacteria</i>
Phylum	<i>Firmicutes</i>
Classe	<i>Clostridia</i>
Ordre	<i>Clostridiales</i>
Famille	<i>Clostridiaceae</i>
Genre	<i>Clostridium</i>

La nomenclature actuelle conserve une terminologie binaire latine : le nom du genre est à initiale majuscule, alors que le nom de l'espèce est à initiale minuscule. Par exemple : *Staphylococcus saprophyticus*.

A l'intérieur d'une même espèce on peut également distinguer des souches. Bien que les souches d'une même espèce soient très proches, elles peuvent avoir des effets différents sur la santé de leur hôte. Par exemple, *Escherichia coli* est une bactérie retrouvée dans le microbiote intestinal dont la plupart des souches sont inoffensives pour l'homme. En revanche, certaines souches de la même espèce sont pathogènes. C'est le cas des *Escherichia coli* entérohémorragiques (ECEH) qui peuvent provoquer des diarrhées hémorragiques ou des atteintes rénales sévères dans le cadre des syndromes hémolytiques et urémiques^[3].

1.2 Mise en place du microbiote à la naissance et évolution

1.2.1 Instauration du microbiote à la naissance

Pendant la grossesse, le fœtus se trouve dans un environnement complètement stérile. Dès la rupture des membranes foetales, la colonisation bactérienne commence et s'installe une relation mutuelle entre le microbiote et son hôte^[4]. Cette colonisation est conditionnée par différents facteurs endogènes et exogènes. Vers l'âge de 3 ans, le microbiote intestinal est considéré comme stable.

1.2.1.1 Influence du mode d'accouchement

Suite à l'accouchement par voie basse, les nouveau-nés acquièrent des bactéries à partir de la flore vaginale de leur maman, notamment les genres *Lactobacillus*, *Prevotella* ou *Sneathia*. En raison des conditions d'hygiène strictes, un enfant né par césarienne sera d'abord au contact des bactéries présentes dans l'environnement : le matériel médical, le personnel soignant et l'air environnant. La colonisation des bactéries se fait majoritairement par des espèces retrouvées sur la surface de la peau telles que *Staphylococcus sp*, *Corynebacterium sp* et *Propionibacterium spp*.

Dans les deux cas, les premières bactéries qui s'installent dans le microbiote intestinal sont anaérobies facultatifs. La différence s'observe chez un enfant né par césarienne : le microbiote anaérobie strict, représenté principalement par les bifidobactéries qui sont considérées comme bénéfiques pour la santé de l'enfant, s'implante beaucoup plus tardivement que chez un enfant né par voie basse^[5].

1.2.1.2 Influence du mode d'alimentation

Le lait maternel participe au développement d'un microbiote moins diversifié que le lait artificiel mais est reconnu plus bénéfique pour les nouveau-nés. On retrouve chez les enfants allaités une implantation plus tardive et/ou à un niveau moins élevé des entérobactéries et notamment des genres *Clostridium* et des *Bacteroides*^[6], ainsi qu'une implantation dominante par le genre Bifidobactéries^[4].

Contrairement au lait artificiel, l'allaitement a un effet bifidogène sur le microbiote (capacité à augmenter la quantité de bifidobactéries dans le microbiote intestinal) dû à la présence de divers facteurs. Parmi ces facteurs bifidogènes, on note :

- Une grande quantité et diversité d'oligosaccharides, non absorbés dans l'intestin grêle et servant de substrats aux bactéries, favorisant ainsi leur croissance. Ces oligosaccharides ont des propriétés antimicrobiennes et immunostimulantes^[7],
- une capacité tampon réduite, favorable à la croissance des bifidobactéries,
- la présence de protéines particulières telles que la lactoferrine, la caséine-kappa, les lysozymes et des immunoglobulines^[8].

1.2.1.3 Influence du terme de la naissance

Les nouveau-nés prématurés naissent très souvent par césarienne et sont séparés de leur mère pour être placé en milieu aseptisé. Ils sont, de plus, très souvent soumis à une antibiothérapie. Ceci explique la flore très atypique des prématurés par rapport aux enfants nés à terme. On note d'une part, un retard de colonisation des espèces anaérobies comme *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. D'autre part, le nombre d'espèce bactérienne est plus restreint^[6,8].

1.2.1.4 Influence de l'antibiothérapie

Une antibiothérapie post-natale a plusieurs conséquences chez le nouveau-né. Tout d'abord on note une augmentation de la colonisation de la flore par des entérobactéries résistantes. Cette colonisation est directement corrélée à la durée de l'antibiothérapie, au faible âge gestationnel et au faible poids de naissance^[6,8].

D'après une étude sur 1032 nouveau-nés aux Pays-Bas, il existe un retard de colonisation par les genres *Bifidobacteries* et *Bacteroides* chez les nourrissons ayant reçu une antibiothérapie à l'âge d'un mois^[9]. Une autre étude a également confirmé le retard d'établissement des genres *Bifidobacterium* et *Enterococcus* chez des enfants traités par céphalosporine de troisième génération durant les quatre premiers jours de vie^[10].

En ce qui concerne les allergies, les études de corrélation entre la prise d'antibiotique et la survenue de symptômes allergiques sont contradictoires. D'une part, les travaux de Penders sur une cohorte de 2764 nouveau-nés, permet d'établir un lien entre l'antibiothérapie dans les six premiers mois de vie et la survenue d'une allergie à l'âge de 2 ans^[9]. D'autre part, Marra F démontre le risque d'asthme chez les enfants exposés à une antibiothérapie dans la première année de vie^[11]. A l'inverse, d'autres études attirent l'attention sur la présence de biais (existence d'antécédents familiaux, antibiothérapie cause ou conséquence de l'allergie chez des enfants plus souvent malades?) et démontrent l'absence d'association entre l'antibiothérapie et les symptômes allergiques^[12].

Une antibiothérapie administrée à la mère peut aussi influencer la flore de son enfant. C'est le cas de l'antibioprophylaxie per partum de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B qui est associée à une diminution de la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium*^[8]. Cette modification de la flore pourrait être à l'origine d'une diminution de l'effet barrière du microbiote, par conséquent, une diminution de la résistance à la colonisation par des micro-organismes pathogènes.

1.2.2 Composition du microbiote adulte

Il faut savoir tout d'abord que la flore intestinale est propre à chacun, tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif. En effet, elle est influencée par les caractéristiques de son hôte (âge, patrimoine génétique, sexe) et par les conditions environnementales (alimentation, prise d'antibiotiques, stress, etc). Néanmoins, il existe un noyau microbien commun à la plupart des hommes sains.

1.2.2.1 Composition qualitative

Le microbiote intestinal est composé d'une flore autochtone et une flore allochtone.

1.2.2.1.1 Microbiote endogène résident

La flore autochtone, aussi appelée résidente, est représentée par des bactéries présentes de façon permanente dans le microbiote. Ces dernières sont caractéristiques de l'hôte. Cette flore autochtone est elle-même divisée en deux microbiotes : un microbiote dominant et un microbiote sous-dominant.

- Le microbiote dominant est très diversifié, complexe et composé d'espèces anaérobies strictes. En effet, on y retrouve systématiquement et majoritairement 4 *phyla* : les *Firmicutes* (60 à 75%), les *Bacteroidetes* (30 à 40%), les *Actinobacteria* (1 à 5%) et les *Proteobacteria* (< 1%)^[6,13]. Parmi les autres *phyla* bactériens dans le microbiote intestinal on retrouve : les *Verrucomicrobia*, les *Fusobacteria*, les *Cyanobacteria* et les *Spyrochaetes*^[13].

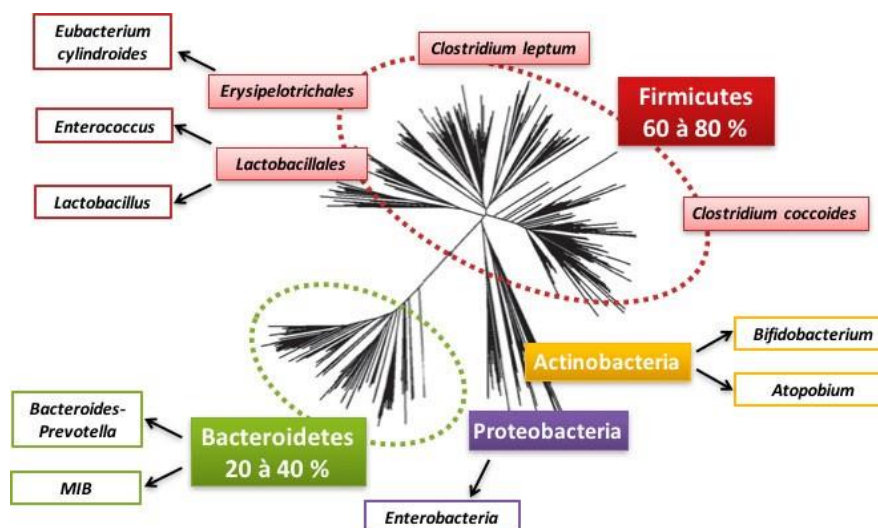


Figure 1 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon^[14].

Les *Bacteroides* et les *Firmicutes* représentent à eux deux plus de 90% du microbiote. Les *Firmicutes* représentent principalement les genres *Ruminococcus*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus* et *Lactobacillus*.

Le *phylum* des *Bacteroides* regroupe trois genres de bactéries à Gram négatif : les *Bacteroides*, *Porphyromonas* et *Prevotella*.

Les *Actinobacteria* sont majoritairement composés du genre *Bifidobacterium*.

Le phylum des *Proteobacteria* quant à lui, est composé des genres *Escherichia*, *Desulfovibrio* et *Helicobacter*.

- Le microbiote sous-dominant est représenté par des espèces aéro-anaérobies facultatives comme la famille des *Enterobacteriaceae* (notamment *Escherichia coli*), et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus*. L'effet barrière du microbiote dominant inhibe la pathogénicité de certaines de ces espèces. Par ailleurs, un simple traitement antibiotique peut engendrer une rupture d'équilibre, favoriser l'émergence de ce microbiote sous-dominant, et entraîner des pathologies telle que la diarrhée à *Clostridium difficile*.

1.2.2.1.2 Microbiote de transit

La flore allochtone est une flore de passage, c'est-à-dire que les bactéries proviennent de l'alimentation et ne font que transiter dans le tube digestif. Cette flore représente moins de 10^6 UFC/grammes de selles. On retrouve des levures du genre *Candida*, des bactéries des genres *Klebsiella* ou encore des staphylocoques^[6]. Le microbiote dominant réprime la toxicité de ces microorganismes potentiellement pathogènes pour l'hôte.

1.2.2.2 Répartition topographique

Les bactéries ne sont pas réparties de façon homogène le long du tube digestif : plus on descend dans le tractus digestif, plus la quantité de micro-organismes augmente. Ceci est dû aux conditions écologiques très différentes : potentiel rédox, pH, disponibilité de substrats etc.

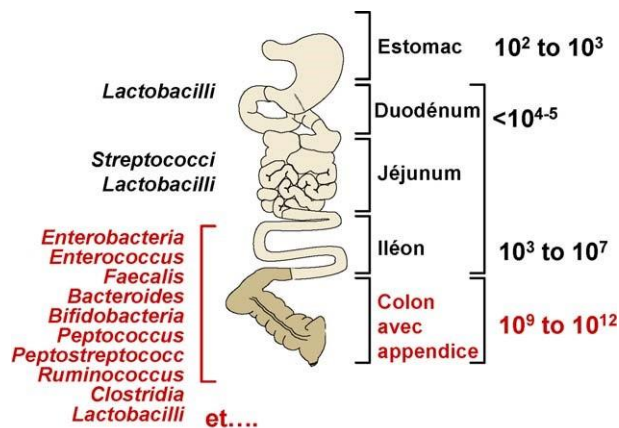


Figure 2 : Répartition topographique de la flore bactérienne^[15].

L'estomac étant acide, le nombre de bactéries y est bas : moins de 10^3 UFC/gramme de contenu. L'espace duodénum- jéjunum contient 10^4 à 10^6 UFC/g de contenu, notamment des espèces aéro-anaérobie facultatives (streptocoques, lactobacilles, entérobactéries). Il s'agit principalement d'une flore de passage.

De par l'augmentation du pH et la vitesse de transit ralentie, le microbiote de l'iléon atteint quant à lui 10^5 à 10^7 UFC par gramme de contenu, principalement des bactéries anaérobies strictes du genre *Bacteroides*, associées à des espèces anaérobies facultatives.

Le côlon est le segment le plus riche en micro-organismes soit 10^9 à 10^{11} UFC/g de contenu. On note dans cette partie du tube digestif, un transit fortement ralenti associé à un potentiel

d'oxydoréduction bas. C'est dans le côlon que la flore résidente, anaérobie stricte, va exercer ses fonctions comme un véritable organe.

La plus étudiée est la flore fécale, qui contient 10^9 à 10^{11} UFC/g de fèces. Sa flore résidente est composée d'une flore dominante à des taux de 10^9 à 10^{11} UFC/g, avec des bactéries anaérobies strictes telles que des *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium* et *Peptostreptococcus*^[5].

Le microbiote reste un écosystème dynamique, dont la composition varie dans le temps et selon les états physiopathologiques, les changements de régime alimentaire, avec la prise de médicaments. Néanmoins, après une perturbation, sa capacité de résilience le fait revenir à sa composition de départ. Chez l'adulte en bonne santé, l'équilibre bactérien est relativement stable mais tend à évoluer au cours de différentes périodes de la vie.

1.2.3 Le microbiote intestinal chez la personne âgée

Divers facteurs comme le mode de vie, les choix alimentaires et la malnutrition, les changements physiologiques associés à l'âge et l'état de santé général entraînent une diminution de la biodiversité et de la stabilité du microbiote intestinal. Des études ont montré une diminution du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* à partir de l'âge de 65 ans, ainsi qu'une diminution des bifides au cours du temps^[6,16].

1.3 Fonctions du microbiote intestinal

Bien que le microbiote soit spécifique d'un individu à l'autre, il existe cependant une petite fraction de gènes du métagénome et d'espèces qui sont davantage conservés dans la population humaine. Ce noyau phylogénétique pourrait expliquer le fait que le microbiote ait des fonctions similaires d'un individu à l'autre.

1.3.1 Fonction de barrière

Afin d'assurer une homéostasie optimale, le microbiote joue un double rôle de barrière pour limiter les contacts avec les micro-organismes et la muqueuse intestinale.

1.3.1.1 Rôle de barrière directe

Ce rôle de barrière repose sur le concept de compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes. Ceci vaut pour les bactéries exogènes potentiellement pathogènes mais également pour les bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité qui deviendraient pathogènes si leur concentration augmentait. Ce rôle de barrière a été mis en évidence chez les sujets traités par antibiothérapie. En effet, on sait que les bactéries du microbiote dominant occupent les sites d'adhésion de l'épithélium intestinal, consomment les nutriments disponibles et modifient l'écosystème à leur avantage. Il est donc difficile de déloger une bactérie déjà présente sur son site d'adhérence. Or, suite à une antibiothérapie, les niches écologiques se libèrent, les bactéries pathogènes peuvent s'implanter puisqu'il y a absence de compétition. Grâce à cet avantage écologique, les bactéries pathogènes colonisent l'intestin^[6,17].

1.3.1.2 Rôle de barrière indirecte

Dans les intestins, les cellules épithéliales sont recouvertes de deux couches de mucus : une couche de mucus externe peuplée de bactéries, et une couche de mucus interne composée de mucines, de peptides antimicrobiens et d'immunoglobulines (figure 3). Cette couche de mucus interne, sous le contrôle du microbiote intestinal, sert de barrière pour empêcher tout contact entre les micro-organismes de la couche externe et les cellules épithéliales. En effet, c'est un gel visqueux qui tapisse et lubrifie la paroi intestinale et permet donc une protection physique pour la muqueuse colique. Cette quantité de mucus sécrétée est modulée par les bactéries du microbiote par l'intermédiaire des mucines. Ces dernières sont des glycoprotéines de haut poids moléculaire qui forment le mucus. D'une part, les bactéries commensales agissent sur la régulation des gènes codant les mucines. D'autre part, la production des mucines est stimulée par le butyrate, substance produite par les bactéries du microbiote^[6].

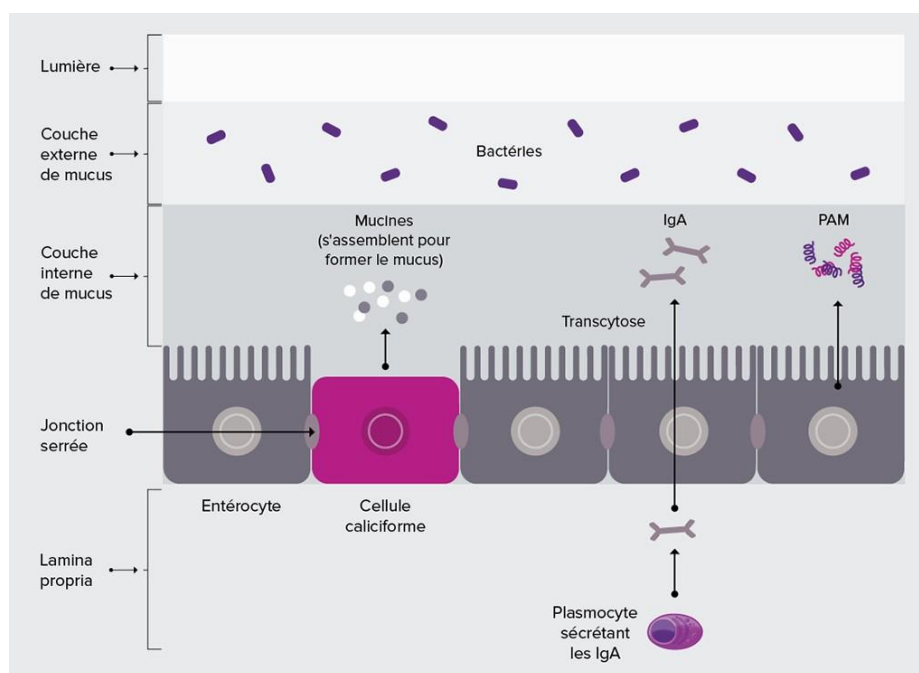


Figure 3 : Effet "barrière" indirect du microbiote via l'hôte^[18].

Ensuite, pour maintenir une distance raisonnable entre les micro-organismes et la partie apicale des cellules épithéliales, le microbiote exerce d'autres mécanismes. D'une part, il participe à la production de peptides antimicrobiens, qui eux même sont retenus dans le mucus et assurent un effet antimicrobien à proximité des entérocytes. D'autre part, les bactéries du microbiote sont capables d'induire la production des Immunoglobulines A^[17].

Ces dernières vont limiter les contacts entre micro-organismes et surface épithéliale, ainsi que leur pénétration dans la muqueuse. Ensuite, le microbiote a une influence sur la distribution des jonctions serrées et sur l'expression des gènes codant les protéines de ces dernières. Il assure donc le renforcement des jonctions serrées et l'étanchéité de la barrière intestinale. Enfin, au cours d'une agression, le processus de réparation épithéliale est assuré par le microbiote.

1.3.2 Capacités métaboliques

La fermentation des substrats est une des fonctions les plus importantes du microbiote intestinal. Il s'agit pour les bactéries de transformer les composés alimentaires en plus petites molécules assimilables par l'hôte. Cette fonction permet de récupérer une grande diversité de métabolites, dont certains peuvent être délétères pour l'hôte. Les métabolites fermentaires sont directement corrélés à la nature des substrats, ces derniers pouvant être d'origine exogènes (alimentation) ou endogènes (produits par l'hôte).

1.3.2.1 Métabolisme des glucides

Les fibres alimentaires, provenant des céréales, des fruits et des légumes sont de très bons substrats pour les bactéries intestinales. En effet, ce sont des polysaccharides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif, composés d'amidon, de polysaccharides végétaux et d'oligosaccharides comme l'inuline, les gommages et mucilages. Ces substrats vont être dégradés, par un processus anaérobie, en acides gras à chaînes courtes (AGCC) ou en gaz. Pour convertir ces polysides en métabolites fermentaires, les bactéries du microbiote vont s'organiser et former une chaîne trophique dont la première étape est l'hydrolyse. C'est une étape essentielle car les sucres et les oligosaccharides ainsi libérés vont permettre de fournir du carbone et de l'énergie à toutes les bactéries.

Cette activité d'hydrolyse nécessite l'intervention de plusieurs enzymes, non produites par l'hôte, mais produites chez les bactéries du genre *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* et chez certaines espèces de *Clostridium*, *Eubacterium* et *Enterococcus*^[14]. Les genres bactériens n'ont pas tous la même capacité à utiliser les substrats. Par exemple, le genre *Bacteroides* est prédominant en terme d'activité amylolytique, et peut facilement hydrolyser un grand nombre de polysides différents. Cette capacité lui permet de mieux s'adapter aux changements de régimes alimentaires^[6].

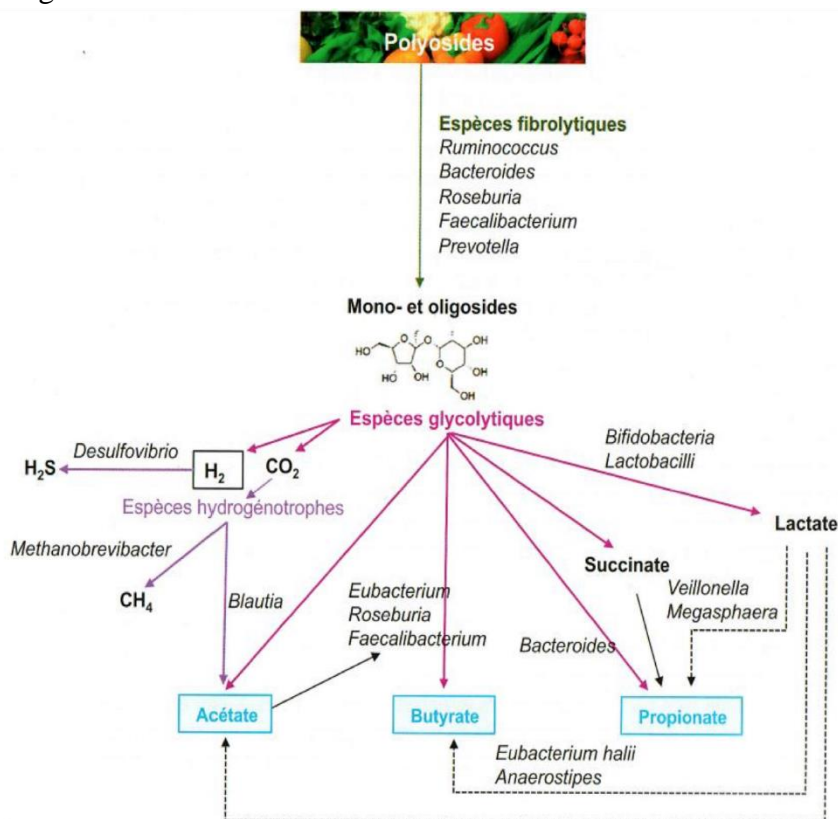


Figure 4 : Chaîne trophique de la fermentation des glucides^[6].

La voie de la glycolyse est principalement utilisée par le microbiote pour convertir les glucides en pyruvate. Ce dernier est ensuite transformé en produits terminaux de fermentation que sont les AGCC ou en gaz (hydrogène, méthane et dioxyde de carbone). Les AGCC sont de trois types :

- L'acétate, produit par les espèces *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*,
- Le propionate, formé par les *Bacteroidetes* et les *Veillonella*.
- Le butyrate, produit par certaines espèces de *Firmicutes*.

Ces AGCC sont ensuite absorbés par l'épithélium intestinal et métabolisés dans différents organes comme le foie, le muscle, le coeur, l'épithélium colique etc.

Afin de maintenir la diversité microbienne dans le colon, d'autres métabolites intermédiaires, comme le succinate, le lactate, l'éthanol ou le formate, sont produits par certaines espèces puis transformés en produits finaux.

1.3.2.2 Métabolisme des protéines

Les protéines parvenant au côlon peuvent être d'origine alimentaire mais surtout générées par l'hôte. En effet, il s'agit d'enzymes pancréatiques, des sécrétions biliaires, des desquamations de cellules épithéliales, des mucines etc. Les protéines et les peptides représentent la principale source d'azote pour la flore intestinale. L'hydrolyse de ces molécules permet aux bactéries d'obtenir le carbone et l'azote qui les composent.

