

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

**Soutenu publiquement le 15 avril 2021
Par Mme Nesrine BENDIMERAD**

L'intérêt des probiotiques dans l'éradication de *Helicobacter pylori*

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry HENNEBELLE, Professeur des Universités en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

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

Assesseur(s) : Monsieur Benoit FOLIGNE, Professeur des Universités en Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Céline DELEHAYE, Docteur en Pharmacie, Pharmacie par Nature.

 Université de Lille		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal			Page 1/10

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Bertrand Décaudin Doyen 

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-président formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	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 aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la faculté :	Claire PINÇON
Assesseur aux études :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Augustin CLERGIER

 Université de Lille	 FACULTE DE PHARMACIE LILLE	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020	
Document transversal		Page 2/10	

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 Université de Lille		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal			Page 3/10

M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

 Université de Lille		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal			Page 4/10

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHARAERT	Éric	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNON	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86

 Université de Lille	 FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021		Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal			Page 5/10

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

 Université de Lille		LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE		Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal			Page 6/10

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 7/10

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 8/10

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

 Université de Lille	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 9/10

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	VAISSIÉ	Alix	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

 Université de Lille 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 10/10

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création



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 Monsieur Emmanuel HERMANN, directeur de thèse

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Je vous remercie très sincèrement pour votre réactivité, vos encouragements et vos précieux conseils.

A Monsieur Thierry HENNEBELLE, président du jury,

Pour m'avoir honoré d'accepter de présider ce jury.

Recevez l'assurance de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Benoit FOLIGNE,

Pour m'avoir honoré d'accepter de participer à mon jury de thèse.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame Céline DELEHAYE, pharmacienne adjointe

D'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie pour ton écoute, tes encouragements mais aussi pour toutes ces après midi « commentaires d'ordonnances » ou « stup » où j'ai pu beaucoup apprendre grâce à toi.

A Madame MENET,

Pour m'avoir accueilli au sein de votre équipe avec autant de sympathie et m'avoir formé durant mon stage de sixième année, je ne pouvais espérer meilleure maître de stage que vous.

Anne, Audrey, Cécile, Céline, Fátima, Lysiane, Manuella,

Pour votre sympathie, votre soutien et pour tous les bons moments passés ensemble. Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.

A mes parents,

Mes plus grands remerciements vous sont dédiés.

Merci pour votre éducation, votre soutien inconditionnel et votre amour.

Je suis admirative devant la force et la détermination dont vous avez toujours fait preuve, vous êtes un modèle pour moi.

A mon amoureux,

Pour tout l'amour et le soutien que tu m'apportes chaque jour. J'ai énormément de chance de t'avoir. Je t'aime.

A ma princesse Sarah,

Pour ton amour, tes encouragements et nos fous rires. Je suis tellement fière de toi ! Je t'aime petite sœur.

A mes beaux-parents, mes belles sœurs et mes beaux-frères,

Pour votre accueil si chaleureux, pour votre soutien, votre amour et votre bonne humeur.

A mes grands-parents,

Merci pour votre amour inconditionnel et pour tous les merveilleux moments passés avec vous. Ils resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Vous me manquez terriblement...

A mes tantes, oncles, cousines, cousins et amis,

Pour tous les bons moments passés ensemble, pour votre soutien et votre amour.

Table des abbreviations:

MALT: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

PRR: Pattern Recognition Receptors

TLR: Toll Like Receptor

NODs: Nucleotide Binding Oligomerization Domain

Th17: Lymphocytes T effecteurs

Treg : Lymphocytes T régulateurs

AGCC : Acide Gras à Courte Chaîne

MALDI-TOF: matrix assisted laser desorption ionisation/time of flight

GOS: Galacto-OligoSaccharides

TOS: Transgalacto-OligoSaccharides

FOS: Fructo-OligoSaccharides

QPS: Qualified presumption of safety

GRAS: Generally Regarded As safe

ESPGHAN : Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique

ECCO : European Crohn's and Colitis Organisation

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

ROS : espèces réactives à l'oxygène

BabA : Blood Group Antigen Binding Adhesin

DupA : Duodenal ulcer promoting gene

OipA : Outer Inflammatory Protein A

Table des matières

I. Introduction	21
II. Microbiote	22
1. Évolution du microbiote	22
A. Installation du microbiote intestinal	22
B. Composition	24
a. Le microbiote oral	26
b. Le microbiote gastrique.....	28
c. Le microbiote intestinal.....	29
d. Le microbiote cutané.....	30
e. Le microbiote vaginal.....	32
2. Fonctions du microbiote	33
A. Effet barrière et fonctions immunitaires	33
B. Fonctions métaboliques	38
C. Fonctions synthétiques (production de vitamines)	41
D. Métabolisme des xénobiotiques et médicaments	41
4. Techniques d'étude du microbiote	42
A. La mise en culture	42
B. Spectrométrie de masse MALDI TOF	43
C. Métagénomique	43
5. La dysbiose	46
III. Probiotiques	48
1. Histoire	48
2. Définitions	50
A. Probiotiques	50
B. Prébiotiques	51
C. Symbiotiques	52
3. Nature des micro-organismes probiotiques	53
A. Bactéries lactiques (LAB)	53
a. Bifidobactéries.....	54
b. <i>Streptococcus</i>	55
c. Lactobacilles.....	55
B. Levures : <i>Saccharomyces boulardii</i>	55
C. Autres souches :	55
4. Mode d'action des probiotiques	56
A. Régulation des fonctions des cellules épithéliales :	56
a. Renforcement de la barrière épithéliale.....	56
b. Inhibition compétitive de l'adhésion des agents pathogènes.....	56
B. Modulation du système immunitaire	57
a. Modulation de la production de cytokines et d'anticorps :	57
b. Modulation des NOD/ TLR.....	58
C. Activité enzymatique	58
D. Production d'acides gras volatils	58
E. Interaction avec l'axe cerveau-intestin	60
5. Fabrication des probiotiques	62
A. Critères de sélection des souches probiotiques	62
a. Critères de sécurité :	62

b.	Critères de fonctionnalité.....	62
c.	Critère technologique	62
B.	Difficultés techniques.....	62
a.	Oxygène :.....	62
b.	Stabilité aux acides et à la bile.....	63
c.	Stress thermique et froid :.....	63
d.	Stress osmotique :.....	63
C.	Procédé de fabrication :.....	63
a.	Fermentation.....	63
b.	Séchage.....	63
c.	Microencapsulation	64
D.	Étiquetage	64
6.	Effet indésirables et précautions d'utilisations :.....	66
7.	Règlementation probiotique	68
8.	Les domaines où les probiotiques ont montré une efficacité	70
IV.	Infection à <i>Helicobacter Pylori</i>.....	72
1.	Histoire	72
2.	Epidémiologie.....	73
A.	Prévalence.....	73
B.	Facteurs de risques d'acquisition de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	74
C.	Transmission	75
3.	Aspects pathogéniques	76
A.	La colonisation	76
B.	Facteurs de virulence de <i>Helicobacter pylori</i>	76
a.	Ilot de pathogénicité Cag A	76
b.	Facteurs de virulence non Cag A.....	78
C.	Réponse immunitaire de l'hôte	80
D.	Dérégulation des fonctions de l'hôte	80
4.	Aspects bactériologiques et génétiques d'<i>Helicobacter pylori</i>.....	82
A.	Taxonomie et caractéristiques bactériologiques	82
B.	Génétique	82
5.	Symptomatologie	84
A.	Symptomatologie gastroduodénale.....	84
a.	Dyspepsie.....	84
b.	RGO.....	85
c.	Gastrite chronique.....	85
d.	Maladies ulcéreuses.....	86
e.	Cancer gastrique	88
B.	Symptomatologie extra digestive.....	89
a.	Purpura thrombopénique idiopathique	89
b.	Anémie ferriprive idiopathique	90
c.	Carence en vitamine B12.....	90
6.	Diagnostic	91
A.	Indications de recherche d'une infection à <i>Helicobacter pylori</i> :.....	91
B.	Méthodes diagnostiques :	91
a.	Tests sur biopsies gastriques endoscopiques (test invasif).....	91
b.	Tests non invasifs	93
C.	Démarche diagnostique d'une infection à <i>H. pylori</i> :.....	94

7. Traitement médicamenteux	96
A. Thérapie guidée.....	96
B. Thérapie probabiliste.....	96
C. Posologie des médicaments :	97
D. Femme enceinte ou allaitante :	97
E. EI :	98
F. Précautions à prendre durant le traitement :.....	99
8. Développement des résistances aux ATB	99
9. Revue de littérature sur l'intérêt des probiotiques dans l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>.....	101
A. Contexte	101
B. Objectif.....	102
C. Méthodologie	102
D. Résultats.....	104
1. Les essais cliniques.....	104
2. Résultats des essais cliniques	106
3. Méta-analyse :.....	107
4. Discussion.....	111
5. Conclusion.....	115

Table des figures :

Figure 1: Impact des facteurs externes sur le microbiote intestinal du nourrisson(6)	23
Figure 2 : Etapes de la colonisation microbienne de l'intestin du nourrisson et de l'enfant.(8)	24
Figure 3 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique montrant l'abondance relative des phylas majoritaires du microbiote intestinal humain. (10).....	25
Figure 4 : Bactéries symbiotiques du corps humain.(11)	25
Figure 5 : Répartition des espèces bactériennes en fonction des conditions écologiques. (3).	26
Figure 6 : Proportion des genres bactériens retrouvés dans les biofilms supra-gingivaux (A) et infra-gingivaux (B)	28
Figure 7 : Représentation schématique du tractus intestinal montrant l'abondance des bactéries (cfu/ml) et leurs principales fonctions au niveau des différents segments. (16)	30
Figure 8 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau.(17).....	31
Figure 9 : facteurs de risque modifiables et non modifiables associés à l'homéostasie vaginale et à la dysbiose. (19)	33
Figure 10 : Anatomie du système immunitaire intestinal.(22)	36
Figure 11: Immunomodulation par le microbiote intestinal.(9).....	38
Figure 12 : Dégradation et fermentation des polysaccharides dans le côlon humain.(29).....	39
Figure 13 : Métabolisme microbien des protéines dans le côlon humain.(29)	40
Figure 14 : Structure du cholestérol et du coprostanol. (29).....	41
Figure 15 : Histoire de la culturomique en microbiologie clinique. (33)	42
Figure 16 : Fonctionnement du MALDI-TOF /MS.(34)	43
Figure 17 : Principales étapes du séquençage. (37)	44
Figure 18 : Le microbiote intestinal et le développement de la maladie.(40).....	46
Figure 19 : impact de la dysbiose sur le système immunitaire de l'hôte.(40)	47
Figure 20 : Nombre de publications et d'essais contrôlés randomisés sur les probiotiques à partir de PubMed. (42).....	49
Figure 21 : Voies homofermentaire, hétérofermentaire et bifide. (49).....	54
Figure 22 : Mécanismes d'action des probiotiques. (55).....	57
Figure 23 : modulation du système immunitaire.(59).....	58
Figure 24 : Activité des AGCC dans la prévention et le traitement de l'obésité. (59)	59
Figure 25 : Effets des probiotiques sur le système immunitaire. (62)	60
Figure 26 : Interaction avec l'axe cerveau-intestin. (59)	61
Figure 27 : Eléments présents sur le conditionnement des probiotiques.(44)	65
Figure 28 : Barry Marshall et Robin Warren. (73)	72
Figure 29 : Présentation graphique de la prévalence de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> dans le monde. (74).....	74
Figure 30 : Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale. (81).....	77
Figure 31 : les actions multiples de VacA qui contribuent à la colonisation de l'estomac par <i>Helicobacter Pylori</i> .(83).....	78
Figure 32 : interactions entre <i>H. pylori</i> pathogène et les cellules épithéliales gastriques.(84) 79	
Figure 33 : <i>Helicobacter pylori</i> en 3-D.(72).....	82
Figure 34 : Représentation circulaire du chromosome <i>H. pylori</i> 26695. (87)	83
Figure 35 : évaluation de la gastrite à <i>H. pylori</i> selon la classification de Sidney.(91).....	86
Figure 36 : Pathologies gastriques induites par l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> . Modifié d'après (86)(92)	87
Figure 37 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer. (91)	88

Figure 38 : Examen microscopique d'un frottis de biopsie gastrique après coloration de Gram montrant la présence d' <i>Helicobacter pylori</i> . (93).....	92
Figure 39 : conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à <i>H.pylori</i> . (97).....	95
Figure 40 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique lors d'une infection par <i>Helicobacter pylori</i> chez l'adulte. (98).....	98
Figure 41 : Mutations et mécanismes impliqués dans la résistance aux antibiotiques de <i>Helicobacter pylori</i> . (99)	100

Table des tableaux :

Tableau 1 : Les espèces microbiennes principalement utilisées comme probiotiques. (44) ...	53
Tableau 2 : Classification de <i>Helicobacter pylori</i> . (72).....	82
Tableau 3: Description des essais (1a).....	104
Tableau 4: Description des essais (2a).....	105
Tableau 5 : Résultat des essais.....	106
Tableau 6 : Description et résultat des méta-analyses.	110

I. Introduction

Helicobacter pylori est une bactérie qui infecte plus de la moitié de la population mondiale. Elle est fortement associée à la gastrite et aux ulcères gastro-duodénaux et joue un rôle clé dans la prédisposition à l'adénocarcinome gastrique et au lymphome MALT. Par conséquent, ce pathogène est devenu un problème de santé publique mondial, en particulier dans les pays en développement.

Le traitement d'éradication utilisé, est une association entre antibiotiques et inhibiteurs de la pompe à protons. Seulement, à cause de la résistance croissante aux antibiotiques, une baisse alarmante du taux d'éradication est observée, il est donc nécessaire de trouver de nouvelles méthodes de traitement pour améliorer les recommandations de thérapie antibiotique existantes. Dans ce contexte, l'administration de probiotiques comme adjuvant représente une bonne option pour surmonter ce problème.

Le microbiote anciennement appelé flore, désigne la communauté hétérogène de micro-organismes (bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes) qui est présente au niveau oral, intestinal, vaginal et cutané également.

Notre tube digestif abrite 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, dont cent mille milliards de bactéries qui peuplent notre intestin. Le microbiote chez un individu normalement constitué pèse en moyenne 2 kg et contient 100 fois plus de gènes que le génome humain. Nous sommes des êtres mosaïques constitués de cellules microbiennes et de cellules humaines.

Pendant longtemps, ces micro-organismes étaient associés à l'idée de pathologie plutôt qu'à celle de bonne santé, mais grâce à l'arrivée de la biologie moléculaire vers les années 2000, le microbiote a pu être mieux exploré et de nombreuses études réalisées ont montré ses rôles majeurs. La science liée aux probiotiques est assez récente, mais en constante évolution.

Le but de ce travail est de faire le point sur l'efficacité des probiotiques en supplément d'un traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*.

Cette thèse va s'articuler en trois parties, la première partie va s'axer sur le microbiote et les probiotiques, la deuxième sur l'infection à *Helicobacter pylori* et la troisième partie recense des essais et méta-analyses évaluant l'intérêt de la supplémentation en probiotique lors de l'infection à *Helicobacter pylori*.

II. Microbiote

1. Évolution du microbiote

Le microbiote anciennement appelé flore, désigne la communauté de micro-organismes qui comprend non seulement 10^{14} bactéries (représente plus de 90% du microbiote), mais aussi des champignons, des archées, des virus et des protozoaires vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome. Sa composition varie selon la localisation (gencives, estomac, côlon, vagin...), en fonction des conditions écologiques très différentes (source de nutriments, conditions d'humidité, présence ou absence d'oxygène, pH, mucus) qui influencent la nature des micro-organismes, capables de proliférer dans telle ou telle zone.

A. Installation du microbiote intestinal

A la naissance, notre corps est considéré comme « exempt » de micro-organismes malgré certaines études qui affirment que le fœtus et le placenta ne le sont pas. On attend donc la confirmation d'études complémentaires, afin de savoir s'il y a un transfert de bactéries de la mère au fœtus pendant la grossesse. La colonisation débute au contact de l'environnement, les premières bactéries qui s'implantent sont des staphylocoques, des entérocoques et des entérobactéries. Ce sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives consommatrices d'oxygène, mais capables de vivre en son absence, elles prolifèrent abondamment en faisant du tube digestif un environnement « réducteur » où l'oxygène disparaît sitôt introduit ; ce qui favorise par la suite l'implantation de bactéries anaérobies strictes (genre *Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *Clostridium*), qui ne peuvent se développer qu'en l'absence d'oxygène. Enfin, les enfants sont continuellement exposés à des nouvelles bactéries rencontrées dans leur environnement, ce qui conduit à une forte variabilité interindividuelle dans la composition bactérienne(1). Plusieurs facteurs jouent un rôle dans la formation du microbiote (2):

- **Age gestationnel** : les enfants prématurés ont un retard de colonisation des bactéries de type anaérobie provenant de la mère (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*), alors que la flore aérobie (entérobactéries, entérocoques, staphylocoques) s'implante rapidement. Ce retard s'explique par le fait que ces enfants sont souvent nés par césarienne, très rapidement séparés de leurs mères, placés dans un environnement de soins intensifs fortement aseptisé.(1)

- **Mode d'accouchement (par voie vaginale ou par césarienne)** : le microbiote intestinal d'un enfant né par césarienne a une composition proche des populations bactériennes de l'environnement (mains du personnel médical, peau), tandis que l'enfant né par voie basse

a un microbiote intestinal plus proche de celui du vagin de la mère. Les bactéries primo-colonisatrices, jouent un rôle très important, car elles peuvent par la suite perturber l'implantation d'autres bactéries.(3)

- **Alimentation** : les bactéries du lait maternel ainsi que sa composition en nutriments et produits immunologiques, participent à la diversification du microbiote intestinal de l'enfant. Pendant les premiers mois de vie, il y a une abondance de bifidobactéries due au régime lacté ensuite dès l'introduction d'aliments solides on aura un enrichissement et une diversification progressifs du microbiote.(4)

- **Prise d'antibiotiques** : la prise d'antibiotiques est responsable de la dégradation du microbiote, car ils agissent sur les bactéries responsables de l'infection mais aussi sur celles qui y sont sensibles et en parallèle cela favorise la prolifération de bactéries pathogènes.

- **Facteurs génétiques** : la composition du microbiote diffère moins entre deux jumeaux que celle entre deux apparentés non jumeaux, elle-même moins différente que celle entre sujets non apparentés.(5)

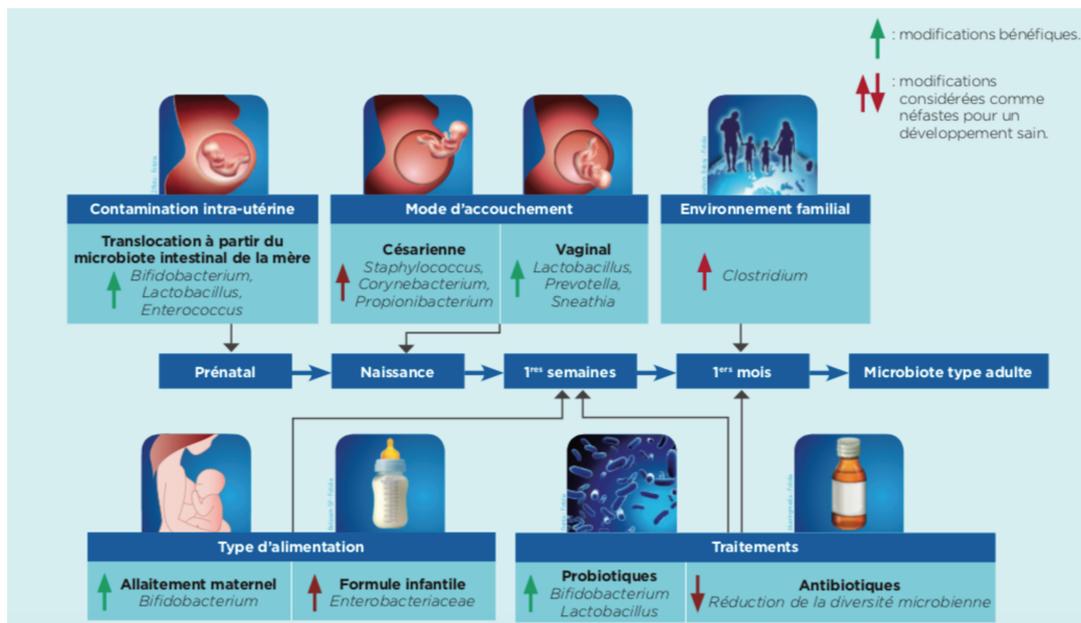


Figure 1: Impact des facteurs externes sur le microbiote intestinal du nourrisson(6)

A partir de l'âge de 3 ans, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps. Par ailleurs le microbiote a une capacité de résistance aux perturbations

écologiques comme une gastroentérite ou une antibiothérapie et de retour vers l'équilibre initial en cas de perturbation (résilience).(7)

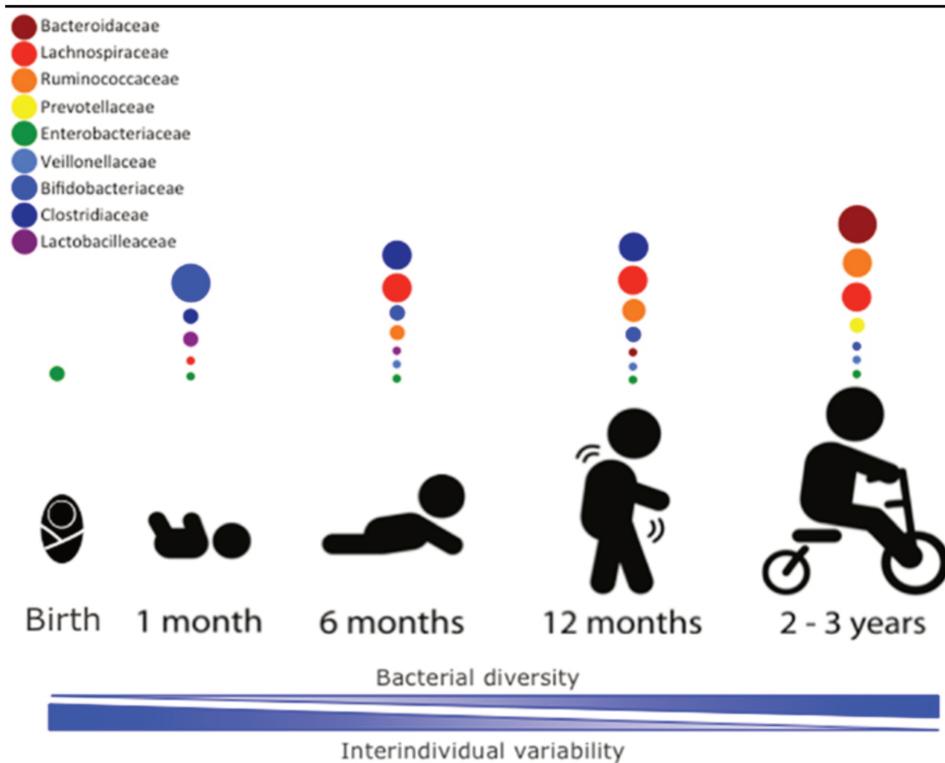


Figure 2 : Etapes de la colonisation microbienne de l'intestin du nourrisson et de l'enfant.(8)

Des changements de microbiote surviennent à nouveau chez le sujet âgé, le rapport Bactéroïdètes/ Firmicutes diminue, les proportions de bifidobactéries, de *Faecalibacterium prausnitzii* et de plusieurs Firmicutes diminuent, tandis que les proportions d' *E. coli*, de Protéobactéries et de *Staphylococcus* augmentent(9), probablement du fait de l'impact de la prise médicamenteuse et des modifications alimentaires qui surviennent plus fréquemment quand le sujet est institutionnalisé (5)

B. Composition

« The Human Microbiome Project » (HMP) aux États-Unis et « The Meta-genomics of the Human Intestinal Tract » (MetaHIT) sont des projets qui ont été mis en place pour étudier la structure, la fonction et la diversité des microbiomes humains. Les résultats ont montré que le microbiote dominant est composé de microorganismes anaérobies stricts appartenant principalement à quatre embranchements bactériens (Phylum) : Firmicute (60-80%), Bactéroïdètes (15-30%), Actinobacteria (2-25%) et Proteobacteria (1-2%). Alors que le microbiote sous-dominant est composé d'espèces aéro-anaérobies facultatives. Seulement, un simple déséquilibre dans la composition peut provoquer des pathologies.

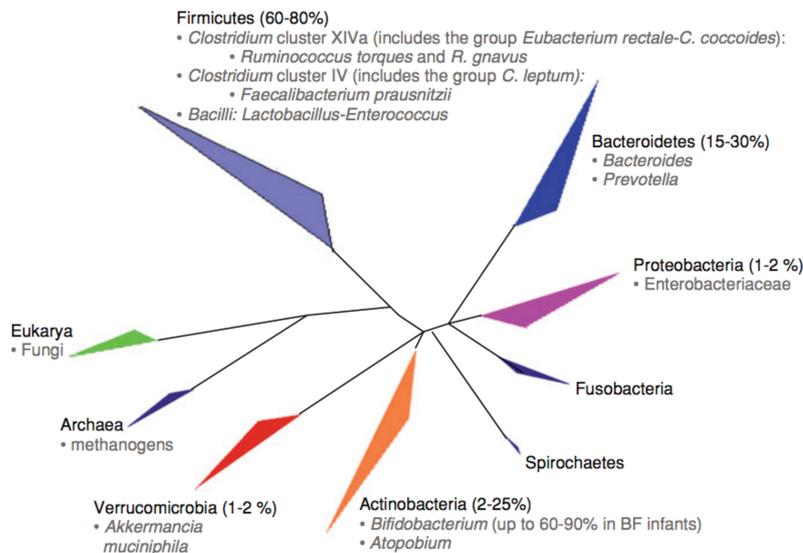


Figure 3 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique montrant l'abondance relative des phylas majoritaires du microbiote intestinal humain. (10)

Dans chacun de ces embranchements, on différencie des espèces bactériennes. Chaque individu, possède un microbiote unique, car une grande fraction des espèces est spécifique à chacun d'entre nous (2). Au contraire, si on compare les individus en fonction des Phyla, on observe une similarité de composition.

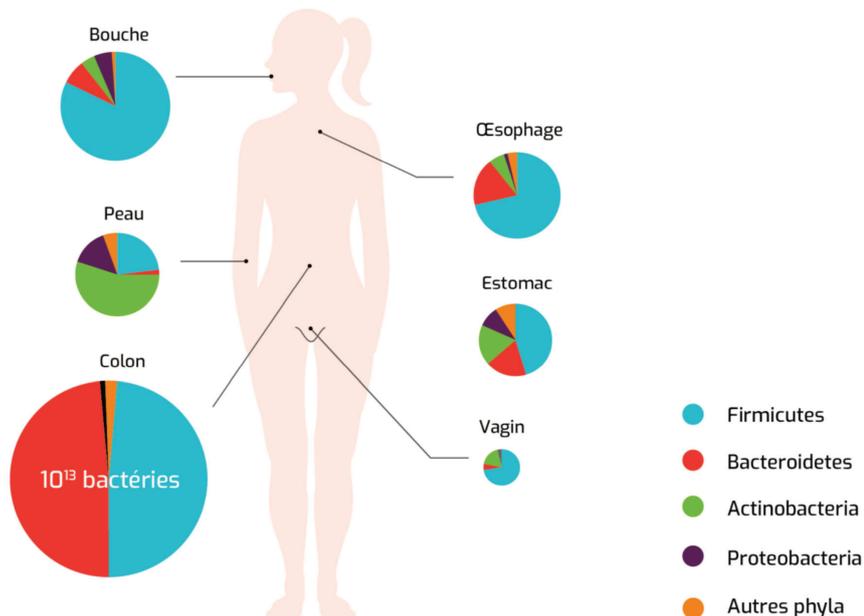


Figure 4 : Bactéries symbiotiques du corps humain.(11)

L'abondance des Phyla varie selon la localisation en fonction de la sensibilité de l'écosystème bactérien aux conditions de l'environnement. Si on s'intéresse au tube digestif, on s'aperçoit que chaque organe a ses propres caractéristiques physicochimiques (pH, motilité,

pression partielle en oxygène) et par conséquent son propre écosystème bactérien. Effectivement, plus on se dirige vers l'intestin, plus l'acidité et l'oxygène se raréfient, favorisant l'implantation de micro-organismes. Ainsi, la concentration microbienne au niveau de l'estomac est de 10^3 bactéries/ml, car seules quelques bactéries acidophiles (par exemple *Helicobacter pylori*) sont capables de coloniser ce milieu, puis la concentration atteint 10^4 bactéries/ml au niveau du duodénum, 10^8 bactéries/ml au niveau de l'intestin grêle et 10^{11} bactéries/ml au niveau du côlon, on parle ici de variabilité transversale. La motilité du transit joue également un rôle important dans l'implantation des micro-organismes. En effet, moins il y a de mobilités, plus les nutriments restent disponibles longtemps favorisant ainsi le développement de micro-organismes. Au niveau du côlon les résidus de nourriture restent jusqu'à 30 heures, ceci explique également la forte concentration microbienne à ce niveau. La présence de mucus est un autre facteur à prendre en compte. Si on s'oriente de la lumière du colon (à partir de la couche de mucus) vers l'épithélium, on observe une diminution de la concentration microbienne due à la diminution d'adhérence, c'est ce qu'on appelle la variabilité horizontale.

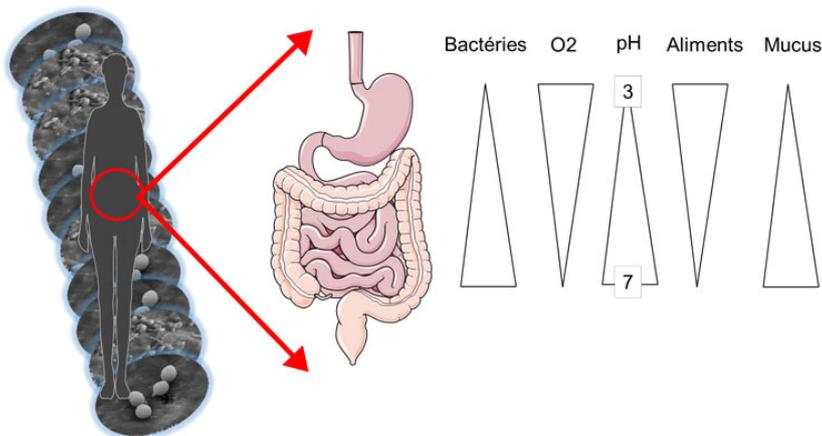


Figure 5 : Répartition des espèces bactériennes en fonction des conditions écologiques. (3)

a. Le microbiote oral

Le microbiote oral est composé de protozoaires, virus, champignons, archées et de 700 espèces de bactéries, constituant ainsi la deuxième communauté bactérienne la plus diversifiée du corps humain.

La voie de naissance, l'environnement et l'alimentation influent sur l'installation du microbiote oral. Ainsi, on retrouve majoritairement des bactéries aérobies avant l'éruption des dents. Ensuite, dès l'apparition des premières dents, le microbiote oral se diversifie grâce à la

création de nouvelles surfaces à coloniser (sillons gingivo-dentaires, sillons occlusaux, surfaces dures dentaires). La composition du microbiote oral se stabilise vers l'âge de 2 ans.

Du fait des différentes caractéristiques physico-chimiques des structures de la cavité orale, on retrouve des compositions distinctes du microbiote. Par exemple, la salive contient des nutriments et également des molécules anti-microbiennes issues du fluide gingival, ce qui favorise l'installation de certains genres : *Streptococcus*, *Prevotella*, *Haemophilus*, *Neisseria* et *Veillonella*. Au niveau du biofilm supra-gingival, on retrouve majoritairement des bactéries à gram positif aérobies (*Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, *Rothia* et *Leptotrichia*), tandis qu'au niveau infra-gingival dominant des bactéries à gram négatif (*Fusobacterium* et *Prevotella*) en particulier chez les personnes souffrant de parodontite. Il est à noter que chez les sujets en bonne santé, on retrouve de façon équivalente dans les deux biofilms (supra et infra-gingivaux) certaines bactéries (*Actinomyces*, *Porphyromonas* et *Veillonella*).

Certains changements tels que : l'âge, hormones, modifications du débit ou de la composition salivaire, mauvaise hygiène bucco-dentaire et certains modes de vie (tabac, alcool, alimentation) peuvent être à l'origine d'un déséquilibre du microbiote oral responsable de maladies bucco-dentaires et pouvant influencer l'apparition de certaines pathologies systémiques.(12)

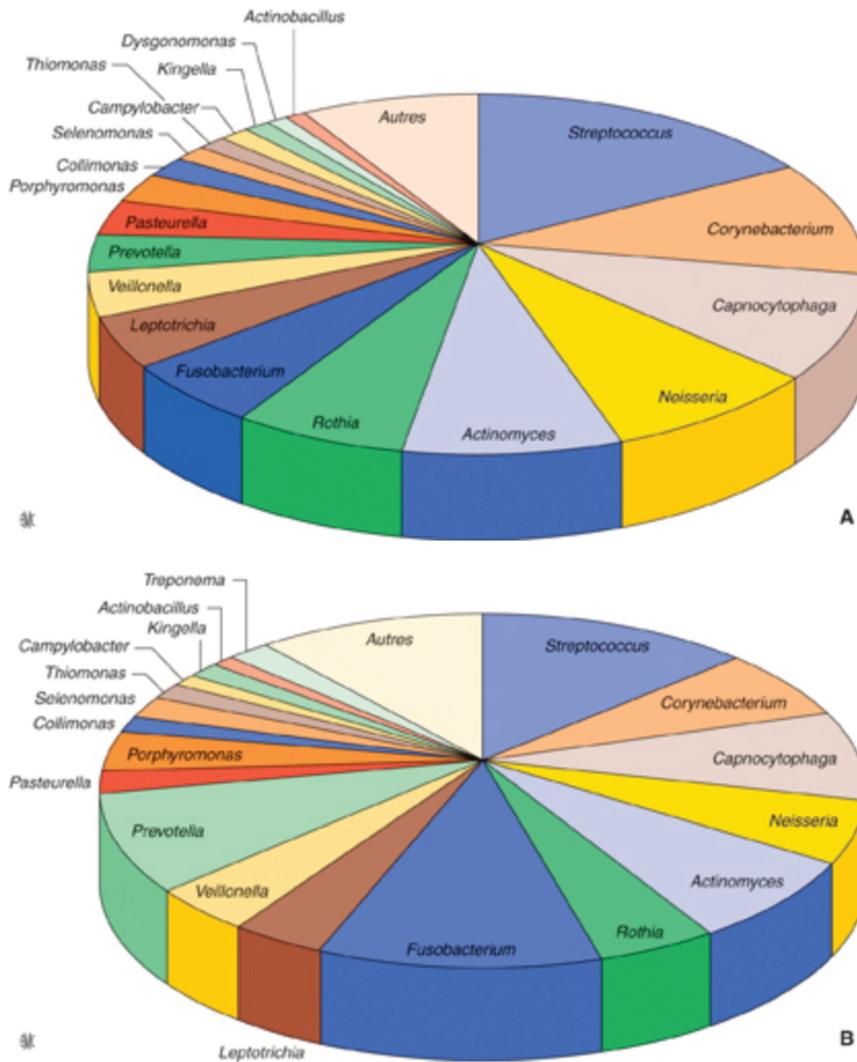


Figure 6 : Proportion des genres bactériens retrouvés dans les biofilms supra-gingivaux (A) et infra-gingivaux (B)

b. Le microbiote gastrique

Jusqu'à présent, la composition exacte du microbiote gastrique sain reste non caractérisée. Suite à l'étude de la composition du microbiote gastrique par biologie moléculaire, les principaux phylums sont les : Protéobactéries, Firmicutes, Bactéroïdes et les Actinobactéries. Le genre le plus couramment retrouvé dans l'estomac est le *Streptococcus*. Certaines études montrent que *H.pylori* diminue la diversité du microbiote gastrique. Lors de la présence de *H.pylori*, on observe une prédominance de ce pathogène sur les autres micro-organismes (13).

c. Le microbiote intestinal

Principalement constitué des phylums Firmicutes et Bactéroidetes. Le microbiote intestinal n'est pas distribué de façon homogène car au fur et à mesure que l'on se déplace de l'œsophage vers le côlon, on s'aperçoit d'une évolution de la diversité microbienne.

Le séquençage du métagénome d'échantillons de selles collectés auprès de 124 Européens en 2009, a mis en évidence la présence d'environ 1150 espèces bactériennes différentes dans le microbiote intestinal et chaque individu hébergerait environ 160 espèces qui lui sont propres en plus d'une soixantaine d'espèces dominantes communes.(7)

Selon un Consortium Meta HIT(14), il est possible de classer la population bactérienne intestinale selon trois types d'entérotypes, chacun d'entre eux est identifiable par la variation des niveaux de l'un des trois genres : Bacteroides, Prevotella et Ruminococcus. L'abondance de chacun de ces trois genres dominants est corrélée positivement ou négativement avec celles d'autres genres, ce qui signifie que différents micro-organismes coexistent ou s'évitent(15). Cette classification selon la composition communautaire privilégiée (états symbiotiques équilibrés), n'est pas influencée par l'origine géographique, mais pourrait réagir différemment à l'alimentation et à la prise de médicaments(2).

- Entérotype 1 : forte abondance Bacteroides, leur source d'énergie est principalement dérivée des glucides et des protéines par fermentation, car ces genres ont un large potentiel saccharolytique.
- Entérotype 2 : riche en Prevotella, qui dégrade les glycoprotéines de mucines présentes dans la couche muqueuse de l'intestin
- Entérotype 3 : le plus fréquent, a une abondance élevée en Ruminococcus et est associé à la dégradation de mucine et au transport membranaire des sucres.

Le microbiote intestinal est aussi capable de produire des vitamines, en plus de la conversion des glucides complexes en substrats absorbables. La synthèse de biotine, de riboflavine, de pantothénate et d'ascorbate est plus abondante dans l'Entérotype 1 tandis que la synthèse de thiamine et de folates est plus abondante dans l'Entérotype 2. Cette stratification du microbiote intestinal, est une approche intéressante qui nous permet de mieux comprendre les maladies pour mieux les traiter.

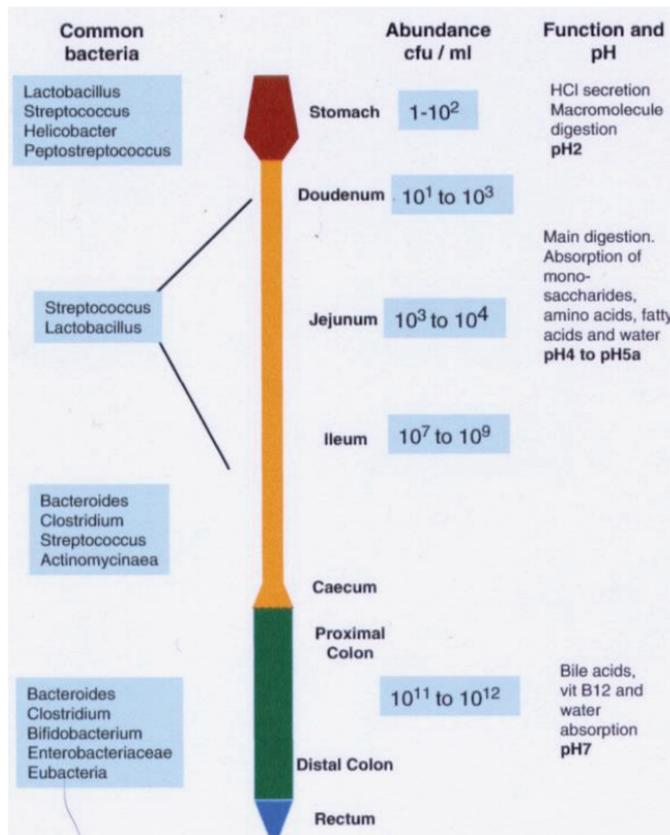


Figure 7 : Représentation schématique du tractus intestinal montrant l'abondance des bactéries (cfu/ml) et leurs principales fonctions au niveau des différents segments. (16)

d. Le microbiote cutané

Le microbiote cutané est composé de bactéries, archées, organismes fongiques du genre *Malassezia spp*, virus et acariens du genre *Demodex*, cet ensemble totalise 10⁶ micro-organismes/cm² de peau. On compte quatre phylas dominant au niveau du microbiote cutané : Actinobacteria (51,8%), Firmicutes (24,4%), Protéobactéries (16,5%) et Bactéroïdetes (6,3%). Néanmoins, d'un point de vue topographique, on distingue différentes niches écologiques, du fait des caractéristiques physico-chimiques qui varient selon la localisation dans le corps humain (17):

- Les zones sèches (fesses, face interne de l'avant-bras) renferment des populations mixtes d'espèces bactériennes telles que des *β*-protéobactéries et *Flavobactéries*.
- Les zones humides (narines, plis du coude, interfessier, ombilic, creux poplités, espaces interdigitaux): prédominance de *Corynebacterium* et de *staphylococcus*.
- Les zones séborrhéiques (dos, visage, conduit auditif externe, sillon rétro auriculaire etc.): prédominance de *Propionibacterium* et *Staphylococcus*.

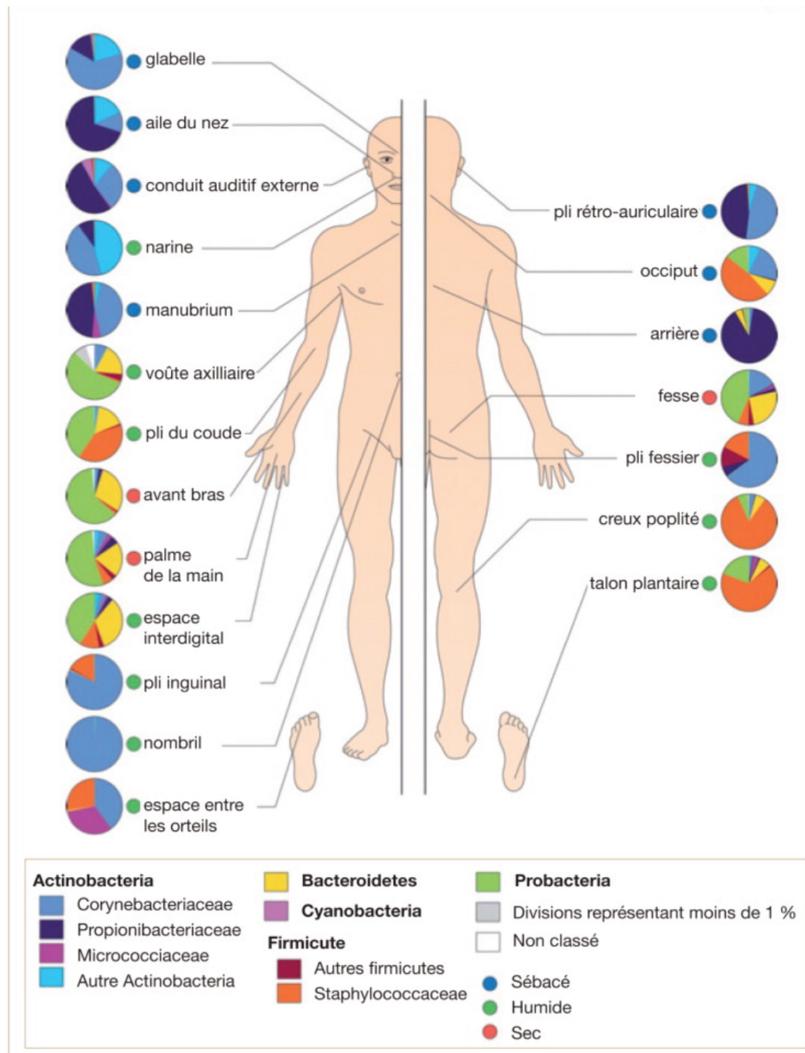


Figure 8 : Distribution topographique des bactéries sur les sites de la peau.(17)

Le microbiote cutané est très impliqué dans la défense de l'organisme, principalement grâce aux cellules de Langerhans épidermiques capables de reconnaître l'antigène via les TLR et d'activer les lymphocytes T naïfs mais également au moyen de kératinocytes capables de produire des composés antimicrobiens. Plusieurs études ont montré l'intérêt du microbiote cutané et plus spécialement celui d'une bactérie commensale cutanée *staphylococcus epidermidis* dans la régulation de la réponse inflammatoire cutanée en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires par les kératinocytes(18).

Ce microbiote est très diversifié avec de grandes variations interindividuelles. En effet, des facteurs endogènes et exogènes peuvent impacter sa composition tels que l'âge, sexe, génétique, climat, hygiène, prise de médicaments et l'utilisation de cosmétiques. Par exemple, on constate une augmentation de bactéries à gram négatif sur le dos et les pieds lorsque la température est basse avec un taux d'humidité élevée. Par ailleurs, certaines pathologies

inflammatoires de la peau telles que l'acné, la dermatite sont le résultat de déséquilibre de ce microbiote.

e. Le microbiote vaginal

Le microbiote vaginal est soumis à différents changements au cours de la vie, cette variation est énormément influencée par les taux d'oestrogènes et de progestérones sécrétés lors du cycle (enfance, adolescence, ménopause). Toutefois, la diversité du microbiote vaginal est faible comparée aux autres microbiotes du corps humain et renferme majoritairement des Firmicutes avec une prédominance de Lactobacilles(3).

La présence de Lactobacilles est un témoin de « bonne santé » du microbiote vaginal. Les lactobacilles empêchent le développement de micro-organismes pathogènes en sécrétant des composés antimicrobiens comme le peroxyde d'hydrogène et l'acide lactique. Ce dernier participe également au maintien d'un pH vaginal acide autour de 4,5. Le taux d'oestrogène régule la sécrétion d'acide lactique. Ainsi, une diminution de la sécrétion d'oestrogènes lors du cycle est responsable d'une diminution de la concentration d'acide lactique ce qui augmente le pH, ceci facilite la colonisation par des bactéries pathogènes.

En plus de l'âge et des variations hormonales, plusieurs autres facteurs peuvent être responsables d'un déséquilibre du microbiote vaginal : tabac, stress, activité sexuelle, mode de vie (utilisation de tampon, produits d'hygiène féminine, douche vaginale) (19). Seulement, cette dysbiose peut favoriser l'apparition de mycoses, vaginoses bactériennes et serait même associée à une altération de chance de reproductivité féminine(20).

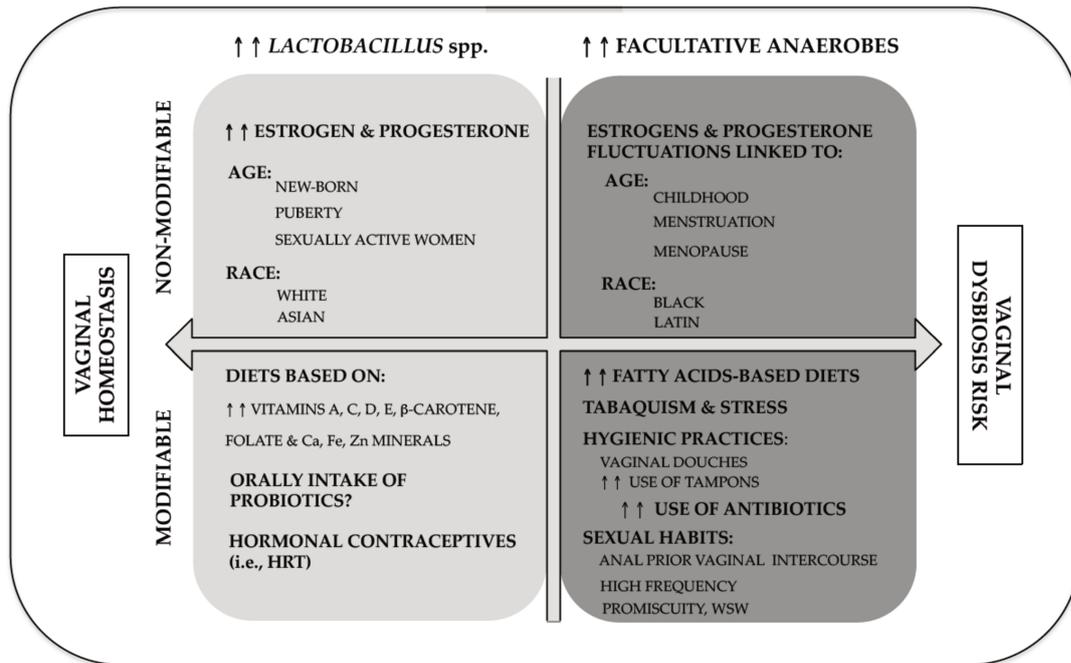


Figure 9 : facteurs de risque modifiables et non modifiables associés à l'homéostasie vaginale et à la dysbiose. (19)

2. Fonctions du microbiote

A. Effet barrière et fonctions immunitaires

Le développement du système immunitaire de notre organisme se fait en réaction à l'acquisition du microbiote. Le microbiote a un rôle-clé dans le développement, la maturation et la stimulation du système immunitaire dans l'ensemble de l'organisme. A son tour, le système immunitaire veille à la formation et la préservation de l'écologie du microbiote commensal. Cette coévolution est le fruit d'une relation symbiotique entre le microbiote et l'hôte. En effet, la réponse de l'hôte vis-à-vis du microbiote doit être adaptée en favorisant la tolérance des micro-organismes bénéfiques, afin d'éviter toutes formes de syndromes inflammatoires.

1. SI intestinal

Le tractus gastro-intestinal est le premier organe immunitaire de notre organisme, il abrite environ 70% du système immunitaire humain. C'est grâce à cet organe que le corps se défend contre les antigènes nocifs tout en tolérant d'autres substances (par exemple l'alimentation) et les commensaux intestinaux. La défense de la muqueuse intestinale est non seulement assurée par une barrière physique (sécrétions muqueuses, péristaltisme intestinal, renouvellement rapide de l'épithélium) permettant le passage à certaines molécules et pas d'autres, mais aussi par un système immunitaire spécialisé de l'intestin grêle appelé GALT

(tissu lymphoïde associé à l'intestin) qui échantillonne régulièrement la lumière intestinale (21).

1.1. Système lymphoïde associé à l'intestin :

La lamina propria contenant vaisseaux sanguins et canaux lymphatiques, est séparée de la lumière intestinale par une couche d'épithélium. Le mucus sécrété par les cellules du gobelet et les protéines bactéricides sécrétés par les cellules de Paneth recouvrent l'épithélium.

Le système lymphoïde associé à l'intestin, est composé d'une part de tissus lymphoïdes disséminés dans la muqueuse intestinale qui stockent les cellules immunitaires et d'autre part de plaques de Peyer et de ganglions mésentériques où s'initie la réponse immunitaire, reliés par un réseau lymphatique intestinal.

1.1.1 Les cellules immunitaires :

Les lymphocytes sont issus de cellules-souches hématopoïétiques, capables de proliférer et de se différencier au niveau de la moelle osseuse. C'est ensuite au niveau des organes lymphoïdes primaires (la moelle osseuse pour les lymphocytes B et le thymus pour les lymphocytes T) que s'acquiert la tolérance du soi et la maturation des lymphocytes dits naïfs, qui n'ont pas encore rencontré l'antigène. Enfin, c'est lors de la rencontre avec l'antigène au niveau des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions etc) que les lymphocytes deviendront activés.

- **Cellules lymphoïdes B**

Exclusivement localisées dans la lamina propria, elles sont sous forme de plasmocytes sécrétant principalement des IgA sécrétoires (IgAs). Les IgAs jouent un rôle de protection contre les bactéries, les parasites ou les entérovirus en formant des complexes immuns qui sont englobés dans le mucus et éliminés par péristaltisme.

- **Lymphocytes T**

Ils sont présents dans la lamina propria et dans l'épithélium intestinal, les LT situés dans la lamina propria expriment en majorité le phénotype CD₄ et les lymphocytes intra-épithéliaux situés à proximité des antigènes intraluminaux exprimant essentiellement le phénotype CD₈.

Les lymphocytes auxiliaires CD₄ jouent un rôle central dans la coopération intercellulaire immunitaire dans l'immunité adaptative. Les CD₄ permettent d'orienter la

réponse immunitaire soit vers une réponse humorale en stimulant les lymphocytes B ou vers une réponse à médiation cellulaire cytotoxique en stimulant les lymphocytes T CD₈.

- **Autres cellules**

Outre les lymphocytes et plasmocytes, la lamina propria contient des macrophages, des mastocytes et des polynucléaires qui participent activement à la défense de la muqueuse.

1.1.2 Les plaques de Peyer :

Constituent des amas de follicules lymphoïdes, organisés entre la muqueuse et la sous-muqueuse, présents au niveau de l'intestin grêle, du côlon, du rectum et de l'appendice. Elles comprennent trois zones :

- **Dôme sous-épithélial** : situé dans la partie superficielle de la plaque de Peyer, juste au-dessus du follicule lymphoïde, contient des cellules M. Elle est riche en lymphocytes B, T et macrophages.
- **Follicules lymphoïdes** : riches en plasmocytes spécialisés principalement en production d'IgAs et en lymphocytes T CD₄.
- **Zone inter-folliculaire** : présence de veinules, au niveau desquelles se fait l'entrée des lymphocytes du sang dans les plaques de Peyer. Cette zone est constituée de cellules T.

1.1.3 Cellules M (Microfold cells, signifie cellules à plis microscopiques):

Situées dans l'épithélium intestinal au niveau des plaques de Peyer, elles forment des replis cytoplasmiques où viennent se loger les lymphocytes B, T et macrophages. A ce niveau, il y a passage d'antigènes contrairement aux entérocytes adjacents, car il y a une faible sécrétion de mucus et d'IgAs. Ces antigènes sont présentés par les cellules présentatrices d'antigènes via le CMH II aux Lymphocytes T naïfs CD₄ et via le CMH I aux lymphocytes T naïfs CD₈ au niveau de la lamina propria, cela va permettre d'activer ces derniers et favoriser leurs expansions.

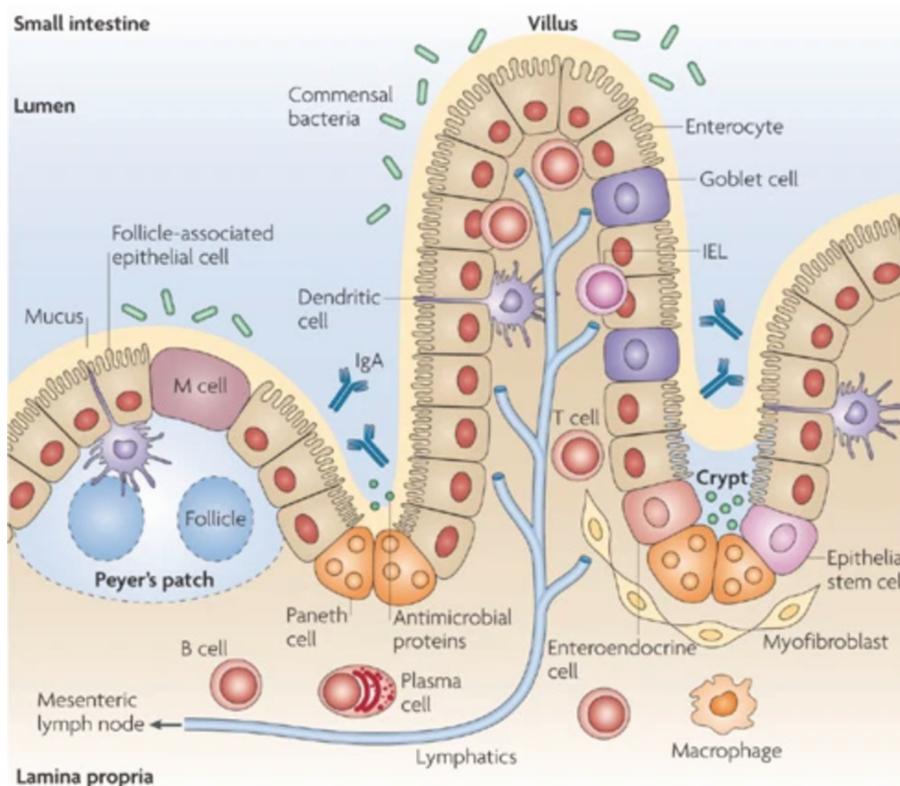


Figure 10 : Anatomie du système immunitaire intestinal.(22)

1.1.4. Cycle hémolympatique :

Les lymphoblastes sensibilisés au niveau des plaques de Peyer migrent vers les compartiments systémiques via le réseau lymphatique. Après maturation, ces lymphocytes retournent au niveau de la muqueuse intestinale sous forme fonctionnelle. C'est grâce à ce cycle hémolympatique que ces lymphocytes deviennent des cellules matures effectrices. (23)

a. Définition de la tolérance

Mécanisme physiologique de régulation de la réponse immunitaire, conduisant à l'absence de réponse face à certains antigènes (constituant du soi). La rupture de la tolérance est responsable de maladies inflammatoires chroniques pathologiques.

b. La symbiose entre le système immunitaire et le microbiote

Dès la naissance, le microbiote et le système immunitaire interagissent et co-évoluent ensemble, ces interactions sont essentielles pour le maintien de l'homéostasie. Il a été démontré que les souris axéniques, élevées en milieu stérile et dépourvues de microbiote ont des défauts de développement du système immunitaire(24). Cela reflète bien l'importance du microbiote, qui a pour rôle d'éduquer le système immunitaire et de veiller au bon développement de l'immunité innée et adaptative.

Le microbiote intestinal forme une barrière, qui protège l'épithélium intestinal de l'invasion par des bactéries pathogènes. Il sécrète des bactériocines, stimule la production de peptides antimicrobiens par action sur les cellules épithéliales, augmente la production d'IgAs et favorise le bon fonctionnement des jonctions serrées entre les cellules épithéliales.(7)

L'immunité innée est une immunité archaïque, automatique, qui est en première ligne face aux agents pathogènes. Les PRR (Pattern Recognition Receptors) formés de TLR (Toll Like Receptor) et de NODs (Nucleotide Binding Oligomerization Domain) ont un rôle-clé dans l'immunité innée car ils permettent de distinguer les microorganismes en reconnaissant les motifs moléculaires (MAMP) exprimés par les bactéries, levures et virus.

Les TLR sont des protéines exprimées sur des cellules immunitaires et non immunitaires. Chez les mammifères, cette famille comprend onze protéines (TLR1-TLR11). L'activation des TLR conduit à la sécrétion d'interféron et au recrutement de MyD88 (réponse primaire de différenciation myéloïde) ce qui active la signalisation MAPK (ensemble de protéines nécessaires à l'induction de mitoses) et le facteur nucléaire NF- κ B (nuclear factor kappa-B). Cette signalisation TLR contrôle la maturation des cellules dendritiques responsables de la différenciation des Th0 en Treg.

NLR est une autre famille de récepteurs membranaires. Actuellement, il y a plus de 20 NLR identifiés, les plus importants sont NOD1 présent de façon ubiquitaire et NOD2 sur les cellules dendritiques, macrophages, cellules de Paneth, cellules intestinales, pulmonaires et épithéliales et cellules T. Après la reconnaissance des composés microbiens, les récepteurs NOD s'activent, ce qui entraîne l'activation des MAPK, NF- κ B et la production de médiateurs inflammatoires. L'inflammasome est un complexe protéique, composé de plusieurs protéines dont les NLR responsable du recrutement de la caspase activant ainsi une cascade de cytokines pro-inflammatoires.

Cette reconnaissance des MAMP grâce aux PPR induit des signaux pro-inflammatoires (IL1 β , IL6, TNF α) face aux agents pathogènes, conduisant à l'élaboration d'une réponse immunitaire adaptative ou à des signaux anti-inflammatoires (IL10) en réponse à la présence de la flore commensale, favorisant ainsi la tolérance immunitaire(25).

Après cette première étape, l'immunité adaptative se met en place, cette immunité est plus spécifique que l'immunité innée et fait intervenir des lymphocytes B et T. Lors d'un contexte cytokinique pro-inflammatoire, on aura une réponse dirigée vers le pathogène par des lymphocytes T effecteurs, alors que dans un contexte anti-inflammatoire les lymphocytes Treg

module la production hépatique de cholestérol. (27)(28) Les gaz produits peuvent être excrétés par émission rectale, par voie pulmonaire mais aussi transformés par les bactéries du microbiote colique en méthane, acétate ou en sulfures.

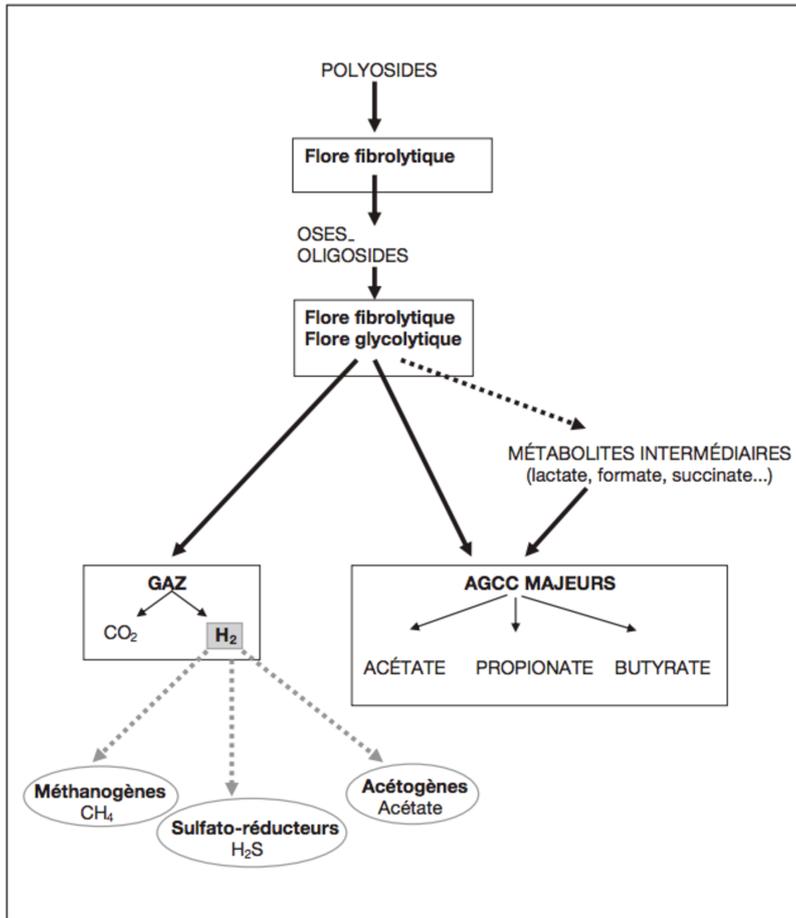


Figure 12 : Dégradation et fermentation des polyosides dans le côlon humain.(29)

2. Métabolisme des protéines

La quantité de composés azotés présents dans le côlon varie de 6 à 18 g par jour. La fermentation des protéines se fait grâce aux bactéries dites « protéolytiques », cette dégradation aboutit à la formation de métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniacs, amines). Les composés phénoliques et indoliques sont détoxifiés dans la muqueuse colique puis excrétés dans les urines.