La protéolyse est assurée par différentes espèces bactériennes appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*^[6]. Ces espèces ont des activités complémentaires de protéases, de désaminases, décarboxylases etc.

L'hydrolyse des protéines permet d'obtenir des peptides et des acides aminés. Les peptides sont consommés par différentes espèces bactériennes pour leur croissance, alors que les acides aminés sont disponibles pour d'autres espèces incapables de digérer les peptides. C'est le cas de certaines espèces de *Veillonella*, *Clostridium* et *Eubacterium* qui sont incapables de fermenter les glucides et qui utilisent donc les acides aminés comme principale source d'énergie. Les réactions de fermentation des protéines sont la décarboxylation et la désamination. Ces réactions conduisent à la formation de métabolites tels que les AGCC (butyrate, propionate et acétate) et d'AGCC ramifiés (isobutyrate, 2-méthylbutyrate, isovalérate), des composés phénoliques, des indoles et des sulfures. La voie de désamination conduit à l'obtention de l'ammoniac, source préférentielle d'azote d'un grand nombre d'espèces coliques. Après être excrété par la muqueuse colique, il est transporté au foie pour être converti en urée et excrété dans l'urine. Ce métabolite, potentiellement toxique pour l'hôte, peut augmenter la synthèse d'ADN et être délétère pour la morphologie et le métabolisme intermédiaire des cellules intestinales. Parmi les mécanismes d'initiation du cancer colique, l'ammoniac pourrait y être impliqué. Sa concentration dépend d'un équilibre entre la désamination des acides aminés par les bactéries et l'utilisation de l'ammoniac libéré par les cellules pour leur biosynthèse^[19].

1.3.2.5 Production de vitamines

Les vitamines sont des substances organiques apportées essentiellement par l'alimentation et sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Le microbiote intestinal représente également une source importante de vitamines, plus particulièrement K et B.

La vitamine K joue un rôle essentiel dans les processus de coagulation sanguine. La vitamine K1, ou phylloquinone, est apportée par l'alimentation à base de légumes verts (épinards, choux, laitue, brocolis...). La vitamine K2, ou ménaquinone, a quant à elle deux origines : la moitié est apportée par la consommation de produits animaux, et l'autre moitié est synthétisée par les microorganismes de la flore intestinale.

La vitamine B12 ou cobalamine, est indispensable au fonctionnement normal du cerveau. Elle est synthétisée uniquement par les bactéries, les champignons microscopiques et les algues. Il est donc nécessaire de consommer des produits animaux (oeufs, viande, poisson) hébergeant ces microorganismes pour en assurer la synthèse ou disposer de bactéries capables de synthétiser la cobalamine.

La biotine (vitamine B8) participe à la production d'énergie à partir des nutriments et joue un rôle dans la synthèse des acides aminés et acides gras. Elle est apportée à la fois par l'alimentation et synthétisée par la flore intestinale.

1.3.2.6 Effets sur les xénobiotiques

Les glucosinolates, les flavonoïdes et les phyto-oestrogènes sont des exemples de xénobiotiques naturels issus des plantes sur lesquels la flore intestinale va agir. En effet, elle les métabolise en micronutriments, dont certains ont été démontrés bénéfiques et d'autres néfastes pour la santé de l'hôte^[21]. Par exemple, les glucosinolates, qui proviennent des légumes crucifères, sont métabolisés par la flore microbienne en isothiocyanates, et apportent un effet protecteur contre le cancer. En revanche, la rutine, xénobiotique présent dans le vin, le thé et dans de nombreux légumes, est hydrolysée en quercétine par la flore, dont l'action mutagène a été démontrée. Cette substance est capable de stimuler des enzymes hépatiques, elles même capables de convertir des précurseurs formés lors de la cuisson de la viande en substances mutagènes actives^[21].

1.3.3 Fonction immunitaire

1.3.3.1 Système immunitaire associé à l'intestin (SII)

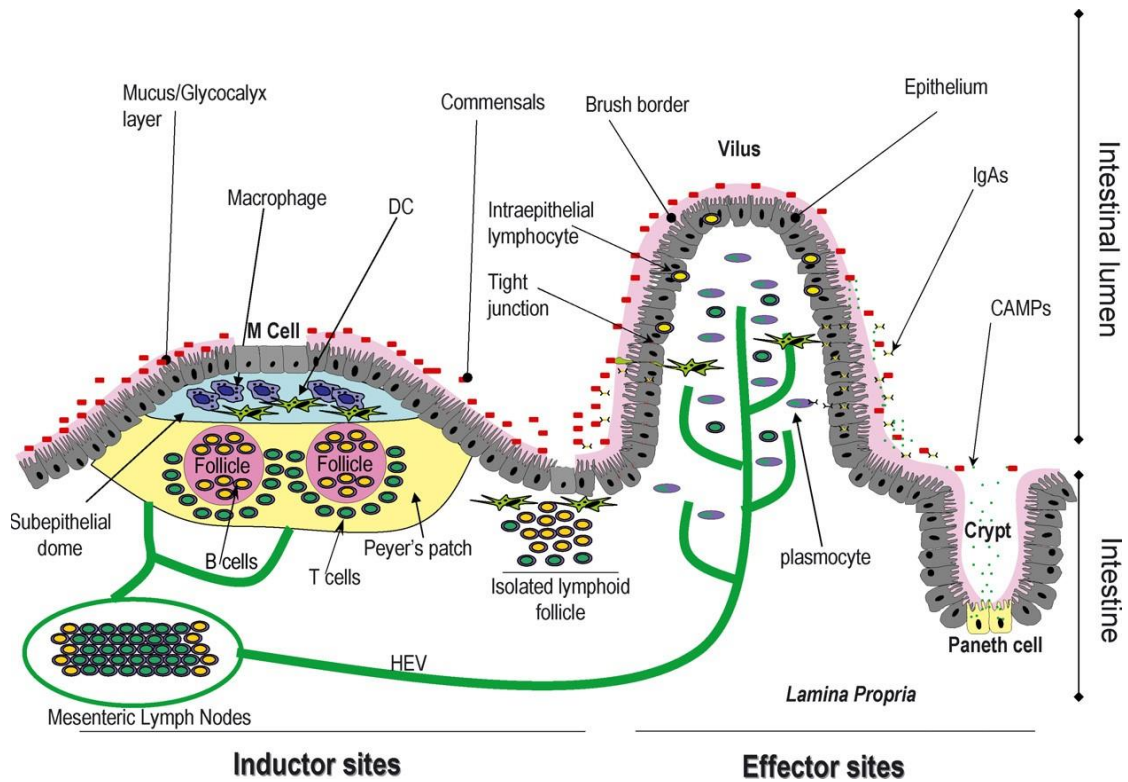


Figure 6 : Représentation schématique du système immunitaire associé à l'intestin^[22].

On peut séparer le SII en trois compartiments :

- L'épithélium intestinal : c'est le premier dispositif de protection de l'hôte contre les microorganismes. Il est composé de jonctions serrées qui sont des jonctions étanches entre les cellules épithéliales, empêchant le passage de molécules et de pathogènes, ainsi que d'une couche de mucus dont le rôle est d'empêcher les contacts entre pathogènes et épithélium. Les entérocytes, grâce à leur renouvellement rapide, participent aussi à la défense physique de l'immunité innée. Par ailleurs, grâce à la sécrétion de cytokines, de molécules antimicrobiennes et l'expression de cellules présentatrices d'antigènes, les entérocytes sont des acteurs essentiels de la réponse immunitaire innée^[23]. Dans l'épithélium intestinal, au fond des cryptes, on trouve également des cellules de Paneth qui participent à la production de peptides antimicrobiens dont le rôle est de détruire ou inhiber la croissance des bactéries et/ou levures^[24].

- Les plaques de Peyer et des ganglions mésentériques, appelé GALT (*gut associated lymphoid tissue*). C'est le site d'induction majeur des réponses immunes intestinales. Ils forment ensemble des structures lymphoïdes organisées et contient des cellules immatures qui, après activation antigénique, vont circuler dans le compartiment périphérique et revenir peupler les muqueuses^[16]. C'est le cas des lymphocytes B : ils sont produits au niveau des plaques de Peyer, dans un nodule isolé ou dans un ganglion mésentérique. Une fois activés par un antigène, ils quittent ces structures pour gagner la circulation lymphatique et se déverser dans la circulation systémique *via* le canal thoracique. Ils colonisent ensuite tous les territoires muqueux par voie sanguine. Puis ils se différencient en plasmocytes et produisent des immunoglobulines A (IgA) spécifiques de l'antigène. Ces anticorps, en tapissant la surface des muqueuses, peuvent capter les antigènes et les empêcher d'entrer dans le tissu sous-jacent^[25].
- La lamina propria : c'est le site effecteur où l'on trouve un grand nombre de cellules immunitaires activées et matures (CPAg, LTh, LB et plasmocytes).

1.3.3.2 Rappels sur l'immunité

On peut séparer l'immunité intestinale en deux composantes :

- La composante innée est la première ligne de défense face à une agression. Elle est d'action rapide, peu spécifique de pathogènes et composée de cellules épithéliales et cellules présentatrices d'antigènes.
- La composante adaptative, d'action retardée mais très spécifique de l'agent pathogène, dotée d'une capacité de mémoire et composée essentiellement de lymphocytes.

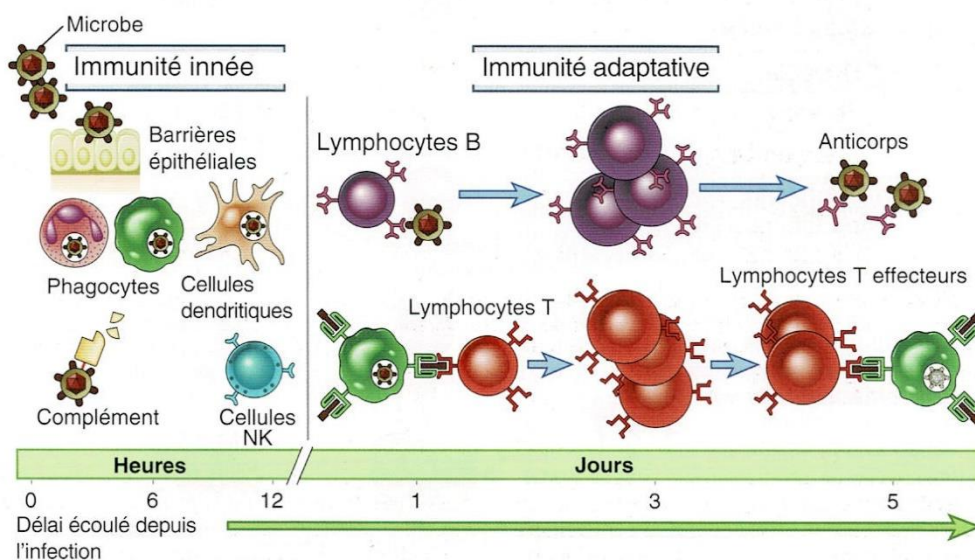


Figure 7 : Principaux mécanismes de l'immunité innée et adaptative^[26].

1.3.3.2.1 Immunité innée

Les défenses immunitaires innées ont une action immédiate et ne sont pas spécifiques de l'agent pathogène. Elles sont assurées par les cellules sentinelles : les macrophages, les cellules dendritiques (CD), les cellules "natural killer" (NK) et les monocytes. Ces cellules peuvent

reconnaître une molécule anormale ou étrangère à l'organisme grâce à leurs récepteurs spécifiques et la détruire par leur activité phagocytaire (macrophage, CD) ou cytotoxique (NK). De plus, elles ont la capacité d'envoyer le message de danger à d'autres cellules par la synthèse de cytokines ou chimiokines inflammatoires. Ces dernières permettent le recrutement d'autres cellules comme les polynucléaires neutrophiles, qui vont poursuivre l'action inflammatoire, ainsi que les lymphocytes B et T qui vont induire une réponse immunitaire acquise.

Les récepteurs de l'immunité innée sont les *toll-like receptors* (TLR). Ils sont portés principalement par les macrophages, les CD et les cellules épithéliales. Ils reconnaissent les motifs associés aux pathogènes que l'on appelle PAMPs (pathogen associated molecular pattern). Ces PAMPs sont des motifs moléculaires propres aux microorganismes et conservés à l'intérieur d'une classe microbienne, capables de déclencher des réactions de l'immunité innée. On peut citer par exemple le lipopolysaccharide des bactéries à Gram négatif. La liaison de ce lipopolysaccharide aux récepteurs TLR type 4 associé au récepteur CD14 entraîne la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-8, l'IL-6 et le TNF-alpha, et l'activation de la phagocytose^[16]. Il existe d'autres récepteurs comme :

- Les NOD-Like receptors (NLR), qui reconnaissent des PAMPs cytoplasmiques et des signaux de danger,
- Les RIG-I-like receptors (RLR), famille de trois récepteurs qui détectent les ARN viraux,
- Les C-type lectine-like receptors (CLR), récepteurs membranaires, reconnaissent les motifs hydrocarbonés des parois fongiques.

Une fois stimulés, ces récepteurs induisent l'activation du facteur nucléaire Nf-kB, qui stimule à son tour la production de peptides antimicrobiens, de cytokines et de chimiokines qui favorisent le recrutement et l'activation des polynucléaires neutrophiles et des macrophages sur le lieu de l'inflammation.

Une fois les microorganismes détectés, ils vont pouvoir être détruits par les cellules présentatrices d'antigènes dont les principales sont les CD et les macrophages. Les antigènes sont apprêtés dans les cellules dendritiques, qui les transforment en peptides, lesquels sont présentés à la surface des CPAg en association avec des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Les molécules du CMH sont des protéines membranaires se trouvant sur les CPAg qui présentent les antigènes peptidiques afin qu'ils soient reconnus par les LT. De plus, les CPAg peuvent transmettre le message de danger à d'autres cellules par la synthèse de chimiokines et de cytokines inflammatoires.

Ces CPAg sont des intermédiaires entre l'immunité innée et l'immunité adaptative.

1.3.3.2 Immunité adaptative

L'immunité adaptative permet l'élaboration de réponse immune spécifique de l'antigène. Elle est assurée par les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB). Lors d'une première agression par un antigène, leur mise en place est longue mais leur capacité de mémoire permet de réagir très vite lors d'un prochain contact.

L'immunité innée et l'immunité acquise agissent en étroite coopération : les cellules présentatrice d'antigène (macrophages et cellules dendritiques) sont capables, grâce aux

molécules du CMH, d'apporter les antigènes aux LT. Il existe 2 types de réponses selon la nature de l'antigène (figure 7) :

- Si l'antigène est internalisé dans des vésicules d'endocytose par les CPAg, il sera présenté par le CMH de classe II et conduira à une réponse lymphocytaire CD4+ ou Lymphocyte T helper (Th).
- Si l'antigène est de nature extracellulaire, il sera présenté par le CMH de classe I et reconnu par les Lt CD8+.

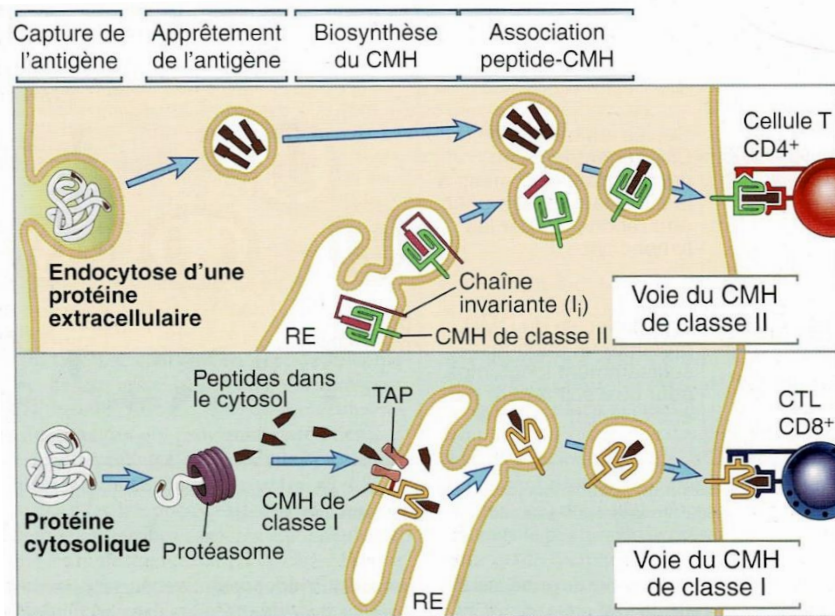


Figure 8 : Voies d'apprêtement intracellulaire des antigènes protéiques^[26].

Balance Th1/Th2 et cellules Th3

Après activation par les CPAg, les lymphocytes Th vont agir sur la synthèse d'anticorps par les lymphocytes B *via* la synthèse de cytokines, et vont activer d'autres lymphocytes T. On classe les différents lymphocytes en fonction des cytokines qu'ils sécrètent. On distingue trois classes de lymphocytes T effecteurs :

- Les lymphocytes Th de type 1 (Th1) sécrètent des cytokines pro-inflammatoires : IL-2 et IFN- γ , qui vont agir sur les LB pour qu'ils se différencient en plasmocytes producteurs d'anticorps de la sous-classe IgG2a ou IgG3 sous forme soluble. Cette réponse est impliquée dans la résistance aux infections bactériennes.
- Les lymphocytes Th de type 2 (Th2) sécrètent des cytokines anti-inflammatoires : IL4, IL-5, IL-10 et IL-13, et permettent une production importante d'anticorps IgG1 et IgE. La réponse Th2 est impliquée dans la résistance aux infections parasitaires et aux allergies.
- Les lymphocytes Th17 produisent des cytokines pro-inflammatoires et favorisent le recrutement des polynucléaires neutrophiles.

L'activation de l'une de ces populations inhibe celle de l'autre. Le passage de la cellule précurseur Th0 à Th1 ou Th2 est conditionné par des facteurs environnementaux où les cellules de l'immunité innée jouent un rôle important par l'intermédiaire des cytokines qu'elles sécrètent. En effets, les macrophages, les CD et les NT synthétisent l'IL-12 et l'IFN- γ , cytokines qui

orientent la cellule Th0 vers un profil Th1. Si la synthèse de ces cytokines n'a pas lieu, l'orientation se fait vers un profil Th2 sous l'influence de profils inflammatoires différents et adaptés^[16].

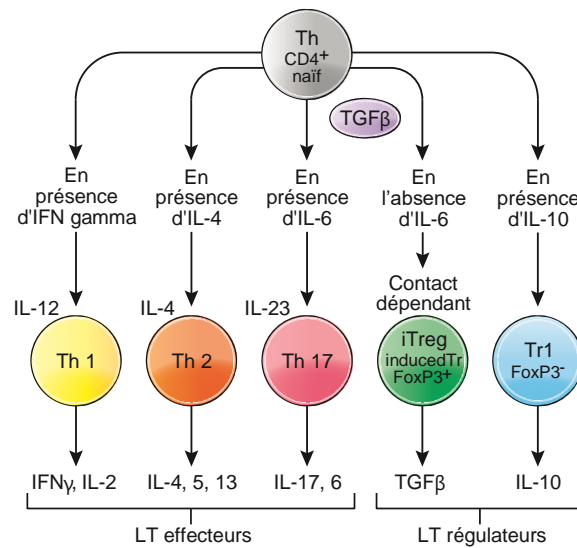


Figure 9 : Lymphocytes T effecteurs et régulateurs : différenciation et production cytokinique^[25].

La balance Th1/Th2 permet une adaptation parfaite des réponses immunes en fonction des besoins, nécessaire au fonctionnement optimal du système immunitaire.

Pour le bon déroulement de la grossesse, un enfant naît dans un contexte immunologique Th2, et les réponses Th1 sont pour la plupart supprimées afin de permettre le non rejet du fœtus. Après la naissance, le switch Th2 vers Th1 doit se faire rapidement pour développer des réponses Th1. C'est un équilibre qui s'effectue durant les deux premières années de vie. Des travaux ont montré que ce switch Th2 vers Th1 ne s'effectue pas correctement chez les enfants atopiques, et le déséquilibre vers Th2 entraîne une prédisposition à développer des réactions allergiques^[27]. Bien que les mécanismes de cette réponse immunitaire soient mal connus, les études sur ce sujet confirment l'importance de l'environnement bactérien de la période postnatale dans ce processus régulateur.

Chez la souris, une population Th3 a été décrite. Cette population immunorégulatrice, abondante dans la paroi intestinale, synthétise le TGF- β , une cytokine jouant un rôle important dans les fonctions du système immunitaire associé à l'intestin. Elle favorise en particulier la production d'IgA^[16].

1.3.3.3 Fonctions du système immunitaire intestinal

Contrairement au compartiment périphérique, l'intestin est en contact permanent avec les antigènes alimentaires de la lumière intestinale mais aussi avec les microorganismes commensaux ou en transit. Cependant, il ne doit pas déclencher de réponse immunitaire sous peine de créer un état inflammatoire au niveau de la muqueuse, incompatible avec sa fonction d'assimilation des nutriments. Cette fonction de tolérance est primordiale. A contrario, l'intestin étant une porte d'entrée pour de nombreux microorganismes pathogènes, le système immunitaire doit être capable de déclencher une réponse immunitaire protectrice^[27].

1.3.3.3.1 Réponses protectrices

Au niveau intestinal, la fonction humorale est réalisée en grande partie par les IgA : ils bloquent l'adhésion des microorganismes pathogènes à l'épithélium intestinal, empêchent la multiplication virale dans l'entérocyte et neutralisent les entérotoxines.

La réponse cellulaire quant à elle, implique les lymphocytes intra-épithéliaux et les NK qui détruisent les entérocytes infectés ou qui expriment des antigènes tumoraux afin de maintenir l'intégrité de l'épithélium intestinal^[27].

1.3.3.3.2 Réponse suppressive : cas de la tolérance orale

La tolérance orale se définit par la suppression des réponses immunes vis-à-vis des antigènes exogènes d'origine alimentaire ou microbienne. Les réactions d'hypersensibilités dont l'allergie aux protéines alimentaires sont empêchées grâce à ce phénomène. C'est un phénomène indispensable à la survie qui fait intervenir les systèmes immunitaires inné et adaptatif. Les mécanismes d'action ne sont pas complètement élucidés. Ils impliqueraient une présentation particulière de l'antigène par les cellules dendritiques conduisant à une non activation des LT que l'on appelle "anergie", et une sécrétion préférentielle de cytokines IL-10 en réponse au stimulus antigénique. L'activation des LT serait empêchée par cet environnement cytokinique anti-inflammatoire et suppresseur^[16].

Ce phénomène de tolérance est particulièrement important chez le nouveau-né qui doit très vite empêcher le développement de réponse immune face aux protéines alimentaires nouvellement rencontrées. L'équilibre de la balance tolérance/intolérance alimentaire dépend de facteurs comme la prédisposition génétique, le statut immunologique, la nature et la dose des antigènes ainsi que leur fréquence d'ingestion, l'âge du premier contact avec l'antigène et avec la composition de la flore intestinale.

1.3.3.4 Microbiote et immunité

1.3.3.4.1 Modèle d'étude : les souris axéniques

Le rôle de la flore intestinale sur le système immunitaire a pu être étudié grâce à de nombreuses études sur des souris sans germes, encore appelés "axéniques". Ces souris sont élevées dans des conditions complètement stériles (air, nourriture, matériel) et présentent donc des déficits immunitaires importants. Ces conditions d'élevage permettent d'inoculer dans le tube digestif de ces animaux, une espèce bactérienne (on les appelle dans ce cas monoxéniques), la totalité d'un microbiote d'animal conventionnel ou même un microbiote d'origine humaine. Des études comparatives entre ces souris et des souris élevées classiquement en animalerie ont mis en évidence, *in vivo*, le rôle du microbiote dans la maturation et le développement du système immunitaire intestinal^[16].