Les acides aminés issus de la protéolyse sont utilisés par les bactéries glycolytiques pour la synthèse de protéines bactériennes et aussi par certaines bactéries qui ne fermentent pas le glucose comme source principale d'énergie. La désamination des acides aminés conduit à la formation d'acides gras à chaîne courte et ammoniac, ce dernier peut également être utilisé

comme source d'azote par les bactéries ou être transformé par le foie en urée et éliminé dans les urines.(7)

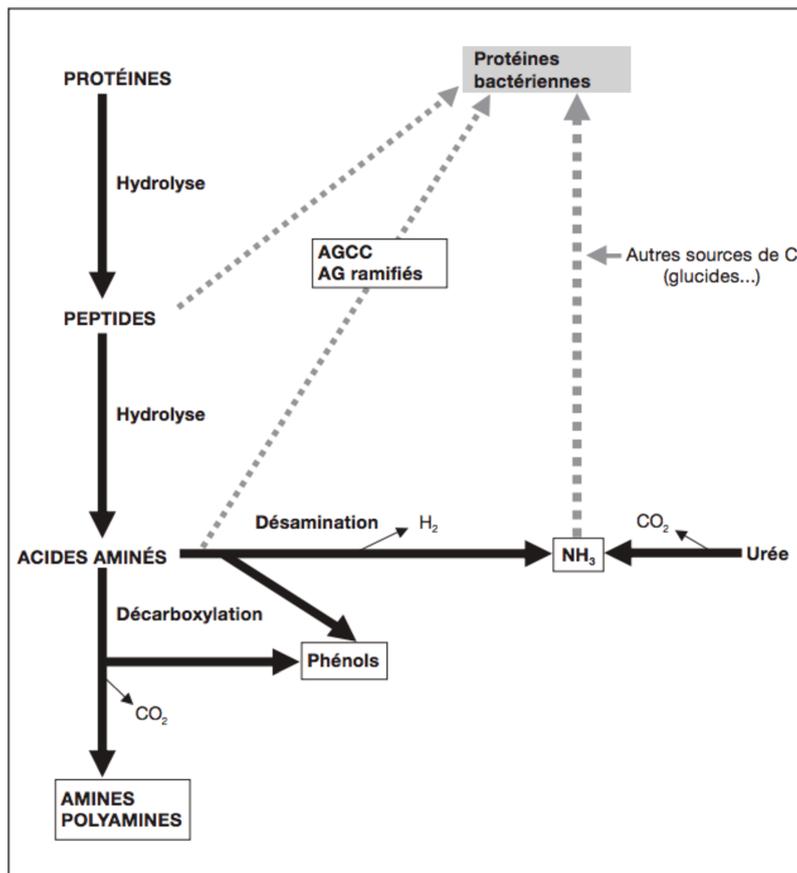


Figure 13 : Métabolisme microbien des protéines dans le côlon humain.(29)

3. Métabolisme des lipides

Les lipides pris en charge par le microbiote au niveau du côlon sont les lipides non absorbés dans l'intestin grêle et ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Le côlon reçoit de 5 à 8 g de lipides par jour en conditions physiologiques, dont 1g de cholestérol. Les acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation) et le cholestérol est quant à lui converti en coprostanol par le microbiote grâce à l'action de bactéries du microbiote intestinal.

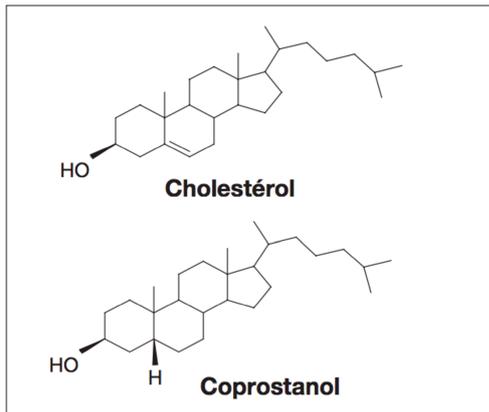


Figure 14 : Structure du cholestérol et du coprostanol. (29)

C. Fonctions synthétiques (production de vitamines)

Le microbiote synthétise des vitamines essentielles chez l'homme comme la vitamine K, C, Niacine, Biotine, l'acide folique et l'acide pantothénique. (30)

D. Métabolisme des xénobiotiques et médicaments

Malgré très peu de données à ce sujet, le rôle du microbiote dans le métabolisme des xénobiotiques et des médicaments a été reconnu pour la première fois il y a plus de 40 ans, lors d'études qui ont mis en évidence l'inactivation de molécules telles que la L-DOPA, la Digoxine ou la Sulfasalazine ou l'augmentation de la toxicité de certains médicaments anticancéreux par effet du microbiote. Le p-crésol est un métabolite microbien intestinal qui permet de réduire la capacité du foie à métaboliser l'acétaminophène par inhibition compétitive des sulfotransférases hépatiques. Autre exemple est l'inactivation de la digoxine par la souche *Eggerthella lenta*, ce qui explique l'inefficacité de cette molécule chez certains patients. Depuis 2010, une nouvelle discipline est née sous le nom de « pharmacomicrobiome » qui étudie les interactions médicaments-microbiome pour choisir le bon médicament, à la bonne dose pour le bon patient, vers une médecine personnalisée.(2)(31)

4. Techniques d'étude du microbiote

Il existe deux grandes méthodes pour étudier le microbiote : la culture et la métagénomique, elles sont complémentaires et indispensables pour décrire le microbiote humain.

A. La mise en culture

La culture microbienne est la première technique qui a permis le début du recensement des espèces présentes dans notre microbiote, mais étant une technique fastidieuse et coûteuse, elle a été progressivement remplacée par les méthodes moléculaires.

Cependant à cause des biais rencontrés lors de l'utilisation des méthodes moléculaires et leurs incapacités à détecter des concentrations $< 10^5 - 10^6$ bactéries par gramme de selle, on s'est réintéressé à la culture.

« Microbial culturomics » a été développé pour cultiver dans différentes conditions les espèces afin de les sélectionner puis de les identifier de façon rapide et peu coûteuse grâce à la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF (matrix assisted laser desorption ionisation/time of flight).(32)

Grâce à la culturomique, la détection des populations rares et l'attribution taxonomique de la matière noire microbienne (séquences non attribuées lors d'études métagénomiques) a été facilitée mais malgré ces énormes avancées, la charge de travail, l'impossibilité de tester plusieurs échantillons en même temps et d'identifier certains micro-organismes « pas encore cultivables » représentent des inconvénients majeurs.(33)

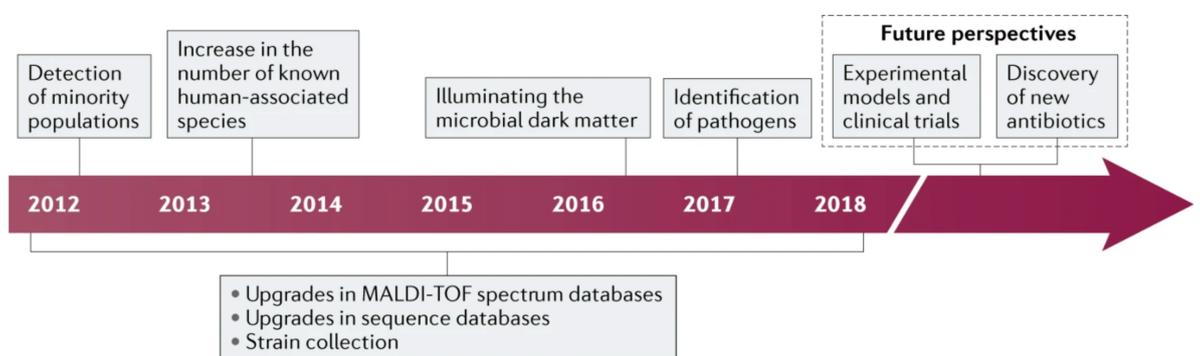


Figure 15 : Histoire de la culturomique en microbiologie clinique. (33)

B. Spectrométrie de masse MALDI TOF

Le prix Nobel a été décerné au MALDI TOF MS en 2002, ce procédé associe une source d'ionisation assistée par une matrice et un analyseur de temps de vol. Le MALDI TOF MS a révolutionné les laboratoires de microbiologie, grâce à ses capacités d'identification rapide et à faible coût d'un nombre important d'espèces bactériennes, les toxines, les profils de résistance aux antibiotiques, les archées, les eucaryotes et les virus.(33)

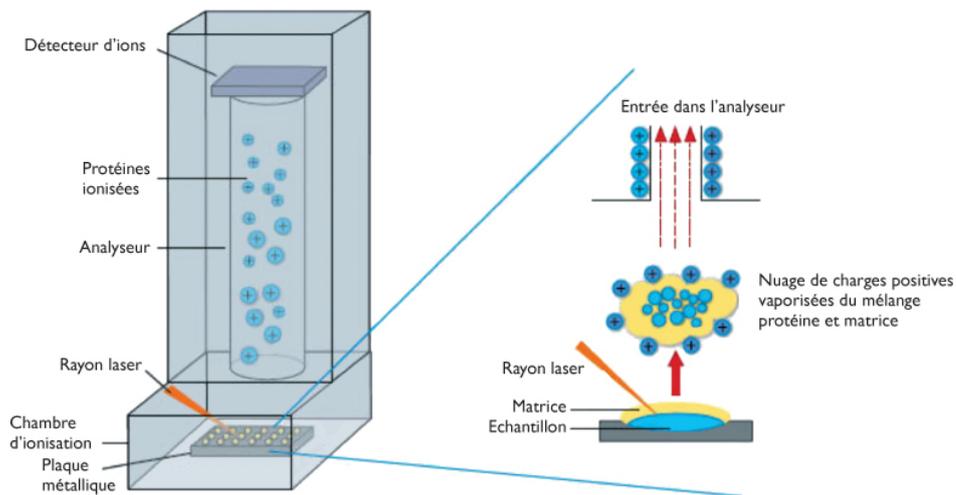


Figure 16 : Fonctionnement du MALDI-TOF /MS.(34)

C. Métagénomique

La génomique consiste à séquencer un génome unique, contrairement à la métagénomique qui est une technique de séquençage et d'analyse du génome contenu dans un milieu. Cette dernière, peut séquencer les génomes de plusieurs espèces, dans un milieu donné, c'est donc cette méthode qui est utilisée pour étudier le microbiome.

Pour l'étude d'échantillons, l'analyse métagénomique peut être réalisée selon deux approches. La plus utilisée, est la métagénomique ciblée (metabarcoding), qui consiste à séquencer un ou plusieurs gènes particuliers, commun à plusieurs espèces. La seconde méthode, appelée métagénomique shotgun, consiste à séquencer l'ensemble des génomes des organismes présents dans le milieu à analyser (35).

En métagénomique ciblée, le gène cible, doit être commun à plusieurs espèces, tout en présentant des régions variables afin de discriminer une espèce. Par exemple, en bactériologie la cible principale est le gène de l'ARN 16S, uniquement présent chez les bactéries qui sont donc les seules séquencées. L'ARN 16S est codant et possède des régions constantes et variables. Les régions constantes sont identiques chez toutes les bactéries et c'est grâce à des

amorces qui reconnaissent ces régions que l'ARN 16 S est capturé de l'échantillon. Les séquences au niveau des régions variables permettent d'identifier les taxons bactériens (espèces détectées). Grâce à la bio-informatique et la biostatistique, les lectures obtenues après le séquençage sont alignées sur les génomes bactériens référencés dans les bases de données, pour identifier et classifier les espèces bactériennes détectées.(36)

La métagénomique shotgun, permet d'avoir un aperçu plus global de la composition du microbiome (virus, bactéries, champignons etc.). Les séquences obtenues après assemblages des lectures, issues du séquençage, permettent d'identifier les espèces à partir de génomes référencés dans les bases de données. Pour les séquences absentes, elles définissent de nouvelles espèces qui seront ajoutées aux bases de données.

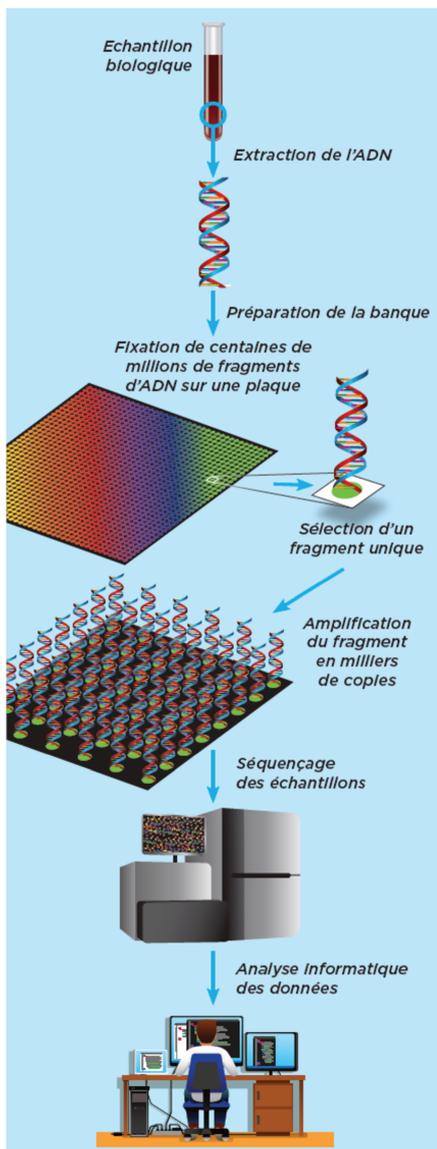


Figure 17 : Principales étapes du séquençage. (37)

Discussion :

Les micro-organismes qui peuplent notre intestin sont pour la plupart très difficiles à cultiver et c'est grâce au développement d'outils d'analyse que la science du microbiote s'est modernisée. L'avènement de la biologie moléculaire au début des années 2000 a permis l'analyse du microbiote dans sa globalité. Cela fait seulement une vingtaine d'années que cette science se développe, ce qui est court pour connaître un organe aussi complexe.

5. La dysbiose

L'eubiose est l'état dans lequel un microbiote est en équilibre, capable d'exercer des fonctions bénéfiques sur l'hôte (métabolisme, immunité, effet barrière) (38).

Petersen et Round ont défini en 2014 la dysbiose comme étant « tout changement dans la composition des communautés commensales résidentes par rapport à la communauté trouvée chez les individus en bonne santé ». Or le problème qui se pose actuellement est qu'il est difficile de définir un microbiote normal, car le microbiote peut avoir différentes compositions selon les individus, tout en maintenant un écosystème microbiote-hôte normal. Il faut donc retenir que la dysbiose est surtout un déséquilibre dans les fonctions qu'exerce le microbiote(39). Cette dysbiose peut être soit la cause soit la conséquence de maladies comme les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), les maladies métaboliques (diabète et obésité morbide), maladies neuropsychiatriques, allergies etc. Les facteurs responsables de cet état dysbiotique sont (40):

- Alimentation
- La prise de médicaments surtout celle d'antibiotiques
- La génétique de l'hôte
- Hygiène
- Infection et inflammation

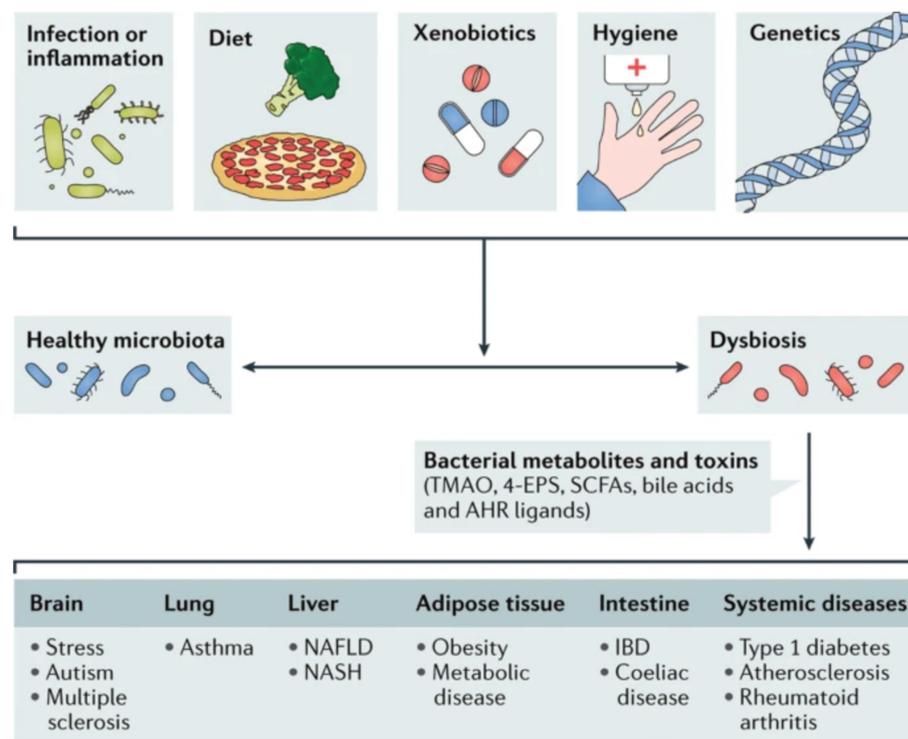


Figure 18 : Le microbiote intestinal et le développement de la maladie.(40)

Le microbiote dysbiotique influence le système immunitaire de l'hôte afin de maintenir un état dysbiotique et ceci en modulant la signalisation de l'inflammasome, des TLR et la dégradation des IgAs tout en maintenant l'inflammation grâce à certains mécanismes tels que le complément pour préserver des conditions inflammatoires qui favorisent la croissance des pathobiontes.

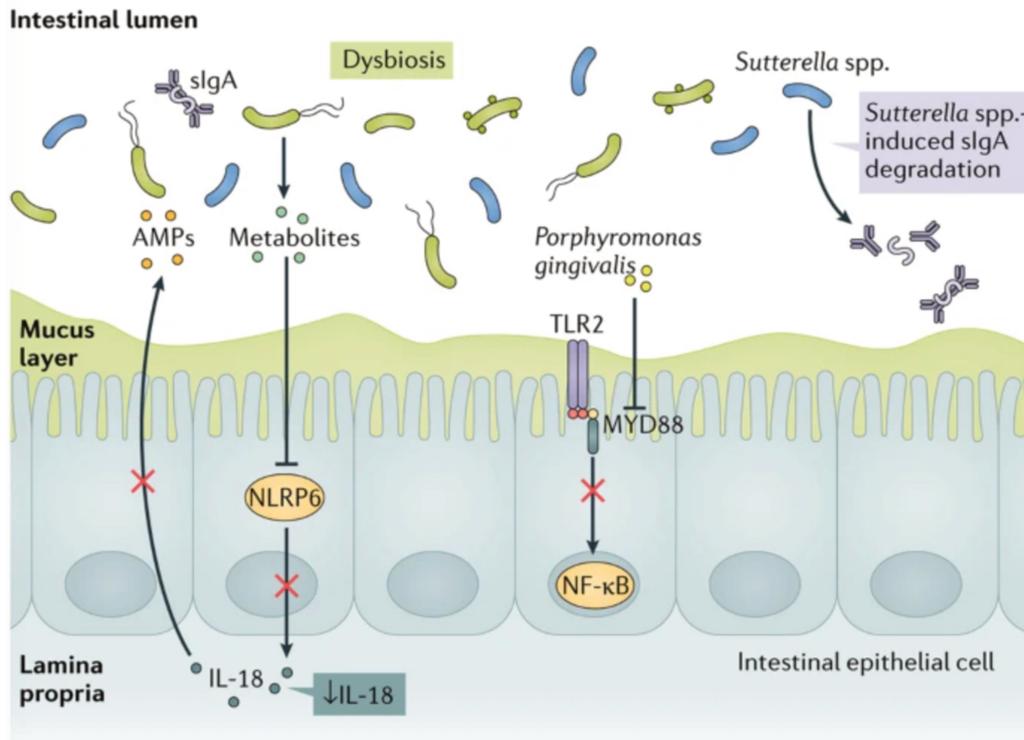


Figure 19 : impact de la dysbiose sur le système immunitaire de l'hôte.(40)

III. Probiotiques

1. Histoire

Le terme « probiotique » fut introduit pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell, mais leurs traces remontent à beaucoup plus loin en 1900 avant J-C ! Dans la Genèse, il est écrit qu'Abraham devait son étonnante longévité à la consommation de lait aigre. (41)

Les produits fermentés étaient représentés dans les hiéroglyphes égyptiens, et le lait de yak fermenté est traditionnellement utilisé par les nomades tibétains pour conserver le lait pendant leurs longs voyages.(42)

L'étude de notre microbiote remonte au début du 20^{ème} siècle, Pasteur a identifié les bactéries et les levures responsables du processus de fermentation, alors que l'un de ses élèves Elie Metchnikov (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'institut Pasteur à Paris) a mis en évidence les bénéfices des ferments lactiques sur notre organisme. Il a proposé cette théorie après avoir associé la longévité des paysans bulgares à leur régime alimentaire, qui comprenait de grandes quantités de yogourt fermenté. (43)

Depuis un siècle la bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917 est utilisée pour traiter les troubles gastro-intestinaux, découverte pendant la première guerre mondiale par le Professeur Alfred Nissle, qui isola cette souche à partir de selles d'un soldat qui n'avait pas développé d'entérocolite lors d'une épidémie sévère de shigellose.(43)

En 1907, Henry Tissier a isolé *Bifidobacterium* d'un nourrisson, ses recherches l'ont conduit à penser que les bifidobactéries sont de « bonnes bactéries » qui remplacent « les mauvaises bactéries » dites « protéolytiques » responsables de la diarrhée et donc il recommanda l'administration des bifidobactéries aux enfants souffrant de diarrhée.(43)

Les probiotiques ne sont donc pas une invention récente, mais l'intérêt porté par les chercheurs à ce domaine a surtout augmenté de façon exponentielle à partir des années 2000. Ceci s'est traduit par l'augmentation du nombre de publications sur les probiotiques (de 176 par an en 2000 à 1476 par an en 2014) (42), grâce aux progrès de la science et aux techniques de séquençage à haut débit. Cette étape nous a permis de quitter une époque « empirique » durant laquelle on donnait « du yaourt parce que ça fait du bien » pour nous diriger enfin vers une utilisation rationnelle et précise des probiotiques. (41)

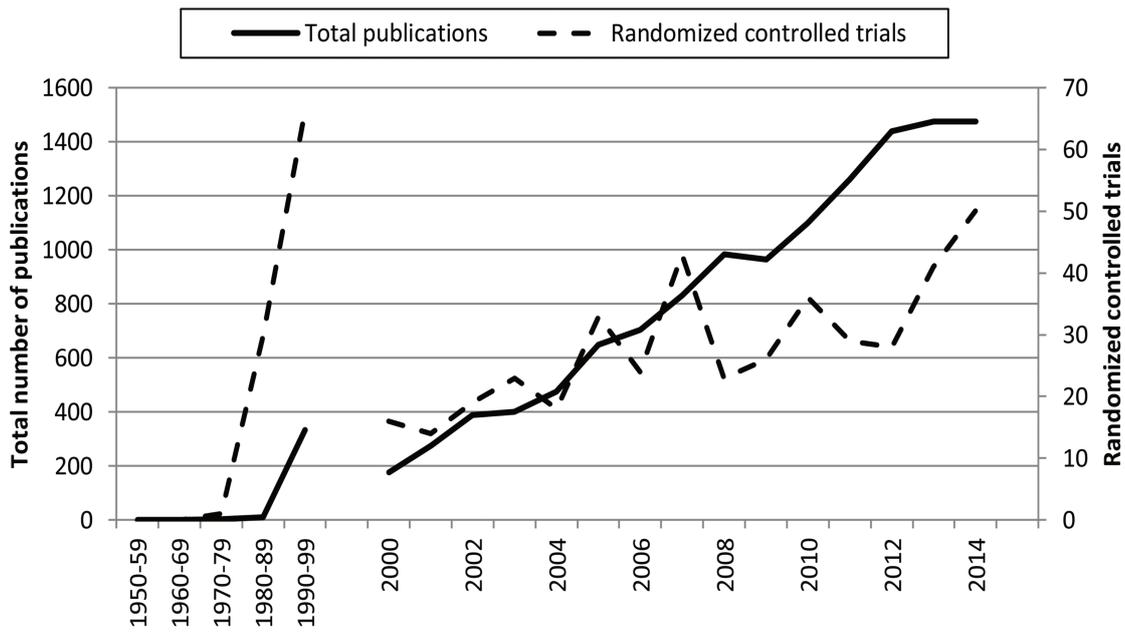


Figure 20 : Nombre de publications et d'essais contrôlés randomisés sur les probiotiques à partir de PubMed.¹ (42)

¹ Les publications (lignes continue) et les essais contrôlés randomisés (ligne pointillée), par décennie (1950-1990) ou par année (après 2000), sur les probiotiques à partir de la recherche Pub Med, 1950-2014. Total de 12 947 publications et 477 essais randomisés.

2. Définitions

A. Probiotiques

Le terme « probiotique » est issu des termes grecs « pros » qui signifie « en faveur » et « bios » signifie « pour la vie ». Utilisé pour la première fois en 1965 par Daniel Lilly et Rosalie Stillwell, il désigne les « substances produites par des micro-organismes et qui favoriseraient la croissance d'autres micro-organismes ».

Plus récemment, un groupe d'experts européens a proposé une définition, qui a été adoptée en 2001 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'organisation des Nations unies de l'alimentation et l'agriculture (FAO) : « le terme probiotiques désigne les micro-organismes vivants, qui administrés en quantité suffisante, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte » .(44)

Le qualificatif « probiotique » est réservé à des bactéries ou levures vivantes qui peuvent être intégrées à des aliments, des médicaments ou des compléments alimentaires, dans le but d'induire un effet bénéfique pour la santé de l'hôte.

La classification des probiotiques est stricte et organisée en genres bactériens, composés eux-mêmes d'espèces puis de souches.

Pour qu'un organisme soit considéré comme potentiellement probiotique, il doit répondre à certains critères (45):

- **La souche utilisée doit être clairement identifiée**
- **Sans danger pour l'usage prévu**
- **Effet bénéfique démontré chez l'hôte** : au moins un essai clinique positif sur l'homme mené conformément aux normes scientifiques.
- **Survivre aux différents procédés de production**
- **Rester viable et stable durant la conservation et au cours du transit gastro-intestinal**
- **Être capable de coloniser le milieu intestinal, persister et se multiplier**
- **Adhérer aux cellules intestinales et réduire l'adhésion des pathogènes**

B. Prébiotiques

En 2007, les experts de la FAO/ OMS ont défini les prébiotiques comme un composant alimentaire non viable qui confère à l'hôte un bénéfice pour la santé associé à une modulation du microbiote.(46)

Les prébiotiques doivent être bien différenciés des probiotiques, car ce ne sont pas des micro-organismes. Ils représentent une source d'énergie métabolisable par la microflore intestinale ou probiotique, pour stimuler la croissance sélective de microorganismes vivant à effet positif sur la santé.(43) Les bactéries supposées bénéfiques dont ils augmentent les concentrations coliques sont majoritairement les bifidobactéries et les lactobacilles.

Les fibres alimentaires sont naturellement présentes dans notre alimentation surtout dans les fruits et les légumes. Les cellules de notre corps sont incapables de digérer ces fibres seules et c'est grâce aux bactéries du microbiote que cela est possible.

Les prébiotiques les plus communs sont (43) : fructo-oligosaccharides (FOS), l'inuline, le galacto-oligosaccharides (GOS), transgalacto-oligosaccharides (TOS) et le lactulose.

Pour être considéré comme prébiotique, il y a certains critères de sélection à respecter (46):

- **Résister à l'acidité gastrique, à l'hydrolyse et à l'absorption gastro-intestinale**
- **Être sélectivement fermenté par des bactéries potentiellement bénéfiques dans le côlon.**
- **Avoir un effet bénéfique sur la santé de l'hôte**

En effet, ces molécules ne sont pas absorbées dans l'intestin grêle mais y exercent un effet osmotique et sont fermentées dans le côlon ce qui diminue le pH favorisant ainsi la multiplication de certains groupes microbiens tels que les lactobacilles et les bifidobactéries. (47). La fermentation dans le côlon possède un grand nombre d'effets physiologiques qui incluent (46):

- **Augmentation de la production des différents acides gras à chaîne courte :** la plupart des AGCC sont absorbés dans l'intestin ou utilisés par le microbiote. Par exemple le butyrate est la principale source d'énergie pour les colonocytes et les entérocytes et le propionate peut être converti en glucose lors de la néoglucogenèse.
- **Une éventuelle amélioration du système immunologique :**
 - Modulation de la production de mucine

- Augmentation du nombre de lymphocytes et/ ou de leucocytes dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) et dans le sang périphérique
- Augmentation de la sécrétion d'IgAs par les GALT
- **Une augmentation du nombre de bifidobactéries dans le côlon, ce qui inhibe des agents pathogènes en diminuant la teneur du sang en ammoniacque et en produisant des vitamines et des enzymes digestives**
- **Une augmentation de l'absorption de calcium**
- **Une augmentation de la masse des selles**
- **Temps du transit gastro-intestinal plus court**

Néanmoins à cause de l'effet osmotique et fermentescible des prébiotiques, des effets indésirables dose dépendant et selon la susceptibilité individuelle, peuvent survenir de type ballonnement, excès de gaz et douleurs. (47)

C. Symbiotiques

En 1995, Gibson et Roberfroid ont introduit le terme « symbiotique » pour décrire une combinaison de probiotiques et de prébiotiques à action synergique. L'objectif de cette association est d'améliorer la survie des probiotiques mais aussi de stimuler les bonnes bactéries présente dans notre tractus gastro-intestinal.

Un exemple d'un symbiotique fréquemment utilisé : *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus* avec du fructo-oligosaccharides. (46)

3. Nature des micro-organismes probiotiques

De nombreux micro-organismes sont utilisés dans l'industrie de l'alimentation humaine et animale mais aussi dans l'industrie pharmaceutique. Je vais détailler les bactéries lactiques et les levures car ce sont celles qui sont le plus présentes dans les produits commercialisés.

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>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</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</i> var <i>bouardii</i>

Tableau 1 : Les espèces microbiennes principalement utilisées comme probiotiques. (44)

A. Bactéries lactiques (LAB)

Ce sont des bactéries à gram positif, immobiles et non sporogènes, pouvant être anaérobies ou aérobie facultative. Ces bactéries sont présentes dans les environnements riches en glucides, par exemple les aliments fermentés (les yaourts, le fromage, la bière...), les plantes etc. Les LAB constituent un groupe hétérogène de bactéries appartenant aux genres : *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Carnobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus* et *Weissella*.

Le métabolisme des bactéries lactiques est uniquement fermentaire, produisant ainsi de l'acide lactique à partir de sucres. On peut classer les LAB selon leur mode de fermentation en homofermentaire ou hétérofermentaire. Les homofermentaires transforment le glucose principalement en acide lactique, tandis que les hétérofermentaires le convertissent en acide lactique et en d'autres produits (éthanol, acide acétique et dioxyde de carbone). La voie bifide est une voie hétérofermentaire empruntée par les *Bifidobacterium* qui transforme le glucose en acide lactique associé à de l'acétate. (48)

Les bactéries lactiques assurent la conservation des aliments, car grâce à leurs sécrétions d'acide lactique, elles abaissent le pH et limitent la prolifération bactérienne, d'autre part elles modifient les caractéristiques organoleptiques des aliments (saveur, texture). Les genres les plus utilisées pour leurs potentiels probiotiques sont les : Bifidobactéries, *Streptococcus*, Lactobacilles.