1.3.3.4.2 Activation du système immunitaire intestinal

Le système immunitaire des souris axéniques est très peu développé. En effet, en comparaison aux souris conventionnelles, on observe des anomalies tant sur le point anatomique que fonctionnel^[28] :

- une réduction de taille des plaques de Peyer et des centres germinatifs dans l'intestin,
- une *lamina propria* plus fine, moins richement vascularisée et contenant moins de cellules,
- Des follicules lymphoïdes isolés moins nombreux et de taille réduite,
- Une réduction du nombre de lymphocytes intra-épithéliaux,
- Une production de cytokines réduite et une concentration réduite d'immunoglobulines sériques,
- Des lymphocytes T CD8+ moins nombreux et moins cytotoxiques,
- Les activités enzymatiques digestives sont réduites,
- Augmentation de la susceptibilité aux infections,
- Besoin calorique supérieur de 20 à 30%
- Le renouvellement de l'épithélium apparaît également ralenti.

Des études montrent que ces anomalies régressent après l'inoculation d'une flore fécale adulte (souris ou homme) chez la souris axénique, qui entraîne la maturation et le développement complet du SII dans un délai de trois semaines^[27]. On peut comparer cette situation avec le nouveau-né bien que la maturation du SII nécessite chez ce dernier un délai plus long : environ 6 semaines chez le souriceau et 2 ans chez le bébé. L'immaturité du SII étant due à l'établissement séquentiel du microbiote intestinal. Cette hypothèse est confirmée par des travaux sur des modèles de souris AX adultes dont le tube digestif a été colonisé par des flores digestives de souriceaux âgés de 1 à 25 jours. La comparaison porte sur le nombre de plasmocyte à IgA peuplant la muqueuse. Le souriceau, à la naissance, a un nombre de plasmocyte bas qui augmente dans les 6 semaines pour atteindre un taux équivalent à celui d'une souris CV adulte, tout comme le nouveau né chez qui le taux de plasmocyte évolue jusqu'à l'âge de 2 ans pour atteindre la quantité équivalente à celle d'un adulte. Le taux de plasmocytes à IgA évolue parallèlement à l'instauration du microbiote intestinale. Toutefois, on note que chez une souris AX adulte, le taux de plasmocytes à IgA reste bas, il n'y a pas d'évolution du stade souriceau à souris adulte. Cette expérience nous montre le rôle majeur de la flore intestinale sur l'activation du SII^[27].

Des bactéries du genre *Bacteroides* ou encore *E.coli* ont été identifiées comme bénéfiques dans la mise en place du système immunitaire, toutefois la flore doit être suffisamment diversifiée pour avoir une stimulation maximale^[27].

L'étroite relation entre l'alimentation, la diversification de la flore intestinale et son impact sur le SII est mise en évidence à travers ces résultats^[27].

1.3.3.4.3 Modulation des réponses spécifiques

Depuis longtemps, il est admis que les diarrhées à rotavirus sont moins fréquentes et moins sévères chez les bébés nourris au sein que chez les bébés nourris avec une préparation infantile. Cette affirmation est corrélée au fait que les bébés allaités ont une flore plus riche en bifidobactéries, ces dernières ayant un rôle protecteur pour l'hôte.

Lorsqu'une diarrhée à rotavirus survient chez un enfant, son système immunitaire se défend en sécrétant des anticorps IgA antirotavirus. Cette réponse peut être modulée par certaines souches bactériennes de la flore intestinale.

Une expérimentation a été réalisée sur des modèles de souris adultes gnotoxéniques. Dans un groupe de souris a été inoculé une flore fécale d'un bébé allaité, alors que dans un autre groupe a été inoculé une flore fécale d'un bébé nourris par préparation infantile. Ces deux groupes sont identiques en tout point sauf au niveau du microbiote intestinal : la flore d'enfant allaité est composée d'*Escherichia Coli*, de *Streptococcus* et de *Bifidobacterium bifidum*, alors que la flore de bébés nourris par préparation infantile est composée d'*Escherichia Coli* et de *Bacteroides*. Après inoculation par le rotavirus, les taux d'anticorps IgA antirotavirus sont mesurés dans les deux groupes. Chez les souris dont la flore provient du bébé allaité, ce taux est significativement plus important que dans l'autre groupe, et ceci grâce à la présence des *Bifidobacterium bifidum*. Dans une autre étude, où les groupes de souris sont colonisés seulement par *Escherichia Coli* ou par *Bifidobacterium bifidum*, les résultats montrent que l'espèce *Escherichia Coli* réprime la réponse IgA anti-rotavirus. Lorsque les deux bactéries sont présentes, *Bifidobacterium bifidum* modère l'effet suppresseur d'*Escherichia Coli*, ce qui explique que les diarrhées à rotavirus sont moins fréquentes et moins sévères chez les enfants allaités^[29].

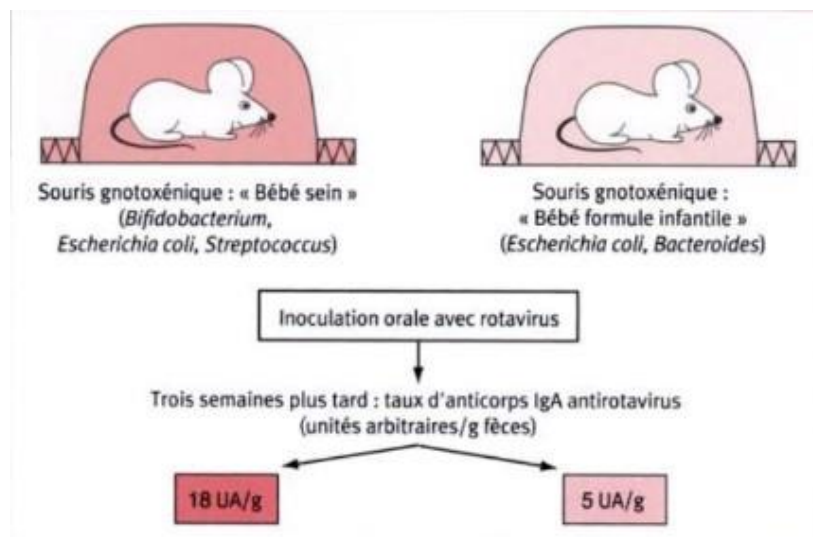


Figure 10 : Effet adjuvant de la flore intestinale du bébé nourri au sein sur la réponse anticorps IgA antirotavirus mesurées dans les fèces : études à partir de modèles de souris gnotoxéniques^[5].

Ces résultats montrent qu'un équilibre bactérien au niveau de la flore intestinale module favorablement ou défavorablement la réponse immunitaire face à des agressions extérieures.

1.3.3.4.4 Régulation des processus immuns

Le processus de tolérance orale permet, comme nous l'avons vu plus haut, d'empêcher les réactions immunitaires vis-à-vis des protéines alimentaires et des bactéries commensales présentes dans le tube digestif.

Le mécanisme de tolérance orale a pu être mis en évidence par le gavage à l'ovalbumine (OVA) d'un lot de souris, puis en l'immunisant sept jours plus tard avec cette même protéine alimentaire. La suppression de la réponse IgG anti-OVA après gavage montre que l'on peut induire une tolérance orale chez la souris axénique. Cependant, cette suppression est de courte

durée (5 jours environ), contre plus de 4 mois chez la souris conventionnelle. Une suppression aussi durable que celle existant chez la souris CV est possible s'il y a colonisation, préalablement au gavage, par une bactérie à gram négatif et riche en LPS telle que *Bacteroides* ou *E. Coli*. En revanche, une souche comme *Bifidobacterium bifidum* n'a aucun effet^[16]. L'établissement de la tolérance orale est donc influencé directement par le microbiote.

Dans des conditions expérimentales différentes, Sudo *et al.* étudient le rôle de la flore sur la suppression de la réponse IgE anti-OVA. Les résultats montrent que, contrairement à ce qui est observé chez la souris CV, la réponse IgE anti-OVA au niveau sérique ne peut être supprimée chez les souris axéniques gavées à l'OVA. Cette suppression est rétablie par la colonisation de *Bifidobacterium infantis* uniquement si cette souche est établie dans le tube digestif depuis la naissance^[30].

L'ensemble de ces données expérimentales met en avant le rôle spécifique de certaines bactéries de la flore intestinale, mais également le rôle crucial de la période post-natale dans la mise en place des mécanismes de régulation qui seront fonctionnels tout au long de la vie.

1.4 Dysbiose

On parle d'eubiose lorsque le microbiote est en équilibre. Il est capable de s'autoréguler et d'exercer ses fonctions bénéfiques pour l'organisme.

A l'inverse, la dysbiose est une altération qualitative ou quantitative du microbiote intestinal. Ce dernier n'est plus capable d'assurer ses fonctions et conduit à des perturbations physiologiques, métaboliques et immunitaires entraînant la survenue de pathologies. La dysbiose peut être représentée par trois cas de figure, pouvant survenir de façon indépendante ou de façon synchrone :

- Une diminution de la population bactérienne commensale
- Une augmentation des bactéries pathogènes pour l'hôte -
- Une diminution de la diversité bactérienne.

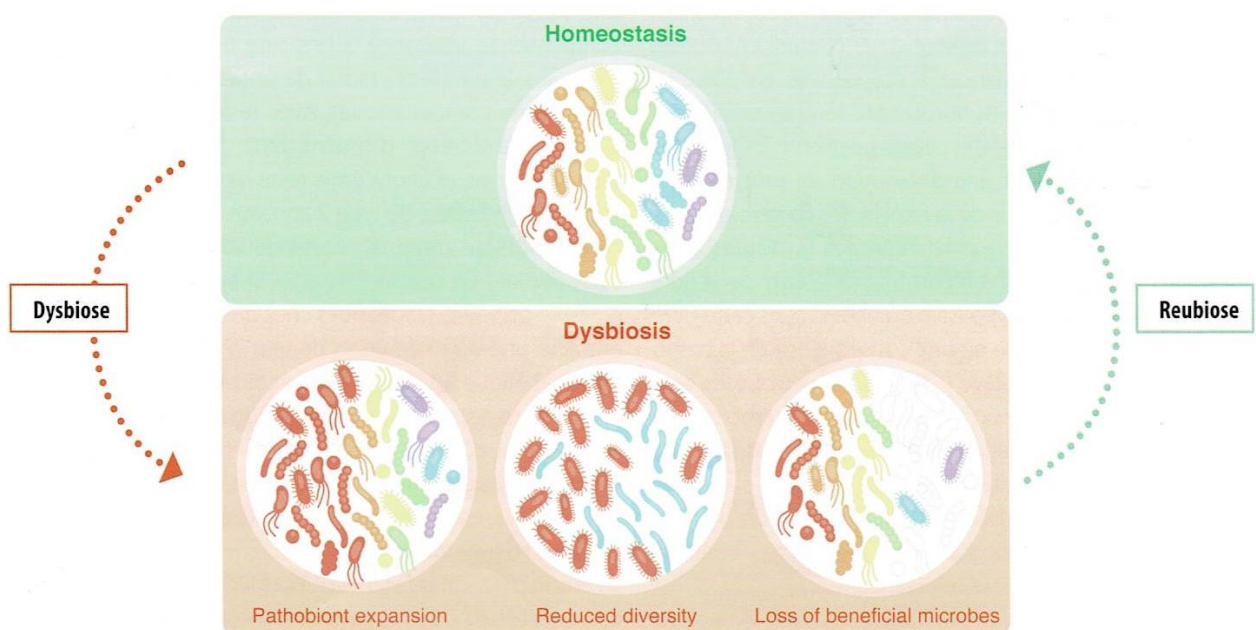


Figure 11 : De l'eubiose à la dysbiose^[31]

La rupture d'équilibre peut être engendrée par plusieurs facteurs comme^[32]:

- Les traitements médicamenteux (antibiotiques, anti-acides, laxatifs irritants, chimiothérapie...)
- les modifications du transit (constipation, diarrhées)
- les changements alimentaires ou environnementaux (stress, mauvaise hygiène, vieillissement physiologique)
- Les bactéries pathogènes spécifiques (exemple des salmonelles)

La perte de diversité bactérienne a clairement été démontrée dans plusieurs pathologies comme celles du système digestif (maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le syndrome de l'intestin irritable), les diabètes de type 1 et 2, et les allergies.

Certains auteurs ont décrit le retour à un microbiote sain par le terme "reubiose". Ce phénomène peut être envisagé par l'utilisation de probiotiques

2 Les probiotiques

2.1 Découverte du concept et définition

2.1.1 Les probiotiques

2.1.1.1 Historique

Bien que le terme "probiotique" est relativement récent, le concept lui, est connu depuis longtemps. En effet, grâce aux capacités fermentaires exceptionnelles de certains microorganismes, ces derniers sont exploités empiriquement depuis des milliers d'années pour la fabrication de pain ou de boissons fermentées comme le cidre, la bière, le vin ou encore le kéfir^[33].

Au début du vingtième siècle, deux scientifiques commençaient à utiliser les bactéries à des fins curatives. Elie Metchnikoff, microbiologiste russe et professeur à l'Institut Pasteur de 1893 à 1914, étudie les populations d'Europe de l'Est et montre l'effet positif des bactéries sur la santé de l'hôte. En effet, il soutenait qu'il y avait une corrélation entre la longévité des bulgares et l'importante consommation de lait fermenté. Selon lui, les bactéries lactiques vivantes contenues dans le lait fermenté seraient acidifiantes et remplaceraient les bactéries putréfiantes de l'intestin responsables du vieillissement^[34].

En parallèle, Henri Tissier, pédiatre français, remarqua en 1899 que les enfants souffrant de diarrhées avaient des selles amoindries en bifides, contrairement aux enfants ne souffrant pas de diarrhées. Il eu donc l'idée d'administrer ces bactéries aux enfants malades pour rétablir l'équilibre de la flore intestinale^[32].

Au fil du temps et de la réflexion des chercheurs, la définition du terme probiotique a évolué. Le mot "probiotique" est issu des termes grecs "pros" et "bios" qui signifient "pour la vie".^[32] Daniel Lilly et Rosalie Stillwell l'ont défini en 1965 comme "des facteurs promoteurs de croissance produits par des micro-organismes"^[16]. Puis, la définition est élargie par Parker en 1974 par "organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore". En 1991, c'est Fuller qui change la définition pour "micro-organismes ajoutés à l'alimentation et influençant de manière bénéfique l'animal hôte en améliorant l'équilibre de sa flore intestinale"^[35].

2.1.1.2 Définition actuelle

Depuis 2001, La *Food and Agriculture Organization* des Nations unies et l'Organisation Mondiale de la Santé ont défini les probiotiques comme des "micro-organismes vivants qui, administrés en quantité suffisante, apportent un bénéfice pour la santé"^[36].

2.1.2 Prébiotiques et symbiotiques

En 1995, Gibson et Roberfroid qualifient pour la première fois les prébiotiques comme "ingrédients alimentaires non digestibles influençant de manière bénéfique la santé de l'hôte en

stimulant l'activité d'une ou plusieurs bactéries commensales du côlon"^[37]. Depuis l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques sur le mode d'action des prébiotiques, ces derniers ont été réactualisés en 2017 par l'Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (ISAPP) comme "substrats sélectivement utilisés par les microorganismes de l'hôte conférant des bénéfices pour sa santé"^[38].

Ce sont des fibres alimentaires, non digestibles, et non viables contrairement aux probiotiques. Ils sont composés essentiellement de sucres comme les oligosaccharides et les polysaccharides à chaîne courte. Les prébiotiques les plus étudiés à ce jour pour leurs effets modulateurs sur le microbiote sont : l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel.

Trois critères s'imposent aux prébiotiques pour être qualifiés comme tels^[37] :

- Etre résistant au pH acide de l'estomac et la partie haute de l'intestin
- Etre fermentescible par le microbiote de l'intestin
- Stimuler spécifiquement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques pour la santé de l'hôte.

Les symbiotiques sont une association appropriée et bénéfique de probiotiques et prébiotiques^[39].

2.2 Caractéristiques des probiotiques

Qu'il soit d'origine bactérienne ou fongique, un probiotique doit respecter des conditions scientifiques, réglementaires et économiques pour être qualifié comme tel^[40]. Ces critères, rappelés dans le rapport de l'AFSSA en 2005, doivent être mis en évidence lors d'études *in vitro* et *in vivo*.

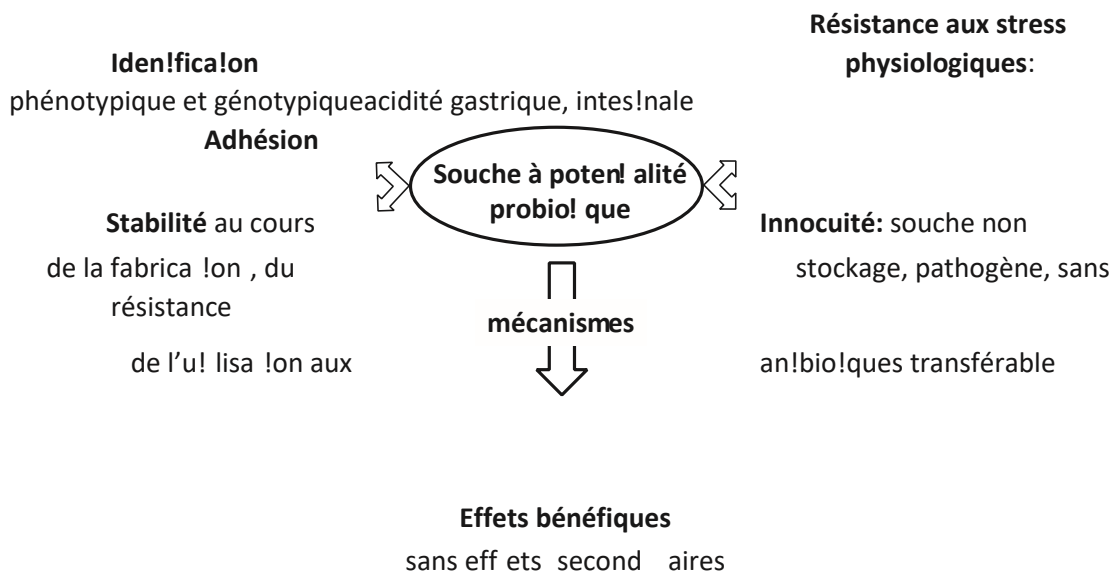


Figure 12 : Caractéristiques des souches probiotiques^[34]

2.2.1 Identification de la souche

Il faut savoir tout d'abord que les différentes souches d'une même espèce bactérienne ne sont pas équivalentes en terme d'effets biologiques et cliniques. De ce fait, les résultats de travaux sur une souche donnée ne peuvent être extrapolés à une autre souche, même si elles appartiennent au même genre ou à la même espèce bactérienne. C'est pourquoi les souches utilisées dans les produits probiotiques doivent être caractérisées de façon précise. Pour ce faire, il existe des méthodes moléculaires de détermination phénotypique et génotypiques. La méthode de référence est la méthode d'hybridation ADN-ADN, ou le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S. Ensuite, la caractérisation de la souche doit être réalisée par une méthode reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé^[41]. Les souches sont ensuite déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international, où un code alphanumérique d'identification leur est attribué^[42].

2.2.2 Innocuité

Une souche probiotique se doit d'être exempt de toute pathogénicité vis-à-vis du consommateur. Leur évaluation doit démontrer l'absence d'effets secondaires, de pathogénicité et d'effets carcinogènes. Leur innocuité reste pour le moment plus présumée que prouvée puisque c'est leur consommation historique dans le domaine agroalimentaire qui constitue une preuve de sécurité pour certains microorganismes. En effet, la directive relative aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires, impose que les souches n'ayant pas été utilisées pour la consommation humaine avant 1997 doivent fournir un dossier toxicologique complet avec commercialisation afin d'évaluer son innocuité. Le niveau d'exigence étant élevé, seuls 14 dossiers sur 53 ont été approuvés^[43].

Par ailleurs, les industriels sont tenus d'éliminer les souches probiotiques pouvant être des réservoirs de gènes de résistance aux antibiotiques ou encore l'éventuelle présence de métabolites de fermentation (notamment des entérotoxines) potentiellement délétères, dans le produit fini^[43].

Depuis 2007, l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments (EFSA), dresse une liste de compléments alimentaires jugés inoffensifs pour l'homme : la liste QSP (Qualified Presumption of Safety). La plupart des souches probiotiques font parti de cette liste pour leur présomption d'innocuité. Parallèlement, aux Etats-Unis, les probiotiques ont le statut GRAS (pour Generally Recognized As Safe) lorsqu'ils sont jugés dénués de pathogénicité.

2.2.3 Stabilité

Les probiotiques doivent être ingérés vivants pour être actifs dans l'organisme. Pour cela, ils requièrent une stabilité optimale durant la préparation, l'entreposage et jusqu'à l'ingestion chez l'hôte. Ils doivent résister aux différentes conditions de stress rencontrées lors du traitement industriel et plus spécifiquement durant le temps de séchage, de chauffage ou de congélation.

2.2.4 Survie au cours du transit et adhésion aux cellules intestinales

Une fois ingéré, les probiotiques doivent faire face aux différents facteurs de résistance de l'organisme et arriver vivants au niveau du site d'action. La capacité de survie dépend de la résistance de la souche, de la dose de probiotique ingérée, des facteurs liés à l'hôte mais aussi du vecteur alimentaire ou galénique avec lequel ils sont ingérés^[36].

Dans l'estomac, l'acidité gastrique est le premier facteur de défense auquel les microorganismes sont confrontés. Par conséquent, une tolérance élevée à l'acidité stomacale est requise pour tout probiotique. Le prochain obstacle se trouve au niveau du duodénum où les acides biliaires sécrétés exercent une activité antiseptique et donc détergente pour les bactéries exogènes. Là encore, le pourcentage de survie des probiotiques peut diminuer. Dans l'intestin, les microorganismes probiotiques doivent résister au mucus, qui contient des substances antimicrobiennes, ainsi qu'au péristaltisme qui limite toute colonisation bactérienne par son important effet propulsif. Pour cela, les souches probiotiques ingérées doivent avoir une grande capacité d'adhésion à la paroi intestinale afin d'augmenter leur survie et leur efficacité^[44].

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la flore endogène, quantitativement plus importante que la flore allochtone, est une barrière puissante contre l'implantation des bactéries exogènes, et empêche de ce fait toute colonisation de probiotiques. Ces derniers font partis de la flore de passage : ils ne s'implantent pas dans l'intestin mais le colonisent de façon transitoire (de deux à vingt jours en moyenne). Il est donc indispensable d'apporter des probiotiques de manière régulière pour avoir un effet bénéfique persistant.

2.2.5 Effets bénéfiques chez l'homme

Après avoir résisté à tous ces facteurs, le probiotique pourra exercer des effets bénéfiques sur son hôte. Ces effets peuvent agir sur des troubles intestinaux comme par exemple la prévention ou le traitement de diarrhée, de constipation etc. Des études *in vitro* sont importantes mais doivent être confortées par des études *in vivo*, en double aveugle et contrôle placebo, pour prouver les bénéfices sur la santé.

De plus, le fabricant doit indiquer pour chaque souche la durée d'utilisation et la dose nécessaire et suffisante pour avoir un effet sur la santé de l'hôte^[45].

2.3 Microorganismes probiotiques

Les micro-organismes probiotiques peuvent être introduits dans les aliments, des compléments alimentaires ou des médicaments. La plupart sont issus du microbiote intestinal humain. Les lactobacilles et bifidobactéries sont les principaux genres commercialisés pour la consommation humaine sous forme de produits alimentaires, mais on retrouve également d'autres espèces bactériennes dans les formes pharmaceutiques.

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i>
	<i>L. acidophilus</i>
	<i>L. casei</i>
	<i>L. bulgaricus</i>
	<i>L. gasseri</i>
	<i>L. reuterii</i>
	<i>L. plantarum</i>
	<i>L. sporogenes</i>

<i>Bifi dobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifi dum</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

Tableau 2 : Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques^[46].

2.3.1 Bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées depuis longtemps, de façon consciente ou non, pour leur activité antimicrobienne. En effet, elles permettent la conservation ou la fabrication de produits alimentaires en protégeant ces derniers des contaminations microbiennes.

Les bactéries lactiques sont considérées ainsi par leur capacité à fermenter les glucides en acide lactique. La diversité des genres bactériens composant ce groupe sont caractérisés par leur mode de fermentation : on appelle les bactéries "homofermentaires" lorsque l'acide lactique est le seul métabolite produit. C'est le cas des lactobacilles et des coques. Les bactéries sont appelées "hétérofermentaires" quand il y a production de produits finaux comme l'acétate, l'éthanol, le formiate, le succinate et le CO₂ en plus de l'acide lactique. C'est le cas des Bifidobactéries.