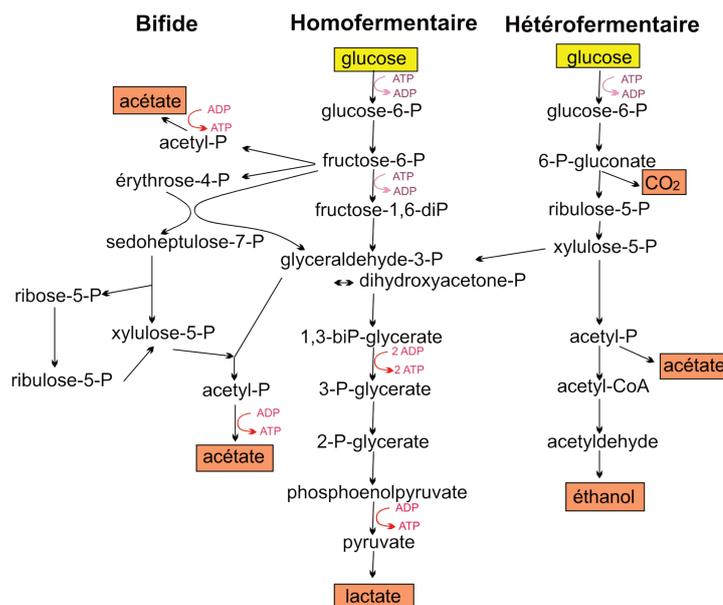


Figure 21 : Voies homofermentaire, hétérofermentaire et bifide. (49)

a. Bifidobactéries

Ce sont des bactéries anaérobies immobiles à gram positif, de la classe des Actinobacteria, ordre des Bifidobactériales et de la famille des Bifidobacteriaceae, elles ont des formes très variables avec des arrangements en chainettes étoilées, en V ou en palissade. La température optimale pour leurs croissances se situe entre 37-41°C avec un pH optimal entre 6-7. Elles sont hétérofermentaires et synthétisent de l'acide lactique et acétique. Ces bactéries font partie des populations bactériennes prédominantes du microbiote, elles ont été

isolées par le pédiatre Tissier pour la première fois dans les excréments des nourrissons allaités et depuis elles sont incorporées dans les produits laitiers ou dans les compléments alimentaires et produits pharmaceutiques.(50)

b. *Streptococcus*

Ce sont de petits Cocci, immobiles, ronds ou ovalaires disposés en chaînettes, ces germes sont aéro-anaérobies facultatifs. Ils appartiennent au phylum des Firmicutes, à la classe des Bacilli, ordre des Lactobacillales. Il existe des streptocoques présents de façon commensale dans notre microbiote et d'autres sont des pathogènes responsables de maladies. Les streptocoques sont homofermentaires et donc synthétisent uniquement de l'acide lactique lors de la fermentation de glucose.

c. *Lactobacilles*

Il existe plus de 190 espèces de lactobacilles, ces bactéries sont à gram positif, anaérobies facultatives, immobiles, non sporogènes, en forme de bâtonnets. Ce groupe de bactéries appartient au phylum Firmicutes, classe des Bacilli, ordre des Lactobacillales et à la famille des Lactobacillaceae. Elles sont soit homofermentaires ou hétérofermentaires selon les espèces et sont polyauxotrophes. Elles exigent donc un certain nombre de bases azotées, vitamines et minéraux pour se développer (51). Le lauréat du prix Nobel russe Elie Metchnikoff a démontré que la consommation de lactobacilles était bénéfique pour la santé de l'hôte.

B. Levures : *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii est une levure, isolée pour la première fois en 1923 par le scientifique Henri Boulard à partir de fruits de litchis et de mangoustans. C'est lors de l'épidémie du choléra que le scientifique Henri Boulard a remarqué l'efficacité de ces fruits dans l'amélioration des symptômes du choléra.

Depuis 1950, de nombreuses études ont montré son action dans la prévention et le traitement des diarrhées. En France, le seul médicament contenant *Saccharomyces boulardii* est l'Ultra-levure. Suite à des cas de fongémie, cette spécialité a été contre indiquée chez les immunodéprimés et les patients porteurs de cathéters.

C. Autres souches :

E. coli Nissle 1917 : cette souche n'est pas commercialisée en France, mais elle est utilisée comme probiotique dans d'autres pays européens (Allemagne, Belgique, Suisse) dans le cas de maladies de l'intestin (syndrome du côlon irritable, colopathie fonctionnelle, Crohn ou rectocolite hémorragique).

4. Mode d'action des probiotiques

Étant donné que chaque effet probiotique est spécifique à la souche utilisée, le bénéfice pour la santé n'est pas nécessairement applicable à une autre souche même au sein d'une même espèce. Ainsi, il est important de bien comprendre les mécanismes d'action des souches probiotiques pour pouvoir les utiliser de façon ciblée lors des différentes applications thérapeutiques. Seulement, il reste encore un travail de recherche à faire car une grande partie des mécanismes d'action demeure inconnue. Néanmoins, plusieurs de leurs mécanismes d'action engendrent des effets antagonistes envers les micro-organismes pathogènes.

A. Régulation des fonctions des cellules épithéliales :

a. Renforcement de la barrière épithéliale

L'intégrité de la barrière intestinale est assurée par un complexe jonctionnel serré entre les cellules épithéliales pour empêcher le passage du pathogène. L'altération de l'intégrité de cette barrière physique peut entraîner des états inflammatoires.

De nombreuses études, ont montré l'intérêt des probiotiques dans le renforcement de la barrière épithéliale. En effet, certaines souches de lactobacilles augmentent l'expression de gènes codant pour les jonctions d'adhérence (52), notamment, lors d'agressions par le peroxyde d'hydrogène, *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) sécrète deux peptides p40 et P75 qui améliorent la translocation des protéines jonctionnelles (53). Aussi, les études faites sur *Escherichia coli* Nissle 1917 ont montré que cette souche empêche la perturbation de la barrière muqueuse par *E. coli* entéro-pathogène en stimulant la synthèse de défensines d'une part, et d'autre part restaure l'intégrité cellulaire (54).

b. Inhibition compétitive de l'adhésion des agents pathogènes

L'adhésion à la muqueuse intestinale est un critère important dans le choix d'une souche probiotique. Les probiotiques inhibent l'adhérence des agents pathogènes aux cellules intestinales par différents mécanismes : compétition pour les sites de liaison, réduction du pH luminal ou production de substances antimicrobiennes. En effet, certaines souches de Lactobacilles et de Bifidobactéries peuvent non seulement rivaliser pour les sites de liaison

avec les bactéries pathogènes telles que *C. difficile*, *Enterobacter aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aerus*, *Salmonella enterica*, *Yersinia enterocolitica* (53) mais sont aussi capables de produire des bactériocines (peptides antimicrobiens) pour détruire des cellules cibles (55). Les bactéries à gram négatif produisent des composés organiques (acide acétique et lactique) qui abaissent le pH, ce qui peut entraîner la mort du pathogène(56), c'est le cas de *Lactobacillus rhamnosus* qui inhibe la croissance de *Salmonella typhimurium* en produisant de l'acide lactique.

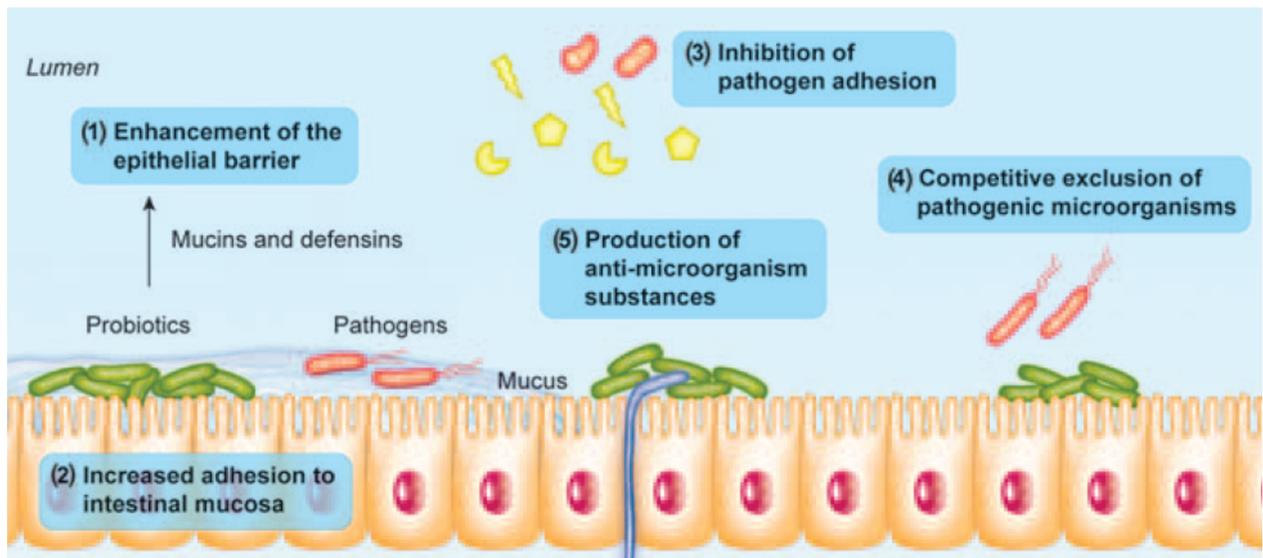


Figure 22 : Mécanismes d'action des probiotiques. (55)

B. Modulation du système immunitaire

Une compréhension claire des mécanismes d'action des différentes souches probiotiques, permettrait une action ciblée lors des traitements.

a. Modulation de la production de cytokines et d'anticorps :

Les probiotiques augmentent la production de cytokines anti-inflammatoires et diminuent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Par exemple *E. coli* Nissle 1917 régule à la baisse l'expansion des cellules T pour limiter l'inflammation intestinale en augmentant la sécrétion d'IL10 (cytokine anti-inflammatoire) et en diminuant la sécrétion de TNF et INF-gamma (IFN- γ) (57). D'autres études établissent le rôle des probiotiques dans le renforcement de l'immunité par exemple lors d'administration de *Lactobacillus casei* Shirota, on constate une hausse de l'expression du marqueur d'activation CD69 présent sur les cellules T et NK ce qui induit une augmentation d'INF- γ , IgA1 et IgA2 (58).

b. Modulation des NOD/ TLR

Bien que les différences structurelles entre les LPS des bactéries pathogènes et non pathogènes ne soient pas encore claires, elles peuvent stimuler différemment les PRR. Selon la souche utilisée, les probiotiques sont capables de moduler négativement la signalisation des PRR pour inhiber la cascade inflammatoire ou de les stimuler pour maintenir une homéostasie immunitaire. Par exemple, *L. casei* CRL active le récepteur TLR4 chez la souris, ce qui conduit à la production de médiateurs pro-inflammatoires afin de se défendre contre les bactéries pathogènes. En revanche, la souche *L. reuteri* DSM a un effet bénéfique sur la prévention de l'entérocolite nécrosante en baissant les TLR4, TNF et NF- κ B et en augmentant l'IL10 pour un effet anti-inflammatoire(55).

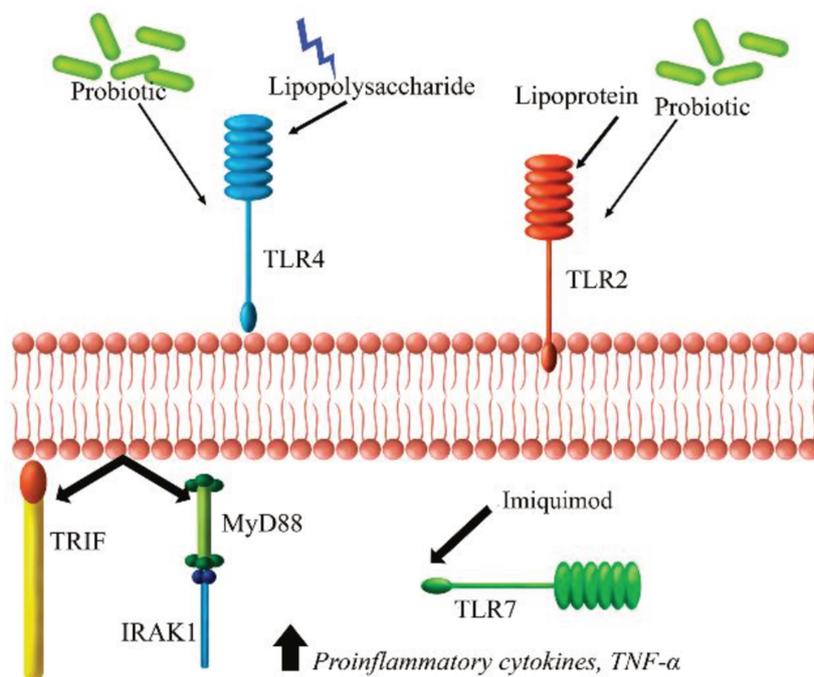


Figure 23 : modulation du système immunitaire.(59)

C. Activité enzymatique

Les activités enzymatiques des probiotiques peuvent jouer un rôle bénéfique chez l'hôte. En effet l'administration de *Bifidobacterium longum* permet de diminuer l'activité de la β -glucuronidase responsable de la synthèse de composés toxiques cancérigènes(60).

D. Production d'acides gras volatils

Les AGCC (butyrate, propionate et acétate) constituent une source d'énergie importante pour les entérocytes, favorisent la tolérance immunologique mais aussi aident au maintien

d'une homéostasie métabolique de nombreux tissus (adipeux, hépatiques, squelettiques). Il a été constaté suite à la prise de certaines souches probiotiques, une augmentation de la concentration d'AGCC.

En effet, certaines études in vitro, évoquent le rôle des AGCC dans la prévention et le traitement de l'obésité, notamment en réduisant l'accumulation de graisses au niveau adipeux, en augmentant la libération de leptine et en activant au niveau musculaire l'AMP kinase, dans le but d'augmenter la sensibilité à l'insuline et de diminuer l'accumulation des lipides (61).

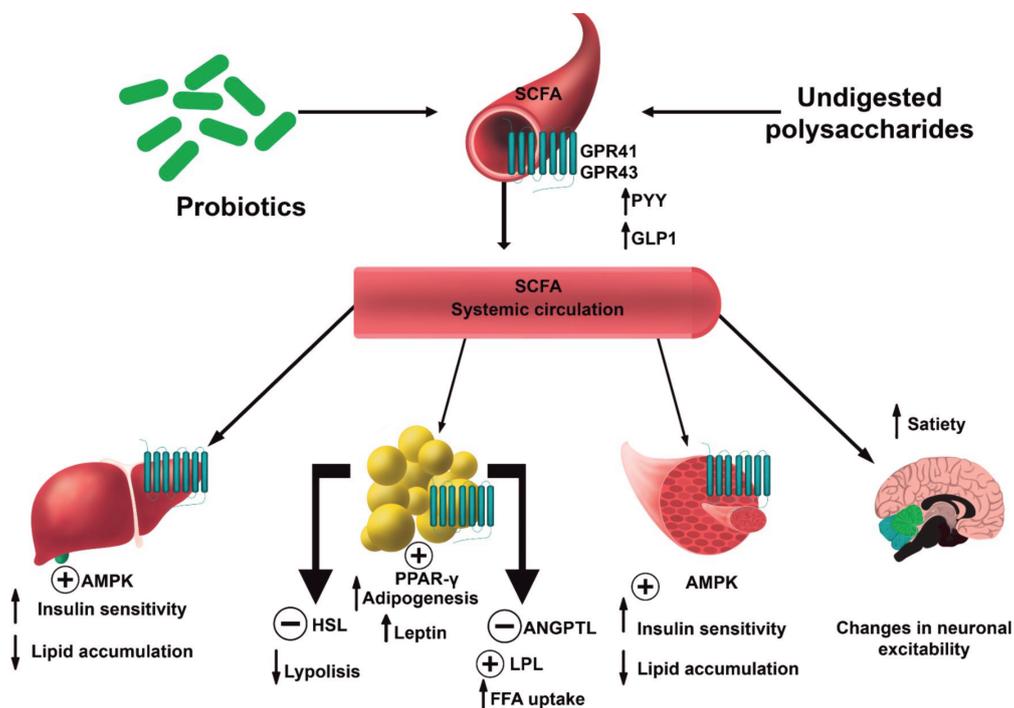


Figure 24 : Activité des AGCC dans la prévention et le traitement de l'obésité. (59)

Également, les AGCC se fixent sur les récepteurs couplés aux protéines G (GPR) exprimés par les cellules de l'immunité innée et adaptative (cellules dendritiques, macrophages etc.) de sorte à moduler les facteurs de transcriptions qui vont jouer un rôle dans la régulation de l'expression de gènes. Par exemple, Singh et son équipe ont mis en évidence le rôle du butyrate dans l'orientation des lymphocytes T naïfs vers un profil tolérogène, par action sur le récepteur GPR109a présent sur les cellules dendritiques. L'activation de ce récepteur permet l'expression de protéines (protéines 110 et Aldh1a1) essentielles à la différenciation des lymphocytes T régulateurs. De plus, Trompette et al. ont montré l'intérêt du propionate dans

la réduction de l'hématopoïèse des cellules dendritiques stimulatrice de la réponse TH2 entrainant ainsi une baisse d'inflammation lors de réactions allergiques. Certaines études sur des souris dépourvues de récepteurs pour les AGCC présentent des allergies alimentaires. En somme, ceci témoigne bien de l'implication des AGCC dans l'amélioration de la tolérance immunologique par action sur certaines voies de signalisation.(62)

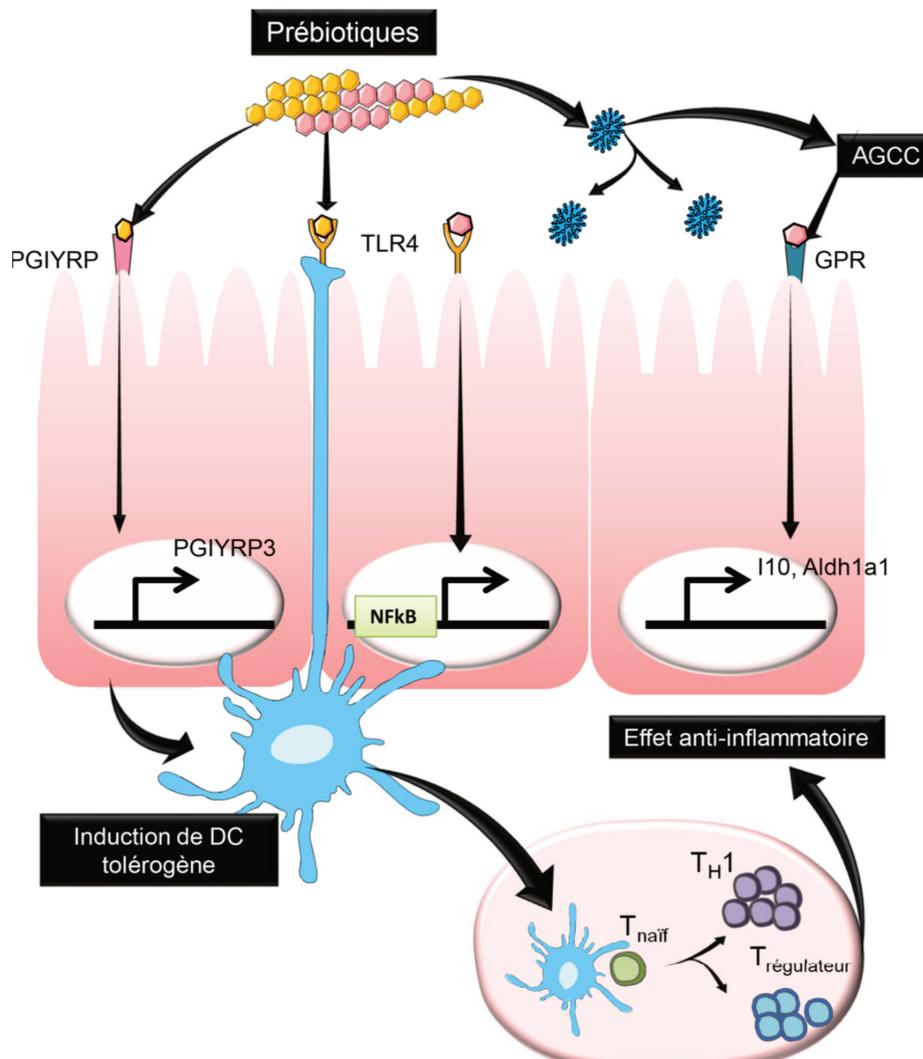


Figure 25 : Effets des probiotiques sur le système immunitaire. (62)

E. Interaction avec l'axe cerveau-intestin

La perturbation du microbiome intestinal est impliquée dans le développement et l'aggravation de troubles neuropsychiatriques. Le microbiome exerce ses effets sur le SNC, en agissant sur le plan neuronal, endocrinien et immunologique, principalement via les métabolites bactériens tels que les AGCC qui modifient l'excitabilité neuronale. Les bactéries intestinales synthétisent différents composés neuroactifs notamment la dopamine, l'acide Y aminobutyrique, histamine, acétylcholine et le tryptophane(63).

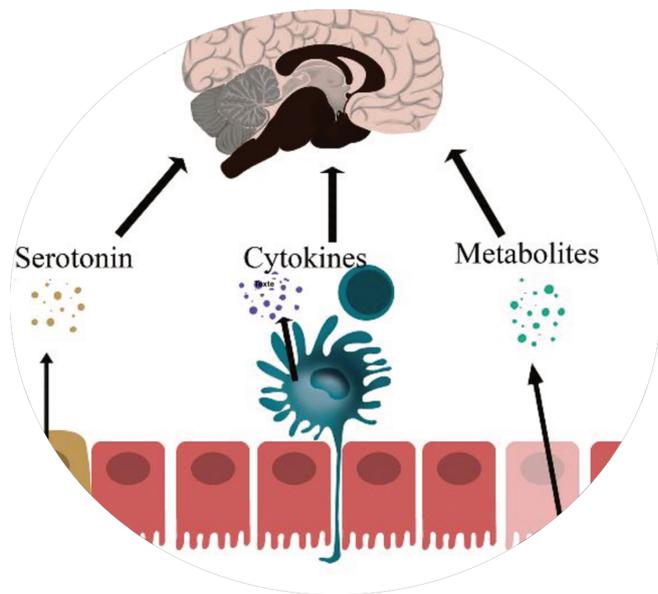


Figure 26 : Interaction avec l'axe cerveau-intestin. (59)

5. Fabrication des probiotiques

Les produits probiotiques doivent être fabriqués conformément aux bonnes exigences de fabrication pour assurer la pureté, la sécurité et la stabilité.

A. Critères de sélection des souches probiotiques

a. Critères de sécurité :

- Histoire d'utilisation sûre
- Identification des traits phénotypiques et génotypiques de la (les) souche(s)
- Pas d'effet indésirable : il existe une liste QPS (Qualified presumption of safety = présomption d'innocuité reconnue) qui inventorie les espèces de micro-organismes considérées comme « sans danger » pouvant être utilisées dans la production.
- Absence de gènes de résistance aux antibiotiques

b. Critères de fonctionnalité

- Viabilité et maintien de l'activité cible
- Stabilité d'adhésion
- Résistance aux acides et à la bile, au pH bas et aux bactériocines

c. Critère technologique

- Productivité facile et élevée des cultures
- Viabilité pendant le traitement et le stockage
- Stabilité génétique (46)

B. Difficultés techniques

Les micro-organismes probiotiques sélectionnés pour une utilisation commerciale doivent conserver les caractéristiques pour lesquelles elles ont été sélectionnées à l'origine. Différentes approches technologiques sont utilisées pour garantir au mieux la stabilité et la viabilité des souches lors des étapes de production, de stockage et du passage dans tractus gastro-intestinal. (50)

a. Oxygène :

Les bactéries anaérobies ont une sensibilité à l'oxygène qui varie selon les espèces. Lors des différentes étapes de production et de stockage, les conditions anaérobies strictes ne peuvent pas toujours être maintenues, pouvant endommager les protéines, lipides et ADN bactérien par la formation d'espèces réactives à l'oxygène.

b. Stabilité aux acides et à la bile

Les souches probiotiques doivent survivre aux conditions acides et riches en protéases rencontrées lors de leurs passages dans l'estomac et l'intestin grêle. L'exposition à l'acide conduit à une accumulation intracellulaire de protons, ce qui peut causer des dommages structurels au niveau de la membrane cellulaire.

c. Stress thermique et froid :

Les bactéries peuvent être exposées à la chaleur/ froid lors de la fabrication. Les températures élevées peuvent provoquer la dénaturation des protéines conduisant à la mort cellulaire.

d. Stress osmotique :

Lors de la déshydratation, l'osmolarité du milieu augmente ce qui est responsable du passage de l'eau de la cellule vers l'environnement extracellulaire pouvant compromettre les fonctions cellulaires essentielles.

C. Procédé de fabrication :

a. Fermentation

1. Description de la méthode :

L'inoculum est ajouté au fermenteur qui contient un milieu de culture. Une fois la fermentation terminée, les cellules sont récoltées.

2. Inconvénient :

Procédé avec de faibles rendements dus à l'accumulation de produits finaux métaboliques.

3. Fermentation Fed-batch

Technique qui utilise un substrat limitant pendant la fermentation, ce qui augmente la concentration bactérienne.

b. Séchage

1. Définition :

Élimination d'eau intracellulaire provoquant l'arrêt temporaire des fonctions vitales d'un organisme, ce qui permet de le maintenir en vie de façon stable plus longtemps, tout en gardant son effet bénéfique.

2. Lyophilisation :

Très utilisé, car elle garantit une viabilité cellulaire plus importante. C'est un processus de congélation et d'élimination de l'eau par sublimation sous vide, qui se compose de 3 étapes : congélation puis déshydratation (sublimation) et finalement déshydratation secondaire (désorption). Cette méthode est mieux supportée par les bactéries thermosensibles.

3. Séchage par atomisation :

Technique très populaire car rentable et facile d'utilisation. Les suspensions bactériennes sont atomisées en gouttelettes dans une chambre de séchage à une température allant jusqu'à 200 °C. Les températures élevées peuvent dénaturer des protéines et déstabiliser les membranes induisant la mort cellulaire.

c. Microencapsulation

Procédé qui permet d'isoler les bactéries dans des capsules microscopiques pour les protéger des conditions environnementales défavorables tout en permettant une libération contrôlée dans l'intestin. L'encapsulation des probiotiques implique l'immobilisation et/ou l'enrobage des bactéries à l'aide de polysaccharides, de protéines ou de graisses. Il existe plusieurs procédés d'encapsulation tels que le séchage par lyophilisation, l'émulsion, la gélification et l'atomisation.

D. Étiquetage

Concernant l'étiquetage des probiotiques, il y a certaines mentions obligatoires qui doivent figurer sur l'étiquette du produit final afin de communiquer à l'utilisateur les informations essentielles sur le contenu du produit :

- Nom exact du ou des probiotiques (genre, espèce, souche)
- Concentration du ou des probiotiques dans les préparations
- Dose et durée minimale pour l'effet allégué
- Recommandation de conservation et d'utilisation
- Adresse de la société commerciale

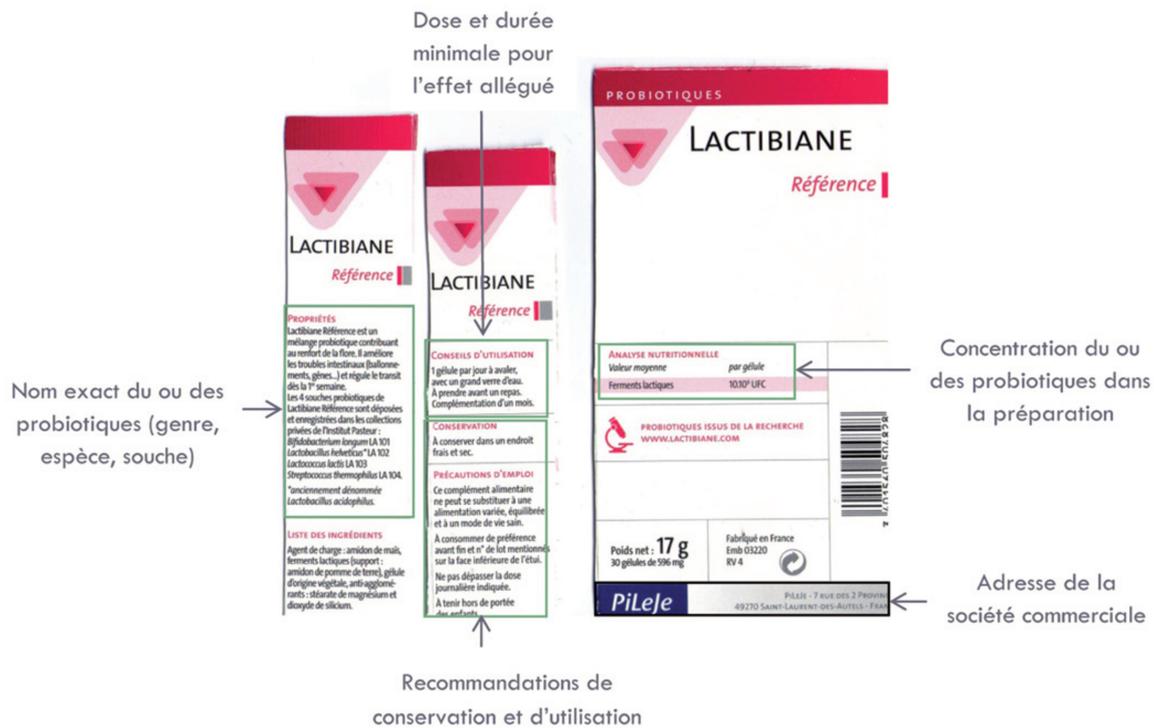


Figure 27 : Eléments présents sur le conditionnement des probiotiques.(44)

6. Effet indésirables et précautions d'utilisations :

La longue histoire d'utilisation des probiotiques et les données des essais in vitro, précliniques et cliniques soutiennent l'hypothèse de l'innocuité des probiotiques.

Malgré le statut sûr des souches probiotiques « statut GRAS » c'est à dire « Generally Regarded As Safe », des études ont mis en évidence quelques effets indésirables déclenchés chez certains sujets. Les probiotiques peuvent être responsables d'effets indésirables de type(64) (65):

- Infections systémiques : il a été rapporté des cas de :
 - Fongémie en présence de *Saccharomyces cerevisiae* ou *bouardii*
 - Septicémie associée à *S. bouardii* ou *cerevisiae*, *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve*
 - Endocardite due à *Lactobacillus* et *Streptococcus*, avec développement d'un abcès associé à *Lactobacillus rhamnosus* rapporté deux fois.

La bactériémie a été examinée lors d'une étude en Finlande sur une période de 10 ans et une autre en Suède sur une période de 6 ans. Ces études ont montré l'innocuité de la souche *Lactobacillus rhamnosus LGG*.

- Activités métaboliques délétères :
 - PROPATRIA est une étude en double aveugle, qui a analysé le rôle des probiotiques dans la prévention des complications infectieuses chez les patients atteints de pancréatite sévère, les sujets sous probiotiques ont présenté une mortalité supérieure au groupe placebo. Cette étude a été réévaluée, en concluant que les résultats de la première étude étaient liés à une acidose lactique inattendue due à la fermentation des glucides et donc les probiotiques ne sont plus contre-indiqués en cas de pancréatite(66).
 - Production de D- lactate par les souches probiotiques : cinq rapports d'acidose dans la littérature dont un chez un patient avec le syndrome de l'intestin court.
- Stimulation immunitaire excessive chez les individus sensibles : aucun cas n'a été rapporté. Les probiotiques stimulent le système immunitaire, le risque théorique de sur-stimulation pourrait être responsable de maladie auto-immune.

- Transfert de gène : Les bactéries lactiques possèdent des plasmides contenant des gènes de résistance à certains antibiotiques. Le risque est de transmettre ces gènes aux autres organismes vivants du corps mais cela reste un risque théorique et aucune preuve clinique n'a été observée mais il faut rester vigilant car on associe souvent la prise des antibiotiques avec celle des probiotiques.

- Troubles gastro-intestinaux mineurs : ballonnements, constipation, nausées, flatulences, troubles du goût, selles molles.

Il est actuellement difficile de conclure à une implication significative des probiotiques dans la survenue de ces effets indésirables car la plupart de ces manifestations ont été observées chez des sujets ayant des conditions prédisposantes comme la présence de cathéters ou des anomalies valvulaires. Peu d'études sont menées dans ce domaine malgré un besoin clair de recherches supplémentaires sur l'innocuité des probiotiques.

Certaines populations sont plus à risque de développer des effets indésirables du fait de leur terrain pathologique, il faut dans ce cas prendre un avis médical avant d'en consommer. Les populations à risque sont :

- Les patients immunodéprimés
- Maladie cardiaque : anomalie valvulaire, ATCD d'endocardite
- Les personnes portant un cathéter veineux
- Nourrissons < 6 mois et les prématurés
- Les patients présentant une fièvre, nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes dont les causes sont inconnues

7. Règlements probiotiques

Les probiotiques ont été introduits sur le marché mondial en tant qu'aliments fonctionnels, compléments alimentaires, produits de santé naturel, médicaments et en d'autres catégories. Les exigences en matière d'efficacité, de sécurité et de qualité diffèrent selon les catégories, il est donc important de définir les limites pour chacune d'entre elles.

En France, certains produits probiotiques comme l'Ultralevure®, Lactéol®, Carbolevure®, Florgynal® et Trophigil® (les deux dernières spécialités sont également composées d'estriol et de progestérone) ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en tant que médicament, délivré par une autorité compétente nationale ANSM ou Européenne (EMA) après évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité. Hormis ces quelques spécialités, la plupart des produits probiotiques ont un statut de compléments alimentaires.

Selon la Directive 2002/46/CE, les compléments alimentaires sont définis comme étant « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seul ou combiné, commercialisés sous forme de doses ». Il est obligatoire avant de commercialiser un complément alimentaire d'effectuer une déclaration à la DGCCRF (direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), qui juge de la recevabilité de la demande.

Lors de l'étiquetage des compléments alimentaires, les mentions relatives aux allégations sont réglementées. Une allégation est définie par le Codex Alimentarius comme étant « tout message ou toute représentation quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ». La communication touchant à la nutrition et à la santé est soumise au règlement CE n°1924/2006 de l'union européenne, qui établit une liste d'allégations autorisées et impose que ces allégations reposent sur un avis scientifique délivré par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (AFSA). Il existe deux types d'allégations : « allégation nutritionnelle » qui affirme qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques et « allégation de santé » qui affirme l'existence d'une relation entre une denrée alimentaire et la santé. L'AFSA n'a jusqu'alors reconnu qu'une seule allégation santé liée aux aliments ou compléments alimentaires contenant des probiotiques celle du bénéfice de certains yaourts dans l'intolérance au lactose. L'AFSA a interdit de mentionner des allégations concernant les probiotiques de peur d'induire les consommateurs en erreur, le simple mot « probiotique » ne peut être utilisé

car sa définition comporte la notion d'effets bénéfiques pour la santé. Les laboratoires utilisent donc des expressions marketing telles qu'ultrabiotiques ou microbiotiques pour contourner la réglementation.

Les laboratoires ne peuvent pas communiquer sur les applications thérapeutiques des probiotiques qui ont un statut de complément alimentaire, c'est pour cela qu'ils utilisent d'autres voies légales pour vanter les mérites thérapeutiques auprès des consommateurs par exemple en additionnant des vitamines au produit afin de maintenir une allégation santé qui concerne l'influence sur le système immunitaire.(67)

Discussion : Étant donné l'enjeu économique et le marché croissant autour des probiotiques, la mise en place d'un cadre juridique est urgent. Cela permettra aux produits répondant aux critères d'intégrer une catégorie réglementaire claire et d'éliminer du marché les produits de qualité insuffisante.

8. Les domaines où les probiotiques ont montré une efficacité

Les probiotiques sont largement consommés en automédication, ils peuvent également être prescrits par des médecins ou être dispensés par les pharmaciens.

Malgré le contexte d'engouement général pour le microbiote, il faut privilégier les connaissances sur l'efficacité et ne pas confondre les probiotiques qui ont démontré leur efficacité avec ceux pour lesquels aucun essai n'a été fait. Enfin, il faut suivre les recommandations de prise en charge établie par les sociétés savantes.

Actuellement dans le domaine des probiotiques, on a des données probantes sur l'utilisation des probiotiques avec un niveau de preuves modéré, dans les troubles digestifs liés aux antibiotiques, dans la diarrhée aiguë, dans l'intestin irritable et dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

En ce qui concerne la prise en charge des diarrhées post-antibiotiques chez l'enfant, l'ESPGHAN (Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique) recommande l'utilisation de *Saccharomyces boulardii* (68).

Pour la prise en charge d'une gastroentérite du nourrisson, l'ESPGHAN recommande d'associer la réhydratation orale à la prise de *Lactobacillus GG* ou de *Saccaromyces boulardii*, pour réduire la durée et de la sévérité de la diarrhée(69).

Afin de prévenir la diarrhée à *Clostridium difficile* post-antibiotique chez l'adulte et l'enfant, la revue Cochrane a conclu à l'efficacité de *Lactobacillus GG* et de *Saccaromyces boulardii* (70).

Concernant le syndrome de l'intestin irritable, la société mondiale de gastro-entérologie recommande l'utilisation de *Bifidobacterium Lactis DN- 173010* ou *B. infantis 35624* (Alflorex)(71).

Quant aux maladies inflammatoires de l'intestin, l'ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) recommande l'utilisation du VSL-3, pour maintenir la rémission induite par l'antibiothérapie et prévenir la pouchite. Dans la rectocolite hémorragique, le VSL-3 ou *E. coli Nissle 1917* ont un effet bénéfique pour le traitement des poussées, néanmoins, leurs effets sont modérés, comparables à une petite dose de 5-amino-salicylé. De ce fait, on ne va certainement pas remplacer les traitements classiques par les probiotiques. En revanche, dans la maladie de Crohn, aucun probiotique n'a pour l'instant montré d'efficacité (ECCO guidelines 2016, 2020).

Lors de la seconde partie de ma thèse, je vais m'intéresser à *Helicobacter pylori*. Une bactérie qui a récemment été découverte, classé par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) comme agent cancérigène. Ce pathogène touche plus de la moitié de la population mondiale et peut être responsable de cancers. C'est le seul cancer qu'on pourrait éviter par antibiothérapie. Seulement, l'antibiorésistance croissante et les taux d'éradications de plus en plus bas soulignent la nécessité de nouveaux traitements qui pourraient augmenter la tolérance aux médicaments et l'observance des patients. Ces dernières années, les probiotiques ont reçu davantage d'attention comme adjuvant du traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*.

IV. Infection à *Helicobacter Pylori*

1. Histoire

Helicobacter pylori est un pathogène humain qui existe dans l'estomac depuis 60 000 ans.

En 1875, des scientifiques allemands découvrirent la présence d'une bactérie spiralée dans l'estomac, rapidement ils ont abandonné les recherches car cette dernière ne pouvait pas être cultivée. En 1982, la bactérie fut isolée et cultivée par deux chercheurs australiens J. Robin Warren et Bary J. Marshall(72). Le prix Nobel de Médecine leur fut attribué pour leurs travaux.

Au départ, cette bactérie spiralée présente au niveau de l'estomac était classée avec le groupe des Campylobacter et ce n'est qu'en 1989 que Godwin établit son appartenance à un genre différent qu'il nomma Helicobacter. Il existe plusieurs espèces au sein de ce genre, l'espèce pylori est celle qui colonise l'estomac humain(73).

En 1994, le National Institute of Health américain reconnut *H. pylori* comme cause d'ulcère gatsro-duodéal, et le CIRC classa la bactérie comme « agent carcinogène du groupe 1 ». En 2005, le rôle de *Helicobacter pylori* fut établi dans les gastrites, les ulcères et le cancer de l'estomac. Finalement en 1997, fut publié la séquence nucléotidique du génome de la souche 26695.

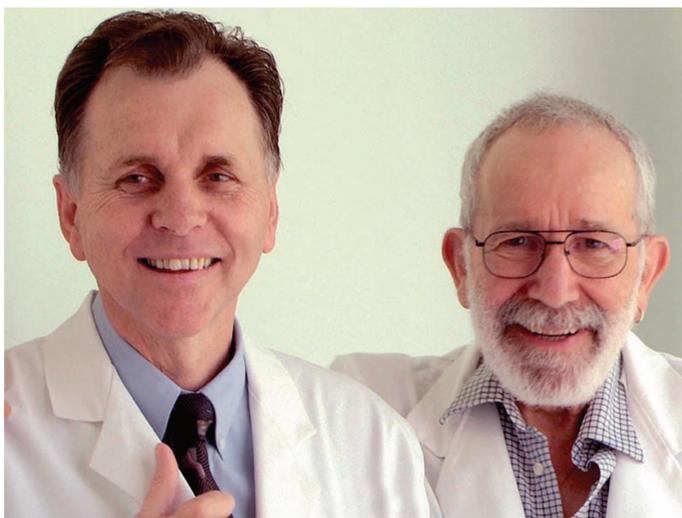


Figure 28 : Barry Marshall et Robin Warren. (73)

2. Epidémiologie

A. Prévalence

L'infection à *Helicobacter pylori* est un problème majeur en santé publique dans le monde. Ce pathogène est le premier agent infectieux responsable de cancer. Durant les années 1990, la moitié de la population mondiale était infectée par cette bactérie mais depuis une vingtaine d'années, la prévalence baisse progressivement dans les pays occidentaux mais reste stable au Moyen Orient, Extrême-Orient, en Afrique et en Amérique latine. Cette diminution du nombre de cas est le résultat d'antibiothérapie et d'amélioration des conditions d'hygiène.

Selon une récente méta-analyse, la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* est de 34,7 % dans les pays développés et de 50,8 % dans les pays en développement. Dans certaines régions du monde, des incidences élevées persistent, par exemple au Moyen –Orient l'incidence est de 73 %. A contrario, au Japon l'incidence a baissé d'un facteur « 6 ». Elle était estimée à 60,9 % chez les patients nés en 1910 et à moins 10 % pour ceux nés en 2000. En ce qui concerne le sexe, il n'y a aucune différence statistique significative (74).

En France, la prévalence de l'infection par *H. pylori* est de l'ordre de 15 à 30%. Elle est plus faible chez les moins de 30 ans (moins d'une personne sur cinq) et plus répandue après l'âge de 50 ans (environ une personne sur deux) (75).

Bien que la plupart des individus positifs à *H. pylori* soient asymptomatiques, 10 à 15 % des patients infectés développent un ulcère peptique, 1 à 2 % un adénocarcinome de l'estomac et 0,1 % un lymphome gastrique du MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) (76). Cependant, malgré les rares données épidémiologiques en Afrique, on observe un contraste entre la forte prévalence (80 %) et la faible incidence de cancer gastrique, c'est ce qu'on appelle « l'énigme africaine ». Smith et al. ont émis l'hypothèse de facteurs environnementaux, alimentaires et génétiques qui pourraient expliquer cela (77).

En effet, malgré le succès des traitements antibiotiques dans la diminution de la prévalence de l'infection dans le monde occidental, de nombreuses résistances ont émergé. Par exemple, la résistance à la Clarithromycine recommandée en première intention dans le schéma de prise en charge d'*H.pylori*. Cette résistance diminue l'efficacité du traitement. Par conséquent, la conférence de Maastricht III a recommandé d'abandonner la Clarithromycine dans le traitement empirique ou de tester la sensibilité de cet antibiotique avant de l'utiliser. La résistance aux antibiotiques est un processus évolutif, il est donc important de réaliser des

enquêtes régulières de prévalence pour améliorer l'efficacité des schémas thérapeutiques. D'ailleurs de nouvelles alternatives thérapeutiques sont régulièrement testées pour améliorer l'éradication de *H. pylori*(78).

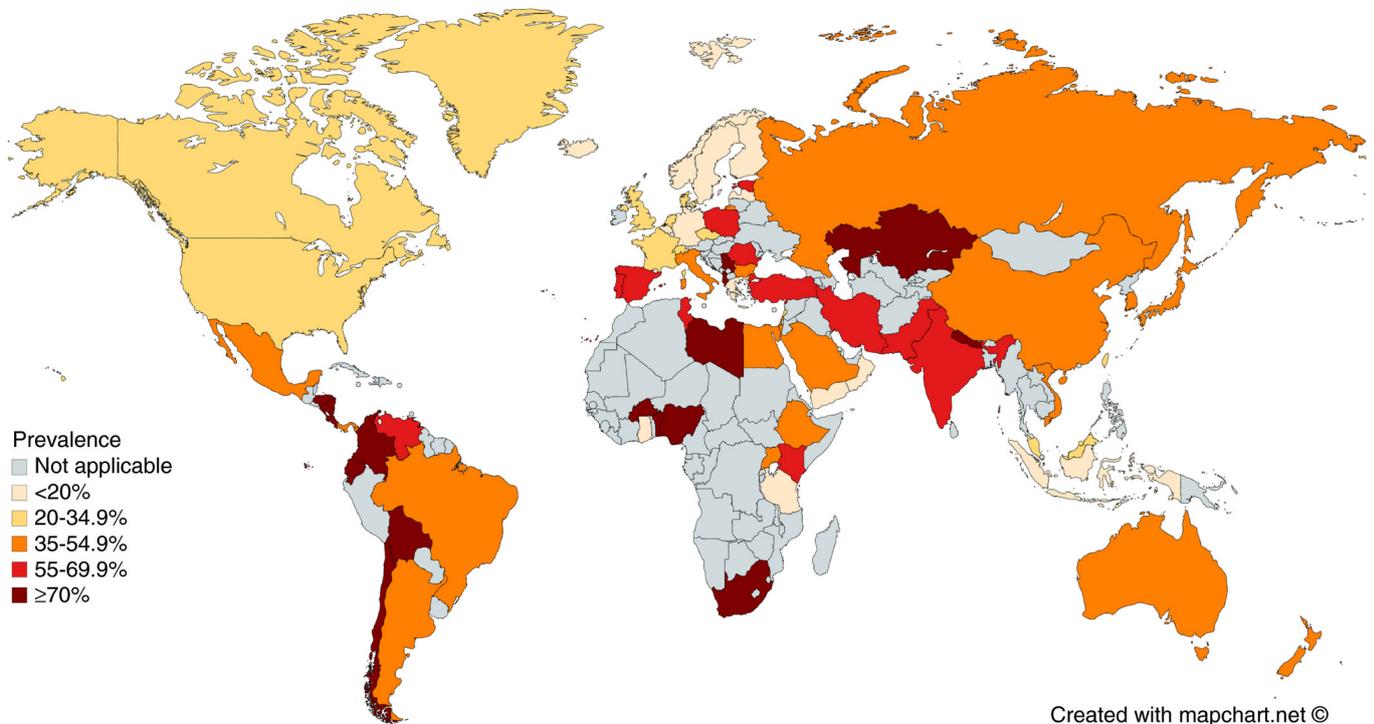


Figure 29 : Présentation graphique de la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le monde. (74)

B. Facteurs de risques d'acquisition de l'infection à *Helicobacter pylori*

- **Zone géographique** : une plus forte prévalence de l'infection dans les pays en développement en comparaison avec les pays industrialisés.
- **Le faible niveau socioéconomique de la famille** : le risque de développer des maladies inflammatoires de l'estomac sont inversement proportionnelles au niveau d'éducation et aux revenus (79).
- **La vie en communauté** : le fait d'avoir des frères et sœurs ou parents présentant des antécédents d'infection ou de boire de l'eau insalubre sont les principaux facteurs d'acquisition de l'infection (77).
- **Manque d'hygiène**

C. Transmission

Par transmission interhumaine, lors d'un contact direct avec les liquides de l'estomac (régurgitations, vomissements) ou indirect avec les selles, eau ou aliments contaminés (oro-orale ou féco-orale). La transmission se fait le plus souvent pendant l'enfance surtout dans les pays à forte prévalence.

3. Aspects pathogéniques

A. La colonisation

Après avoir été ingéré, *Helicobacter pylori* se meut et pénètre le mucus gastrique grâce à la présence de flagelles polaires. Ainsi, lors de mutations de gènes codant pour les protéines flagellaires, la mobilité d'*Helicobacter pylori* est altérée. Sa mobilité dépend également de chimiorécepteurs, capables de traduire des stimuli chimiotactiques issus de différentes molécules (par exemple mucines, urée, chlorure de sodium etc).

Pour certaines de ses activités enzymatiques, *Helicobacter pylori* a besoin de nickel. Ce métal de transition est le cofacteur de deux enzymes essentielles à sa survie : l'uréase et l'hydrogénase. L'uréase a pour rôle de convertir l'urée présente dans l'estomac en ammoniac et dioxyde de carbone. Ces substances tampons diminuent l'acidité de l'estomac et protègent la bactérie temporairement contre l'acidité gastrique. L'hydrogénase permet quant à elle à la bactérie d'utiliser l'hydrogène comme source d'énergie pour son métabolisme(80).

Ensuite, grâce à des adhésines, *Helicobacter pylori* se fixe sur les cellules épithéliales gastriques. Seulement, cette bactérie possède des lipopolysaccharides membranaires (LPS) peu immunogènes. Certaines souches, possèdent même des LPS capables de mimer les antigènes des groupes sanguins(76). En somme, ceci limite la réponse inflammatoire de l'hôte et permet à la bactérie de persister dans l'organisme.

Après cette étape de liaison, *H.pylori* sécrète des facteurs de virulence, responsables d'une inflammation gastrique et d'hypochlorhydrie. L'inflammation diminue au cours du temps, le pH se restaure. Ainsi, la plupart des patients infectés resteront asymptomatiques à vie.

B. Facteurs de virulence de *Helicobacter pylori*

a. Ilot de pathogénicité Cag A

Cag A est une oncoprotéine sécrétée uniquement par certaines souches d'*Helicobacter pylori*.

Les gènes Cag PAI codent pour un système de sécrétion de type IV, capable d'injecter la protéine Cag A, du peptidoglycane et d'autres facteurs bactériens dans les cellules hôtes. Ensuite, la protéine Cag A est phosphorylée par des tyrosines kinases au niveau des motifs répétés Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala (EPIYA). Il résulte de cette phosphorylation, des modifications de

la morphologie des cellules épithéliales de l'hôte, décrites sous le nom de « phénotype colibri ». En fonction de l'origine et du degré de la phosphorylation, il existe quatre segments différents EPIYA (-A, -B, -C et -D). Les segments EPIYA-A et EPIYA-B sont retrouvés dans la plupart des souches de *H.pylori*. Cag +. Cependant, EPIYA-C et EPIYA-D sont respectivement retrouvés dans les souches occidentales d'Europe, d'Amérique du Nord, Australie et d'Extrême-Orient. (76)

Par ailleurs, la reconnaissance du peptidoglycane bactérien par les récepteurs intracellulaires NOD, aura comme conséquence l'activation de la voie du facteur nucléaire NF- κ B et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire IL-8. (81)

En définitive, la protéine Cag A est capable de moduler une variété de processus cellulaires tels que l'inflammation, la prolifération, la polarité et l'apoptose. La perte de polarité cellulaire a pour conséquence un réarrangement du cytosquelette. Ces changements morphologiques sont associés à un risque accru de carcinogenèse gastrique.

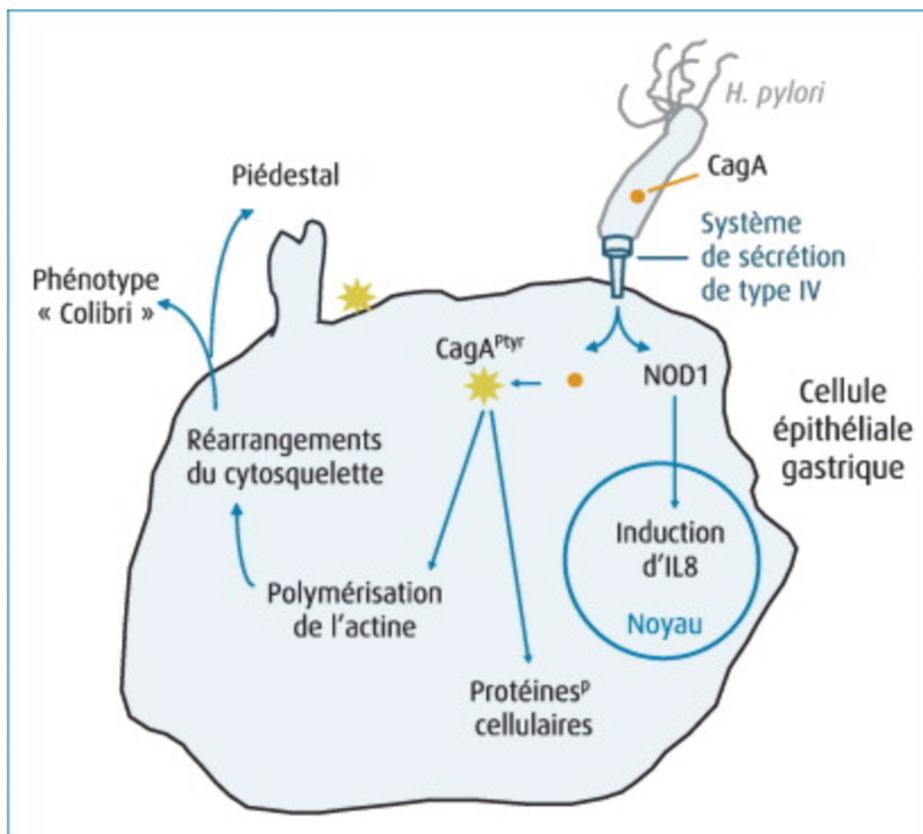


Figure 30 : Effet de l'ilot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale. (81)

b. Facteurs de virulence non Cag A

1. Toxines Vac A

Le gène codant pour la protéine Vac A est présent chez toutes les souches bactériennes d'*Helicobacter pylori*. Environ 50% des souches sécrètent Vac A(82).

La cytotoxine Vac A est responsable de la formation de vacuoles acides dans le cytoplasme des cellules épithéliales gastriques, de sorte à entraîner une rupture de l'intégrité des structures cellulaires.

En effet, Vac A induit la formation de canaux membranaires, perturbe les compartiments endosomaux, module le système immunitaire et déclenche l'apoptose des cellules hôtes. Ainsi, par action de Vac A, le potentiel transmembranaire de la mitochondrie est réduit, ce qui provoque la libération du cytochrome C, active la caspase et induit l'apoptose. Elle inhibe également la présentation des antigènes par les cellules immunitaires aux lymphocytes T, dans le but de favoriser la tolérance et de maintenir l'infection à *H. pylori*. Ces modifications augmentent le risque de gastrite, d'ulcère et de cancer.

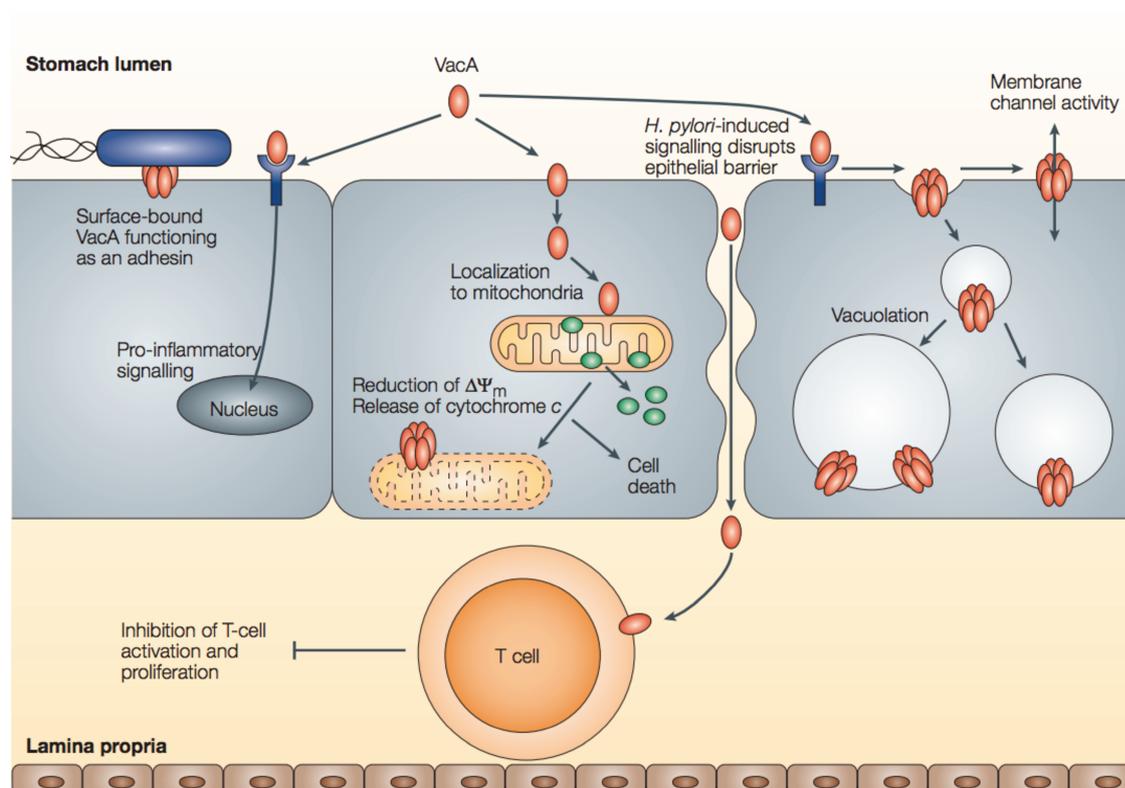


Figure 31 : les actions multiples de VacA qui contribuent à la colonisation de l'estomac par *Helicobacter Pylori*.(83)

2. Adhésines et protéines de membrane externe

i. Blood Group Antigen Binding Adhesin (BabA) :

L'adhésine A se lie de façon spécifique aux antigènes du groupe sanguin ABO. Egalement, elle permet à la bactérie de s'adapter au milieu acide. Cependant, malgré qu'elle soit très étudiée, son mécanisme d'action n'est pas encore totalement élucidé.

Différentes études ont montré que la présence à la fois de l'allèle babA2, cagA et vacA était associée à une augmentation du risque carcinogène. Seulement, l'unique présence de l'allèle babA2 n'est pas un marqueur de maladie.(76)

ii. Duodenal ulcer promoting gene (DupA) :

La protéine DupA offre à *H.pylori* une plus grande résistance au pH acide mais également augmente la production d'IL-8, provoquant ainsi une infiltration neutrophile et une inflammation des muqueuses. Malgré l'inflammation, une diminution du risque ulcérogène et carcinogène a été observée en Occident. Cependant, dans les pays asiatiques, le risque de développer des formes de maladies graves est élevé.(76)

iii. Outer Inflammatory Protein A (OipA) :

OipA est une protéine de la membrane externe, qui contribue à l'adhésion, mais aussi à la production de certaines cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1, -8, -17, TNF- α , qui provoquent une inflammation accrue de la muqueuse gastrique.

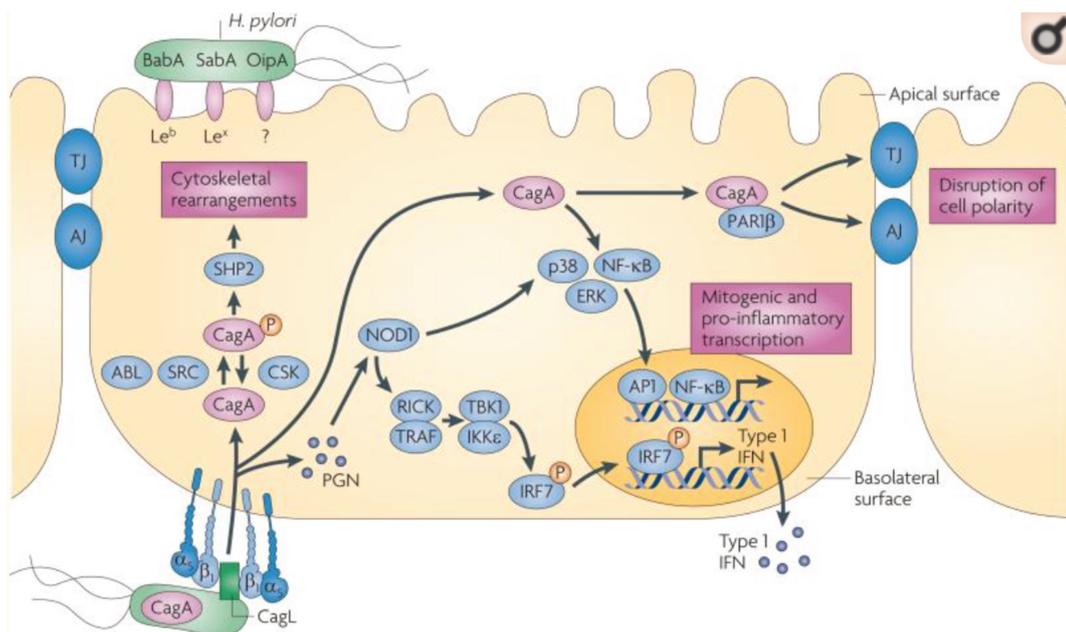


Figure 32 : interactions entre *H. pylori* pathogène et les cellules épithéliales gastriques.(84)

3. Enzymes bactériennes

L'activité de certaines enzymes produites par *Helicobacter pylori* génère des espèces réactives à l'oxygène (ROS), responsables d'arrêt du cycle cellulaire. Également, ils jouent un rôle dans l'évasion immunitaire, en empêchant la prolifération et la différenciation de certaines cellules immunitaires, dans le but de développer une tolérance au long terme. (80)

C. Réponse immunitaire de l'hôte

Suite à la reconnaissance d'antigènes de *Helicobacter pylori* par les TLR présents sur les membranes des cellules épithéliales et dans les vésicules intracellulaires, on aura une activation de NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B), suivie d'une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Puis, les lymphocytes B, T CD4+, TCD8+ et monocytes infiltreront la muqueuse gastrique.

En réponse à l'infection, les effecteurs de l'immunité innée (Th1, Th17) et de l'immunité adaptative (Treg) sont mobilisés. Les profils Th1 et Th17 sont caractérisés par une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires : TNF- α , IL-1 β , IL6, IL-7, IL-8 et IL-17, IL-21, IL-22. Tandis que, les Treg suppriment l'inflammation, ce qui permet à la bactérie de persister plus longtemps chez l'hôte. Lors d'infections à *H. pylori* chez les enfants, on observe une forte réponse Treg, qui explique la faible intensité de la gastrite dans cette population et la persistance de cette bactérie.

Dès deux semaines après l'infection, les immunoglobulines IgM et IgG seront détectées dans le sérum. Cependant, lors d'infections chroniques, on retrouve principalement des IgA et IgG. L'inflammation engendrée par la réponse humorale est asymptomatique mais contreproductive, car elle augmente le risque d'ulcère et de malignité gastrique. (76)(80)

D. Dérégulation des fonctions de l'hôte

En plus des facteurs de virulence que *Helicobacter pylori* utilise pour coloniser son hôte, cette dernière module également l'expression épigénétique de certains gènes. Ce qui modifie en conséquence leurs activités.

Physiologiquement, il existe des miARN qui sont des petites séquences d'ARN capables de s'hybrider à l'ARN messager pour bloquer sa transcription. En effet, c'est ce qui régule l'expression de certains gènes et permet le maintien d'une homéostasie cellulaire. Par exemple, miR-146 et miR-155 sont des régulateurs anti-inflammatoires NF- κ B dépendants, qui

régulent négativement l'expression de facteurs de la cascade de signalisation de la voie NF- κ B et également, diminuent la production de certaines cytokines pro-inflammatoires.

Durant l'infection par *Helicobacter pylori*, une augmentation de l'expression de miR-146 et miR-155 a été observée. La bactérie utilise cette stratégie anti-inflammatoire dans le but de maintenir la tolérance immunitaire.