Les bactéries lactiques sont des bactéries à Gram positif, immobiles et non sporulées, ayant une forme ovoïde ou de bâtonnets. Elles sont capables de fermentation en aérobiose ou anaérobiose, et sont caractérisées par le contenu de leur ADN en paires de bases guanine et cytosine. On les classe, selon leur morphologie, en trois groupes : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries.

2.3.1.1 Lactobacilles

Les lactobacilles sont un groupe très hétérogène de bactéries et très répandu dans les environnements végétaux, animaux et humains. Ces bactéries sont employées depuis longtemps pour la fermentation et la conservation de matières premières végétales alimentaires. On les retrouve normalement chez l'homme dans la flore buccale, l'iléon et le côlon, et sont également dominantes dans la flore vaginale^[47].

Les lactobacilles se présentent sous forme de bâtonnets, et se regroupent en chaînettes. Elles se développent rapidement à température comprise entre 40 et 50°C. Ce sont des bactéries

homofermentaires et sont, parmi les bactéries lactiques, celles qui produisent le plus d'acide lactique^[48].

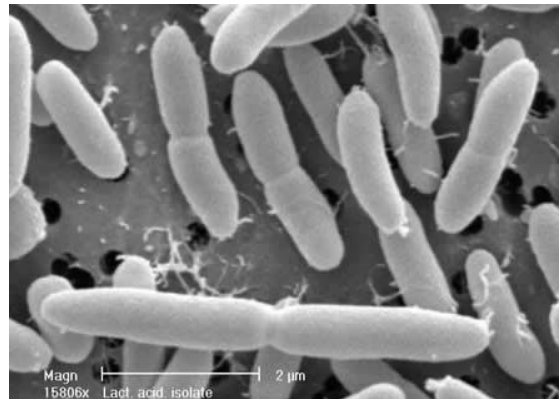


Figure 13 : *Lactobacillus acidophilus*^[49]

2.3.1.2 Les coques

Les coques font partie de la famille des Streptococcaceae dont les plus répandues sont les streptocoques, les lactocoques et les entérocoques. Ils sont de forme sphérique ou ovoïde et peuvent se regrouper en chaînettes. Ils sont anaérobies-aérotolérants, et forme de l'acide lactique par fermentation du glucose^[50].



Figure 14 : *Streptococcus thermophilus*^[51]

2.3.1.3 Les bifidobactéries

Les bifidobactéries appartiennent quant à elles, à l'embranchement des *Actinobacteria*. Bien qu'elles soient éloignées des autres bactéries lactiques d'un point de vue phylogénétique (ADN dont les bases guanine cytosine sont supérieures à 50%), elles sont classées dans ce groupe pour leur similarité de métabolisme et de niches écologiques^[52].

Les bactéries du genre *Bifidobacterium* peuvent prendre des formes variables : coccoïde, allongée avec protubérance, bifurcations, extrémités spatulées. Elles peuvent être arrangées en chaînettes étoilées, en V ou en palissade^[53]. Elles sont anaérobies strictes, bien que certaines espèces tolèrent l'oxygène. Elles se développent à des températures optimales de 36 à 38°C et dans un milieu dont le pH est compris entre 6,5 et 7. Des espèces comme *Bifidobacterium lactis*

et *Bifidobacterium animalis* survivent dans un environnement où le pH est de 3,5 mais aucune ne survie à un pH supérieur à 8,5^[54].

Les bifidobactéries ont un métabolisme hétérofermentaire, elles peuvent cataboliser plusieurs sources de sucre et fermentent le glucose, le fructose et le galactose^[48].

2.3.2 Les levures

Les levures, identifiées comme des champignons unicellulaires, pouvant prendre une forme allongée, ovoïde ou même sphérique. Elles sont hétérotrophes : elles ont besoin d'une source de carbone pour se développer, d'azote organique, de vitamines et de sels minéraux^[55].

Les levures principalement utilisées comme probiotiques sont les *Saccharomyces cerevisiae* et plus particulièrement la souche *S.boulardii*. D'ailleurs, de nombreuses études montrent que cette dernière est résistante à l'acidité gastrique, à la dégradation protéolytique et aux agents antimicrobiens^[55].

2.4 Modes d'action des probiotiques

Chaque souche ayant ses propres caractéristiques physiologiques et pharmacologiques, le mode d'action d'un probiotique est souche dépendant et n'est donc pas extrapolable d'une souche à l'autre. Parallèlement, les effets démontrés chez les souches bactériennes vivantes ne sont pas transposables aux souches tuées.

Bien que les mécanismes d'action soient variés et pas complètement élucidés, ils peuvent agir sur :

- l'hôte directement en renforçant la barrière intestinale, et en modulant le système immunitaire par ses effets anti-inflammatoires,
- les pathogènes, en créant une compétition pour les sites d'adhérence et les nutriments, et modulant l'environnement intestinal et en libérant des facteurs antimicrobiens contre ces derniers.

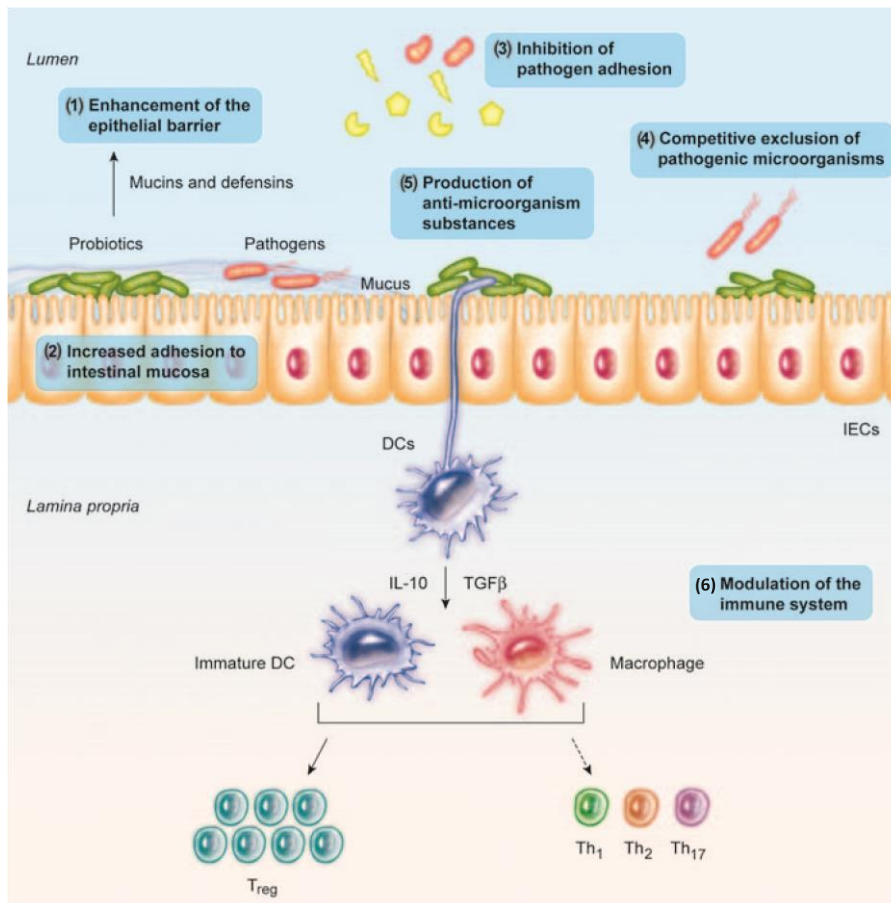


Figure 15 : Les mécanismes d'action majeurs des probiotiques^[56]

Les probiotiques modulent le microbiote de façon transitoire : il diminue progressivement après l'arrêt de la supplémentation.

2.4.1 Renforcement de la barrière épithéliale

La barrière épithéliale, comme nous l'avons vu plus haut, semble être le mécanisme de défense majeur vis-à-vis des microorganismes pathogènes. Si elle est perturbée, les bactéries pathogènes ont plus de chance d'induire des états inflammatoires. L'intégrité de la barrière intestinale peut être protégée par les probiotiques par le renforcement des jonctions serrées, la stimulation des défensines ou encore par la production de mucus.

Certaines souches peuvent amorcer la réparation de la barrière intestinale après une rupture de celle-ci. En effet, les études entreprises sur *Escherichia coli* Nissle 1917 montre d'une part que cette souche empêche la perturbation de la barrière muqueuse par *E. coli* entéropathogène et d'autre part qu'elle restaure l'intégrité des cellules T84 et Caco-2. Cet effet est médié par le réarrangement des protéines des jonctions serrées et de la protéine kinase C, qui entraîne la reconstruction du complexe de la jonction étanche^[56]. *Lactobacillus casei* DN-114001 et VSL3 (un mélange de pré et probiotique) agissent de façon similaire^[56].

De ce fait, en améliorant l'expression de gènes impliqués dans la signalisation des jonctions serrées les lactobacilles renforcent l'intégrité de la barrière intestinale.

Certains probiotiques favorisent l'activité des défensines en agissant soit sur leur synthèse, soit sur leur activation. C'est le cas de *E coli* Nissle 1917 qui stimule la synthèse des défensines, améliorant ainsi la fonction de barrière intestinale^[57].

Le mucus quant à lui, est indispensable à la fonction de barrière. Il peut être généré par certaines souches probiotiques par la stimulation de l'expression des ARN messagers des mucines (MUC). Les travaux de Mack et son équipe démontre que *Lactobacillus plantarum* 299v augmente l'expression des gènes de MUC2 et MUC3 (mucines prédominantes de l'iléon et le côlon) dans des lignées de cellules HT-29. L'expression augmentée de l'ARNm de MUC3, étant corrélée avec une sécrétion extracellulaire de cette mucine^[58], explique partiellement l'inhibition de l'adhérence épithéliale de bactéries pathogènes comme les *Escherichia coli* entéroinvasifs^[59].

2.4.2 Sécrétion de substances anti-microbiennes

Les souches bactériennes probiotiques ont la capacité de fabriquer des substances antimicrobiennes : les acides organiques et les bactériocines. Ces substances confèrent un effet protecteur direct pour l'hôte, en agissant sur les pathogènes, mais aussi indirect par la modulation de l'environnement.

Tout d'abord, les lactobacilles produisent des acides organiques notamment le lactate, le propionate et l'acétate. Ces derniers, en acidifiant le milieu, inhibent l'activité enzymatique et la croissance de certaines bactéries notamment à Gram négatif^[56]. On peut citer par exemple la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG qui, *in vitro*, inhibe la croissance de *Salmonella typhimurium* par la production d'acide lactique^[60].

De plus, en abaissant le pH intestinal par la présence d'acides organiques, les probiotiques vont limiter la flore de putréfaction du côlon descendant dont le développement est favorisé en milieu alcalin et qui génère des amines toxiques, de l'ammoniac et des indoles^[61].

Les bactériocines se présentent comme des protéines ayant une activité bactéricide contre les espèces proches de la souche productrice. Elles agissent en se fixant sur certains récepteurs membranaires des bactéries, formant des pores qui rendent la membrane cytoplasmique perméable et qui entraînent la libération du contenu intracellulaire et donc la mort de la bactérie. Elles agissent principalement sur les bactéries Gram positif. En revanche, elles n'ont pas la force d'atteindre la membrane interne des bactéries à Gram négatif à cause de la membrane externe donc n'interfèrent pas sur ces dernières. Parmi ces protéines, on trouve la lactacine B, la plantaricine et la nisine produites respectivement par *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum* et *Lactococcus lactis*^[56].

Des études *in vivo* démontrent que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes*^[62].

D'autres bactériocines sont spécifiques d'une souche, comme par exemple la bifidocine B. Cette dernière est produite uniquement par *Bifidobacterium bifidum* NCFB 1454, et est active contre différents genres bactériens potentiellement pathogènes^[56].

Des recherches corroborent l'avantage concurrentiel des souches productrices de bactériocines dans les environnements microbiens complexes pour leur activité antimicrobienne. La fabrication de bactériocines peut permettre l'établissement et l'augmentation de la prévalence de souches productrices ainsi que l'inhibition directe de la croissance de pathogènes dans le tractus gastro-intestinal.

De plus, les probiotiques sont capables de donner des acides biliaires déconjugés. Ce sont des dérivés d'acides biliaires, présentant une activité anti-microbienne supérieure à celle des sels biliaires produits par l'hôte. Néanmoins, il reste à élucider comment les probiotiques se

protègent de leurs propres métabolites bactéricides ou s'ils sont résistants aux acides biliaires déconjugés.

2.4.3 Inhibition de l'adhésion des pathogènes

Les probiotiques, par leur capacité à se fixer sur les mêmes sites récepteurs que les pathogènes, peuvent diminuer l'adhésion de ces derniers sur les cellules épithéliales intestinales et de ce fait, leur colonisation. Certaines souches de bifidobactéries et de lactobacilles ont donc la force de concurrencer des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolita* ou encore *E. coli enteropathogène*, et sont même capables de déplacer les bactéries pathogènes même si ces dernières se sont fixées aux cellules épithéliales avant l'ingestion des probiotiques^[63]. De plus, pour obtenir un avantage concurrentiel, les probiotiques modifient leur environnement pour le rendre moins adapté à leurs concurrents. La production d'acide lactique et d'acide acétique est un exemple de modification environnementale.

2.4.4 Compétition pour l'utilisation des nutriments

Les probiotiques agissent comme mécanisme de défense en diminuant les nutriments pour les pathogènes. Il s'agit d'un phénomène de compétition entre les pathogènes et les souches probiotiques qui utilisent les mêmes substrats. Le taux de ces derniers diminuant, l'environnement devient défavorable à la croissance des pathogènes.

2.4.5 Modulation du Système immunitaire

Les bactéries probiotiques interfèrent avec le système immunitaire intestinal à l'instar des bactéries commensales. La différence est que les probiotiques ne sont présentes que de façon transitoire dans le tube digestif.

2.4.5.1 Stimulation de l'immunité innée

Des travaux *in vitro* sur des cellules mononuclées périphériques (PMBC) ont illustré que, ces dernières, après avoir été stimulées par *L. helveticus*, *L. casei*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *S. thermophilus* ou certaines espèces de Bifidobactéries, sécrètent des cytokines proinflammatoires telles que TNF α , IL1 β et IFN γ ^[64]. La réponse cytokinique étant dépendante des souches et de la dose utilisée. Cependant, ces travaux sont peu représentatifs de la réalité : d'une part les bactéries sont en contact direct avec les cellules immunitaires, alors qu'elles sont séparées par la couche épithéliale intestinale dans une configuration *in vivo*, et d'autre part l'effet suppresseur de l'environnement intestinal est ici sous-estimé puisque la sécrétion de cytokines est généralement étudiée sur les cellules immunitaires circulantes et non sur les cellules colonisant l'intestin^[65]. La pertinence de ces réponses est donc mise en doute dans ces études simplifiées.

Des essais cliniques, réalisés en double insu contre placebo, attestent également une stimulation des probiotiques. Arunachalam K et son équipe^[66] ont réalisé une étude clinique sur 25 sujets,

dont certains ont consommé du lait supplémenté en *Bifidobacterium lactis* pendant six semaines. Les résultats font voir qu'à 3, 6 et 12 semaines après l'intervention, il y avait une augmentation de la sécrétion d'IFN α , de l'activité bactéricide et de la phagocytose par les polymorphonucléaires (PMN). Sheih et son équipe^[67] déduisent également une augmentation de 15% de l'activité phagocytaire des PMN et de plus de 70% de l'activité tumoricide NK après une supplémentation quotidienne de $1,5 \times 10^{11}$ UFC de la souche *L. rhamnosus HN001* chez 52 volontaires sains. Dans une autre étude chez 30 volontaires sains, on note une similarité de résultats : les patients ayant consommé un lait écrémé enrichi en *B. lactis HN019* voient leur nombre de cellule T CD4+ et NK augmenté ainsi qu'une phagocytose et une activité NK augmentées^[64]. Ces études supposent un renforcement de l'immunité plus qu'une résistance à la survenue d'infection.

2.4.5.2 Stimulation de l'immunité adaptative

Les enfants ont permis l'application des études sur la stimulation de l'immunité adaptative par les probiotiques. En effet, on mesure la réponse adaptative par le taux d'anticorps IgA sécrétés, ces derniers ayant pour rôle de neutraliser les agents infectieux ingérés par voie orale. Les IgA sont, par exemple, excrétés lors de diarrhées à rotavirus. Une étude pédiatrique menée lors d'épisodes de diarrhée à rotavirus, montre qu'une supplémentation de *Lactobacillus rhamnosus GG*, entraîne une augmentation de la sécrétion d'IgA antirotavirus^[65]. De plus, lors d'une vaccination orale contre le rotavirus, cette souche probiotique entraîne une réponse IgM antirotavirus plus élevée chez des enfants supplémentés que chez des enfants témoins^[65]. Chez les adultes cette fois, Link Amster H et son équipe proposent de supplémenter des volontaires sains en lait fermenté par *Lactobacillus johnsonii LA1* et de bifidobactéries durant 28 jours jointe à un stimulus infectieux par *Salmonella typhi* atténué. Cette expérience a révélé une augmentation de la concentration sérique des taux d'IgA spécifiques de *Salmonella*, soit une réponse quatre fois plus élevée que chez les sujets non supplémentés. Cependant, selon Marteau, un traitement de 28 jours par cette même souche n'induit qu'une faible augmentation des IgA sériques et aucune modification des autres Ig^[65].

Ces travaux suggèrent dans l'ensemble un renforcement de l'immunité sécrétoire IgA par certains probiotiques comme *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Lactobacillus johnsonii* ou encore des bifidobactéries, vis-à-vis de pathogènes, mais le nombre d'études chez l'adulte reste limité. Le lien entre les taux plus élevés d'IgA et la prévention ou l'atténuation des infections reste à définir^[64].

2.5 Risques liés aux probiotiques

2.5.1 Effets indésirables potentiels

La sécurité d'emploi et la tolérance des probiotiques sont plutôt excellentes, bien que ces derniers puissent être impliqués dans quatre types d'effets indésirables. En revanche, il n'y a aucune documentation à ce jour qui recense les effets d'une supplémentation de probiotiques au long court.

2.5.1.1 Risque d'infection

Un probiotique n'étant pas sélectionné parmi les pathogènes, le risque d'infection est pratiquement nul. Cependant, il ne doit pas être négligé car le risque de passage systémique par translocation existe et de rares cas d'infection ont été rapportés dans la littérature^[34]. La translocation bactérienne est le passage d'une souche bactérienne ou de leurs produits, endotoxines et exotoxines, du tractus intestinal vers les autres compartiments comme la rate, le sang, le foie ou encore les ganglions mésentériques. C'est un phénomène qui arrive lors d'une prématurité intestinale ou lorsque cette barrière est défectueuse, mais le mécanisme précis est encore inconnu^[68].

Les infections rapportées concernaient les lactobacilles et les bifidobactéries ou d'autres bactéries lactiques, et touchaient essentiellement des patients à risque. En effet, nous pouvons citer des cas d'endocardite survenus chez des patients présentant des anomalies valvulaires, ou encore des cas de septicémies chez des patients porteurs de cathéters. Cependant, il est difficile de savoir si l'infection était due à la prise de probiotique ou était d'origine endogène^[34]. Par exemple, suite à des fongémies survenues chez des patients porteurs de cathéter veineux central qui étaient supplémentés par la levure *Saccharomyces boulardii*, il s'est avéré avec le recul, que l'origine de l'infection venait d'une contamination manuportée. En effet, c'est l'ouverture des sachets de probiotiques au dessus des cathéters qui est responsable des infections^[5].

Lors d'un essai clinique chez des patients à haut risque de pancréatite aiguë, un effet secondaire sévère a été rapporté après l'administration de probiotiques. En effet, dans cet essai 9 patients du groupe ayant reçu des probiotiques ont développé une ischémie intestinale dont 8 en sont décédés^[34]. Ici encore, les raisons du décès ne sont pas claires, et peuvent être dû à la voie d'administration par tubage nasogastrique qui a amené directement un apport massif de bactéries au niveau de l'intestin grêle.

La translocation bactérienne n'a pas encore été bien explorée, principalement parce que la translocation à partir de l'intestin est difficile à induire chez les animaux sains, même à forte dose.

2.5.1.2 Activités métaboliques délétères

Si le constat des probiotiques est plutôt positif dans l'ensemble, au vu des activités bénéfiques qu'ils peuvent promouvoir et véhiculer au niveau du tractus digestif, ils sembleraient aussi avoir des effets négatifs sur la santé. Par exemple, chez certains patients, leur administration en trop grande quantité pourrait induire des diarrhées et des lésions intestinales *via* les voies de déconjugaison et de deshydroxylation des sels biliaires. Des études ont montré que la transformation des acides biliaires primaires conjugués en acides biliaires secondaires libres peut être augmentée chez les patients porteurs d'une iléostomie et consommant des probiotiques^[32,69].

Certaines souches bactériennes pourraient également être responsables de la modification du poids. D'après une méta-analyse concernant 82 études publiées^[70], des infectiologues ont affirmé qu'une modification du poids était dépendante de la souche bactérienne consommée et de l'hôte. *L. acidophilus* est associé à un gain de poids chez l'homme, alors que les souches *L. fermentum* et *L. ingluviei* sont responsables d'une prise de poids chez les animaux. A contrario, *L. plantarum* est lié à une perte de poids chez les animaux, et *L. gasseri* à une perte de poids chez les animaux et l'humain obèse. Quand bien même cette hypothèse soit confirmée par les

résultats de cette méta-analyse, il est nécessaire que d'autres analyses rétrospectives ou prospectives comparant des personnes ayant consommé régulièrement ces probiotiques à des témoins mettent en lumière l'impact de la consommation de Lactobacilles sur la modification pondérale^[71].

2.5.1.3 Immunostimulation excessive

D'après les observations actuelles, un seul cas d'effet immunologique indésirable a été observé chez l'homme, il s'agit de l'aggravation d'une hépatite auto-immune, engendré par la consommation excessive de yaourt contenant des probiotiques. Il s'agit ici d'une observation anecdotique, n'ayant pas été étudiée en détail^[32]. Les travaux sur la modulation des maladies auto-immunes par les probiotiques nécessitent d'être approfondies.

2.5.1.4 Transfert de gène

L'un des autres risques concernant les probiotiques vise le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques. C'est un critère qui rentre en compte dans la liste des souches probiotiques QPS établie par les experts de l'EFSA en 2008. En effet, des gènes microbiens peuvent être transférés entre micro-organismes et peuvent être problématiques s'ils sont résistants aux antibiotiques. La probabilité de transfert dépend de la nature du matériel génétique à transférer (plasmide, transposons, etc), de la nature des souches donneuses et receveuses, de leurs concentrations respectives et de la pression de sélection dans le milieu (particulièrement la présence d'antibiotiques) favorisant la pousse des transconjugants^[5].

La résistance des probiotiques aux antibiotiques n'est pas un risque en elle-même, sauf si elle rend le probiotique intraitable en cas d'infection systémique par ce dernier ou si elle peut être transmise à des pathogènes chez lesquels la résistance thérapeutique pourrait avoir des conséquences cliniques néfastes.

A ce jour, les préconisations sont d'éliminer les souches comportant des gènes acquis de résistance aux antibiotiques, comme par exemple *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* qui sont résistantes à la vancomycine. Avant d'être utilisé comme probiotique, ces souches doivent faire l'objet d'études extrêmement attentives^[5,34].

2.5.2 Contre-indications des probiotiques

Si l'on tient compte des données scientifiques et de certaines situations physiopathologiques récentes, certains patients sont à éviter ou requièrent un avis médical. Il s'agit :

- des patients immunodéprimés ;
- des patients porteurs de cathéter central ;
- des patients souffrant de valvulopathie ;
- des patients présentant une fièvre, des nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou des douleurs abdominales importante donc les causes sont inconnues.

2.6 Cadre réglementaire

2.6.1 Statut juridique

La réglementation des probiotiques diffère d'un pays à l'autre. En France, hormis quelques spécialités appartenant aux médicaments, ils font essentiellement partis de la classe des compléments alimentaires et nutritionnels du fait qu'ils soient le plus souvent ingérés par voie orale. Les médicaments peuvent prétendre traiter ou atténuer des maladies tandis que les compléments alimentaires ne peuvent faire que des allégations générales relatives à la santé.