D'autres mécanismes de modulation sont utilisés par la bactérie, pour garantir sa survie, tels que la méthylation de l'ADN et la modification des histones par phosphorylation. La méthylation ou l'acétylation dans la région des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs, conduit à un silence génétique, qui affecte le développement de cancer gastrique. (76)

4. Aspects bactériologiques et génétiques d'*Helicobacter pylori*

A. Taxonomie et caractéristiques bactériologiques

Règne	Bacteria
Phylum	Proteobacteria
Classe	Epsilon Proteobacteria
Ordre	Campylobacterales
Famille	Helicobacteraceae
Genre	<i>Helicobacter</i>
Espèce	<i>Helicobacter pylori</i>

Tableau 2 : Classification de *Helicobacter pylori*. (72)

Helicobacter pylori est un bacille à Gram négatif, en forme de bâtonnets (0,3-1x 1,5-5 μm), hélicoïdes ou droits, mobile grâce à la présence de quatre à six flagelles polaires. Elle mesure de 3 à 4 μm de long et 0,5-1 μm de large et vit dans un milieu microaérophile (réduit en oxygène). La muqueuse gastrique est l'unique habitat de cette bactérie. Cette bactérie produit une uréase capable de transformer l'urée du milieu en ammoniac qui neutralise l'acidité gastrique permettant sa survie et la colonisation de l'hôte.(85) *Helicobacter pylori* a été cultivée pour la première fois en 1982.

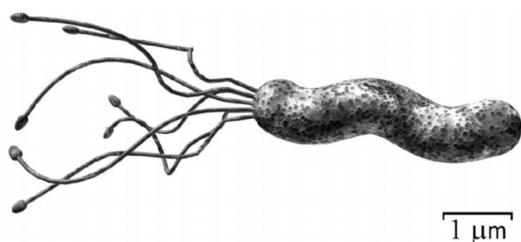


Figure 33 : *Helicobacter pylori* en 3-D.(72)

B. Génétique

Le génome de *Helicobacter pylori* a été séquencé en 1997. Cette bactérie possède un génome circulaire (72), composé d'une partie stable, associé à une partie variable qui diffère entre les souches. Ainsi chaque souche de *Helicobacter pylori* possède environ 20 % de gènes spécifiques.

En effet, il existe une grande diversité génétique entre les souches, qui résulte de mutations et de recombinaisons génétiques. Afin d'expliquer les différences géographiques entre les souches, deux modèles génétiques ont été proposés. Le premier modèle, repose sur l'hypothèse selon laquelle les souches de *Helicobacter pylori* ont été subdivisées en populations et sous-populations, selon les migrations humaines (les souches asiatiques et occidentales). Quant au deuxième modèle, il repose sur la théorie de la sélection selon laquelle, le génotype des souches s'adapte à celui de l'hôte, au cours du temps.(86) En somme, toutes ces variations génétiques jouent un rôle important dans l'adaptation de la bactérie aux divers stress et donc à sa survie chez l'hôte.

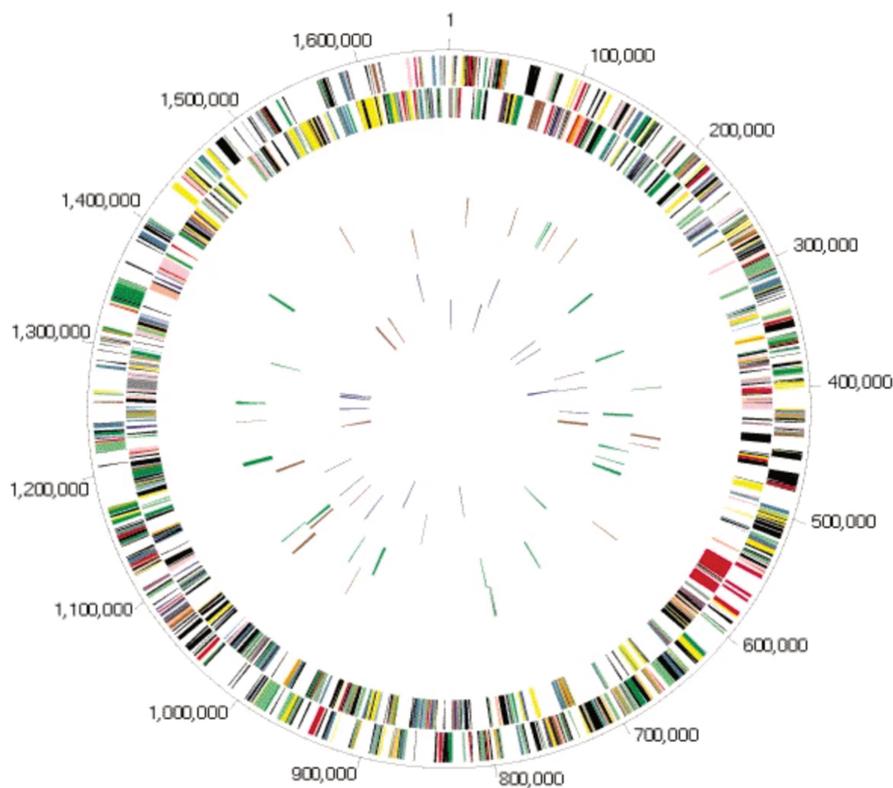


Figure 34 : Représentation circulaire du chromosome *H. pylori* 26695. (87)

5. Symptomatologie

La colonisation de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori* entraîne dans un premier temps le développement d'une gastrite transitoirement aiguë, qui passe souvent inaperçue, elle peut être dans certains cas associée à une dyspepsie. Ensuite, la gastrite devient chronique et active (présence de polynucléaires neutrophiles dans l'infiltrat inflammatoire). Ainsi, l'infection à *H. pylori* est une infection « lente », qui se développe pendant des décennies. Dans 80 % des cas, la gastrite chronique est asymptomatique, elle peut dans certains cas être associée à des affections extradigestives. Cependant, comme nous l'avons dit précédemment dans 20 % des cas, la gastrite chronique évolue vers des complications : ulcère gastroduodénal, adénocarcinome gastrique et lymphome du MALT. (86)

Toutefois, l'évolution clinique vers des tableaux plus sévères de la maladie dépend de la virulence de certaines souches, de la réponse immunitaire, de la génétique de l'hôte (génotype pro-inflammatoire) et de certains facteurs environnementaux (consommation élevée de sel et faible de vitamines, tabagisme). Ces facteurs ne sont pas retrouvés en cas de lymphome gastrique du MALT.(76)

A. Symptomatologie gastroduodénale

a. Dyspepsie

La dyspepsie est un trouble fréquent, qui touche jusqu'à 25% de la population. Elle est définie comme une douleur ou un inconfort ressenti au niveau épigastrique, le plus souvent d'origine fonctionnelle, mais peut également être d'origine organique (ulcère). Selon le consensus de Kyoto, il est important de différencier la dyspepsie associée à la gastrite de *H. pylori* de celle d'origine fonctionnelle (88).

L'infection à *Helicobacter pylori* est à l'origine de complications graves : ulcères et cancer. Par conséquent, son éradication permet d'éviter ces complications.

Un rapport Cochrane a conclu à un bénéfice faible mais significatif pour la stratégie « dépistage par endoscopie-traitement ». Cependant, compte tenu de ces résultats et afin de réduire les coûts économiques, une endoscopie ne peut être proposée en première intention chez tous les patients souffrant d'une dyspepsie. Ainsi, selon la prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la population, il est recommandé d'instaurer un traitement empirique d'emblée dans les pays à forte prévalence de l'infection ou de rechercher *HP* par un test non invasif dans les pays de faible prévalence de l'infection. Cependant pour les patients > 40- 45

ans ou présentant des signes d'alertes tels que des saignements digestifs, dysphagie, vomissements, amaigrissement, anémie ferriprive, antécédent de cancer digestif ou la présence de masse au niveau abdominal, il est important d'effectuer une exploration par endoscopie. (89)(13)(90)

b. RGO

La prévalence de *H. pylori* s'est avérée plus faible chez les patients atteints de RGO. Malgré cette corrélation inverse inexplicée, le rôle préventif du RGO par *H. pylori* n'est pas démontré.

c. Gastrite chronique

La présence de *H. pylori* à la surface de la muqueuse gastrique entraîne un afflux des populations neutrophiles et lymphoplasmocytaires. La gastrite devient chronique à mesure que les lymphocytes remplacent les polynucléaires neutrophiles.

Cliniquement, la gastrite chronique est asymptomatique chez la plupart des patients. Cependant, l'activité de la réponse pro-inflammatoire ainsi que les lésions pré-néoplasiques d'atrophie et de métaplasie intestinale sont évaluables lors de l'examen histologique des biopsies, selon la classification internationale des gastrites (classification de Sidney). Ainsi, cette classification permet de déterminer l'intensité et la topographie de la gastrite. La topographie antrale est associée à l'ulcère duodénal, tandis qu'une topographie pangastrique ou fundique est associée à l'ulcère ou au cancer gastrique (91).

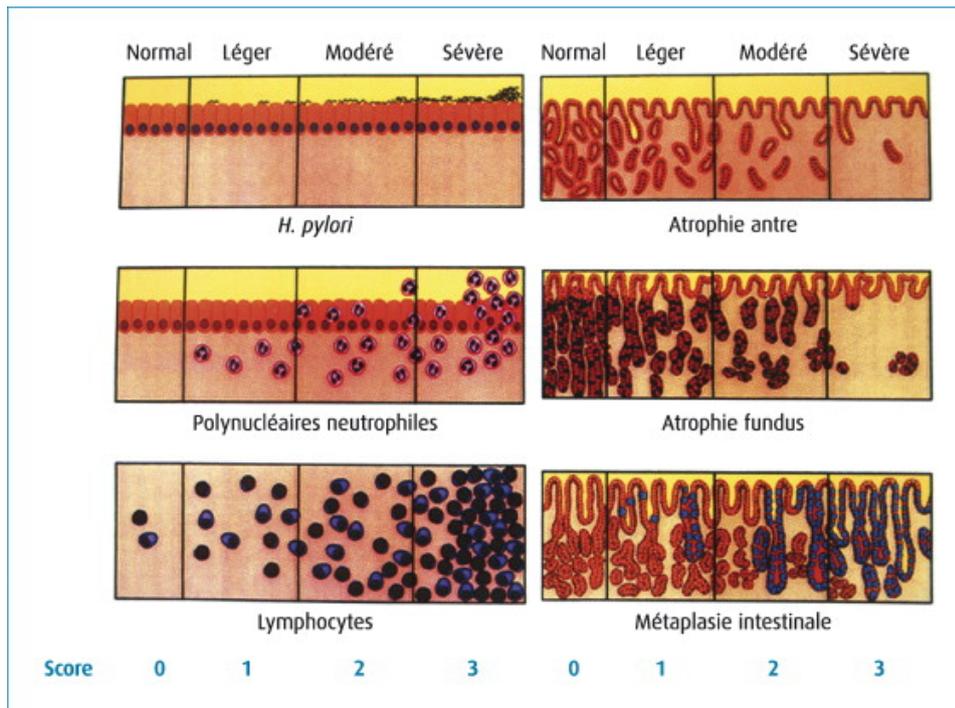


Figure 35 : évaluation de la gastrite à *H. pylori* selon la classification de Sydney.(91)

d. Maladies ulcéreuses

La gastrite chronique induite par *Helicobacter pylori*, peut se développer dans l'antrale, le fundus ou être diffuse (pangastrite) et modifier la sécrétion acide.

En effet, le développement d'une gastrite chronique au niveau antrale, entraîne une diminution de la somatostatine et une augmentation de la gastrine. Cette hypergastrinémie provoque une hypersécrétion acide, responsable de la formation d'une duodénite chronique puis d'un ulcère duodénal.

À l'inverse, lors de la gastrite fundique ou corpusienne, l'activité sécrétoire acide est conservée au départ, mais peut diminuer par la suite, en fonction de l'atteinte atrophique. A cause de la sécrétion acide, des lésions au niveau de la muqueuse se développent. Cette agression résulte d'un déséquilibre entre les facteurs protecteurs (bicarbonates et le mucus) et les facteurs qui agressent la muqueuse (acide chlorhydrique et pepsine). Les lésions au niveau de la muqueuse peuvent évoluer en ulcère ou en cancer gastrique (86). L'hypochlorhydrie est le marqueur de l'ulcère et du cancer gastrique (91). Toutefois, l'évolution de la gastrite vers un cancer gastrique dépend du degré d'atrophie.

Enfin, l'éradication de *H. pylori* réduit les rechutes des ulcères liés à *H.pylori* et conduit à une rémission à long terme des ulcères gastroduodénaux.

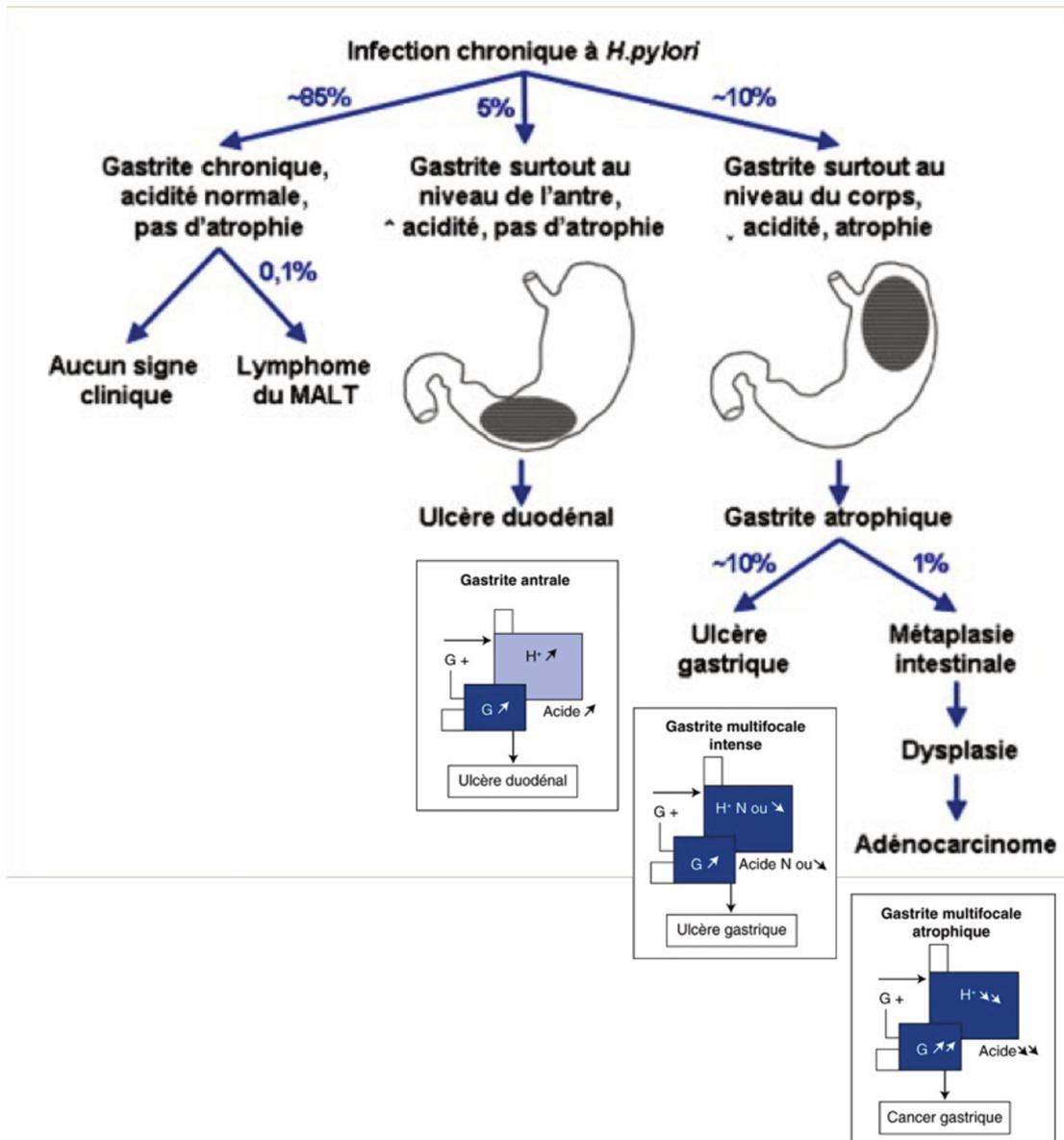


Figure 36 : Pathologies gastriques induites par l'infection à *Helicobacter pylori*. Modifié d'après (86)(92)

G= gastrine ; H⁺= acide ; N = normal.

e. Cancer gastrique

Helicobacter pylori est un agent infectieux responsable du cancer. Il est classé cancérigène de classe I.

L'adénocarcinome gastrique est le cinquième cancer le plus fréquent en France. *H.pylori* est responsable de la plupart des adénocarcinomes gastriques excepté celui du cardia (le reflux gastro-œsophagien est lié au cancer du cardia). Son pronostic est mauvais. Il est donc important d'éradiquer *H.pylori* afin de prévenir le cancer chez les patients à risque, en particulier en cas d'antécédents familiaux de cancer gastrique. (92)

Il existe deux types d'adénocarcinomes : l'adénocarcinome de type intestinal et l'adénocarcinome diffus. L'adénocarcinome de type intestinal est l'étape finale de la gastrite chronique. En effet, la gastrite chronique évolue vers des lésions pré-néoplasiques (atrophie, métaplasie puis vers une dysplasie) et enfin vers un adénocarcinome. Cette progression nommée « cascade de Correa », se fait sur plusieurs dizaines d'années. Seulement, dès la formation de lésions préneoplasiques, il sera déjà difficile d'agir. Certaines études, ont montré une régression des lésions lors de l'éradication de *H.pylori* ou du moins une diminution de la progression par rapport aux groupes témoins (89).

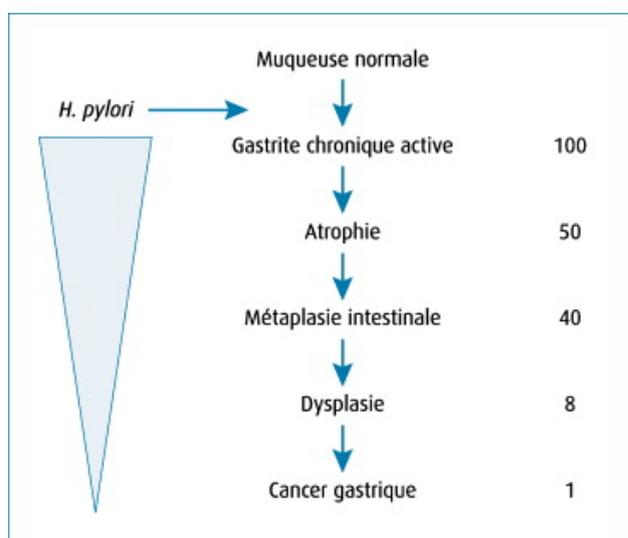


Figure 37 : Cascade des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer. (91)

H. pylori est également impliqué dans le développement de rares cancers : les lymphomes du MALT. Il s'agit du premier cancer que l'on peut soigner par un traitement antibiotique.

Les lymphomes du MALT, sont la conséquence de lésions provoquées par un afflux lymphoplasmocytaire, normalement présent au niveau de la plaque de Peyer. Cette prolifération monoclonale des lymphocytes B est secondaire à l'inflammation, provoquée par l'infection à *H.pylori* (91). En somme, on aura une acquisition d'un tissu lymphoïde dans la muqueuse gastrique, absent en cas de muqueuse normale. Le développement de ce type de lymphome ne se fait pas sur une muqueuse atrophiée contrairement aux adénocarcinomes.

Cependant, l'éradication de *Helicobacter pylori* guérit la majorité des lymphomes du MALT de bas grades. Des évolutions favorables ont également été observées avec certains lymphomes de hauts grades, en association avec des thérapeutiques supplémentaires (chimiothérapie, etc) (86).

B. Symptomatologie extra digestive

Helicobacter pylori est également associé à de multiples pathologies extra-digestives. Actuellement, beaucoup d'études sont contradictoires, il est donc difficile de tirer des conclusions. Néanmoins, le lien entre ce pathogène et le développement de certaines pathologies est plus au moins établi. Il est donc important de rechercher *H. pylori* en vue de l'éradiquer, lors d'un purpura thrombopénique idiopathique, anémie ferriprive inexplicée ou lors d'un déficit en vitamine B12.

a. Purpura thrombopénique idiopathique

Le purpura thrombopénique idiopathique est une maladie auto-immune, causée par des auto-anticorps dirigés contre les plaquettes, elle se traduit par une baisse anormale du taux de plaquettes.

Récemment, un lien entre *Helicobacter pylori* et le PTI a été établi. En effet, deux méta-analyses démontrent le rôle de *H.pylori* dans la pathogenèse du PTI d'une part, et une corrélation entre l'éradication de *H.pylori* et l'augmentation du taux de plaquettes chez les patients infectés et traités pour l'infection d'autre part. Une des hypothèses proposées pour expliquer ce PTI serait une réaction croisée entre les anticorps anti-*H. pylori* et les antigènes plaquettaires. (76)

b. Anémie ferriprive idiopathique

Ces dernières années, un lien entre *H.pylori* et la pathogenèse de l'anémie ferriprive a été établi. En effet, des études ont montré que l'éradication de *H.pylori* normalise le taux d'hémoglobine, lors de certaines anémies ferriprives idiopathiques. C'est pourquoi, le consensus de Maastricht, recommande de rechercher et d'éradiquer *H.pylori* en cas d'anémie ferriprive inexpliquée. (13)

Les hypothèses suggérées permettant d'expliquer la survenue d'une anémie suite à une infection par *H.pylori* sont (76) :

- Une hémorragie due à la gastrite chronique, l'ulcère ou cancer gastrique
- Une absorption réduite de fer secondaire à une hypo ou achlorhydrie

c. Carence en vitamine B12

Il existe un éventuel lien, entre l'infection par *H.pylori* et le déficit en vitamine B12. La cause probable est le développement d'une gastrite atrophique diffuse à *H.pylori*, responsable d'une hypochlorhydrie et d'un déficit en facteur intrinsèque, ce qui a pour conséquence une diminution de l'absorption de la vitamine b12 (86).

6. Diagnostic

A. Indications de recherche d'une infection à *Helicobacter pylori* :

- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal ou d'ulcère actif
- Avant la prise d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère.
- Purpura thrombopénique immunologique
- Dyspepsie chronique
- Anémie ferriprive idiopathique
- Carence en vitamine B12 idiopathique
- Patient avec des facteurs de risque de cancer gastrique : ATCD familiaux de cancer de l'estomac, gastrectomie partielle ou traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques, lésions pré-néoplasiques gastriques.
- Lymphome gastrique du MALT
- Intervention bariatrique prévue

B. Méthodes diagnostiques :

a. Tests sur biopsies gastriques endoscopiques (test invasif)

1. Examen microscopique et mise en culture

On peut observer après coloration au Gram d'un frottis de biopsie gastrique infectée par *H.pylori*, la présence de bacilles incurvés à Gram négatif spiralés. L'examen direct prend du temps et sa sensibilité est mauvaise, il permet néanmoins de détecter les infections à *Helicobacter non pylori* pour lesquelles la culture et la PCR sont négatives.

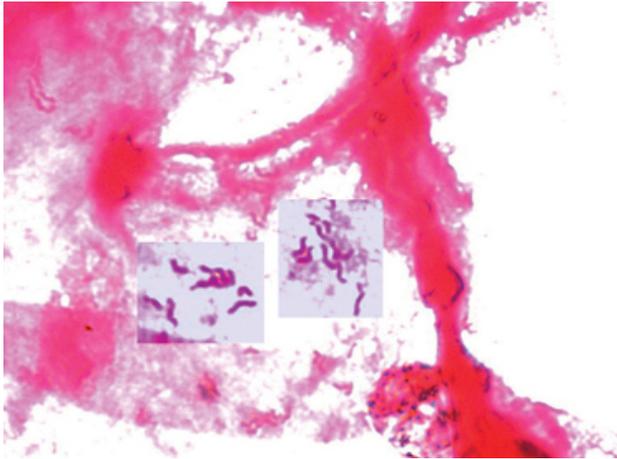


Figure 38 : Examen microscopique d'un frottis de biopsie gastrique après coloration de Gram montrant la présence d'*Helicobacter pylori*. (93)

Pour cultiver *Helicobacter pylori*, il faut tout d'abord,ensemencer une partie du produit de broyage sur un milieu gélosé additionné au sang. Ensuite, incuber en jarres, en atmosphère microaérobie à 35C°. Enfin, il sera possible d'examiner les boîtes de cultures qu'à partir du 2^{ème} jour d'incubation, et ce n'est qu'au 12^{ème} jour sans colonies suspectes visibles, que la culture sera considérée négative. L'identification de l'espèce *H.pylori*, se fera sur les critères suivants : l'aspect au Gram et la présence de l'activité uréasique, oxydasique et catalasique.

L'antibiogramme sera également réalisé pour déterminer la sensibilité de la souche aux différents antibiotiques utilisables pour le traitement de l'infection. Ainsi, la CMI (la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la croissance bactérienne) de la Clarithromycine® et Lévofoxacine® seront interprétées. Concernant les autres antibiotiques utilisables pour traiter l'infection, il n'est pas conseillé de les tester en première ligne.(94)

2. Amplification génique (PCR)

La culture et la PCR sont les **seules techniques** qui permettent d'établir le diagnostic d'infection à *Helicobacter pylori* et de déterminer la sensibilité de la souche aux antibiotiques. La PCR est une alternative à la culture car elle nécessite moins de contraintes. En effet, les conditions de transport sont moins exigeantes, car l'ADN d'une bactérie morte reste détectable. les résultats sont disponibles en 24 heures. La PCR a une excellente sensibilité et spécificité, et permet de déterminer la résistance à la Clarithromycine et au Levofloxacine. Cependant, aucune technique de PCR n'est encore remboursée par l'assurance-maladie (95).

3. Anatomie pathologie

C'est un test réalisé en routine endoscopique. Il permet de détecter l'infection et d'évaluer les lésions de la muqueuse (atrophie, métaplasie, dysplasie). Il est recommandé de

réaliser cinq biopsies : au niveau de la petite courbure, deux du corps gastrique et deux autres au niveau de l'antre.

Lors d'un traitement antisécrétoire ou antibiotique, la recherche de la bactérie par histologie est moins sensible.

Lors d'une gastrite chronique active, la présence de polynucléaires dans la muqueuse est un signe indirect de l'infection, qui peut être confirmée par une sérologie ou un test respiratoire à l'urée ^{13}C à distance des traitements. (93)(96)

4. Test rapide de l'uréase

Le test rapide de l'uréase est utilisable en salle d'endoscopie, par le gastroentérologue, pour un diagnostic rapide (en moins d'une heure). Grâce à un indicateur coloré sensible au pH du milieu, ce test permet de détecter l'augmentation du pH, lors de la production d'ammoniac par *Helicobacter pylori*. Ainsi, un test positif est suffisant pour initier un traitement d'éradication, cependant, un test négatif n'exclut pas une infection. Dans ce dernier cas de figure, il devra être associé à un autre test.

b. Tests non invasifs

1. Sérologie

La sérologie permet de détecter les anticorps anti-*Helicobacter pylori* présents dans le sérum des patients infectés. L'examen sérologique est recommandé pour le diagnostic avant traitement dans certaines situations cliniques ne nécessitant pas d'emblée une endoscopie digestive haute, mais également en cas de diminution de la charge bactérienne (utilisation récente d'IPP ou d'antibiotiques), aussi lors d'ulcère hémorragique, atrophie glandulaire et de lymphome du MALT où la sérologie s'est révélée être le meilleur test diagnostique. Cependant, il ne permet pas de contrôler l'éradication, puisque la séropositivité peut se maintenir plusieurs années après la disparition de la bactérie.

L'utilisation de cette méthode permet de bénéficier d'un remboursement par l'assurance-maladie.

2. Test respiratoire à l'urée ^{13}C

Le test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C permet de détecter une infection active à *Helicobacter pylori*. Lors de la présence de la bactérie dans l'estomac, l'ingestion d'urée marquée par un isotope non radioactif du carbone 13 est suivie du rejet dans l'air expiré de CO_2 marqué, dont la quantité peut être mesurée.

En France, le kit de détection est vendu en pharmacie sur ordonnance. Il est remboursé par l'assurance-maladie seulement pour le contrôle d'éradication d'*H.pylori*.

3. Détection antigénique dans les selles

Ce test détecte des antigènes de *Helicobacter pylori* présent dans les selles, grâce à des anticorps monoclonaux. Il est recommandé pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication, si le test respiratoire n'est pas réalisable.

En France, ce test n'est pas pris en charge par l'assurance maladie.

C. Démarche diagnostique d'une infection à *H. pylori* :

Chez les patients présentant des symptômes qui orientent vers une pathologie digestive haute, ayant des facteurs de risque de cancer gastrique, présentant un lymphome gastrique du MALT, ceux qui vont subir une intervention bariatrique et chez les patients de sérologie positive, une gastroscopie est réalisée, durant laquelle des biopsies gastriques seront prélevées pour rechercher *H.pylori*, en combinant deux méthodes (anatomopathologie, culture, PCR), afin d'améliorer la sensibilité diagnostique.

Pour les patients ne présentant pas de symptômes digestifs, le gastroscopie n'est pas nécessaire, seules les méthodes « non invasives » sont utiles. Pour le diagnostic initial chez les enfants (<18 ans), une gastroscopie suivie d'examen bactériologique et anatomopathologique doit être réalisée.