	Médicament	Complément alimentaire
Objectif	Soigner ou prévenir une maladie, une pathologie	Entretenir le bien-être
Cibles	Personnes malades ou susceptibles de l'être	Personnes en bonne santé, souhaitant le rester
Délivrance	Prescription médicale	Vente libre
Propriétés	Thérapeutiques	Nutritionnelles ou physiologiques
Mise sur le marché	Autorisation de mise sur le marché	Déclaration à la DGCCRF

Tableau 3 : Différences entre un complément alimentaire et un médicament^[72].

2.6.1.1 Médicaments probiotiques

La définition du médicament est issue du code de la Santé publique (article L5111-1) : "toute substance ou composition présentée comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique".

Pour être commercialisé, le médicament doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), après l'évaluation de son efficacité, sa sécurité et de sa qualité par des agences compétentes nationales (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) ou européennes (Agence Européenne pour l'Evaluation des Médicaments). Ces paramètres sont déterminés sur la base d'essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques, qui sont coûteux et qui peuvent expliquer le faible nombre de médicaments probiotiques actuellement sur le marché^[35]. Parmi ces derniers, nous pouvons citer :

- Ultra-Levure® est une spécialité contenant la souche lyophilisée *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 ;
- Carbolevure® est composée de la levure *S. cerevisiae* et de charbon activé ;
- Bacilor® est composé de la souche *Lactobacillus casei rhamnosus* ;
- Florgynal® et Trophigil® sont des gélules vaginales de même composition : il s'agit de la souche *Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini*.

Le Lactéol® contient des bactéries tuées par la chaleur, ce qui remet en cause son statut de probiotique.

2.6.1.2 Compléments alimentaires

La directive européenne 2002/46/CE a créé un cadre réglementaire spécifique pour les compléments alimentaires et les définit comme étant "des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de dose, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité".

Même s'ils ne nécessitent pas d'AMM, les compléments alimentaires font l'objet de déclaration à la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), qui examine leur composition après avoir été évalué par l'Anses. Pour assurer un certain niveau de sécurité aux consommateurs, les fabricants sont tout de même tenus d'indiquer sur leur emballage^[72] :

- Un étiquetage "complément alimentaire" ainsi que la liste des ingrédients et recommandations,
- L'absence d'attribution aux actifs de propriétés de prévention ou traitement des maladies,
- Une mise en garde indiquant que le produit ne se substitue pas à une alimentation variée et équilibrée,
- Un avertissement indiquant de tenir les produits hors de portée des jeunes enfants,
- Les limites maximales (doses journalières maximales - DJM) tenant compte des différents groupes de consommateurs (enfants, femmes enceintes...)
- L'obligation d'afficher la dose journalière admissible (DJA).

D'ailleurs, les industriels sont soumis à des règles d'étiquetage et de sécurité en ce qui concerne les allégations.

2.6.1.3 Allégations

Le *Codex Alimentarius* caractérise une allégation 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, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières". Contrairement aux médicaments, les allégations ne doivent pas évoquer de propriétés de prévention, de traitement ou de guérison de maladies humaines. De plus, elles ne doivent pas être fausses, trompeuses ou susciter de doutes au sujet de sa nature, et d'autre part, les industriels doivent pouvoir justifier les allégations avancées sur leur produit^[73,74].

L'évaluation des allégations repose actuellement sur le règlement européen n°1924/2006, adopté depuis le 1er juillet 2007. Ce texte impose l'obtention d'une autorisation officielle par

l'Autorité Européenne de Sécurité Alimentaire (AESAs) avant toute commercialisation d'une denrée alimentaire portant une allégation^[75]. Il existe deux types d'allégations en Europe^[76]:

- les allégations de santé qui mettent en avant l'existence d'une relation entre, d'une part, un ou plusieurs aliments et, d'autre part, la santé. Elles regroupent :
 - les allégations fonctionnelles génériques qui font référence au rôle d'un nutriment dans la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme ; aux fonctions physiologiques ; à l'amaigrissement, au contrôle du poids, la réduction de sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire.
 - les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie ou au développement ou à la santé infantile.
 - les nouvelles allégations fonctionnelles basées sur des preuves scientifiques nouvellement établies et/ou contenant une demande de protection des données qui seront la propriété exclusive du demandeur pendant 5 ans.
- les allégations nutritionnelles qui font référence à la composition de l'aliment en indiquant la teneur en nutriment ou en énergie qu'il contient. Par exemple : "Riche en calcium".

Depuis février 2010, toutes les demandes d'allégations santé pour les probiotiques ont été rejetées par l'Autorité européenne de sécurité des aliments (AESAs) et celles figurant déjà sur les aliments probiotiques ont été supprimées. Ils considéraient que le niveau de preuve scientifique n'était pas suffisant et que le terme "probiotique" était une allégation de santé en soit^[77].

Des études bien menées et des dossiers scientifiques solidement argumentés sont donc nécessaires aux fabricants de produits probiotiques pour voir leurs allégations validées.

2.6.2 Etiquetage

La Consultation de 2002 recommande actuellement aux fabricants d'indiquer sur leur packaging^[42,46] :

- l'identification exacte du genre, de l'espèce et la désignation de la souche ;
- la concentration du ou des probiotiques dans la préparation;
- la durée et la dose recommandée, basé sur l'induction de l'effet physiologique ;
- la dose journalière minimale requise de leur produit probiotique pour avoir un effet bénéfique pour la santé
- les recommandations de conservation ;
- Adresse de la société commerciale

2.6.3 Critères d'évaluation d'un probiotique

Au vu de l'intérêt grandissant des aliments probiotiques et du peu de directives disponibles, le développement de guide de bonnes pratiques est devenu nécessaire. En 2002, un groupe d'experts mandaté conjointement par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et Organisation mondiale de la santé, se sont réunis afin d'établir des lignes

directrices concernant l'évaluation et la sécurité d'emploi des probiotiques en utilisation alimentaire (figure 15). Ces avis, permettant d'examiner l'évidence scientifique sur le fonctionnement et l'innocuité des probiotiques, doivent être pris comme point de départ par les gouvernements désireux d'introduire de nouvelles souches probiotiques pour un usage chez l'homme^[78,79].

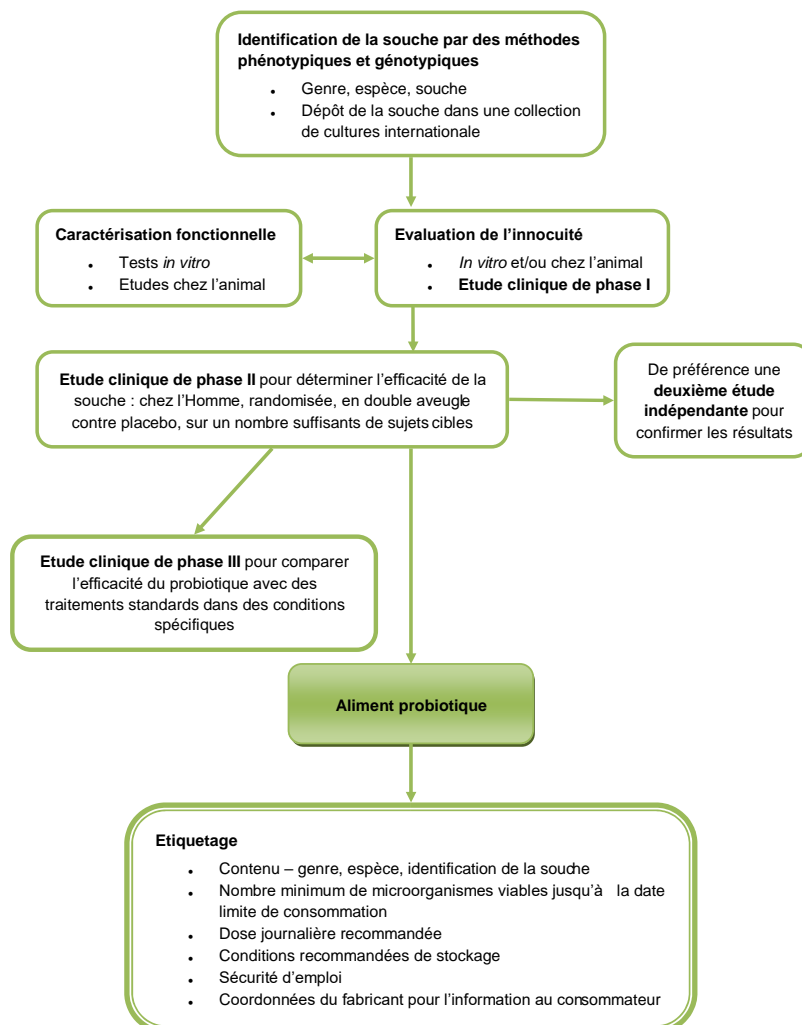


Figure 16 : Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire^[77,80].

3 Prise en charge des pathologies gastro-intestinales et vaginales par les probiotiques

Au comptoir, certaines situations entraînent les pharmaciens à conseiller des probiotiques, en complément ou en alternative d'un traitement médical. Faure S. et son équipe^[81] ont entrepris une enquête afin de connaître les situations les plus fréquentes incitant les pharmaciens à conseiller des probiotiques. A l'appui de ces résultats et de mon expérience personnelle, nous allons développer dans la suite de cette partie les pathologies suivantes :

- La prévention des diarrhées associées à une antibiothérapie
- La prévention des diarrhées du voyageur
- La constipation et le syndrome du colon irritable
- Les candidoses vulvo-vaginales
- Les infections urinaires

Un nombre sans cesse croissant de compléments alimentaires contenant des probiotiques est disponible en officine. C'est pourquoi j'ai choisi de réduire la liste et de retenir votre attention sur certains laboratoires notamment PileJe, Aragan et Nutergia puisqu'ils sont fréquemment référencés dans les officines. Leurs gammes sont d'ailleurs composées de plusieurs produits.

3.1 Affections gastro-intestinales

3.1.1 Diarrhées associées à une antibiothérapie (DAA)

3.1.1.1 Physiopathologie

La diarrhée est définie par l'OMS comme l'émission de plus de trois selles par jour. Sa survenue peut s'expliquer par l'administration d'antibiotiques qui entraînent un déséquilibre de la flore microbienne. En effet, ces derniers modifient les capacités fermentaires des bactéries endogènes et fragilisent l'effet de barrière entraînant ainsi la prolifération de microorganismes pathogènes tels que *Clostridium difficile*^[32,82]. Certaines souches de microorganisme produisent des toxines pouvant être responsables de diarrhées récidivantes que l'on appelle diarrhée à *Clostridium difficile* (DACD).

La fréquence des diarrhées associées aux antibiotiques varie selon le spectre de la molécule administrée, la concentration intraluminaire, la durée de traitement, la répétition des traitements antibactériens ou encore l'association de plusieurs antibiotiques (tableau 4). Elles peuvent être responsables de déshydratation, de troubles électrolytiques ou encore de dénutrition importante, notamment chez les personnes fragiles (nourrissons, personnes âgées).

Mécanismes	Antibiotiques	Manifestations
Destruction de la flore intestinale :		
- Pullulation bactérienne	Tous	Colite pseudo-membraneuse
- ↓ fermentation des hydrates de carbone (↑ hydrates de carbone non absorbables) (↓ Acides gras à chaîne courte)		Diarrhée osmotique Diarrhée sécrétoire
Activation de la motiline	Macrolides	Diarrhée motrice
Chélation des sels biliaires Atrophie villositaire	Aminoglycosides	Malabsorption
Nécrose des entérocytes	Pénicilline Macrolides Céphalosporine Chloramphénicol Fluoroquinolones Tétracyclines	Colite hémorragique

Tableau 4 : Diarrhée aux antibiotiques^[83].

3.1.1.2 Etudes de la littérature

- *Saccharomyces boulardii*

Premièrement, nous nous intéresserons à la souche *Saccharomyces boulardii* qui a fait l'objet de nombreuses interrogations depuis plusieurs années. Son intérêt a pu être démontré dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA).

Déjà en 1989 aux Etats-Unis, Surawicz et son équipe, réalisèrent une étude en double aveugle sur 180 patients hospitalisés et sous différentes antibiothérapies. Les résultats montraient une réduction du risque de diarrhées chez les patients ayant reçu quotidiennement 1g de *S.boulardii* (9% contre 22% chez les patients recevant un placebo)^[84]. Plus tard, d'autres travaux comme celui de McFarland, chez des patients recevant des β -lactamines, ont montré une réduction du risque de diarrhée de 7% avec *S.boulardii* contre 15% avec un placebo^[85]. Plus récemment, une méta-analyse de 2015 recense 21 études randomisées regroupant 4 780 participants ayant reçu une antibiothérapie. Les patients du groupe expérimental étaient supplémentés en *Saccharomyces boulardii* à diverses doses et durées, alors que les patients du groupe témoin recevaient soit un placebo, soit aucun traitement additionnel. Les retours d'analyse ont indiqué une diminution du risque de DAA chez les patients supplémentés par *S.boulardii* CNCM I-745 durant le traitement antibiotique puisque le risque chez l'adulte passe de 17,4% à 8,2%^[86].

Ensuite, de nombreux scientifiques se sont intéressés à *S.boulardii* dans la prévention des diarrhées à *Clostridium difficile*.

McFarland a fait un essai randomisé en double aveugle sur 124 adultes atteints de diarrhées à *C.difficile* pour la première fois ou avec récurrence. Ils recevaient, en plus de l'antibiothérapie, soit un 1g/jour de *S.boulardii*, soit un placebo pendant un mois. Ils en conclurent une inefficacité

chez les patients atteints d'un premier épisode infectieux, néanmoins, chez les patients récidivants, on note une diminution de moitié du risque de rechute (34,6% contre 64,7%)^[87]. Puis, Surawicz et son équipe ont opté pour une étude multicentrique contrôlée en double aveugle contre placebo. Elle concernait cette fois des patients atteints de diarrhées récidivantes uniquement, traités soit par *S.boulardii* en association pendant 10 jours à trois protocoles d'antibiotique différents :

- soit une dose de 2g quotidienne de vancomycine, –
- soit une faible dose à 500mg/jour de vancomycine,
- ou alors une dose de 1g/jour de métronidazole.

Le groupe expérimental recevait, en association aux antibiotiques, *S.boulardii* à hauteur de 1g/jour, pendant 28 jours. Les résultats suggèrent que seul le groupe traité par le probiotique associé à la vancomycine 2g/jour avait un risque de rechute diminué : 16,7% contre 50% chez le groupe placebo^[88]. Les patients soignés par les deux autres types d'antibiothérapies associées au probiotique n'ont pas de réduction significative du risque de rechute.

• *Lactobacillus rhamnosus GG*

Pattani^[89] a réalisé une méta-analyse incluant 16 essais contrôlés randomisés concernant des patients hospitalisés et sous antibiothérapie, recevant des probiotiques ou un placebo. Les souches probiotiques concernées étaient les Lactobacilles, *Saccharomyces boulardii* ou des entérocoques. L'administration de probiotiques conclut à une approche bénéfique pour la prévention des DAA et des DACD chez les adultes hospitalisés sous antibiothérapie ne présentant aucune contre-indication. Cependant, ils n'indiquent pas de choix privilégié pour le type de probiotique^[89,90].

En 2018, Cai et son équipe^[91] ont, à leur tour, entrepris une méta-analyse regroupant 60 essais intégrant 9569 participants au total. Les auteurs montrent que la souche *Lactobacillus rhamnosus GG* s'avère la plus efficace et la mieux tolérée en prévention de la DAA. Par ailleurs, la souche *Lactobacillus casei* est considérée la plus efficace pour les infections à *Clostridium difficile*, mais de tolérance moyenne. Cependant, l'association de plusieurs souches n'a pas montré de supériorité en terme d'efficacité ou de tolérance.

Dans un essai randomisé en double insu, 188 enfants âgés de 6 mois à 10 ans, ont reçu, en plus des antibiotiques, une dose de *Lactobacillus casei* sps. *rhamnosus* (ou *Lacobacillus GG*) ou un placebo durant toute la durée de l'antibiothérapie. Les essais démontrent que seulement 7 enfants ont développé une diarrhée post-antibiotique, contre 25 ayant reçu le placebo (8% contre 26%)^[92]. Dans l'essai randomisé d'Arvola^[93], 119 enfants (âge moyen de 4,5 ans) sous antibiotiques pour infections respiratoires, ont reçu soit des capsules de *L. rhamnosus GG* soit des capsules de placebo. Ils démontrent que 5% des enfants ayant reçu le probiotique ont développé une diarrhée contre 16% des enfants ayant reçu le placebo.

Par ailleurs, le Dr. Neut et son équipe^[94], ont analysé la sensibilité *in vitro* de souches probiotiques commercialisées lorsqu'ils sont pris en association aux antibiotiques. Les résultats affirment que les souches bactériennes sont généralement sensibles aux antibiotiques fréquemment prescrits.

Pour conclure, *S.boulardii* semble réduire efficacement le risque de diarrhées quelque soit la classe d'antibiotiques et d'autant plus si l'administration est précoce et qu'elle est maintenue

pendant toute la durée de l'antibiothérapie^[86]. Parmi les lactobacilles, *Lactobacillus rhamnosus* GG a également prouvé son efficacité dans la prévention des DAA, aussi bien chez les adultes que chez les enfants.

3.1.1.3 Spécialités disponibles en pharmacie

❖ Chez l'adulte

Tableau 5 : Exemples de probiotiques destinés aux adultes dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques.

Nom	Composition	Posologie
Ultra Levure® (Biocodex) Médicament	<i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	<ul style="list-style-type: none"> – Sachet 100 mg : à partir de 2 ans, 2 sachets par jour, en 2 prises – Gélule dosée à 50 mg : 4 gélules/jour en 2 prises. – Gélule dosée à 200 mg : 1 gélule/jour Les gélules sont réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Ne pas mélanger Ultra Levure à un liquide ou un aliment trop chaud, glacé ou alcoolisé.
Lactibiane ATB® (Pileje)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LA801	1 gélule/jour, avant un repas et à 2h de distance de la prise d'antibiotique. Destiné à l'adulte (femmes enceintes et allaitantes comprises) et à l'enfant à partir de 5 ans. Il est possible d'ouvrir la gélule et de verser le contenu dans un liquide ou de la nourriture.
L'efficacité de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> a été mise en évidence dans les études citées plus haut. Néanmoins, si l'on s'inspire de la carte de sensibilité des probiotiques aux antibiotiques du Dr. Neut ^[94] , la souche bactérienne du Lactibiane ATB® est sensible aux antibiotiques les plus prescrits : les pénicillines, l'amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, céfuroxime, azithromycine etc.		
Ergyphilus Plus® (Nutergia)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P21380 <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892	2 à 4 gélules/jour, avant un repas, de préférence le matin. A conserver au frais.

<p>Biotic P2 RESTAURE® (Aragan)</p>	<p><i>Lactobacillus acidophilus helveticus</i> R52 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R11</p>	<p>1 à 2 gélules/jour, à distance de l'antibiotique. A conserver au frais.</p>
<p>Etude concernant le Biotic P2 RESTAURE® (Lacidofil®)</p> <p>Evans et son équipe^[95] ont analysé l'association de <i>L.acidophilus helveticus</i> R52 et <i>L.rhamnosus</i> R11 dans la prévention des DAA. L'essai contrôlé randomisé en double insu a rassemblé 160 adultes sains recevant un antibiotique (amoxicilline-acide clavulanique) pendant une semaine. Un groupe recevait le mélange des deux souches probiotiques et l'autre groupe recevait un placebo, durant toute la durée de l'antibiothérapie plus une semaine après. Bien que les résultats primaires sur la consistance et la fréquence des selles ne montraient pas de différences significatives entre les deux groupes, une analyse post hoc a montré que l'intervention probiotique réduisait la durée de ces évènements de un jour complet.</p>		

❖ Chez l'enfant

Tableau 6 : Exemples de probiotiques destinés aux enfants dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques.

Nom	Composition	Posologie
<p>Ultra Baby®</p>	<p><i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745</p>	<p>1 à 2 sticks/jour Le stick doit être mélangé dans une boisson (lait, eau) ou dans une alimentation adaptée à l'enfant (compote, yaourt, petit pot), ou encore dans les solutés de réhydratation orale. En cas d'alimentation au biberon, il faut d'abord le laisser tiédir puis y ajouter le contenu du stick.</p>
<p>Ergyphilus Enfant® (Nutergia)</p>	<p><i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716 <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24687</p>	<p>De la naissance à l'âge de 6 ans. 1 sachet /jour, à diluer dans le 1^{er} biberon (tiède ou froid) ou dans de l'eau. A conserver au réfrigérateur de préférence.</p>

3.1.1.4 Conseils associés

En cas de diarrhée, le pharmacien doit préconiser certains conseils hygiéno-diététiques en particulier la réhydratation. Celle-ci peut avoir de graves conséquences chez les personnes fragiles.

Chez l'adulte, le pharmacien conseille^[96] :

- D'augmenter la ration hydrique pour éviter la déshydratation : conseiller de boire 1 à 2 litres d'eau par jour, des bouillons de légumes légèrement salé, du thé sucré ou des infusions, de préférence en petits volumes et à intervalles rapprochés ;

- D'éviter la consommation d'alcool et de boisson à base de caféine car ils peuvent accroître les pertes en eau et en sels minéraux.

Chez les nourrissons, le pharmacien recommandera :

- Un soluté de réhydratation oral (Adiaril®, Picolite® par exemple) afin de compenser les pertes hydro-électriques.

Enfin, en ce qui concerne le régime alimentaire, l'alimentation doit être reprise dans les 24h au plus tard, car une mise à jeun prolongée est inappropriée. Tandis que certains aliments sont à éviter, d'autres sont plutôt recommandés (tableau 7).

A éviter	A conseiller
Légumes verts, crus, secs, salades, crudités	Féculents, riz, pâtes, semoule
Pain complet, céréales	Pain blanc ou grillé, biscottes
Pruneaux, fruits rouges et acides	Compote de coings, pommes, bananes
Viandes grasses, en sauces, charcuterie	Gâteaux secs
Poissons gras	Viande maigre, blanche, volaille
Fruits de mers et coquillages	Poissons non gras
épices, condiments, glaces	Eau
	Cuisson à l'eau, à la vapeur, au four

Tableau 7 : Produits à éviter ou à conseiller en cas de diarrhée^[96].

D'après les données actuelles, certaines souches probiotiques semblent être plutôt bénéfiques dans la prévention de la diarrhée due aux antibiotiques. Le pharmacien peut donc les conseiller dès le commencement de l'antibiothérapie, et recommander d'espacer leur prise d'au moins 2h avec les antibiotiques (sauf Ultra-levure® que l'on peut administrer en même temps).

3.1.2 Diarrhée du voyageur

3.1.2.1 Physiopathologie

La diarrhée du voyageur, aussi connue sous le nom de "Tourista", est une affection très fréquente survenant lors d'un voyage dans une région aux conditions d'hygiène précaires. Elle affecte entre 30 et 80% des voyageurs^[97]. Bien qu'elle soit généralement bénigne, elle constitue la première cause d'inconfort et d'indisponibilité du voyageur. Elle entraîne une émission brutale de plus de trois selles molles par jour, et peut être associée à des symptômes tels que douleurs abdominales, nausées, vomissements et fièvre. Elle survient lors du séjour et jusqu'à 7 à 10 jours après le retour.

C'est une diarrhée infectieuse, due à des germes pathogènes dont les principaux sont les salmonelles, les shigelles, les *Yersinia*, les *Campylobacter* et *Escherichia coli* entérotoxigènes. Suite à un défaut d'immunité vis-à-vis de ces microorganismes, ces derniers entraînent une rupture d'équilibre micro-écologique. La principale complication est la déshydratation.

Certaines souches probiotiques se sont révélées protectrices pour un départ dans une région tropicale ou subtropicale. En effet, par la production de bactériocines, elles peuvent influencer et restaurer l'homéostasie de la flore intestinale. Elles peuvent également supprimer la colonisation entéropathogène et favoriser la réabsorption colique de l'eau^[46].

3.1.2.2 Etudes de la littérature

En 2007, McFarland publie une méta-analyse sur 12 ECR effectués entre 1977 et 2005 dont six d'entre eux montre une efficacité significative par les probiotiques en prévention de la diarrhée du voyageur^[98]. Les souches concernées sont *S.bouardii*, *L.rhamnosus GG* et le mélange de *L.acidophilus*, *B.bifidum*, *L.bulgaricus* et *S.thermophilus*. Certain de ces ECR ont été repris par le professeur Marteau (tableau 8).

Souches probiotiques	% de diarrhée dans le groupe probiotique et groupe placebo	Références
<i>L.acidophilus</i> + <i>L.bulgaricus</i>	35% vs 29%	Pozo-Olano JD et al. (n=50)
<i>Lactobacilles</i>	55% vs 51%	Kollaritsch H et al. (n=212)
<i>L.fermentum KLD</i>	23,8% vs 23,8%	Katellaris PH et al. (n=282)
<i>L.acidophilus</i>	25,7% vs 23,8%	Katellaris PH et al. (n=282)
<i>Lactobacilles</i> + <i>bifidobactéries</i> + <i>streptocoques</i>	43% vs 71%	Black FT et al. (n=81)
<i>S.bouardii</i>	28,7% vs 39,1%	Kollaritsch von H et al. (n=1016)
<i>L.rhamnosus GG</i>	41% vs 46,5%	Oksanen PJ et al. (n=756)
<i>L.rhamnosus GG</i>	3,9% vs 7,4%	Hilton E et al. (n=245)

Tableau 8 : Essais contrôlés randomisés concernant les probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur^[99].

Les souches de lactobacilles utilisées dans les quatre premières études se sont révélées inefficaces dans la prévention de la diarrhée du voyageur. Cependant, nous pouvons constater des résultats plus encourageant dans les autres travaux. En effet, Black et son équipe ont administré un mélange probiotique (*L.acidophilus*, *L.bulgaricus*, *B.bifidum* et *S.thermophilus*) à des sujets Danois au cours d'un voyage de deux semaines en Egypte. Ces derniers étaient moins nombreux à développer une tourista (43%) comparativement à ceux ayant reçu le placebo (71%). Pareillement, dans l'essai de Hilton, le risque de développer la diarrhée du voyageur était significativement plus faible dans le groupe supplémenté en *L.rhamnosus GG* (3,9%) que dans le groupe sous placebo (7,4%).

Actuellement, les conclusions sont contradictoires en ce qui concerne l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur. Des études supplémentaires

méritent d'être menées afin de confirmer une éventuelle action préventive des probiotiques. De plus, nombreux sont les facteurs influençant les données : la souche probiotique, la dose administrée et la durée du traitement, la population étudiée, la destination du voyage ainsi que l'observance du traitement et les comportements du voyageur. Néanmoins, plusieurs laboratoires ont commercialisé des produits probiotiques.

3.1.2.3 Spécialités disponibles en pharmacie

Tableau 9 : Exemples de probiotiques indiqués dans la prévention de la diarrhée du voyageur.

Nom	Composition	Posologie
Lactibiane Voyage® (PileJe)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA 201 <i>Lactobacillus casei</i> LA 205 <i>Lactobacillus plantarum</i> LA 301	1 gélule/jour, avant un repas. Commencer la cure la veille du voyage ou le jour du départ. La stabilité a été testée après 1 mois à 40°C.

Etude du Lactibiane Voyage®

Le laboratoire PileJe a réalisé une étude concernant l'effet des trois souches bactériennes sur la croissance et l'adhésion des pathogènes. D'après la figure 17, on constate que les souches probiotiques présentes dans le Lactibiane Voyage® sont capables de réduire de 80% la croissance de deux pathogènes responsables de la diarrhée du voyageur : *Salmonella typhimurium* et *E.coli*.

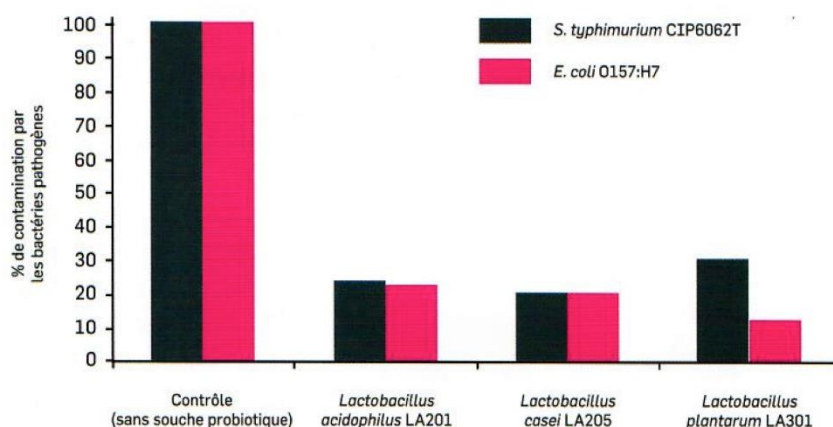


Figure 17 : Inhibition de la croissance de deux pathogènes par les souches bactériennes du Lactibiane Voyage®

Cependant, l'expérience a été faite sur chaque souche indépendante. On peut donc se demander si l'association des trois souches bactériennes aura le même effet que les trois prises séparément. Des actions supplémentaires sur le produit fini méritent d'être effectuées.

Ergyphilus plus® (Nutergia)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus paracasei</i> LMG P-21380 <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892	2 à 4 gélules/jour
---------------------------------------	--	--------------------

Biotic P5 Flash® (Aragan)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R001 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Streptococcus thermophilus</i> HA110 <i>Bifidobacterium longum</i> HA 135 <i>Lactococcus lactis</i> R1058	1 gélule/jour
-------------------------------------	--	---------------

3.1.2.4 Conseils associés

Le mode de contamination étant principalement oro-fécal, les mesures d'hygiène reposent surtout sur l'alimentation et l'eau afin d'éviter le risque d'ingestion d'un inoculum pathogène. Le pharmacien préconisera donc à un voyageur^[97,100]:

- De se laver les mains systématiquement avant un repas et avant toute manipulation d'aliments ainsi qu'après chaque passage aux toilettes,
- De consommer uniquement de l'eau en bouteille capsulée (ouverte devant le voyageur), ou rendu potable après ébullition. Ainsi que d'éviter l'eau du robinet, les glaces, les glaçons etc.
- D'éviter la consommation de fruits ou légumes crues, le cas échéant, les éplucher ou les laver avec de l'eau non souillée (eau minérale ou eau traitée).
- De privilégier les plats chauds, notamment de faire cuire la viande, le poisson et les crustacés.
- De se laver les dents avec une eau minérale, à défaut une eau très chaude du robinet (plus de 60°C).
- Être à jour dans la vaccination selon la destination.

Le pharmacien recommandera tout de même une consultation médicale^[100]:

- s'il s'agit d'un enfant de moins de 2 ans,
- si les selles sont glairo-sanglantes ou durent plus de 48 heures
- en cas de vomissements incoercibles associés

Actuellement, les données étant fragiles et controversées, elles ne permettent pas au pharmacien d'assurer l'efficacité d'un probiotique pour un voyageur. Cela ne veut pas dire que les produits disponibles ne sont pas efficaces, mais les règles d'hygiène restent pour le moment la meilleure stratégie d'éviction.

3.1.3 Gastro-entérite

3.1.3.1 Physiopathologie

La gastro-entérite communément appelée diarrhée aiguë infectieuse est un problème de santé publique majeur, car elle frappe plus particulièrement les enfants. Cette pathologie est responsable du décès de 5 à 6 millions d'enfants par an dans le monde et représentent 2,9 à 3 millions de consultations annuelles chez le médecin généraliste en France^[101]. Elles sont généralement d'origine virale (50 à 80%) et surviennent en période hivernale. Les virus en cause sont le Rotavirus, et plus rarement Coronavirus, Adenovirus ou Enterovirus. Dans 5 à 10% des

cas les gastro-entérites sont d'origine bactérienne et sont dues essentiellement aux *E.coli*, aux genres *salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* ou encore *Campylobacter jejuni*.

Cette maladie se transmet par voie manuportée ou encore par consommation d'eau ou d'aliments contaminés. Elle induit une inflammation de la muqueuse gastrique et se manifeste par des diarrhées dont le nombre est supérieur à trois par jour, pouvant être accompagnées de nausées, vomissements, douleurs abdominales et parfois de fièvre. Leur caractère est souvent bénin mais elles peuvent avoir une gravité extrême si le traitement est mal conduit ou tardif, particulièrement chez le nourrisson.

Les probiotiques, par leur effet barrière, vont pouvoir bloquer l'implantation de pathogènes et restaurer l'équilibre du microbiote intestinal.

3.1.3.2 Etudes de la littérature

Un certain nombre de méta analyse ont mis en évidence l'effet des probiotiques sur la réduction du risque de survenue de diarrhée infectieuse et sur la diminution de sa sévérité, notamment chez les enfants.

Tout d'abord, Van Niel a procédé à une méta analyse incluant 9 ECR. Ces derniers concernaient des enfants de 1 à 37 mois hospitalisés pour diarrhées infectieuses, dont les groupes expérimentaux recevaient des *Lactobacillus rhamnosus GG*, et les groupes témoins des placebos. Une diminution de la durée de la diarrhée de 0,7 jour a été diagnostiquée, ainsi qu'une réduction de la fréquence des selles d'un facteur de 1,6 selles au deuxième jour de traitement chez les enfants recevant des lactobacilles. La méta-analyse a conclu à l'efficacité et à la sécurité d'emploi des lactobacilles dans le traitement des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants, d'autant plus si l'administration était anticipée^[102].

En 2001, le professeur Marteau expose dans une revue scientifique, 17 études ayant prouvé l'intérêt de quelques bactéries probiotiques dans le traitement ou la prévention des gastroentérites^[99]. Il s'agit de : *L.rhamnosus GG*, *E.faecium SF68*, *S.boulevardii*, *L.reuteri* et *B.bifidum+S.thermophilus*. Parmi ces travaux, Saavedra qui a montré une réduction considérable du risque de diarrhée et d'excrétion du rotavirus chez les nourrissons hospitalisés ayant reçu des *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus*^[99].

La méta-analyse d'Allen^[103] regroupe quant à elle, 12 études comparant l'effet de différentes souches de probiotiques à un placebo sur la durée et la gravité de la diarrhée infectieuse chez les enfants. Il en résulte une diminution de la durée moyenne de la diarrhée infectieuse. Ainsi, les auteurs en ont conclu que les probiotiques étaient bénéfiques dans le traitement de diarrhée infectieuse, en supplément des moyens de réhydratation.

De plus, parmi les travaux concernant des gastro-entérites survenant chez les adultes, *Enterococcus faecium SF 68* a mis en exergue une réduction significative de la durée de la diarrhée dans trois ECR^[99]. Dans l'un des essais randomisés à double insu, sur 211 adultes atteints de diarrhée infectieuse^[104], un groupe recevait la souche SF 68 à une dose de 150.10^6 UFC trois fois par jour pendant 5 jours, alors que l'autre groupe recevait un placebo. Les résultats font ressortir que la durée moyenne de la diarrhée était de 1,69 jour chez les patients ayant reçu le SF68 comparativement à 2,81 jours chez les patients sous placebo. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la souche SF68 permettait de raccourcir la durée et la sévérité de la

diarrhée infectieuse chez l'adulte et qu'elle représente une approche sûre et efficace pour rétablir une flore microbienne équilibrée.

Enfin, l'aboutissement des recherches actuelles montrent que la consommation de probiotiques est particulièrement intéressante pour les nourrissons et enfants en bas âge afin de réduire la durée et la sévérité des diarrhées. Le comité d'expert pédiatres de l'ESPGHAN émet l'avis que "certaines souches de probiotiques peuvent être administrées dans le but de raccourcir la diarrhée, dès le début des symptômes en adjonction des solutés de réhydratation oraux". Ils recommandent fortement (pour un faible niveau de preuve) les souches *L.rhamnosus GG* et *S.bouardii* CNCM I-745, et faiblement (pour un très faible niveau de preuve) la souche *L.reuteri* DSM 17938^[105,106]. De plus, la World Gastroenterology Organisation, confirme que les souches *LGG*, *S.cerevisiae bouardii*, *L.reuteri* ATCC 55730 et *L.casei* DN-114001 sont utiles pour réduire la sévérité et la durée des diarrhées infectieuses aiguës chez les enfants^[107].

Chez l'adulte, il est encore trop précoce pour conclure sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention et le traitement des gastro-entérites.

3.1.3.3 Spécialités disponibles en pharmacie

3.1.3.3.1 Chez l'adulte

Tableau 10 : Exemples de probiotiques destinés aux adultes en prévention ou traitement des diarrhées aiguës

Nom	Composition	Posologie
Carbolevure	Saccharomyces cerevisiae + Charbon activé	3 gélules/jour Prise à distance (2h) des autres médicaments du fait des propriétés absorbantes du charbon.
Médicament ayant l'AMM pour le "traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée" et a en plus une indication pour le "traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme". Il permet de traiter les diarrhées infectieuses, de restaurer la flore intestinale et de soulager les douleurs abdominales de la gastro-entérite.		
Lactibiane Imedia® (PileJe)	<i>Bifidobacterium longum</i> LA101 <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102 <i>Lactococcus lactis</i> LA103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104	A partir de 5 ans. 1 stick/jour pendant 4 jours. Stick oro-dispersible, à dissoudre immédiatement en bouche.

Etude concernant le Lactibiane Imedia®

Holowacz S. et son équipe^[108] ont étudié l'effet anti-diarrhéique du Lactibiane Imedia® chez les rats. Ces derniers ont été divisés en 5 groupes de 8 afin de recevoir soit un placebo, soit du lopéramide soit du Lactibiane Imedia® à différentes doses (20x10⁹ UFC/kg, 30x10⁹ UFC/kg ou 40x10⁹ UFC/kg). Leurs conclusions sont que l'administration du Lactibiane Imedia® à la dose de 10 mL/kg a eu des effets anti-diarrhéiques, se manifestant par le ralentissement du transit et la baisse de l'accumulation de fluides dans la lumière intestinale. Aux plus hautes concentrations, les souches bactériennes ont inhibé la diarrhée à plus de 90% sans bloquer complètement la défécation contrairement au lopéramide.

Biotic P5 Flash® (Aragan)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Streptococcus thermophilus</i> HA-110 <i>Bifidobacterium longum</i> HA-135 <i>Lactococcus lactis</i> R1058	2 gélules/jour le matin pendant le repas. A conserver au frais.
-------------------------------------	--	--

3.1.3.3.2 Chez l'enfant

Tableau 11 : Exemples de probiotiques destinés aux enfants dans le traitement de diarrhée aiguë

Nom	Composition	Posologie
Babybiane Imedia® (PileJe)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	1 sachet/jour pendant 7 jours. A mélanger dans un biberon ou un verre de 200 ml avec une boisson froide ou tiède, ou dans une alimentation adaptée à l'enfant. La prise se fait de préférence avant un repas.
Ergyphilus Enfants® (Nutergia)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716 <i>Bifidobacterium infantis</i> DSM 24687	1 sachet par jour A diluer dans le 1 ^{er} biberon (tiède ou froid) ou dans de l'eau (50 ml). Dès la naissance, jusqu'à 6 ans.

3.1.3.4 Conseils associés

Les conseils hygiéno-diététiques reposent sur des questions d'hygiène^[101]:

- Se laver les mains régulièrement, et avant chaque repas, après chaque passage aux toilettes,
- Eviter tout contact avec une personne malade afin de limiter la propagation virale,
- Boire beaucoup d'eau afin d'éviter la déshydratation,
- Dès que le retour à l'alimentation est possible, manger en petite quantité (tableau 5) et manger de façon habituelle après la disparition des symptômes.

Chez le nourrisson et l'enfant, la prise en charge repose sur la réhydratation par des solutés adaptés comme Adiaril® ou Picolite®. Ces solutions doivent être mélangées dans 200 mL d'eau. Au début, il convient de la faire boire à l'enfant toutes les 5 à 10 minutes, par petites gorgées

ou à la petite cuillère. Ensuite, l'enfant pourra la boire à volonté, selon sa soif. La préparation doit être conservée au réfrigérateur et consommée dans les 24h suivant la reconstitution.

La supplémentation en probiotique peut être proposée, **en plus des conseils de réhydratation**, pour tenter de réduire la durée et la sévérité des symptômes de la gastroentérite. Bien évidemment, devant tout signe de gravité, le pharmacien doit orienter le patient vers une prise en charge médicale.

3.1.4 Constipation et syndrome de l'intestin irritable

3.1.4.1 Physiopathologie

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou troubles fonctionnels intestinaux, correspondent à un ensemble hétérogène de symptômes digestifs chroniques. Ils affectent environ 10% de la population. Le syndrome du côlon irritable est caractérisé par un inconfort ou des douleurs abdominales associées à des troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux).

La constipation est le symptôme associant un retard d'évacuation à une déshydratation des selles. Elle correspond aussi à l'émission difficile de matières fécales dures, avec sensation permanente d'évacuation incomplète, malgré une fréquence normale des selles. Elle peut se définir par moins de 3 selles par semaine, des selles dures avec sentiment d'évacuation incomplète, un effort excessif ou encore la nécessité de manipulation digitale pour aider l'évacuation.

3.1.4.2 Etudes de la littérature

- **Syndrome de l'intestin irritable**

Dans le tableau ci-dessous sont regroupés les conclusions de 4 méta-analyses.

Auteur	Essais retenus	Nb de Malades	Conclusions
---------------	-----------------------	----------------------	--------------------

Ortiz-Lucas ^[109] (2013)	10	Non Précisé	Réduction des douleurs abdominales par : - <i>B.breve</i> - <i>B.longum</i> - <i>L.acidophilus</i> Réduction de la distension par : - <i>B.breve</i> - <i>B.infantis</i> - <i>L.casei</i> - <i>L.plantarum</i> Diminution: des flatulences par : - <i>B.breve</i> - <i>B.infantis</i> - <i>L.casei</i> - <i>L.plantarum</i> - <i>B.longum</i> - <i>L.acidophilus</i> - <i>L.bulgaricus</i> - <i>S.salivarius spp thermophilus</i>
Didari ^[110] (2015)	15	1 793	Réduction des douleurs abdominales, des distensions et ballonnements par : <i>B.infantis</i>
Cayzele-Decherf ^[111] (2017)	2	579	Réduction des douleurs abdominales, des ballonnements et de l'inconfort intestinal + amélioration des selles chez les patients constipés <i>S. cerevisiae</i> CNCM I-3856
Connell ^[111] (2018)	5	234	Pas de différences significatives (douleurs abdominales, ballonnements, selles normales) par VSL#3

Tableau 12 : Résultats des méta-analyses ayant évalué l'effet des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable.

En 2017, la WorldGastroEnterology a émis des recommandations en ce qui concerne la prise en charge du syndrome du colon irritable par les probiotiques. Elle les classe par niveau d'évidence (selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine)^[78] :

- Niveau 1 : Revue systématique d'études randomisées ou 1ère étude
- Niveau 2 : Etude randomisée ou observationnelle montrant un effet tout à fait spectaculaire
- Niveau 3 : Etude de cohorte non randomisée, contrôlée/étude de suivie
- Niveau 4 : Etude de cas, études de cas contrôlées, étude de cas avec des contrôles historiques
- Niveau 5 : Raisonnement fondé sur les mécanismes d'action

Souche probiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence	Commentaires
--------------------	-------------------	-------------------	--------------

<i>B. bifidum</i> MIMBb75	1.10 ⁹ UFC 1x/jour	3	Amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie
<i>L.plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 milliards UFC 1x par jour	2	Amélioration de la sévérité de la douleur abdominale
<i>L.rhamnosus</i> NCIMB 30174 <i>L.plantarum</i> NCIMB 30173 <i>L.acidophilus</i> NCIMB 30175 <i>E.faecium</i> NCIMB 30176	10 milliards de bactéries	2	Amélioration des scores du syndrome de l'intestin irritable, principalement en ce qui concerne la douleur et la fréquence des selles
<i>Bacillus coagulans</i> + fruto-oligosaccharides	15.10 ⁷ , 3x par jour	2	Diminution de la douleur, amélioration de la constipation
<i>S.bouardii</i> CNCM I-745	5.10 ⁹ UFC par capsule ou 250 mg 2x par jour	2	Amélioration du score et de la qualité de vie
<i>B.infantis</i> 35624	10 ⁸ UFC, 1x par jour	2	Amélioration de la perception globale des symptômes
<i>B.animalis</i> DN-173 010 dans du lait fermenté (avec <i>S.thermophilus</i> et <i>L.bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ UFC, 2x par jour	2	Amélioration du score de qualité de vie dans le syndrome de l'intestinal irritable à prédominance de constipation

Tableau 13 : Indications chez les adultes basées sur les preuves pour les probiotiques dans le syndrome de l'intestin irritable^[78]

• Constipation

Une méta analyse^[112], réalisée en 2014 concernant 14 ECR dont 1182 adultes atteints de constipation, atteste de l'efficacité de *Bifidobacterium lactis* sur le transit intestinal. En effet, cette espèce a augmenté de façon significative la fréquence des selles de 1,5 selles par semaine et à améliorer leur consistance de 0,46 par rapport aux différences moyennes randomisées.

En 2017, Huang R^[113] a passé en revue la documentation existante de 6 ECR pour déterminer les données disponibles sur l'effet des probiotiques chez les enfants atteints de constipation. La méta-analyse a pris en compte 498 enfants asiatiques, supplémentés pendant 3 à 12 semaines par des souches probiotiques différentes. Ces dernières sont représentées dans le tableau suivant.

Auteur, année, pays	Probiotique	Dose	Durée de supplémentation (en semaines)
Banaszkiewicz et Szajewska 2005 (Pologne)	<i>L. rhamnosus GG</i>	10 ⁹ UFC, 2x/jour	12
Bu et al. 2007 (Taïwan)	<i>L. casei rhamnosus</i> , Lcr35	8x10 ⁸ UFC 2x/jour	4
Khodadad et al. 2010 (Iran)	<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>S.thermophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>B infantis</i>	1x10 ⁹ UFC 1 sachet/jour	4
Sadeghzadeh et al. 2014 (Iran)	<i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus PXN54</i> <i>S. thermophilus PXN66</i> <i>B.breve PXN25</i> <i>L. acidophilus PXN35</i> <i>B. infantis PXN27</i> <i>L. bulgaricus</i>	1x10 ⁹ UFC	4
Saneian 2013 (Iran)	<i>L. Sporogenes</i>	15 x 10 ⁷ spores 1 capsule/20kg/jour	8
Tabbers 2011 (PaysBas,Pologne)	<i>L.delbruec kiissp Bulgaricus CNCM I-1632 et I-1519</i> <i>S. thermophilus CNCM</i> <i>Lactococcus cremoris Blactis DN-173 010</i>	1,2 x 10 ⁸ UFC par pot, 2 pots/jour	3

Leur démonstration affiche une augmentation significative de la fréquence des selles chez les enfants constipés, mais aucune amélioration de leur consistance. Toutefois, en raison de l'hétérogénéité des essais (souche probiotique, taille de l'échantillons, durée de supplémentation), l'interprétation des résultats doit se faire avec prudence.

Pour conclure, les données de la littérature suggèrent l'effet positif des probiotiques dans le syndrome du colon irritable notamment par le soulagement de la douleur, la diminution des ballonnements intestinaux et des flatulences ainsi que par l'amélioration de la qualité de vie.