Le test respiratoire est le test de référence utilisé pour le contrôle d'éradication chez l'adulte et l'enfant. Il est néanmoins important de le pratiquer au moins 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques et au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement par inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

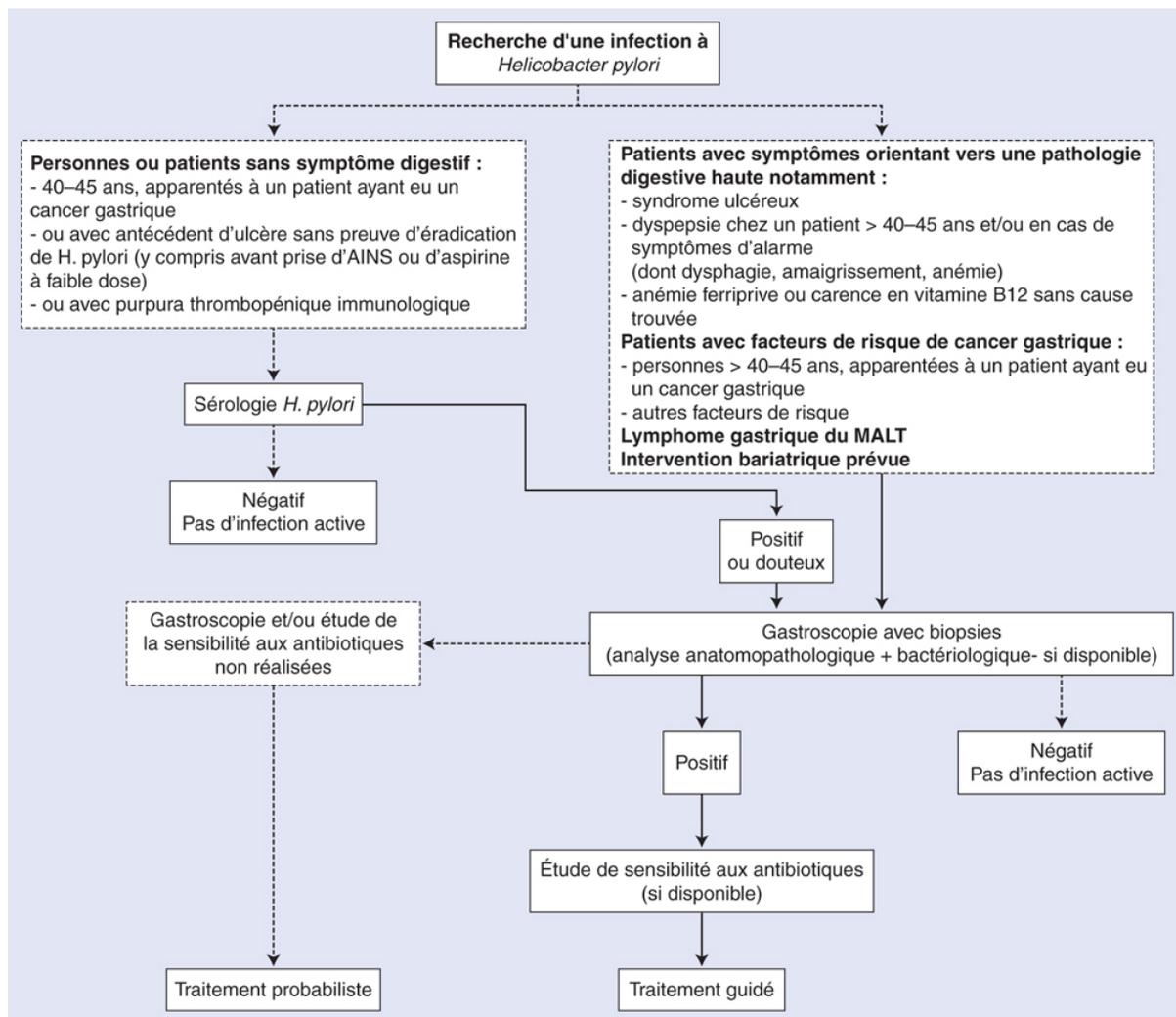


Figure 39 : conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H.pylori*. (97)

7. Traitement médicamenteux

A. Thérapie guidée

Les trithérapies doivent être guidées depuis 2017, avec une durée de traitement de dix jours recommandé par la HAS. Ainsi, après étude de la sensibilité de la souche aux antibiotiques, plusieurs schémas thérapeutiques sont possible :

- **Souche Clarithromycine sensible** : Clarithromycine + Amoxicilline + IPP
- **Souche Clarithromycine résistante et Quinolone sensible** : Lévofoxacine + Amoxicilline + IPP
- **Souche Clarithromycine résistante et Quinolone résistante** : Métronidazole + sel de bismuth+ Tétracycline + IPP
- **En cas d'allergie documentée à l'Amoxicilline et de souche sensible à la Clarithromycine** : IPP+ Clarithromycine + Métronidazole
- **En cas d'allergie à l'Amoxicilline et de résistance à la Clarithromycine** : quadrithérapie « avec bismuth »
- **En cas d'échec** :
 - Vérifier l'observance du traitement par le patient
 - Demande d'avis spécialisé au centre de référence des Campylobacters et Hélicobacters

B. Thérapie probabiliste

En l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste :

- **Quadrithérapie de 14 jours « concomitante »** : IPP + Amoxicilline + Clarithromycine + Métronidazole
- **Quadrithérapie de 10 jours « avec bismuth »** : Oméprazole+ sel de bismuth+ Tétracycline + Métronidazole

La quadrithérapie bismuthée est moins dépendante des résistances bactériennes et de ce fait constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible.

- **En cas d'allergie documentée aux pénicillines** : quadrithérapie bismuthée
- **Traitement de seconde ligne** : employer le traitement probabiliste non utilisé en première ligne

- **En cas d'échec :**
 - Vérifier l'observance du traitement par le patient
 - Réalisation d'une gastroscopie avec biopsie pour étude de la sensibilité de la souche aux antibiotiques
 - Demande d'avis spécialisé au centre de référence des Campylobacters et Hélicobacters

C. Posologie des médicaments :

- **Amoxicilline** : 1 g matin et soir
- **Clarithromycine** : 500 mg matin et soir
- **Lévofloxacine** : 500 mg/jour en une prise
- **Métronidazole** : 500 mg matin et soir
- **Pylera®** : 3 gélules 4 fois/jour (après les repas, avec un grand verre d'eau)
- **IPP** : une prise matin et soir

D. Femme enceinte ou allaitante :

Le traitement n'est pas urgent. Il doit être différé en cas de grossesse ou d'allaitement (traitement contre indiqué lors de la grossesse et l'allaitement).

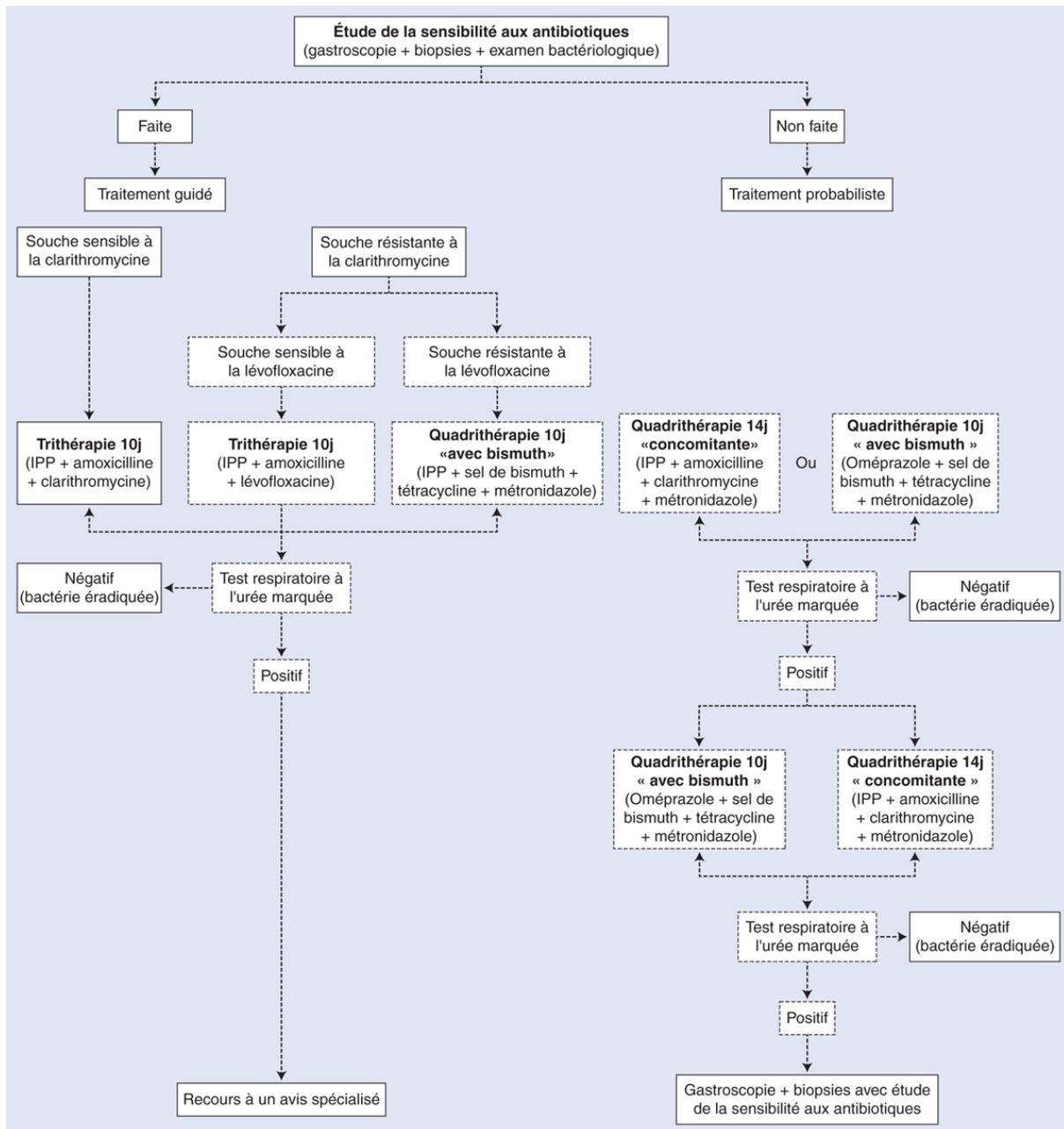


Figure 40 : Arbre décisionnel. Stratégie thérapeutique lors d'une infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. (98)

E. EI :

Le traitement contre *Helicobacter pylori*, peut entraîner quelques troubles gênants, il est donc préférable de le réaliser au moment où il dérangera le moins le patient dans sa vie quotidienne. Parmi les effets indésirables, on retrouve :

- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Perte d'appétit

- Sensation de goût métallique
- Selle noire (avec le bismuth)
- Digestion difficile
- Maux de tête
- Vertiges

F. Précautions à prendre durant le traitement :

- Éviter la consommation d'alcool pendant le traitement.
- Éviter l'exposition au soleil.
- Bien respecter la posologie et le moment de prise du traitement.

8. Développement des résistances aux ATB

A cause d'une mauvaise utilisation des antibiotiques pendant plus de trente ans, dans le traitement de l'infection à *H.pylori*, des résistances aux antibiotiques utilisés ont émergé, entraînant plus de 30 % d'échecs thérapeutiques de première intention.

En effet, le taux global de résistance primaire à la Clarithromycine est de 17 % en Europe et atteint les 30 % au Japon et jusqu'à 50 % en Chine. En parallèle, la résistance au métronidazole varie entre 14 % et 33 % en Europe. La résistance initiale aux Fluoroquinolones varie de 2 à 22 % dans le monde (99). Pour l'instant, la résistance à l'amoxicilline et à la tétracycline ne semble pas alarmante en Europe. Cependant, les taux de résistance observés dans les pays d'Europe orientale et d'Asie varient de 5 à 19 % (100).

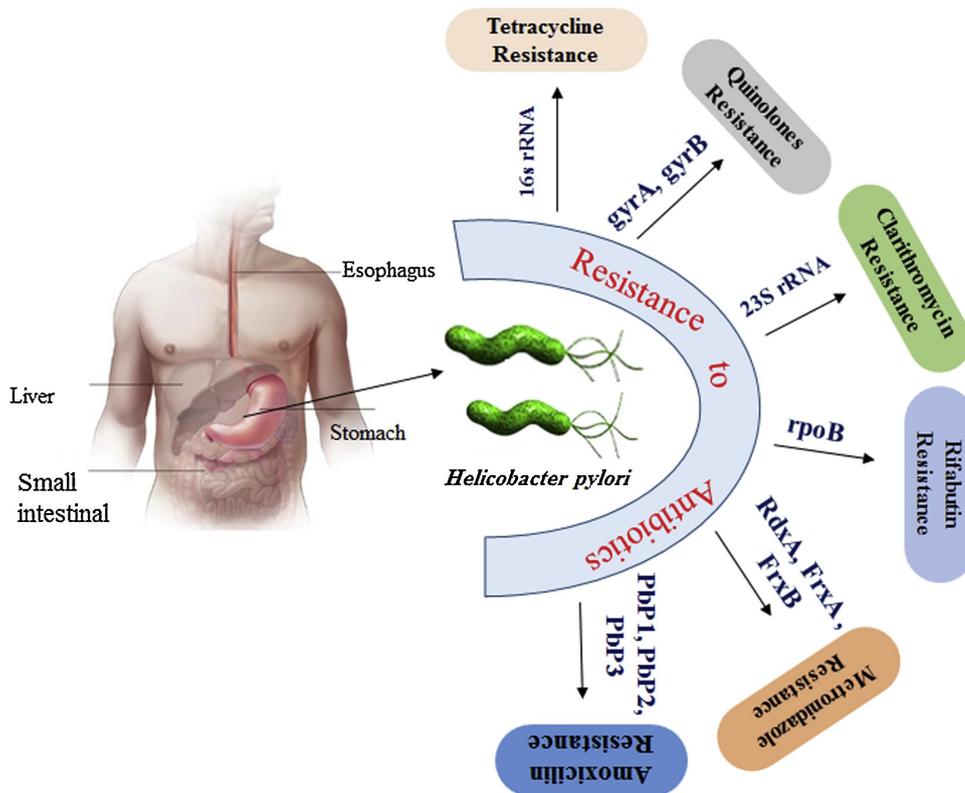


Figure 41 : Mutations et mécanismes impliqués dans la résistance aux antibiotiques de *Helicobacter pylori*. (99)

En France, une étude publiée en 2014, a montré une résistance de 22,2% à la Clarithromycine et de 15,4% à la Lévofloxacine. Par ailleurs, la résistance à l'Amoxicilline n'a jamais été décrite en France, et celle du métronidazole n'a pas lieu d'être déterminée car les méthodes de détection de la résistance au Métronidazole sont peu fiables.(93)

Depuis 2017, le traitement de l'infection à *H.pylori* doit être guidé en fonction des résistances aux antibiotiques dans la mesure du possible, cependant en l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques, le traitement sera à défaut probabiliste. Également, il est important de se renseigner auprès du patient sur la prise antérieure d'un Macrolide ou du Métronidazole quelle qu'en soit l'indication avant de prescrire un traitement d'éradication. Le succès du traitement repose sur l'information, l'implication du patient et la prise en charge coordonnée entre le gastro-entérologue et le médecin traitant.(101)

9. Revue de littérature sur l'intérêt des probiotiques dans l'infection à *Helicobacter pylori*

A. Contexte

L'infection à *Helicobacter pylori* est un problème de santé publique, qui touche 50% de la population mondiale. Les rapports de Maastricht V/ Florence Consensus, Kyoto Global Consensus et Toronto Consensus ont insisté sur l'importance de l'éradication de ce pathogène, afin de prévenir le cancer gastrique (102). Ainsi, plus l'éradication est précoce plus elle sera bénéfique, car elle permettra de réduire rapidement l'inflammation active de la muqueuse gastrique et empêchera la progression vers des lésions précancéreuses.

Pour éradiquer le pathogène, une association d'antibiotiques est utilisée. Cette association évolue au fil des résistances. Il y a quelques années, une trithérapie (un inhibiteur à protons associé à de l'Amoxicilline et à la Clarithromycine) était utilisée en première intention. À cause des résistances développées par la bactérie, d'autres familles d'antibiotiques ont par la suite été utilisées telles que les quinolones ou les cyclines. Malgré ces changements de stratégie, de nouvelles résistances ont émergé essentiellement des résistances aux macrolides et quinolones.

Compte tenu du taux croissant d'échec d'éradication ces dernières années, à cause de l'augmentation des résistances aux antibiotiques et de la mauvaise observance des patients, il est urgent de trouver de nouvelles thérapies ou des traitements complémentaires aux schémas d'éradication standard.

De nombreuses études évoquent l'utilité des probiotiques dans l'amélioration de l'efficacité et de la tolérabilité du traitement d'éradication. En effet, l'utilisation de probiotiques pourrait s'avérer intéressante car elle permettrait d'une part, de rétablir la flore déstabilisée par l'utilisation d'antibiotiques et de diminuer ainsi les effets indésirables de ces traitements. D'autre part, la plupart des probiotiques pourraient inhiber l'adhésion de *Helicobacter pylori* à la muqueuse gastrique, par liaison compétitive ou par production de substances antimicrobiennes (bactériocines, l'acide lactique, acétique et le peroxyde d'hydrogène). De plus, les probiotiques seraient en mesure de renforcer la première ligne de défense contre les bactéries, en stimulant la production de mucine par les cellules caliciformes. Enfin, les probiotiques pourraient augmenter la production d'IgA par les cellules B et modifier la réponse immunitaire par modulation de la voie TLR4/I κ B α / NF- κ B, responsable de la

sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (IL8), entraînant ainsi une réduction de l'inflammation (103) (104) (99).

Malgré des données encourageantes, concernant l'amélioration de l'éradication et la réduction des effets indésirables lors de l'ajout de probiotiques, les résultats restent controversés à cause de l'hétérogénéité des études, raison pour laquelle, les auteurs de la conférence de Maastricht V/ Florence admettent le besoin de données supplémentaires afin de statuer sur la place des probiotiques dans la stratégie d'éradication de *H.pylori* (13).

B. Objectif

L'objectif de cette partie est de faire un état des lieux des essais, évaluant l'efficacité des probiotiques dans l'amélioration de l'éradication de *Helicobacter pylori* et dans la réduction des effets indésirables au traitement.

C. Méthodologie

Il s'agit d'une revue de littérature qui porte sur des études cliniques (essais) et des méta-analyses.

La recherche documentaire s'effectue sur les bases de données suivantes : Pub Med, science direct, EM-premium et Cochrane. La recherche a été limitée à 5 ans pour les méta-analyses et à 10 ans pour les essais cliniques.

Les mots-clés utilisés lors de la recherche sont : disease eradication AND probiotics OR Lactobacillus OR Saccharomyces OR Bifidobacterium AND *Helicobacter pylori* OR *H. pylori*.

Concernant les études cliniques : seuls seront inclus les essais randomisés, comparant l'efficacité du probiotique à un témoin, dans l'amélioration du taux d'éradication et/ou la réduction des effets secondaires chez des patients symptomatiques.

Avec l'utilisation d'au moins 2 groupes, dont le groupe témoin (placebo ou aucune autre intervention) et le groupe expérimental (schéma d'éradication standard de *H.pylori* en association avec un probiotique).

Le schéma d'éradication standard de *H.pylori* fait référence à la trithérapie, quadruple thérapie avec bismuth ou quadruple thérapie concomitante.

Les souches probiotiques utilisées sont : les *Lactobacilli*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Saccharomyces boulardii* ou un mélange de probiotiques.

Les articles exclus de cette recherche sont : les études pour lesquelles le texte intégral n'était pas disponible, les études non publiées en français ou en anglais, les études répétées, les études sur la population pédiatrique.

Concernant les méta-analyses, le choix s'est porté sur celles ayant analysé les essais contrôlés randomisés scorés, par la grille de Jaddad par exemple.

D. Résultats

1. Les essais cliniques

Les tableaux suivants décrivent les caractéristiques des études cliniques.

Premier Auteur	Lieu étude	Total des cas Probiotique / Placébo	Thérapie d'éradication	Durée thérapie	Nombre de souches	Durée de prise
Plomer, 2020 (105)	Italie	130 (65/65)	Trithérapie : Clarithromycine Amoxicilline Rabéprazole	7 jours	1 souche <i>(Bac. clausii)</i>	14 jours
Poonyam 2019 (106)	Thaïlande	100 (50/50)	Quadrithérapie IPP-bismuth	7 ou 14 jours	1 souche <i>(L. reuteri)</i>	7 ou 14 jours
McNicholl 2018 (107)	Espagne	209 (103/ 106)	Trithérapie Clarithromycine Amoxicilline Oméprazole Quadrithérapie «concomitante»	10 jours	2 souches <i>L. plantarum</i> et <i>P. acidilactici</i>	10 J
Haghdoust 2017 (108)	Iran	176 (88/88)	Trithérapie : Clarithromycine Amoxicilline Pantoprazole	10 jours	2 souches <i>L</i> et <i>Bifido</i>	4 semaines
Hauser 2015 (109)	Croatie	804 (398/ 406)	Trithérapie ou Quadrithérapie («concomitante»)		2 souches <i>L. rhamnosus</i> et <i>Bifido</i>	14 jours
Chitapanarux 2015 (110)	Thaïlande	63 (31/32)	Trithérapie Clarithromycine Amoxicilline Esomeprazole	7 jours	1 souche <i>B. longum</i>	4 semaines
Shavakhi 2013 (111)	Iran	180 (84+6/86+4)	Quadrithérapie bismuth	2 semaines	Multistrain <i>L. casei</i> , <i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>B. breve</i> , <i>B. longum</i> <i>S. thermophilus</i>	2 semaines

Tableau 3: Description des essais (1a)

Navarro-Rodriguez 2013(112)	Brésil	107 (55/52)	Trithérapie Furazolidone, Tétracycline et Lansoprazole	7 jours	Multistrain <i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> B. bifidum S. faecium	30 jours
Yoon 2011(113)	Corée	337 (121+30/158+28)	Trithérapie Esomeprazole Moxifloxacine Amoxicilline	14 jours	Multistrain L.acidophilus L.casei B. longum S. thermophilus	4 semaines

Tableau 4: Description des essais (2a)

2. Résultats des essais cliniques

Le tableau suivant décrit les résultats des études cliniques en termes d'amélioration de l'éradication de *Helicobacter pylori* et de réduction des effets indésirables.

Auteur	Amélioration de l'éradication (Probiotique vs placebo)	Réduction des EI (Probiotique vs placebo)						
		Constipation	Diarrhée	Douleurs épigastrique	Nausées vomissement	Inconfort abdominale	Trouble du goût	Perte d'appétit
Plomer, 2020 (105)		Non	Semaine 1 Oui 29% vs 48% Semaine 2 Oui 8% vs 20%	Semaine 1 Non Semaine 2 Oui 15% vs 31%	Non	Non	Non	Non
Poonyam, 2019 (106)	Jour 7 : Non Jour 14 : Oui 96% vs 88%		Jour 7 : Non Jour 14 : Non		Jour 7 : Non Jour 14 : Oui 6% vs 26%	Jour 7 : Non Jour 14 : Oui 4% vs 18%	Jour 7 : Non Jour 14 : Oui 4% vs 26%	
McNicholl, 2018 (107)	Non	Oui	Non		Non	Non	Non	
Haghdoust, 2017 (108)	Oui 78,4% vs 64,8%		Oui 3,4% vs 7,9%	Oui 3,4% vs 11,3%	Oui 4,5% vs 11,3%			
Hauser, 2015 (109)	Oui 87% vs 72%		Non	Non	Non	Oui 7,8% vs 13,5%	Non	Non
Chitapanarux, 2015 (110)	Oui 90% vs 69%	Non	Oui 3% vs 25%	Non	Non		Non	
Shavakhi, 2013 (111)	Non	Non	Oui 2,2 vs 11,1%		Non			
Navarro-Rodriguez, 2013 (112)	Non	Non						
Yoon, 2011 (113)	Non	Non	Non		Non		Non	Non

Tableau 5 : Résultat des essais.

3. Méta-analyse :

Les tableaux suivants recensent les résultats de plusieurs méta-analyses en termes d'amélioration de l'éradication de *Helicobacter pylori* et de réduction des effets indésirables.

Auteur	Nom de la revue	Nombre d'essais inclus	Résultats
Zhou 2019(114)	Helicobacter WILEY	18 essais (3592 patients)	<p>Supplémentation en <i>S. boulardii</i> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmente les taux d'éradication de <i>H. pylori</i> (82% vs 74% ; RR=1,09 ; $p < 0,0001$) - ≥ 14 jours améliore considérablement le taux d'éradication combiné à une trithérapie de 7 à 10 jours - Réduit l'incidence des EI (18% vs 35% ; RR=0,47 ; $p < 0,0001$) en particulier : la diarrhée, la distension abdominale, les troubles du goût. <p>Qualité de preuves modérée</p>
Shi 2019(115)	Medicine	40 études éligibles (8924 patients)	<ul style="list-style-type: none"> - Taux d'éradication plus élevé dans le groupe probiotique (82% vs 72% ; RR=1,140 ; $p < 0,001$) - Incidence plus faible des EI totaux dans le groupe probiotique (19% vs 39% ; RR= 0,470 ; $p < 0,001$) - La supplémentation en Lactobacilles ou en plusieurs souches était un meilleur choix en souches probiotiques : <i>Lactobacillus</i> (73,6%), <i>Saccharomyces</i> (43,9%), <i>Bifidobacterium</i> (59,4%) et plusieurs souches (72,1%) - Les probiotiques combinés au quadruple régime de bismuth étaient la meilleure combinaison : schéma triple (0,0%), schéma quadruple (65,1%), schéma probiotique+ triple (35,0%) et schéma probiotique +quadruple (99,9%) - Le meilleur moment de supplémentation était avant et tout au long de la prise du traitement d'éradication : avant (49,6%), pendant (65,2%), après (33,6%), avant + pendant (75,2%) et pendant et après (71,9%) - La meilleure durée de supplémentation est l'utilisation de probiotiques pendant plus de 2 semaines : ≤ 2 semaines (57,4%) et > 2 semaines (92,6%)

<p>Wen 2017(116)</p>	<p>Oncotarget</p>	<p>17 ECR inclus</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Le meilleur complément pour une trithérapie de 14 jours est : <i>Bacillus mesentericus</i> + <i>Clostridium butyricum</i> + <i>Streptococcus faecalis</i> <ul style="list-style-type: none"> • Augmente les taux d'éradication : RR= 1,16 • Réduit l'incidence des EI : RR=0,40 - L'ajout de probiotiques multi-souches réduit considérablement les EI totaux associés aux antibiotiques
<p>Wang 2017(117)</p>	<p>Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology</p>	<p>140 études (20 215 patients)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La plupart des probiotiques étaient efficaces en addition à un traitement d'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> : <ul style="list-style-type: none"> • Taux d'éradication 84,1 % dans le groupe probiotiques vs 70,5 % dans le groupe témoin. • Augmentation significative du taux d'éradication en trithérapie de 7, 10, 14 jours et quadruple thérapie de 7, 14 jours. • Taux d'évènements indésirables 14,4% dans le groupe probiotiques vs 30,1% dans le groupe témoin. • Diminution significative de l'incidence des EI lors d'une trithérapie de 7, 10, 14 jours et quadruple thérapie de 7, 10, 14 jours. - En trithérapie de 7 et 14 jours : <ul style="list-style-type: none"> • Concernant le taux d'éradication, seuls qlq sous-types se sont révélés inefficaces : <ul style="list-style-type: none"> ○ Trithérapie de 7 J : <i>L.reuteri</i> ou <i>L.rhamnosus</i> ○ Trithérapie de 14 J : <i>Bifidobacterium</i> • Le meilleur taux d'éradication a été obtenu lors de la supplémentation par : <i>Lactobacillus acidophilus</i>. • Aucune différence significative n'a été trouvée dans la réduction des EI entre les différentes souches • En termes de tolérance, seuls qql souches sont inefficaces : <i>Lactobacillus</i> + <i>Streptococcus lactis</i> en trithérapie de 7 J. - En trithérapie de 10 jours : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Saccharomyces boulardii</i> s'est avérée la souche la plus efficace pour améliorer l'efficacité de l'éradication et réduire l'incidence des EI. • En termes de tolérance, seuls qql souches sont inefficaces : <i>Lactobacillus</i> +

			<i>Bifidobacterium</i> + <i>Bacillus cereus</i> en trithérapie de 10 J
McFarland 2016(118)	United European Gastroenterol J	19 ECR (2730 participants)	<p>Lors d'une trithérapie :</p> <p><u>Amélioration de l'éradication :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Seuls deux probiotiques multi-souches ont atteint des taux d'éradication élevés : <ul style="list-style-type: none"> • 96% avec <i>L. helveticus</i> + <i>L.rhamnosus</i> (RR=1,15) • 92% <i>L. acidophilus</i> + <i>B.longum</i>+ <i>E.faecalis</i> (RR= 1,17) • 90% <i>L.acidophilus</i> + <i>B. animalis</i> (RR=1,16) • 89% avec un mélange de huit souches (RR= 1,21) - Deux souches ne sont pas efficaces pour réduire le taux de <i>H.pylori</i> : <i>L.acidophilus</i> + <i>B.bifidum</i> et <i>L.acidophilus</i> + <i>L.casei</i> + <i>B.longum</i> <p><u>Diminution des EI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 mélanges réduisent significativement l'incidence des EI : <ul style="list-style-type: none"> • <i>L.acidophilus</i> + <i>B. animalis</i> (RR=0,31) • <i>L.acidophilus</i> + <i>B.bifidum</i> (RR=0,67) • <i>L. helveticus</i> + <i>L.rhamnosus</i> (RR=0,12) • <i>L.acidophilus</i>+ <i>B.longum</i> + <i>E. faecalis</i> (RR=0,25) • Mélange à huit souches (RR=0,24) - Une seul mélange n'a pas réduit de manière significative les EI : <i>L.acidophilus</i> + <i>L.casei</i> + <i>B. longum</i> <p>Lors d'une quadrithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Difficulté de déterminer quel probiotique multi-souche était efficace lorsqu'il était administré avec une quadrithérapie à cause de la rareté des essais. - Deux essais combinant des thérapies quadruples avec un mélange de <i>L. acidophilus</i> + <i>B.longum</i> + <i>Entero. Faecalis</i> avaient un taux d'éradication de 97%.
Lü 2016(119)	PLOS ONE	13 ECR (2306 patients)	<p>Lors d'une trithérapie :</p> <p><u>Taux d'éradication :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - La supplémentation en probiotiques augmente les taux d'éradication dans la trithérapie (RR=1,18 ; $p < 0,00001$) <ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'éradication de 7 jours (RR=1,21 ; $p < 0,00001$)

			<ul style="list-style-type: none"> • Traitement d'éradication de 14 jours (RR = 1,13 ; $p = 0,0002$) - La supplémentation était efficace avec : <ul style="list-style-type: none"> • Lactobacilles seul (RR= 1,24 ; $p < 0,00001$) • probiotiques multi-souches (RR=1,12 ; $p < 0,00001$) - Analyse de la durée de supplémentation en probiotique : <ul style="list-style-type: none"> • Une semaine (RR=1,28; $p=0,003$) • Deux semaines (RR=1,16 ; $p < 0,00001$) • Quatre semaines (RR=1,13 ; $p=0,01$) - Analyse du moment d'incorporation des probiotiques : <ul style="list-style-type: none"> • Simultanément (RR=1,15 ; $p < 0,00001$) • Avant (RR=1,20 ; $p=0,002$) • Après (RR=1,10 ; $p=0,04$) <p><u>Réduction des EI :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L'incidence des effets secondaires a été significativement réduite dans tous les groupes, à l'exception du sous groupe de traitement de 14 jours. - Lactobacillus seul n'a pas réduit significativement l'incidence des EI. <p>Lors d'une quadrithérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas d'amélioration du taux d'éradication ni de l'incidence des EI.
Lau, 2016(120)	Infect Drug Resist	30 ECR (4302 patients)	<p>Trithérapie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration de l'efficacité de la trithérapie (RR=1,138 ; $p < 0,001$) - Aucune différence significative n'a été observée entre les différents types de probiotiques : <ul style="list-style-type: none"> • <i>Lactobacillus</i> (RR=1,153 ; $p < 0,001$) • <i>Bifidobacterium</i> (RR= 1,168 ; $p=0,015$) • <i>Saccharomyces</i> (RR=1,127 ; $p=0,001$) • Mélange de probiotiques (RR=1,140 ; $p < 0,001$) - Diminution significative des effets secondaires dus aux antibiotiques

Tableau 6 : Description et résultat des méta-analyses.

4. Discussion

De nombreuses études antérieures, ont montré que la supplémentation en probiotiques pouvait être efficace dans l'éradication de *Helicobacter pylori*. Seulement, les résultats étaient fondés sur des preuves regroupées de toutes les souches probiotiques, sans tenir compte des différences entre elles.

Malgré plusieurs caractéristiques communes entre les souches probiotiques pour contrer les micro-organismes, chaque souche a ses propres propriétés, il ne faut donc pas extrapoler l'action d'une souche probiotique à l'ensemble des probiotiques.

Par conséquent, dans le but d'identifier le rôle des probiotiques dans les thérapies d'éradication de *Helicobacter pylori*, l'analyse des données des essais et méta-analyses se fera de manière individuelle, sur chaque genre puis sur les mélanges probiotiques multistrain.

a) Lactobacilles

La plupart des études ont utilisé des *Lactobacilles*, en raison de leurs capacités à rester en vie à 80 % dans l'environnement gastrique, pendant deux heures (110). Mais aussi, grâce à l'effet antibactérien puissant exercé par leurs métabolites, permettant d'augmenter l'immunité humorale et cellulaire.

Certaines méta-analyses ont montré que la supplémentation en lactobacilles, augmentait de manière significative le taux d'éradication mais ne réduisait pas seule l'incidence des effets indésirables (115) (117) (119). Cependant l'étude de Poonyam et al.(106) a modifié cette conclusion, montrant une amélioration du taux d'éradication (96% vs 88 %; $p=0,027$) et une réduction de l'incidence des effets secondaires, lors d'ajouts de *L. reuteri* à une quadrithérapie de quatorze jours contenant du bismuth : réduction des nausées/vomissements (6 % vs 26 %; OR=0,126 ; $p=0,002$), inconfort abdominal (4%vs 18 % ; OR= 0,155 ; $p=0,017$), trouble du goût (4 % vs 26% ; OR= 0,08 ; $p=0,001$). En revanche, ceci n'a pas été rapporté lors d'une quadrithérapie bismuthée de sept jours(106). L'étude de Wang et al. (117), n'a pas réussi non plus à montrer l'impact positif des Lactobacilles sur les thérapies d'éradication. En effet, lors de cette méta-analyse, l'ajout de *L. reuteri* ou *L. rhamnosus* lors d'une trithérapie de 7 jours, s'est avéré inefficace en matière de taux d'éradication.