3.1.4.3 Spécialités disponibles en pharmacie

3.1.4.3.1 Chez l'adulte

Tableau 14 : Exemples de probiotiques destinés aux adultes dans la prise en charge du SII

Nom	Composition	Posologie
Lactibiane Référence® (PileJe)	<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101 <i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102 <i>Lactococcus lactis</i> LA 103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	En cas de SII à prédominance constipation : 1 gélule ou 1 sachet/jour avant un repas

Etude Lactibiane Référence®

Le laboratoire PileJe a réalisé une étude pour évaluer l'efficacité de ce mélange probiotique sur les symptômes de patients atteints du SII. Il s'agit d'une étude clinique, réalisée en double aveugle contre placebo, incluant 100 patients dont 48 ont reçu le Lactibiane Référence®. Ces derniers ont été classés en trois groupes selon leur trouble du transit :

- Profil SII constipation (29%)
- profil SII diarrhée (29%)
- Profil alternance constipation-diarrhée (41%)

Après quatre semaines de supplémentation, le soulagement des symptômes du SII était quasi identique dans les deux groupes (42,6% contre 42,3%), mais on note une diminution significative des douleurs abdominales dans le groupe probiotique (-41,9% contre -24,2% dans le groupe placebo). De plus, dans le sous-groupe à prédominance constipée, il y a une augmentation significative du nombre de selles chez les patients sous probiotique dès la première semaine de complémentation : 1,41 contre 0,93 dans le groupe placebo. Après analyse d'un questionnaire remis aux patients, les résultats ont révélé une amélioration de la qualité de vie pour les patients sous probiotiques, par rapport aux flatulences, aux réveils nocturnes liés à des douleurs ou des troubles digestifs, la nécessité de desserrer sa ceinture, s'allonger après le repas ou encore la difficulté à réaliser des activités de loisirs^[14].

Lactibiane Tolérance® (PileJe)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201 <i>Lactobacillus plantarum</i> LA301 <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302 <i>Bifidobacterium lactis</i> LA303 <i>Bifidobacterium lactis</i> LA304	En cas de SII à prédominance diarrhée ou alternance constipation-diarrhée : 1 gélule ou 1 sachet/jour, avant un repas, pendant 30 jours
Lactibiane IKI® (PileJe)	<i>Bifidobacterium lactis</i> LA304 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA201 <i>Lactobacillus salivarius</i> LA302	- Traitement d'attaque : 2 sachets/jour - Traitement d'entretien : 1 sachet/jour A diluer dans un verre d'eau de 150 à 200 ml, pendant 30 jours.
Lactiplus® (PileJe)	<i>Lactobacillus gasseri</i> LA806	2 gélules 1x/jour, 20 min avant un repas. Ne pas ouvrir la gélule.
Biotic P7 Entero® (Aragan)	<i>Lactobacillus plantarum</i> R1012 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 <i>Bifidobacterium animalis ssp Lactis Lafti</i> B94 <i>Bifidobacterium breve</i> R0070 <i>Streptococcus thermophilus</i> R0083	SII à prédominance diarrhée ou alternance constipation-diarrhée : 1 gélule/jour au cours d'un repas. A conserver de préférence au frais. A partir de 12 ans.

Biotic P7 Adulte® (Aragan)	<i>Lactobacillus plantarum</i> R1012 <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011 <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 <i>Bifidobacterium animalis ssp lactis lafti</i> B94 <i>Bifidobacterium breve</i> R0070 <i>Streptococcus thermophilus</i> R1018 + fibres	SII à prédominance constipation : 1 sachet à dissoudre dans l'eau. A conserver de préférence au frais. A partir de 12 ans.
Ergyphilus Confort® (Nutergia)	<i>Lactobacillus plantarum</i> LMG P-21021 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC53103 <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 <i>Bifidobacterium longum</i> DSM 16603 <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892	- En traitement d'attaque : 2 gélules 2x/jour pendant une semaine - En traitement de fond : 2 gélules/jour pendant 1 mois (jusqu'à 3 mois en cas de récurrences). Conserver au frais.
Etude Ergyphilus Confort® Le laboratoire a réalisé une étude clinique afin d'évaluer la tolérance digestive d'Ergyphilus Confort® ainsi que son action les ballonnements, les douleurs abdominales et le transit. L'essai a été réalisé sur 45 personnes âgées de 9 à 83 ans, atteints de ballonnements, de douleurs abdominales ou troubles du transit. Ces derniers ont été supplémentés en Ergyphilus Confort® pendant 1 mois. Ils concluent une forte diminution des troubles gastro-intestinaux (ballonnements, gaz, douleurs abdominales, spasmes et constipation). En ce qui concerne la tolérance du produit, 4 patients sur 45 ont ressenti des effets secondaires en début de cure, qui ont disparu par la suite. Il s'agit d'une étude isolée, réalisée et interprétée par le laboratoire Nutergia.		

3.1.4.3.2 Chez l'enfant

Tableau 15 : Exemple de probiotiques destinés aux enfants dans la prise en charge du SII

Produit	Composition	Posologie
Lactibiane Enfant® (PileJe)	<i>Bifidobacterium longum</i> LA101 <i>Lactobacillus helveticus</i> LA102 <i>Lactococcus lactis</i> LA103 <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG LA801	1 sachet/jour, à diluer dans un biberon ou un verre de 150 à 200 ml de boisson froide ou tiède, de préférence avant un repas. Convient aux enfants dès 6 mois.
Biotic P2 Baby® (Aragan)	<i>Lactobacillus reuteri</i> HA-188 <i>Bifidobacterium infantis</i> HA-116 + vitamine D3	De 0 à 3 ans 5 gouttes/jour, à verser dans le biberon

<p>Biotic P7 Junior (Aragan)</p>	<p><i>Lactobacillus plantarum R1012</i> <i>Lactobacillus rhamnosus R0011</i> <i>Bifidobacterium animalis ssp lactis lafti B94</i> <i>Bifidobacterium breve R0070</i> <i>Lactobacillus helveticus R0052</i> <i>Bifidobacterium longum R0175</i> <i>Streptococcus thermophilus R1018</i></p>	<p>De 3 à 12 ans 1 stick/jour à verser directement dans la bouche, à prendre de préférence pendant un repas.</p>
---	--	--

3.1.4.4 Conseils associés

• Troubles fonctionnels intestinaux

Le pharmacien peut recommander aux patients souffrant de troubles fonctionnels intestinaux de faire attention au régime alimentaire sans trop se restreindre^[115] :

- Bien mâcher les aliments, manger lentement et calmement,
- Eviter la consommation d'aliments déclenchant les crises et exacerbant les symptômes (par exemple le café, les épices, l'alcool...)
- Eviter les aliments favorisant la production de gaz (chou, sodas...),
- Avoir une alimentation équilibrée afin d'éviter les carences nutritionnelles,
- Pratiquer une activité physique régulièrement

• Constipation

En ce qui concerne la constipation, des conseils diététiques peuvent être dispensés par le pharmacien^[116]:

- Enrichir l'alimentation en fibres, comme par exemple avec du pain complet ou au son, des céréales, de l'huile d'olive, des légumes verts et de fruits (raisins, figes, pruneaux).
- A contrario, éviter certains aliments comme les poissons fumés, les omelettes, le riz, les pâtes, les fromages fermentés, les graisses animales, l'alcool, les pâtisseries etc.
- Réhydrater les selles en buvant au moins 1,5 litres d'eau par jour et en privilégiant une eau riche en minéraux, notamment en magnésium pour leur effet laxatif, par exemple l'eau d'Hepar®.
- Conseiller de percevoir le besoin d'aller à la selle et organiser sa vie de manière à "avoir" le temps d'aller aux toilettes.
- Essayer d'aller à la selle à heure fixe, de préférence le matin car le petit-déjeuner favorise le déclenchement du réflexe gastrocolique.
- Favoriser une activité physique régulière, par exemple la marche en évitant les déplacements en voiture, prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur.

3.2 Pathologies uro-génitales

La flore vaginale est constituée d'une centaine d'espèces bactériennes, largement dominée par les lactobacilles, nommés bacilles de Döderlein. On trouve également des bifidobactéries (*B.breve*, *B.bifidum*, *B.adolescentis* et *B.longum*) et une flore sous-dominante commensale composée d'espèce microaérophiles ou anaérobies strictes (*Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella spp etc..*). Ces bactéries forment un biofilm tapissant la muqueuse vaginale et protègent le milieu en inhibant la croissance, l'adhésion ou l'expansion d'autres microorganismes^[117].

Le microbiote vaginal évolue en fonction des stades de la vie génitale. En effet, selon l'imprégnation hormonal, l'âge, la contraception, l'hygiène et l'activité sexuelle de la femme, cet écosystème microbien va subir des variations.

L'équilibre de cette flore peut être perturbée par plusieurs facteurs^[118] :

- L'utilisation de médicaments tels que les antibiotiques, les antifongiques ou les contraceptifs oraux,
- Les dispositifs à usage local comme les tampons périodiques, certains spermicides, les diaphragmes ou les dispositifs intra-utérins,
- certains états associés à un déséquilibre de la flore comme la grossesse, la ménopause ou une immunodépression,
- Le stress.

Ces perturbations conduisent au déséquilibre de la flore et au développement des pathogènes exogènes, provoquant ainsi des infections vaginales mais aussi des infections du tractus urinaires.

Les produits probiotiques que nous verrons par la suite sont formulés à base de lactobacilles, conformément à la composition de la flore vaginale.

3.2.1 Candidose vulvo-vaginale

3.2.1.1 Physiopathologie

La candidose vulvo-vaginale est une infection génitale mycosique très répandue, qui affecte une large proportion de femmes en âge de procréer. L'agent pathogène en cause est *Candida albicans* dans 85 à 90% des cas^[119]. Cette levure opportuniste se développe lors d'une rupture de l'équilibre vaginal et du mécanisme de l'immunité local. Les symptômes cliniques rencontrés peuvent associer^[120] :

- une leucorrhée d'aspect blanchâtre et grumeleuse, évoquant du lait caillé, indolore ;
- des signes fonctionnels comme un prurit, des brûlures vulvaires, une dyspareunie ;
- une vulvo-vaginite avec oedème vulvaire ;
- parfois des lésions de grattage

Bien que l'efficacité des probiotiques dans la prévention des CVV soit discutée, des études *in vitro* certifient que certaines souches sont capables d'inhiber la croissance de pathogène tel que *C. albicans* ainsi que son adhérence à l'épithélium.

3.2.1.2 Etudes de la littérature

Dans une étude datant de 2016^[121], Carolina Santos et son équipe ont évalué l'intérêt de certaines souches de Lactobacilles dans la prévention des infections vaginales. Huit souches ont affiché leur potentiel antagoniste contre *Gardnerella vaginalis*, *Candida albicans*, ou les deux. Des essais *in vitro* effectués sur ces souches ont révélé qu'elles réduisaient le nombre de pathogènes en co-incubation et présentaient d'excellentes propriétés adhésives. Par ailleurs, les résultats affirment que ces souches sont capables de réduire l'adhérence des agents pathogènes par exclusion ou déplacement. Les auteurs évoquent le potentiel probiotique prometteur de ces souches dans la prévention ou le traitement des candidoses vulvo-vaginales et de la vaginose bactérienne.

Dans un essai contrôlé en double aveugle^[122], Martinez étudie l'effet d'un mélange de deux probiotiques (*L.rhamnosus* GR-1 et *L.reuteri* RC-14) chez 55 femmes atteintes de CVV. Elles ont été réparties au hasard : 29 femmes ont reçu une dose de fluconazole (150 mg) puis 2 capsules de probiotiques par jour pendant 28 jours, et les 26 autres ont reçu une dose de fluconazole puis un placebo par jour pendant 28 jours. Les conclusions nous apprennent une guérison clinique et microbiologique supérieure dans le groupe probiotique. En effet, on confirme une diminution significative des pertes vaginales (10,3% contre 34,6% dans le groupe placebo) et une diminution de la présence de *Candida albicans* (10,3% contre 38,5% dans le groupe placebo).

Dans une autre expérimentation clinique, Palacios et son équipe^[123] ont étudié l'impact de *L. plantarum* I1001 sur la récurrence de candidose vulvo-vaginale. Il s'agit d'un essai prospectif de deux cohortes parallèles non randomisées concernant des femmes atteintes de CVV aigüe symptomatique :

- le 1^{er} groupe est constitué de 33 femmes sexuellement actives, âgées de 18 à 50 ans. Elles ont reçu un comprimé vaginal de l'antifongique clotrimazole 500 mg en dose unique, suivi de comprimés vaginaux de *L.plantarum* I1001.
- le 2^{ème} groupe, groupe témoin, est constitué de 22 femmes présentant les mêmes caractéristiques. Ces dernières ont reçu uniquement le comprimé vaginal de clotrimazole 500 mg.

Au cours du suivi à 3 mois, le taux de récurrence dans le groupe probiotique est de 32,2%, contre 58,8% pour le groupe témoin. Les auteurs suggèrent que la prise de cette souche probiotique pourrait augmenter l'efficacité du médicament antifongique afin de prévenir la récurrence des candidoses vulvo-vaginales.

Pirotta^[124], quant à elle, s'est intéressée à l'activité de *Lactobacillus acidophilus* et n'a pas obtenu de résultats convaincants. En effet, dans un groupe de 235 femmes prenant des antibiotiques, 23% ont développé une candidose vulvo-vaginale. Parmi elles, un groupe a reçu une préparation à base de *Lactobacillus acidophilus*, par voie orale et/ou vaginale pendant la prise d'antibiotique et jusqu'à 4 jours après la fin du traitement. Leur déduction est que cette souche n'apporte aucun effet bénéfique. Selon les auteurs, il y a peu de chance que les lactobacilles administrés par voie orale traversent le tube digestif et colonisent les muqueuses vaginales^[124]. De plus, les bactéries étant exposées aux antibiotiques, l'administration par voie intra-vaginale serait également inefficace.

L'étude Candiflore^[125], étude observationnelle longitudinale menée en pratique médicale réelle, avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la souche probiotique *Lactobacillus casei rhamnosus*

Döderleini, administrée par voie vaginale dans la prévention des CVV. Cet essai a rassemblé 409 femmes, parmi lesquelles 288 ont été soignées par le probiotique. Au final, dans le groupe traité, un pourcentage significativement plus faible de femmes a présenté au moins une récurrence (43,4% contre 71,1% dans le groupe non traité). De plus, les femmes du groupe probiotique ont observé une amélioration de la qualité de vie. Effectivement, le pourcentage de femmes se plaignant de signes fonctionnels est significativement plus faible dans le groupe probiotique que dans le groupe non traité.

Les données actuelles ne nous permettent pas d'établir de conclusions définitives quant à la place des probiotiques dans la prévention des récurrences de mycose vaginale.

3.2.1.3 Produits disponibles en pharmacie

Les spécialités disponibles se présentent sous différentes formes galéniques : soit des capsules à insérer au niveau vaginal, soit des gélules à ingérer par voie orale. Il n'a pas été démontré d'efficacité supérieure pour l'une ou l'autre des voies. Cependant, les lactobacilles doivent être capables de maintenir leur intégrité tout le long du tube digestif afin de délivrer les souches au niveau rectal pour l'ascension et la colonisation du milieu vaginal^[126].

Tableau 16 : Exemples de probiotiques disponibles par voie vaginale dans la prise en charge des CVV

Nom	Composition	Posologie
Gynophilus® Gélule vaginale	<i>Lactobacillus casei rhamnosus</i> <i>Döderleini</i>	En phase d'attaque : 1 capsule intravaginale 2 fois par jour pendant 7 jours ; En phase d'entretien : 1 capsule intravaginale par jour pendant 14 jours.
Physioflor® et Physioflor LP®	<i>Lactobacillus crispatus</i>	Physioflor : 1 comprimé vaginal chaque jour au coucher, pendant 7 jours. Physioflor LP : 1 comprimé vaginal tous les 4 jours.
Feminabiane Flore vaginale® (PileJe)	<i>Lactobacillus plantarum</i> LA901	1 comprimé vaginal 1 jour/2

Intima Candida® (Aragan)	<i>Lactobacillus fermentum</i> LF08 <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA02	CVV : 1 tablette/jour, à insérer profondément dans le vagin, le soir au coucher pendant 10 jours. Placer les 3 tablettes restantes, à raison d'une tablette par semaine pendant 3 semaines. En prévention : 1 tablette par semaine au cours des 8 semaines suivantes.
Florgynal® tampon probiotique	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LN113 <i>Lactobacillus gasseri</i> LN40 <i>Lactobacillus fermentum</i> LN99	S'utilise comme un tampon périodique habituel, pendant la période des règles, sur une durée allant de 3 à 6 cycles.

Tableau 17 : Exemples de probiotiques disponibles par voie orale dans la prise en charge des CVV

Nom	Composition	Posologie
Lactibiane Cnd 10M® (PileJe)	<i>Lactobacillus gasseri</i> LA806 <i>Lactobacillus helveticus</i> LA401 candidis	2 gélules par jour pendant 10 jours puis 1 gélule par jour pendant 10 jours, à distance des repas et d'au moins 2 heures d'un antibiotique.
Ergyphilus Intima® (Nutergia)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 21717 <i>Lactobacillus gasseri</i> MLG 26661 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG ATCC 53103 <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT 5716 <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM 22892	- En traitement d'attaque : 2 gélules 2 fois par jour, pendant 1 semaine, - En traitement de fond : 2 gélules par jour pendant 1 mois.

3.2.1.4 Conseils associés

Le pharmacien se doit de rappeler quelques règles hygiéno-diététiques à la patiente^[127] :

- La chaleur et l'humidité étant des facteurs de risque de mycose vaginale, éviter le port de pantalons trop serrés et préférer des sous-vêtements en coton ou en matière naturelle (soie, bambou...)
- Laver les sous-vêtements ainsi que les serviettes en machine à 60°C pour éviter une auto-contamination ou une contamination intrafamiliale
- Désinfecter chaque jour la baignoire et/ou la douche

- Avoir une hygiène périnéale correcte, sans être excessive : une toilette par jour à l'aide d'un savon doux, à pH neutre dépourvu d'antiseptique ou de parfums et éviter les gants de toilette
- Proscrire la toilette vaginale qui perturbe la flore de Döderlein
- Eviter les espaces collectifs qui favorisent la prolifération bactérienne (piscine, sauna, jacuzzi...)
- Diminuer l'alimentation sucrée
- Conseiller le traitement du partenaire

3.2.2 Infections urinaires

3.2.2.1 Physiopathologie

Les infections urinaires sont très fréquentes notamment chez les femmes. Elles sont dues à une inflammation associée à la colonisation bactérienne de la voie génito-urinaire par voie ascendante. Les bactéries responsables sont *Escherichia coli* (70 à 95% des cas), *Proteus mirabilis* (10%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) et *Staphylococcus saprophyticus* (1 à 4%). Elles se caractérisent par des brûlures mictionnelles douloureuses, majoritairement en fin de miction, une pollakiurie, des impériosités et des douleurs hypogastriques.

Actuellement, le traitement est concentré sur l'antibiothérapie. Toutefois, l'augmentation du taux de résistance aux antibiotiques, corrélé avec l'augmentation des récurrences d'infections urinaires nous laisse comprendre que de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires. Les probiotiques, par leur effet de barrière contre les pathogènes, réduisent la susceptibilité aux infections urinaires.

3.2.2.2 Etudes de la littérature

En 2018, Qin Xiang Ng et son équipe^[128] publie une méta-analyse émettant les conclusions de neuf essais cliniques impliquant 726 patientes. Bien que les souches utilisées et les voies d'administration soient différentes (orale ou vaginale), les auteurs suggèrent une efficacité variable dans la prévention des infections urinaires récurrentes. Ils ont évalué un risque de 0,684 de développer au moins un épisode d'infection urinaire pendant toute la durée de l'étude. Parmi les études les plus récentes de cette méta-analyse, nous allons en décrire cidessous :

- Tout d'abord, en 2011, Anne Stapleton et son équipe^[129] ont mené un ECR en double insu, pour étudier l'effet de *Lactobacillus crispatus* dans la prévention des infections urinaires. Cette étude a été réalisée chez 100 femmes âgées de 18 à 40 ans et ayant des antécédents d'infections urinaires. Elles ont été réparties au hasard et ont reçu soit un probiotique soit un placebo quotidiennement pendant 5 jours puis une fois par semaine pendant 10 semaines. Une infection urinaire est survenue chez 15% des femmes recevant le probiotique, et chez 27% des femmes recevant le placebo. Les résultats suggèrent que *Lactobacillus crispatus* réduit d'environ 50% le taux de récurrence d'infection du tractus urinaire chez les femmes sujettes aux cystites.

- Ensuite, en 2012, Beerepoot et son équipe^[130] ont examiné l'efficacité de souches probiotiques sur la récurrence d'infection urinaire par rapport à une antibiothérapie prophylactique. 252 femmes ménopausées présentant des infections urinaires récurrentes ont été réparties au hasard dans deux groupes :
 - Le premier groupe, regroupant 127 femmes, a reçu pendant 12 mois : 1 comprimé par jour de triméthoprime-sulfaméthoxazole 480 mg + 1 capsule placebo deux fois par jour,
 - Le second groupe, comprenant 125 femmes ont reçu pendant 12 mois : 1 capsule contenant au moins 10⁹UFC de *L.rhamnosus* GR-1 et *L.reuteri* RC-14 deux fois par jour + 1 capsule placebo le soir
 Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

	groupe 1	groupe 2
Nombre moyen d'infections urinaires dans l'année précédant l'étude	7	6,8
Nombre de récurrences après les 12 mois de prophylaxie	2,9	3,3
Survenue d'au moins 1 infection urinaire	chez 69,3% des femmes	chez 79,1% des femmes
Délai avant la survenue de la 1^{ère} infection urinaire	6 mois	3 mois
Résistance aux antibiotiques	Résistance de 80 à 95% d' <i>E.coli</i> aux antibiotiques : - triméthoprime-sulfaméthoxazole - triméthoprime - Amoxicilline	Pas de résistance

Les confrontations affirment que l'administration de *L.Rhamnosus* et *L.reuteri* est moins efficace sur 1 an que l'administration de Sulfaméthoxazole-Triméthoprime pour la prévention des récurrences d'infection urinaires. Néanmoins, la prophylaxie par ces souches probiotiques n'entraîne pas de résistance aux antibiotiques.

- Enfin, en 2016, Montorsi a pratiqué un essai pilote sur 42 femmes (âge moyen de 35,4 ans) ayant eu au moins 3 épisodes d'infection urinaire au cours de l'année précédente. Elles ont été traitées avec une association de canneberge (120 mg), *L.rhamnosus* SGL06 (1 milliard par gélule) et de la vitamine C (750 mg) 3 fois par jour pendant 20 jours.

Elles ont arrêté la supplémentation pendant 10 jours puis on reprit le cycle, ceci 3 fois de suite. Après 3 mois, 72% des femmes étaient répondeuses à la supplémentation puisqu'elles n'ont pas développé d'infection urinaire. A 6 mois, 61% des femmes étaient répondeuses. Leurs recherches admettent que l'association de ces agents pourrait avoir une efficacité supérieure à celle des suppléments individuels dans la prévention des cystites, en raison de leur effet additif ou synergique^[131].

Montorsi conclue donc à un effet significatif des lactobacilles dans la prophylaxie des infections urinaires, notamment des espèces *L.rhamnosus* et *L.reuteri*. D'ailleurs, les suppositoires vaginaux sont bien tolérés et n'entraînent pas de résistance aux antibiotiques.

Le niveau de preuve reste toutefois trop faible et des travaux supplémentaires nécessitent d'être menés en ce qui concerne l'utilisation de probiotiques dans la prévention des récives d'infection urinaire.

3.2.2.3 Produits disponibles en pharmacie

Tableau 18 : Exemple de probiotiques pour la prise en charge des infections urinaires

Nom	Composition	Posologie
Ergyphilus Intima® (Nutergia)	<i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM21717 <i>Lactobacillus gasseri</i> LMG2661 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GGATCC53103 <i>Bifidobacterium bifidum</i> DSM22892 <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716	- Traitement d'attaque : 2 gélules 2x/jour pendant 1 semaine - Traitement de fond : 2 gélules/jour pendant 1 mois (jusqu'à 3 mois en cas de récive) Conserver le produit à +4°
Cystiprev® (Aragan)	<i>Lactobacillus helveticus</i> Lafti L10 <i>Lactobacillus rhamnosus</i> R0011	1 flacon le matin au petit déjeuner. A conserver au réfrigérateur de préférence.

3.2.2.4 Conseils associés

Les conseils hygiéno-diététiques sont indispensables dans la prise en charge officinale pour tenter de limiter le nombre d'épisodes d'infections urinaires. Il convient donc pour le pharmacien de rappeler quelques règles aux patientes comme :

- Boire au moins 1,5 litres d'eau par jour afin de favoriser la diurèse,
- Eviter de se retenir, avoir des mictions régulières, complètes et pas trop espacées,
- Avoir une hygiène périnéale correcte, sans être excessive : une toilette par jour à l'aide d'un savon doux, à pH neutre dépourvu d'antiseptique ou de parfums,
- Eviter l'utilisation des gants de toilette qui peuvent être source de contamination bactérienne,
- S'essuyer d'avant en arrière après être allé aux toilettes afin d'éviter de ramener les bactéries présentes au niveau de l'anus vers le méat urinaire,
- Eviter les espaces collectifs qui favorisent la prolifération bactérienne (piscine, sauna, jacuzzi...)

Conclusion

En premier lieu, on constate depuis quelques années que, de manière générale, la population prend de plus en plus soin de son corps et de sa santé. Elle fait attention à son alimentation, pratique une ou des activités physiques et s'intéresse à la micronutrition. En effet, celle-ci souhaite utiliser des méthodes plus naturelles et plus douces que les médicaments, qu'ils considèrent parfois comme agressifs pour l'organisme. Malgré leur bonne santé, les patients souhaitent "restaurer" leur flore intestinale, "renforcer" leur immunité et faire le plein de "vitalité".

De plus, les probiotiques ont un grand potentiel thérapeutique, comme en témoigne le nombre croissant de publications scientifiques à leur égard. Quelques souches ont prouvé leur efficacité dans les troubles intestinaux et leur utilisation est par ailleurs recommandée par des groupes d'experts. A titre d'exemple, la levure *Saccharomyces boulardii* et la souche bactérienne *Lactobacillus rhamnosus* GG entraînent une diminution des diarrhées lors d'une antibiothérapie. Ces dernières sont également recommandées, avec *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 et *Lactobacillus casei* DN-114001 pour diminuer la sévérité et le nombre de diarrhées lors d'une gastro-entérite chez l'enfant. D'autres souches probiotiques sont utiles pour traiter certains symptômes du côlon irritable.

Néanmoins, pour le reste, les études cliniques sont à approfondir car elles manquent de preuves scientifiques. En effet, les résultats sont peu fiables du fait d'échantillon peu important, d'un manque d'hétérogénéité et de neutralité des études.

La réglementation des compléments alimentaires n'impose pas d'étude d'efficacité aux industriels. De ce fait, ces derniers vendent leurs produits sans approfondir les recherches et parfois, certains se réfèrent aux études de la littérature pour revendiquer l'action de leur produit probiotique sans forcément avoir de lien. Les résultats exposés au grand public sont pour la plupart erronés. D'une part, les laboratoires mentionnent l'efficacité d'une espèce bactérienne sans préciser la souche. D'autre part, les produits contiennent souvent plusieurs souches sans que l'on sache si leur association a un effet synergique ou non. Enfin, certaines souches probiotiques sont testées et évaluées exclusivement par le laboratoire qui les commercialise, ce qui peut mettre en doute les résultats.

Quoiqu'il en soit les pharmaciens restent en première ligne pour conseiller et orienter les patients en utilisant un certain esprit critique. L'efficacité d'un probiotique étant souchedépendante, il est préférable de conseiller un produit dans lequel la composition est déterminée avec précision. De plus, le manque de données pertinentes des nouveautés qui se multiplient sur le marché doit inciter le pharmacien à orienter son conseil vers des souches classiques recommandées par les groupes d'experts.

Bien entendu, le pharmacien se doit de refuser toute délivrance devant tout symptôme qui nécessiterait une prise en charge médicale.

Au vu des avancées actuelles, nous pouvons imaginer que les probiotiques seront de plus en plus utilisés dans les années à venir, tant pour les pathologies digestives qu'extra-digestives. Reste à voir s'il s'agit d'un phénomène de mode ou d'une thérapeutique d'avenir.

Bibliographie

1. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr* 2014;72(1):15-21.
2. Collégiale des enseignants de bactériologie virologie hygiène. Structure et physiologie de la bactérie : Anatomie - Structure. 2014;11 pages.
3. Les *Escherichia coli* entérohémorragiques (EHEC) | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. anses.fr 4.
- Goulet O. Le microbiote intestinal. *Réalités pédiatriques* 2012;(167):11.
5. Collignon A, Bulter M. Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext; 2004.
6. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal, un organe à part entière. John Libbey Eurotext. 2017.
7. Hazebrouck S. Allergies alimentaires : influence de l'allaitement et du microbiote intestinal. [Wwwem-Premiumcomdatarevues18770320unassignS1877032017304116](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1170696/resultatrecherche/1) [Internet] 2017 [cité 2019 août 17];Available from: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/1170696/resultatrecherche/1>
8. 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. [/data/revues/03998320/00310005/533/](https://masson.fr/article/130208) [Internet] 2008 [cité 2019 août 6];Available from: <https://masson.fr/article/130208>
9. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics* 2006;118(2):511-21.
10. Tanaka S, Kobayashi T, Songjinda P, Tateyama A, Tsubouchi M, Kiyohara C, et al. Influence of antibiotic exposure in the early postnatal period on the development of intestinal microbiota. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;56(1):80-7.
11. Marra F, Lynd L, Coombes M, Richardson K, Legal M, FitzGerald JM, et al. Does Antibiotic Exposure During Infancy Lead to Development of Asthma?: A Systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2006;129(3):610-8.
12. Gras-Le Guen C, Launay E, Caillon J. Conséquences à long terme de l'antibiothérapie néonatale. *Arch Pédiatrie* 2012;86-7.
13. Grall N, Andremont A, Ruppé E. Microbiote intestinal. [Wwwem-Premiumcomdatatraitesbioemb-75692](https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univlille.fr/article/1101744/resultatrecherche/1) [Internet] 2017 [cité 2019 mars 9];Available from: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univlille.fr/article/1101744/resultatrecherche/1>
14. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. *Encycl. Environ.* 2017 [cité 2019 août 6];Available from: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/lesmicrobiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
15. Goulet O. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *J Pédiatrie Puériculture* 2009;22(3):102-6.
16. Moreau M-C. Bactéries lactiques probiotiques et immunité. In: *Bactéries lactiques et probiotiques*. Lavoisier; 2005. page 211-53.
17. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne* 2016;37(6):418-23.
18. Intestinal | BIOCODEX BMI PRO [Internet]. Biocodex Microbiote Inst. [cité 2019 nov 1];Available from: [/pro/intestinal](https://pro/intestinal)

19. Bernalier-Donadille A. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. Wwwem-Premiumcomdatarevues03998320v34i4sS1S0399832010700038 [Internet] 2010
[cité 2019 août 13]; Available from: <https://www-em-premium-com.ressourceselectroniques.univ-lille.fr/article/267535/resultatrecherche/1>
20. B RM, Véronique C, Nathalie D. Aliments fonctionnels (2e ed). Lavoisier; 2008.
21. Fonty G, Chaucheyras-Durand F. Interactions entre l'hôte et sa microflore digestive. In: Les écosystèmes digestifs. Lavoisier; 2007. page 195-233.
22. Magalhaes JG, Tattoli I, Girardin SE. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens. *Semin Immunol* 2007;19(2):106-15.
23. Kolopp-Sarda M-N. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : Histoire d'une symbiose. *Rev Francoph Lab* 2016;2016(484):39-47.
24. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences* 2016;32(11):961-7.
25. Collégiale des universitaires en hépato-gastro-entérologie. Microbiote et immunité intestinale. In: Les fondamentaux de la pathologie digestive. 2014. page 288.
26. Abbas A, Lichtman A. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique. Elsevier Masson; 2013.
27. Moreau M-C. Bactéries lactiques protibiotiques et immunité. In: Bactéries lactiques et probiotiques. Lavoisier; 2005. page 211-53.
28. Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, Blottière H. Microbiote intestinal et système immunitaire. In: Le microbiote intestinal un organe à part entière. John Libbey Eurotext; 2017. page 73-84.
29. Moreau M-C. Influence de la microflore intestinale sur l'immunité de l'hôte : conditions physiologiques. In: Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext; 2004. page 131-49.
30. Flore intestinale et immunité. In: Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestives.
31. équipe Insudiet. La dysbiose métabolique.
32. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Les probiotiques, quel intérêt en prévention ? *Actual Pharm* 2013;(528).
33. Fonty G, Chaucheyras-Durand F. Interactions entre espèces autochtones et microorganismes allochtones : l'exemple des probiotiques. In: Les écosystèmes digestifs. Lavoisier; 2007. page 273-300.
34. Butel M-J. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *J Anti-Infect* 2014;16(2):33-43.
35. Ninane V, Mukandayambaje R, Berben G. Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation règlementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir. *Biotechnol Agron Soc Env* 2009;8.
36. Boclé J-C. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 2005;128.
37. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods* 2019;8(3):92.
38. Parnet P, Michel C, Pocheron A-L, Amarger V, Ledréan G. Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies ? *Innov Agron* 2018;65:1-14.

39. Joly F, Nuzzo A, Kapel N, Thomas M. Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. *Cah Nutr Diététique* 2017;52:S5-12.
40. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr* 2013;109(S2):S35-50.
41. Berta et al. - Coordination éditoriale Editorial co-ordination.pdf [Internet]. [cité 2019 sept 23];Available from: <https://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapportspublics/044000422.pdf>
42. B. H. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. *Popul Fr Ed* 1950;5(4):764.
43. Azais-Braesco V. Les exigences des dossiers scientifiques et réglementaires. *Cah Nutr Diététique* 2007;42:87-92.
44. Flourié B, Nancey S. Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cah Nutr Diététique* 2007;42:38-44.
45. FAO/OMS Cordoba, Argentine. 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;
46. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm* 2013;52(528):18-21.
47. Allaert F-A, Pillon F. Les lactobacilles, une nouvelle arme pour prévenir les infections. *Actual Pharm* 2011;50(511):41-2.
48. ORLA-JENSEN S. La Classification Des Bactéries Lactiques. *Le Lait* 1924;4(36):468-74.
49. Micro-découvertes en ligne - Le yogourt [Internet]. [cité 2019 oct 20];Available from: http://www.musee-afrappier.qc.ca/fr/index.php?pageid=3114c&image=3114c_lactobacillus
50. Garnier F, Denis F. Chapitre 29 : Cocci à Gram positif. In: *Bactériologie médicale*. Masson; 2007. page 251-81.
51. Armand-Frappier M. Micro-Découvertes en ligne [Internet]. [cité 2019 oct 20];Available from: http://www.musee-afrappier.qc.ca/fr/index.php?pageid=3114c&image=3114c_streptococcus
52. Hammache A, Yettou F. Etude de quelques propriétés probiotiques de souches de bactéries lactiques locales. 2018;
53. Flores d'intérêt industriel [Internet]. [cité 2019 oct 13];Available from: https://www.pedagogie.ac-nantes.fr/medias/fichier/flores-industrielles-diapovsiteac_1493307299879-pdf
54. Sanders ME. Probiotics: Definition, Sources, Selection, and Uses. *Clin Infect Dis* 2008;46(Supplement_2):S58-61.
55. Gaier W. les ferments lactiques : classification, propriétés, utilisations agroalimentaires. :2.
56. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic Mechanisms of Action. *Ann Nutr Metab* 2012;61(2):160-74.
57. Ukena SN, Singh A, Dringenberg U, Engelhardt R, Seidler U, Hansen W, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 Inhibits Leaky Gut by Enhancing Mucosal Integrity. *PLOS ONE* 2007;2(12):e1308.

58. Mack DR, Ahrne S, Hyde L, Wei S, Hollingsworth MA. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of *Lactobacillus* strains to intestinal epithelial cells in vitro. *Gut* 2003;52(6):827-33.
59. Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 1999;276(4):G941-50.
60. De Keersmaecker SCJ, Verhoeven TLA, Desair J, Marchal K, Vanderleyden J, Nagy I. Strong antimicrobial activity of *Lactobacillus rhamnosus* GG against *Salmonella typhimurium* is due to accumulation of lactic acid. *FEMS Microbiol Lett* 2006;259(1):89-96.
61. Les infos de l'AFMO (Association Française de Médecine Orthomoléculaire).
Prébiotiques et probiotiques : facteurs clés de l'équilibre intestinal. 2007;(n°9):6.
62. Corr SC, Li Y, Riedel CU, O'Toole PW, Hill C, Gahan CGM. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(18):7617-21.
63. Vanderpool C, Yan F, Polk DB. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(11):1585-96.
64. Heyman M, Heuvelin É. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. *Nutr Clin Métabolisme* 2006;20(2):85-94.
65. Heyman M. Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels. *Cah Nutr Diététique* 2007;42:69-75.
66. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr* 2000;54(3):263-7.
67. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr* 2001;20(2 Suppl):149-56.
68. Liong M-T. Safety of probiotics: translocation and infection. *Nutr Rev* 2008;66(4):192-202.
69. Ezzariga N. Probiotiques: applications thérapeutiques et effets secondaires [Internet]. 2015 [cité 2019 nov 1]; Available from: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/14823> 70. Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microb Pathog* 2012;53(2):100-8.
71. Quand les probiotiques posent des problèmes de prise de poids. [WwwemPremiumcomdatarevues1773035X0042044626](http://www.em-premium-com.com/ressources-electroniques.univlille.fr/article/762123/resultatrecherche/3) [Internet] 2012 [cité 2019 nov 1]; Available from: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univlille.fr/article/762123/resultatrecherche/3>
72. Derbré S. Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? *Actual Pharm* 2010;49(496):14-9.
73. Baelde D. Actualités de la législation européenne en matière d'aliments et d'allégations santé. *Ann Pharm Fr* 2008;66(5-6):296-9.
74. Cynober L. Complément alimentaire, alicament, médicament : Qui est qui ? Ou faust revisité. *Cah Nutr Diététique* 2008;43(1):15-21.
75. Allégations nutritionnelles et de santé [Internet]. [cité 2019 oct 31]; Available from:

<http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Consommation/Etiquetage-des-produits/Allegationsnutritionnelles-et-de-sante>

76. Mascret C. La réglementation des allégations santé sur les compléments alimentaires. *Actual Pharm* 2014;53(540):59-60.
77. Piquepaille C, Ranger-Rogez S. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. Limoges, France: S.C.D. de l'Université de Limoges; 2013.
78. World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics. 2017;
79. FAO Food and Nutrition. Probiotics in food Health and nutritional properties and guidelines for evaluation. 2006;
80. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, Canada. 2002;
81. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Les probiotiques en pratique à l'officine. [Wwwem-Premiumcomdatarevues05153700v52i528S0515370013003716](https://www-em-premium-com.ressourceselectroniques.univ-lille.fr/article/834530/resultatrecherche/3) [Internet] 2013 [cité 2019 oct 10]; Available from: <https://www-em-premium-com.ressourceselectroniques.univ-lille.fr/article/834530/resultatrecherche/3>
82. Marteau P. Place des probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées post-antibiotiques. *Clostridium Difficile* :4.
83. Netgen. Diarrhée médicamenteuse [Internet]. *Rev. Médicale Suisse* [cité 2019 nov 1]; Available from: <https://www.revmed.ch/RMS/2008/RMS-169/Diarrhee-medicamenteuse>
84. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96(4):981-8.
85. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *Am J Gastroenterol* 1995;90(3):439-48.
86. Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):793-801.
87. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271(24):1913-8.
88. Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of highdose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;31(4):1012-7.
89. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. *Open Med Peer-Rev Indep Open-Access J* 2013;7(2):e56-67.
90. Bussièrès M, L'Espérance S, Coulombe M. Utilisation des probiotiques en prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et au *Clostridium difficile* chez l'adulte hospitalisé. 2014;
91. Cai J, Zhao C, Du Y, Zhang Y, Zhao M, Zhao Q. Comparative efficacy and tolerability of probiotics for antibiotic-associated diarrhea: Systematic review with network meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2018;6(2):169-80.

92. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonson DL, Hanner TL, Lupo JV, Young RJ. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135(5):564-8.
93. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, Mykkänen H, Salminen S, Maunula L, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics* 1999;104(5):e64.
94. Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Médecine Mal Infect* 2017;47(7):477-83.
95. Evans M, Salewski RP, Christman MC, Girard S-A, Tompkins TA. Effectiveness of *Lactobacillus helveticus* and *Lactobacillus rhamnosus* for the management of antibiotic-associated diarrhoea in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2016;116(1):94-103.
96. Clere N. Prise en charge de la diarrhée et de la constipation à l'officine. *Actual Pharm* 2016;55(559):48-51.
97. Carré D, Simon F, Hance P, Coton T, Delpy R, Guisset M. Diarrhée du voyageur. *EMC - Hépatogastroentérologie* 2005;2(3):249-63.
98. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007;5(2):97-105.
99. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):430S-436S.
100. Faure S, Buxeraud J, Beaujard M. Conseils aux voyageurs. *Actual Pharm* 2019;58(587):11-4.
101. Clere N. Alerte à la gastro-entérite! *Actual Pharm* 2010;49(493):31-2.
102. Niel CWV, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* Therapy for Acute Infectious Diarrhea in Children: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2002;109(4):678-84.
103. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD003048.
104. Buydens P, Debeuckelaere S. Efficacy of SF 68 in the treatment of acute diarrhea. A placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(9):887-91.
105. 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* 2014;58(4):531-9.
106. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinale, pré- et probiotiques. *WwwemPremiumcomdatatraitestmtm-60127* [Internet] 2019 [cité 2019 sept 22]; Available from: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univlille.fr/article/1316703/resultatrecherche/6>
107. Farthing M, Salam MA, Lindberg G, Dite P, Khalif I, Salazar-Lindo E, et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(1):12-20.
108. Holowacz S, Blondeau C, Guinobert I. Antidiarrheal and Antinociceptive effects of a probiotic mixture in rats. *J Probiotics Health* 2016;
109. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21(10):3072-84.
110. Cayzeele-Decherf A, Pélerin F, Leuillet S, Douillard B, Housez B, Cazaubiel M, et al. *Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-3856 in irritable bowel syndrome: An individual subject meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2017;23(2):336-44.

111. Connell M, Shin A, James-Stevenson T, Xu H, Imperiale TF, Herron J. Systematic review and meta-analysis: Efficacy of patented probiotic, VSL#3, in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2018;30(12):e13427.
112. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;100(4):1075-84.
113. Huang R, Hu J. Positive Effect of Probiotics on Constipation in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:153.
114. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32(2):147-52.
115. Chalabi S. Probiotiques et troubles fonctionnels intestinaux : conseils à l'officine. 2017;
116. Belon J-P, Guerriaud M. Conseils à l'officine, le pharmacien prescripteur. Elsevier Masson; 2016.
117. Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. /data/revues/03682315/00310005/485/ [Internet] 2008 [cité 2019 nov 11];Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/114512>
118. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Tailleux J, Yvain A-L. Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme. *Actual Pharm* 2013;52(528):22-6.
119. Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. *Wwwem-Premiumcomdatarevues11565233v20i2S1156523310000089* [Internet] 2010 [cité 2019 nov 11];Available from: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/article/254127/resultatrecherche/1>
120. Les candidoses vulvovaginales : facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques - ScienceDirect [Internet]. [cité 2019 nov 11];Available from: <https://wwwsciencedirect-com.ressources-electroniques.univlille.fr/science/article/pii/S115652331000003X>
121. Santos CMA, Pires MCV, Leão TL, Hernández ZP, Rodriguez ML, Martins AKS, et al. Selection of *Lactobacillus* strains as potential probiotics for vaginitis treatment. *Microbiol Read Engl* 2016;162(7):1195-207.
122. Martinez RCR, Franceschini SA, Patta MC, Quintana SM, Candido RC, Ferreira JC, et al. Improved treatment of vulvovaginal candidiasis with fluconazole plus probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14. *Lett Appl Microbiol* 2009;48(3):269-74.
123. Palacios S, Espadaler J, Fernández-Moya JM, Prieto C, Salas N. Is it possible to prevent recurrent vulvovaginitis? The role of *Lactobacillus plantarum* I1001 (CECT7504). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016;35(10):1701-8.
124. Pirotta M. Pas d'effet de *Lactobacillus* du yaourt dans le traitement des candidoses vulvo-vaginales. *Rev Fr Lab* 2004;2004(366):19.
125. Kern AM, Bohbot JM, Cardot JM. Traitement préventif de la candidose vulvovaginale récidivante par probiotique vaginal : résultats de l'étude observationnelle Candiflore. *MISE AU POINT* :4.
126. Barrons R, Tassone D. Use of *Lactobacillus* probiotics for bacterial genitourinary infections in women: a review. *Clin Ther* 2008;30(3):453-68.
127. Couic-Marinier F, Pillon F. Prise en charge d'une mycose vaginale. *Actual Pharm* 2017;56(568):14-6.

128. Ng QX, Peters C, Venkatanarayanan N, Goh YY, Ho CYX, Yeo W-S. Use of *Lactobacillus* spp. to prevent recurrent urinary tract infections in females. *Med Hypotheses* 2018;114:49-54.
129. Stapleton AE, Au-Yeung M, Hooton TM, Fredricks DN, Roberts PL, Czaja CA, et al. Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of a *Lactobacillus crispatus* Probiotic Given Intravaginally for Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection. *Clin Infect Dis* 2011;52(10):1212-7.
130. Beerepoot MAJ, Riet G ter, Nys S, Wal WM van der, Borgie CAJM de, Reijke TM de, et al. *Lactobacilli* vs Antibiotics to Prevent Urinary Tract Infections: A Randomized, Double-blind, Noninferiority Trial in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med* 2012;172(9):704-12.
131. Montorsi F, Gandaglia G, Salonia A, Briganti A, Mirone V. Effectiveness of a Combination of Cranberries, *Lactobacillus rhamnosus*, and Vitamin C for the Management of Recurrent Urinary Tract Infections in Women: Results of a Pilot Study. *Eur Urol* 2016;70(6):912-5.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DEBEYER Camille INE : 0905006228X

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 17 / 01 / 2020 à 18 h 15 ... Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : HERMANN

Prénom : Emmanuel

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 05/12/2019

Signature:

Avis du président du jury

Nom : FOLIGNE

Prénom : Benoit

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 7/12/2019

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 17/12/19
Le Doyen

B. DÉCAUDIN

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.

NA/ 2018

Nom : DEBEYER

Prénom : Camille

Titre de la thèse : Les probiotiques dans la prise en charge d'affections gastro-intestinales et vaginales.

Mots-clés : Microbiote, probiotiques, immunité, diarrhée, lactobacilles

Résumé :

Dès la naissance, le tube digestif est colonisé par une multitude de microorganismes que l'on nomme microbiote intestinal. Ce dernier forme avec son hôte une véritable symbiose. Il contribue au bon fonctionnement de l'organisme par les multiples fonctions qu'il exerce. Cependant, cet écosystème intestinal reste fragile, et peut être responsable de pathologie en cas de dysbiose. Une des façons de rétablir l'équilibre est la prise de probiotiques.

Les probiotiques sont des microorganismes qui, ingérés en quantité suffisante, apportent un bénéfice pour la santé. Dénuées de pathogénicité, ils suscitent un intérêt grandissant de la part des patients, toujours plus attirés par les traitements naturels, mais également de la part des industriels qui commercialisent de larges gammes de produits. Les données scientifiques ont confirmé l'avantage de certaines souches probiotiques dans les affections gastro-intestinales et vaginales, alors que d'autres méritent d'être investiguées par des études complémentaires. Le pharmacien d'officine reste l'interlocuteur de choix pour conseiller et dispenser des produits probiotiques.

Abstract :

From birth, the digestive tract is colonized by a multitude of microorganisms known as intestinal microbiota. These form a genuine symbiosis with their host. They contribute to the smooth functioning of the organism through their many functions. However, this intestinal ecosystem remains fragile, and can be responsible for pathologies in the event of dysbiosis. One of the ways of restoring a balance is by taking probiotics.

Probiotics are microorganisms which, when administered in sufficient quantity, benefit our health. Pathogenic-free, they are arousing a growing interest among patients who are increasingly drawn to natural treatments, as well as among industrialists who market large product ranges. Scientific data has confirmed the benefit of certain probiotic strains in the treatment of gastro-intestinal and vaginal illnesses, whereas other probiotic strains deserve to be investigated in complementary studies. The pharmacist remains the ideal person to advise about and dispense probiotics

Membres du jury :

Président : M. FOLIGNE Benoît, Chargé de Recherche, Institut Pasteur de Lille, Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur(s) : M. HERMANN Emmanuel, Maître de Conférence des Universités en Immunologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Mme STANDAERT Annie, Docteur en pharmacie, Maître de conférences en Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : M. SCHOUTTETEN Quentin, Docteur en Pharmacie, Pharmacie de La Déesse