Par conséquent, on pourrait supposer que l'efficacité des probiotiques, dépend non seulement de la souche, mais également du schéma et de la durée de la thérapie d'éradication.

a) Bifidobactérie

Le rôle de l'administration des bifidobactéries dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* a été bien documenté. Ces probiotiques sont résistants aux acides comme les Lactobacilles, mais ont également été capable in vitro de libérer des composés antimicrobiens contre *H.pylori*.

Les effets bénéfiques de l'administration de *Bifidobacterium* ont été analysés par Chitapanarux et al. (110), dans un essai utilisant *B. longum* pendant quatre semaines, lors d'une trithérapie de sept jours, chez les patients infectés par *Helicobacter pylori*. Les résultats ont montré une amélioration significative du taux d'éradication (90 % vs 69 % ; $p= 0,034$) et une réduction de diarrhée (3 % vs 25 % ; $p= 0,027$), sans réduction significative des autres effets secondaires.

En revanche, dans une méta-analyse de Wang et al (117), l'ajout *Bifidobacterium* à une trithérapie de quatorze jours, n'a pas réussi à augmenter significativement le taux d'éradication d'HP.

Certes, l'utilisation de ce probiotique est intéressante, mais d'autres études sur un plus grand nombre de patients restent nécessaires afin d'éviter de surestimer les effets du traitement.

b) *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces boulardii est un probiotique de levure, couramment utilisé en pratique clinique, qui s'est avéré particulièrement efficace pour améliorer le taux d'éradication et réduire les effets secondaires du traitement d'éradication.

Zhou et al. (114) ont rapporté qu'une supplémentation en *S.boulardii* supérieure à deux semaines, lors d'une trithérapie de sept à dix jours, a amélioré de manière significative le taux d'éradication de *H. pylori* (82 % vs 74 % ; $RR= 1,09$; $p<0,0001$) et a réduit l'incidence des effets secondaires (18 % vs 35 % ; $RR= 0,47$; $p<0,0001$), en particulier : la diarrhée, la distension abdominale et les troubles du goût. Cet avis est partagé par une autre méta-analyse publié en 2017 par Wang et al (117).

c) Bacillus

Il a été démontré que *Bacillus clausii* est efficace dans la réduction des effets secondaires liés au traitement, notamment la diarrhée et d'autres symptômes gastro-intestinaux (105). L'étude de Plomer et al. (105) n'a cependant pas évalué l'effet de ce probiotique sur l'éradication de *H.pylori*, car ce n'était pas son objectif. Ainsi, lors de la première semaine de supplémentation, l'ajout de *Bacillus clausii* à une trithérapie de sept jours a réduit

significativement l'incidence de la diarrhée (29 % vs 48 %; RR = 0,61; $p = 0,03$). Lors de la seconde semaine de traitement probiotique, en plus de la réduction de l'incidence de diarrhée (8 % vs 20 % ; RR = 0,38 ; $p = 0,04$), une réduction significative de la douleur épigastrique était observée avec *Bacillus clausii* (15 % vs 31 % ; RR = 0,50 ; $p = 0,0374$). Néanmoins, aucune amélioration des autres symptômes gastro-intestinaux n'a été observée.

d) Préparation des probiotiques composés

Les résultats de nombreux essais, ont montré qu'un traitement probiotique composé, améliore le taux d'éradication et réduit la survenue d'effets indésirables (115) (119). Dans l'étude de Haghdoost et al. (108), la supplémentation en *Lactobacillus* + *Bifidobacterium* pendant quatre semaines, lors d'une trithérapie de dix jours, a amélioré le taux d'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* (78,4% vs 64,8% ; $p=0,033$) et a diminué les événements indésirables ($p= 0,047$). Les résultats de l'étude d'Hauser et al. (109) ont montré que l'association de probiotique *Lactobacillus rhamnosus* + *Bifidobacterium* lors d'une trithérapie de quatorze jours, a contribué de manière significative à améliorer l'efficacité du traitement (87% vs 72% ; $p<0,001$) et à diminuer les effets secondaires. De plus, la méta-analyse de McFarland et al (118) a confirmé l'utilité des probiotiques multistrain dans l'éradication et la prévention des effets secondaires, mais a conclu que tous les mélanges n'étaient pas aussi efficaces. En effet, ils ont suggéré que le type de souche probiotique, reste le facteur le plus efficace pour prédire l'efficacité du régime. Il serait également judicieux de prendre en compte le dosage en probiotique, car un bon nombre d'études n'ont pas indiqué le contenu viable total fourni, ce qui pourrait rendre la comparaison difficile (111).

En revanche, l'ajout de *Lactobacillus plantarum* + *Pediococcus acidilactici* lors de l'étude de McNicholl et al (107), n'a montré aucune différence significative, dans l'amélioration du taux d'éradication ou dans la réduction des effets secondaires, à l'exception de la constipation ($p=0,049$). D'après l'auteur, les thérapies d'éradication dans le présent essai ont été assez bien tolérées, ce qui pourrait expliquer l'absence de réduction d'effet indésirable lors d'ajouts de probiotiques. Plusieurs autres études, telles que l'étude de Navarro-Rodriguez et al (112), Yoon et al (113) et Shavakhi et al. (111), n'ont pas retrouvé d'effet bénéfique à la supplémentation par des probiotiques multi-souches lors de tri ou quadrithérapies. Cependant, la rareté des essais sur les probiotiques multistrain lors de quadrithérapies, ne permet pas de juger de leurs efficacités (118)(119).

e) Les facteurs à prendre en compte :

Les conclusions des études sur la supplémentation en probiotiques lors d'un traitement d'éradication d'*H.pylori* diffèrent, la raison à cela peut inclure l'utilisation d'espèces, de souches et de doses de probiotiques différentes, provenant de différentes sources. De plus, l'âge, le sexe, l'appartenance ethnique et le pays d'origine varient. Les méthodes d'administration des probiotiques et la résistance locale aux antibiotiques peuvent également avoir influencé les résultats (121) (112).

La durée et le moment optimal de supplémentation en probiotiques sont encore incertains. Ces facteurs ont été analysés lors des méta-analyses de Shi et al en 2019 (115) et de Lü et al en 2016 (119). D'après Shi et al, l'utilisation de probiotiques avant le traitement d'éradication et tout au long de sa prise a exercé de meilleurs effets d'éradication : avant (49,6%), pendant (65,2%), après (33,6%), avant + pendant (75,2%) et pendant et après (71,9%). La durée optimale de supplémentation en probiotiques correspondait à une durée de plus de deux semaines : ≤ 2 semaines (57,4%) et > 2 semaines (92,6%). Cependant, le rapport coûts-avantages est un autre problème à prendre en considération. Les résultats de la méta-analyse de Lü et al, ont déterminé qu'une semaine de supplémentation en probiotique simultanée au traitement d'éradication pourrait être idéale à la fois thérapeutiquement et économiquement.

Les taux d'éradication peuvent différer selon les schémas thérapeutiques. Ainsi, il est probable que les effets induits par les probiotiques, peuvent ne pas avoir été observés dans le cas où le taux d'éradication présentait par l'antibiothérapie seule était déjà élevé (119).

Étant donné que la composition du microbiote intestinal varie selon la situation géographique et le régime alimentaire, les essais doivent être menés dans différents pays avant de définir leurs applications cliniques. D'autre part, l'origine géographique des souches d'*H.pylori* influent sur l'efficacité du traitement d'éradication, à cause de leur virulence locale. La méta-analyse de Lau et al (120), n'a observé aucune différence significative entre les Asiatiques et les non-Asiatiques contrairement aux résultats de Shi et al (115) qui ont retrouvé un meilleur effet en Chine que dans d'autres pays.

5. Conclusion

Helicobacter pylori est une bactérie spiralée à Gram négatif, identifiée pour la première fois en 1982 par Warren et Marshall. Il est considéré comme un agent pathogène majeur de gastrite chronique, d'ulcère gastrique et duodénal, de cancer gastrique et de lymphome des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). Sa prévalence dépasse les 50 % dans la population mondiale. L'éradication de ce pathogène dépend de schémas complexes, qui nécessitent l'association d'au moins deux antibiotiques avec des inhibiteurs acides, qui doivent être administrés pendant plusieurs jours.

En raison de l'émergence rapide de résistances aux antibiotiques et d'une mauvaise observance au traitement à cause de leurs effets indésirables, les taux d'éradication sont insatisfaisants. Il est donc urgent de rechercher des schémas d'éradication optimisés de *H.pylori*.

Dans ce contexte, les probiotiques, microorganismes commensaux vivants, naturellement présent dans notre microbiote intestinal, reçoivent de plus en plus d'attention comme adjuvant du traitement d'éradication. D'une part, ils permettraient grâce à leurs différents mécanismes d'action d'inhiber la colonisation par *Helicobacter pylori* et d'autre part d'agir comme microflore de substitution après une antibiothérapie pour réduire les effets secondaires et améliorer l'observance au traitement. Bien que dans les essais, le traitement probiotique seul n'a pas été en mesure d'éradiquer complètement la bactérie, les données préliminaires font supposer à une action antibactérienne directe des probiotiques contre *H.pylori* (122).

Au vu des résultats des essais et méta-analyses retenus, il me semble judicieux d'administrer les probiotiques en association avec un traitement d'éradication. En effet, cela contribue de manière significative à améliorer l'efficacité du traitement et à réduire les effets secondaires. De plus, les probiotiques sont très bien tolérés avec très peu d'effets indésirables. Cependant, tous les probiotiques ne sont pas efficaces et les effets curatifs dépendent de la souche utilisée.

À l'heure actuelle, aucune conclusion définitive n'a pu être prise, concernant l'utilisation des probiotiques dans la prise en charge de *H. pylori*, lors des consensus, à cause de l'hétérogénéité des résultats entre les études.

À mon sens, les résultats divergent à cause des différences de souches, de dosages et de durée de traitement probiotique adjuvant mais également de population et de mode de vie.

À l'avenir, il serait intéressant d'étudier tous ces paramètres, lors d'essais à grande échelle, car pour l'instant, la plupart des études se sont concentrées uniquement sur l'addition de probiotique, certains paramètres restent donc incertains.

1. 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. *Gastroentérologie Clin Biol*. mai 2007;31(5):533-42.
2. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol WJG*. 7 août 2015;21(29):8787-803.
3. CASSARD Anne-Marie Chargée de Recherche INSERM, Unité Inflammation, Chimiokines & Immunopathologie, UMR-S 996, Université Paris-Sud, THOMAS Muriel, Directrice de Recherche INRA, Institut Micalis, INRA Jouy-en-Josas. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé - Encyclopédie de l'environnement [Internet]. [cité 5 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
4. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, et al. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci*. 15 mars 2011;108(Supplement 1):4578-85.
5. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinal. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesses09-77362* [Internet]. 5 oct 2016 [cité 6 juill 2020]; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1083934/resultatrecherche/3>
6. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere M-F. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol*. 1 avr 2013;21(4):167-73.
7. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne*. juin 2016;37(6):418-23.
8. Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The Intestinal Microbiome in Early Life: Health and Disease. *Front Immunol* [Internet]. 2014;5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00427/full>
9. Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and Functional Features of the Gastrointestinal Microbiome and Their Effects on Human Health. *Gastroenterology*. mai 2014;146(6):1449-58.
10. Cheng J, Palva AM, de Vos WM, Satokari R. Contribution of the Intestinal Microbiota to Human Health: From Birth to 100 Years of Age. In: Dobrindt U, Hacker JH, Svanborg C, éditeurs. *Between Pathogenicity and Commensalism* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011 [cité 24 juill 2020]. p. 323-46. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 358). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/82_2011_189
11. Nadine Cerf-Bensussan directrice de recherche Inserm UMR S1163. Laboratoire d'immunité intestinale. Institut Imagine,. Le microbiote. [cité 5 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.leem.org/le-microbiote>
12. Boyer É, Bonnaure-Mallet M, Meuric V. Le microbiote buccal : bases fondamentales et applications en physiopathologie. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessesmb28-91583* [Internet]. 20 déc 2019; Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/1340101/resultatrecherche/4>
13. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 1 janv 2017;66(1):6-30.
14. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. mai 2011;473(7346):174-80.
15. Jones ML, Ganopoulos JG, Martoni CJ, Labbé A, Prakash S. Emerging science of the human microbiome. *Gut Microbes*. 1 juill 2014;5(4):446-57.
16. Nguyen DVP. LE MICROBIOTE INTESTINAL. :17.

17. Dunyach-Remy C, Sotto A, Lavigne J-P. Le microbiote cutané : étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Rev Francoph Lab.* 1 févr 2015;2015(469):51-8.
18. Lai Y, Di Nardo A, Nakatsuji T, Leichtle A, Yang Y, Cogen AL, et al. Commensal bacteria regulate TLR3-dependent inflammation following skin injury. *Nat Med.* déc 2009;15(12):1377-82.
19. Barrientos-Durán A, Fuentes-López A, de Salazar A, Plaza-Díaz J, García F. Reviewing the Composition of Vaginal Microbiota: Inclusion of Nutrition and Probiotic Factors in the Maintenance of Eubiosis. *Nutrients.* févr 2020;12(2):419.
20. Mauries C, Ranisavljevic N, Gallet R, Fournier A, Gala A, Ferrières-Hoa A, et al. Évaluation du microbiote génital : une approche émergente en assistance médicale à la procréation. *Gynécologie Obstétrique Fertilité Sénologie.* 3 août 2020;
21. Cerf-Bensussan N, Guy-Grand D, Jarry A, Brousse N. Système immunitaire associé à l'intestin. *Wwwem-Premiumcomdatatraitesses09-00574* [Internet]. Disponible sur: <http://www.em.premium.com/article/20006/resultatrecherche/1>
22. Figure 1: Anatomie du système immunitaire intestinal. | *Nature Reviews Immunologie.* [cité 1 août 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/nri2707/figures/1>
23. Plantefève G, Bleichner G. Translocation bactérienne : mythe ou réalité ? *Réanimation.* sept 2001;10(6):550-61.
24. Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol.* juin 2004;4(6):478-85.
25. Frazão JB, Errante PR, Condino-Neto A. Toll-Like Receptors' Pathway Disturbances are Associated with Increased Susceptibility to Infections in Humans. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 1 déc 2013;61(6):427-43.
26. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe.* 20 oct 2011;10(4):311-23.
27. Bernalier-Donadille A. Fermentative metabolism by the human gut microbiota. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1 sept 2010;34:S16-22.
28. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud D-J, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* sept 2013;54(9):2325-40.
29. Gérard P, Bernalier-Donadille A. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cah Nutr Diététique.* 1 avr 2007;42:28-36.
30. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J Physiol.* 1 sept 2009;587(17):4169-74.
31. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr.* 1 janv 2014;72(1):15-21.
32. Lagier J-C, Raoult D. Culturomics : une méthode d'étude du microbiote humain. *médecine/sciences.* 1 nov 2016;32(11):923-5.
33. Bilen M. Strategies and advancements in human microbiome description and the importance of culturomics. *Microb Pathog.* 25 août 2020;104460.
34. Netgen. Quels bénéfices pour les cliniciens de la mise en place du MALDI-TOF/MS dans le laboratoire de bactériologie ? *Rev Médicale Suisse.*
35. Blottière HM, Doré J. Impact des nouveaux outils de métagénomique sur notre connaissance du microbiote intestinal et de son rôle en santé humaine - Enjeux diagnostiques et thérapeutiques. *médecine/sciences.* 1 nov 2016;32(11):944-51.
36. SACHA SCHUTZ. Introduction à la métagénomique // Sacha Schutz // bioinformatique génétique médecine.
37. Pr Jacques Amar, Dr Marc Bellaïche, Dr Jean-Marc Bohbot, Pr Stanislas Bruley des

- Varannes, Pr Pierre Desreumaux, Dr Philippe Gérard, Dr Cyrille Hoarau, Dr Alexis Mosca, Pr Bruno Pot, Pr Patrick Vermersch. *la revue des microbiotes*. mars 2017;(7):28.
38. Glossaire Microbiote. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):922-922.
 39. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*. 2020;13(2):423-34.
 40. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. avr 2017;17(4):219-32.
 41. Festy D. *Le Grand Livre des probiotiques et des prébiotiques*. Éditions Leduc.s; 2014. 344 p.
 42. McFarland LV. From Yaks to Yogurt: The History, Development, and Current Use of Probiotics. *Clin Infect Dis*. 15 mai 2015;60(suppl_2):S85-90.
 43. Review Team, Francisco Guarner (Chair, Espagne), Aamir G. Khan (Pakistan), James Garisch (Afrique du Sud), Rami Eliakim (Israël), Alfred Gangl (Autriche), et al. *Probiotiques et Prébiotiques*. Octobre 2011.
 44. Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Que savons-nous des probiotiques ? *Actual Pharm*. sept 2013;52(528):18-21.
 45. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. *Br J Nutr*. janv 2013;109(S2):S35-50.
 46. Paulina Markowiak, Katarzyna Śliżewska. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 15 sept 2017;9(9):1021.
 47. Marteau P, Seksik P. Microbiote intestinal, pré- et probiotiques. 2020;7.
 48. Florou-Paneri P, Christaki E, Bonos E. Lactic Acid Bacteria as Source of Functional Ingredients. *Lact Acid Bact - R Food Health Livest Purp* [Internet]. 30 janv 2013 [cité 2 sept 2020]; Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/lactic-acid-bacteria-r-d-for-food-health-and-livestock-purposes/lactic-acid-bacteria-as-source-of-functional-ingredients>
 49. Djamel DRIDER et Hervé PREVOST. *Bactéries lactiques, Physiologie, Métabolisme, Génomique et Applications industrielles*, Economica. 2009. 593 p.
 50. Andrade JC, Almeida D, Domingos M, Seabra CL, Machado D, Freitas AC, et al. Commensal Obligate Anaerobic Bacteria and Health: Production, Storage, and Delivery Strategies. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8.
 51. Desmazeaud M. L'état des connaissances en matière de nutrition des bactéries lactiques. *Le Lait*. 1983;63(629-630):267-316.
 52. Hummel S, Veltman K, Cichon C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Differential Targeting of the E-Cadherin/ β -Catenin Complex by Gram-Positive Probiotic Lactobacilli Improves Epithelial Barrier Function. *Appl Environ Microbiol*. 15 févr 2012;78(4):1140-7.
 53. Vanderpool C, Yan F, Polk BD. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 1 nov 2008;14(11):1585-96.
 54. Zyrek AA, Cichon C, Helms S, Enders C, Sonnenborn U, Schmidt MA. Molecular mechanisms underlying the probiotic effects of *Escherichia coli* Nissle 1917 involve ZO-2 and PKC ζ redistribution resulting in tight junction and epithelial barrier repair. *Cell Microbiol*. mars 2007;9(3):804-16.
 55. 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.
 56. Alakomi H-L, Skyttä E, Saarela M, Mattila-Sandholm T, Latva-Kala K, Helander IM. Lactic Acid Permeabilizes Gram-Negative Bacteria by Disrupting the Outer Membrane. *Appl Environ Microbiol*. 1 mai 2000;66(5):2001-5.
 57. Sturm A, Rilling K, Baumgart DC, Gargas K, Abou-Ghazalé T, Raupach B, et al. *Escherichia coli* Nissle 1917 distinctively modulates T-cell cycling and expansion via toll-like receptor 2 signaling. *Infect Immun*. mars 2005;73(3):1452-65.

58. Harbige LS, Pinto E, Allgrove J, Thomas LV. Immune Response of Healthy Adults to the Ingested Probiotic *Lactobacillus casei* Shirota. *Scand J Immunol.* 2016;84(6):353-64.
59. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 1 janv 2019;10(suppl_1):S49-66.
60. Kulkarni N, Reddy BS. Effet inhibiteur des cultures de *Bifidobacterium longum* sur la formation de foyers de crypte aberrants induits par l'azoxyméthane et la β -glucuronidase bactérienne fécale. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1 déc 1994;207(3):278-83.
61. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* oct 2015;11(10):577-91.
62. Selle A, Brosseau C, Barbarot S, Bodinier M. Les prébiotiques : une stratégie nutritionnelle pour prévenir des allergies. *Rev Fr Allergol.* 1 mars 2019;59(2):90-101.
63. Ong IM, Gonzalez JG, McIlwain SJ, Sawin EA, Schoen AJ, Adluru N, et al. Gut microbiome populations are associated with structure-specific changes in white matter architecture. *Transl Psychiatry.* 10 janv 2018;8.
64. Doron S, Snyderman DR. Risk and Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mai 2015;60(Suppl 2):S129-34.
65. ZAWISTOWSKA-ROJEK A, TYSKI S. Are Probiotic Really Safe for Humans? *Pol J Microbiol.* sept 2018;67(3):251-8.
66. Reid G, Gadir AA, Dhir R. Probiotics: Reiterating What They Are and What They Are Not. *Front Microbiol.* 2019;10.
67. Pot B, Grangette C. Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation. *Prat En Nutr.* juill 2015;11(43):10-6.
68. Szajewska H, Canani RB, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, et al. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mars 2016;62(3):495-506.
69. Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R, et al. Use of Probiotics for Management of Acute Gastroenteritis: A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2014;58(4):531-9.
70. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK-F, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2017;(12). Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006095.pub4/full>
71. Quigley EMM, Fried M, Gwee K-A, Khalif I, Hungin APS, Lindberg G, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Irritable Bowel Syndrome: A Global Perspective Update September 2015. *J Clin Gastroenterol.* oct 2016;50(9):704-13.
72. Marshall B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clin Med.* 1 mars 2002;2(2):147-52.
73. J.- L. FAUCHÈRE. La folle histoire de la découverte de *Helicobacter pylori* [Internet]. Le site expert consacré à *Helicobacter pylori* Ce site, créé sous l'égide du GEFH (Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter*) est dédié à la bactérie *Helicobacter pylori* aux pathologies qui lui sont associées aux moyens... Lire la suite →. 2017. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/>
74. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(7):868-76.
75. Infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte : la HAS précise les actes de diagnostic et les modalités de traitement [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2775406/fr/infection-par-helicobacter-pylori-chez-l-adulte-la-has-precise-les-actes-de-diagnostic-et-les-modalites-de-traitement
76. Raymond J, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales et

- épidémiologiques. Wwwem-Premiumcomdatatraiteses09-77383 [Internet]. 7 déc 2019 [cité 20 nov 2020]; Disponible sur:
<http://www.em.premium.com/article/1338034/resultatrecherche/4>
77. Smith S, Fowora M, Pellicano R. Infections with *Helicobacter pylori* and challenges encountered in Africa. *World J Gastroenterol*. 7 juill 2019;25(25):3183-95.
 78. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. 1 janv 2013;62(1):34-42.
 79. Genta RM, Turner KO, Sonnenberg A. Demographic and socioeconomic influences on *Helicobacter pylori* gastritis and its pre-neoplastic lesions amongst US residents. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):322-30.
 80. Brito BB de, Silva FAF da, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 7 oct 2019;25(37):5578-89.
 81. Mégraud F. *Helicobacter pylori* : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. *Presse Médicale*. 1 mars 2008;37(3, Part 2):507-12.
 82. Kusters JG, Vliet AHM van, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev*. 1 juill 2006;19(3):449-90.
 83. Cover T, Blanke S. Cover, T. L. & Blanke, S. R. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. *Nat. Rev. Microbiol*. 3, 320-332. *Nat Rev Microbiol*. 1 mai 2005;3:320-32.
 84. Polk DB, Peek RM. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*. juin 2010;10(6):403-14.
 85. Nahon S, Seksik P, Lahmek P. *Helicobacter pylori*. *Gastro-Entérologie - Artic Arch* [Internet]. 2000; Disponible sur:
<http://www.em.premium.com/article/20063/resultatrecherche/1>
 86. Korwin J-D de, Lehours P. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. Wwwem-Premiumcomdatatraiteses09-50083 [Internet]. 12 mars 2010; Disponible sur:
<http://www.em.premium.com/article/245751/resultatrecherche/1>
 87. Tomb J-F, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. août 1997;388(6642):539-47.
 88. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 64(9):1353-67.
 89. Kandulski A, Selgrad M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection: A clinical overview. *Dig Liver Dis*. 1 août 2008;40(8):619-26.
 90. Scanzi J, Dapoigny M. Dyspepsie fonctionnelle. Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-51387 [Internet]. 23 oct 2014; Disponible sur:
<http://www.em.premium.com/article/932707/resultatrecherche/1>
 91. Delchier J-C. Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *Presse Médicale*. 1 mars 2008;37(3, Part 2):519-24.
 92. Varon C, Mégraud F. Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Rev Francoph Lab*. 1 nov 2013;2013(456):67-76.
 93. Korwin J-D de, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. Wwwem-Premiumcomdatatraiteses09-941958 [Internet]. 11 févr 2020; Disponible sur:
<http://www.em.premium.com/article/1348987/resultatrecherche/26>
 94. Groupe d'Etudes Français des *Helicobacter* GEFH. Diagnostic par culture à partir de

- biopsies gastriques. [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-test-invasif/bacteriologie/>
95. Groupe d'Etudes Français des Helicobacter GEFH. Technique Moléculaire [Internet]. 2019. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-test-invasif/technique-moleculaire/>
 96. Groupe d'Etudes Français des Helicobacter GEFH. Anatomopathologie [Internet]. Disponible sur: <http://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-test-invasif/anatomopathologie/>
 97. la Haute Autorité de santé (HAS). Diagnostic de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte [Internet]. 217apr. J.-C. mai. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_diagnostic.pdf
 98. La Haute Autorité de santé (HAS). Traitement de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte. 2017 mai.
 99. Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, Jazayeri Moghadas A, Sadighi Moghadam B, Arabkari V, et al. Are probiotics useful for therapy of Helicobacter pylori diseases? *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1 juin 2019;64:99-108.
 100. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in Helicobacter pylori diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 28 août 2019;25(32):4629-60.
 101. Groupe d'Études Français des Helicobacter. Traitement de l'infection à H. pylori.
 102. Hu Y, Zhu Y, Lu N-H. Novel and Effective Therapeutic Regimens for Helicobacter pylori in an Era of Increasing Antibiotic Resistance. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2017;7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2017.00168/full>
 103. Goderska K, Agudo Pena S, Alarcon T. Helicobacter pylori treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1 janv 2018;102(1):1-7.
 104. Song H, Zhou L, Liu D, Ge L, Li Y. Probiotic effect on Helicobacter pylori attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med*. sept 2019;18(3):1551-62.
 105. Plomer M, III Perez M, Greifenberg DM. Effect of Bacillus clausii Capsules in Reducing Adverse Effects Associated with Helicobacter pylori Eradication Therapy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. *Infect Dis Ther*. déc 2020;9(4):867-78.
 106. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone R-K. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probiotics Supplement for Helicobacter Pylori Eradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2019;20(9):2859-64.
 107. McNicholl AG, Molina-Infante J, Lucendo AJ, Calleja JL, Pérez-Aisa Á, Modolell I, et al. Probiotic supplementation with Lactobacillus plantarum and Pediococcus acidilactici for Helicobacter pylori therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Helicobacter*. 2018;23(5):e12529.
 108. Haghdoost M, Taghizadeh S, Montazer M, Poorshahverdi P, Ramouz A, Fakour S. Double strain probiotic effect on Helicobacter pylori infection treatment: A double-blinded randomized controlled trial. *Casp J Intern Med*. 2017;8(3):165-71.
 109. Hauser G, Salkic N, Vukelic K, JajacKnez A, Stimac D. Probiotics for Standard Triple Helicobacter pylori Eradication: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Medicine (Baltimore)*. mai 2015;94(17):e685.
 110. Chitapanarux T, Thongsawat S, Pisessongsa P, Leerapun A, Kijdamrongthum P. Effect of Bifidobacterium longum on PPI-based triple therapy for eradication of Helicobacter

pylori: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Funct Foods*. 1 mars 2015;13:289-94.

111. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M, et al. The Effects of Multistrain Probiotic Compound on Bismuth-Containing Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: A Randomized Placebo-Controlled Triple-Blind Study. *Helicobacter*. 2013;18(4):280-4.

112. Navarro-Rodriguez T, Silva FM, Barbuti RC, Mattar R, Moraes-Filho JP, de Oliveira MN, et al. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterol*. 26 mars 2013;13:56.

113. Yoon H, Kim N, Kim JY, Park SY, Park JH, Jung HC, et al. Effects of multistrain probiotic-containing yogurt on second-line triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26(1):44-8.

114. Zhou B-G, Chen L-X, Li B, Wan L-Y, Ai Y-W. *Saccharomyces boulardii* as an adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Helicobacter*. 2019;24(5):e12651.

115. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 avr 2019;98(15). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485819/>

116. Wen J, Peng P, Chen P, Zeng L, Pan Q, Wei W, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget*. 7 oct 2017;8(56):96409-18.

117. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 1 sept 2017;41(4):466-75.

118. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United Eur Gastroenterol J*. août 2016;4(4):546-61.

119. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLOS ONE*. 10 oct 2016;11(10):e0163743.

120. Lau CSM, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 7 déc 2016;9:275-89.

121. Zhu XY, Liu F. Probiotics as an adjuvant treatment in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Dig Dis*. 2017;18(4):195-202.

122. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Ierardi E, et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 7 janv 2018;24(1):139-49.



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BENDIMERAD Nesrine INE : 0CPZSM029Z3

Date, heure et lieu de soutenance :

Le | 1 | 5 | | 0 | 4 | | 2 | 0 | 2 | 1 | à ... 14.h00 ... Amphithéâtre ou salle : Visioconférence.....
jour mois année

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 : 19/03/21

Signature:

Avis du président du jury

Nom : HENNEBELLE

Prénom : Thierry

Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 19/03/21

Signature:

Décision du Doyen

Favorable

Défavorable

Le 26/03/21

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.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : BENDIMERAD

Prénom : Nesrine

Titre de la thèse : L'intérêt des probiotiques dans l'éradication de *Helicobacter pylori*

Mots-clés : Microbiote, probiotiques, *Helicobacter pylori*

Résumé : *Helicobacter pylori*, bactérie identifiée pour la première fois en 1982, considérée comme un agent pathogène majeur de gastrite chronique, d'ulcère gastrique et duodénal, de cancer gastrique et de MALT. En raison de l'émergence rapide de résistances aux antibiotiques et d'une mauvaise observance au traitement, les taux d'éradication sont insatisfaisants. Il est donc urgent de rechercher des schémas d'éradication optimisés de *H.pylori*. Dans ce contexte, les probiotiques, reçoivent de plus en plus d'attention comme adjuvant du traitement d'éradication et contribuent de manière significative à améliorer l'efficacité du traitement et à réduire les effets secondaires.

Abstract : *Helicobacter pylori*, a bacterium first identified in 1982, considered to be a major pathogen of chronic gastritis, gastric and duodenal ulcer, gastric cancer and MALT. Due to the rapid emergence of antibiotic resistance and poor adherence to treatment, eradication rates are unsatisfactory. There is therefore an urgent need to research optimized eradication schemes for *H. pylori*. In this context, probiotics are receiving more and more attention as an adjunct to eradication therapy and significantly contribute to improving the effectiveness of treatment and reducing side effects.

Membres du jury :

Président : Monsieur Thierry HENNEBELLE, Professeur des Universités en Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

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

Assesseur(s) : Monsieur Benoit FOLIGNE, Professeur des Universités en Bactériologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Madame Céline DELEHAYE, Docteur en Pharmacie, Pharmacie par Nature.