

Université de Lille

Année Universitaire 2024/2025

UFR3S-Pharmacie

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

Soutenue publiquement le 19 septembre 2025

Par Mme Elise Lefebvre

La place des probiotiques dans le conseil officinal

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel Hermann, Maître de conférences des Universités,
Département de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Benoît Foligné, Professeur des Universités,
Département de Pharmacie, UFR3S Université de Lille

Assesseur : Madame le Professeur Anne Rogel, Maître de conférences des Universités,
Département de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur Nathalie Herman, Pharmacienne d'officine

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA

Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN

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	81
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	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86

M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie 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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	

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	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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 Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
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.	YOUSS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

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

Professeurs Associés

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

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAUX	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

UFR3S-Pharmacie

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



TABLE DES MATIERES

LA PLACE DES PROBIOTIQUES DANS LE CONSEIL OFFICINAL

REMERCIEMENTS	17
LISTE DES ABBREVIATIONS	20
LISTE DES FIGURES	22
LISTE DES TABLEAUX	24
INTRODUCTION.....	25
PARTIE 1 - LES MICROBIOTES	26
I) Définitions.....	26
II) Principales bactéries retrouvées chez l'homme	28
III) Principales fonctions des microbiotes	33
IV) Notions d'eubiose et de dysbiose	33
V) Les différents microbiotes du corps humain	34
A) Microbiote intestinal	35
1) Mise en place du microbiote intestinal chez l'hôte de la naissance à l'âge adulte.....	35
2) Composition et répartition du microbiote intestinal chez l'adulte sain.....	35
2.1 Composition du microbiote intestinal	35
2.2 Répartition du microbiote intestinal	38
2.3 Notion d'entérotypes	40
2.4 Facteurs impactant sa composition.....	41
2.4.1 Mode d'accouchement	42
2.4.2 Terme de la naissance.....	42
2.4.3 Alimentation	43
2.4.4 Environnement et mode de vie	44
2.4.5 Antibiothérapie et médicaments.....	44
2.4.6 Vieillissement.....	45
3) Fonctions du microbiote intestinal.....	46
3.1 Fonction de structure et de trophicité	46
3.2 Fonction de protection	46
3.3 Fonction immunitaire	47
3.4 Fonctions métaboliques.....	50
3.4.1 Métabolisme des glucides.....	51
3.4.2 Métabolisme des gaz	53
3.4.3 Métabolisme des protéines.....	53
3.4.4 Métabolisme des lipides	55
3.4.5 Synthèse vitaminique.....	55
4) Implication du microbiote intestinal en pathologie humaine.....	56

4.1	Facteurs influençant une dysbiose	56
4.2	Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote intestinal.....	59
	4.2.1 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	59
	4.2.2 Syndrome de l'intestin irritable (SII)	61
	4.2.3 Cancer colorectal	61
B)	Microbiote cutané	62
1)	Mise en place du microbiote cutané de l'hôte.....	62
2)	Composition et répartition du microbiote cutané chez l'adulte sain.....	62
2.1	Composition	62
2.1.1	Généralités	62
2.1.2	Les différentes flores.....	63
2.1.2.1.	La flore résidente (<i>tableau 4</i>)	64
2.1.2.2.	La flore transitaire (<i>tableau 5</i>)	65
2.2	Répartition	66
2.3	Facteurs impactant sa composition.....	68
2.3.1	Variabilité spatiale et temporelle	68
2.3.2	Variations selon l'âge et le genre.....	68
2.3.3	Variabilité interindividuelle	69
3)	Fonctions du microbiote cutané.....	70
3.1	Fonction de protection (<i>figure 23</i>)	70
3.2	Fonction immunitaire (<i>figure 23</i>)	71
4)	Implication du microbiote cutané en pathologie humaine	72
4.1	Facteurs influençant une dysbiose	72
4.2	Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote cutané	72
	4.2.1 Acné	73
	4.2.2 Psoriasis.....	74
	4.2.3 Dermatite atopique.....	74
	4.2.4 Rosacée	75
	4.2.5 Dermatite séborrhéique.....	75
C)	Microbiote vaginal.....	76
1)	Evolution du microbiote vaginal de la naissance à la ménopause	76
1.1	A la naissance	76
1.2	Durant l'enfance.....	76
1.3	A la puberté.....	76
1.4	A l'âge adulte.....	77
1.5	A la ménopause	77
2)	Composition du microbiote vaginal d'une femme adulte saine	78
3)	Fonctions du microbiote vaginal	80

3.1	Inhibition de la croissance du pathogène	80
3.1.1	Par production d'acide lactique.....	80
3.1.2	Par production de peroxyde d'hydrogène H2O2.....	80
3.1.3	Par production de bactériocines.....	80
3.1.4	Par production de l'enzyme arginine désaminase.....	81
3.2	Inhibition de l'adhésion du pathogène.....	81
3.2.1	Par adhésion aux cellules épithéliales vaginales	81
3.2.2	Par adhésion à la fibronectine humaine	81
3.2.3	Par production de surfactant	81
3.3	Inhibition de l'expansion du pathogène	82
4)	Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote vaginal	83
4.1	Facteurs influençant une dysbiose	83
4.2	Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote vaginal	84
4.2.1	La candidose vaginale	84
4.2.2	La vaginose bactérienne.....	85
PARTIE 2 - GENERALITES SUR LES PROBIOTIQUES	86
I)	Historique et définition des probiotiques	86
II)	Notions complémentaires : prébiotiques et symbiotiques	87
III)	Caractéristiques et critères de sélection des souches probiotiques	88
A)	Critères de sécurité.....	89
1)	Identification de la souche	89
2)	Innocuité	90
3)	Origine	90
B)	Critères fonctionnels.....	90
1)	Survie au cours du transit digestif	91
2)	Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus.....	93
3)	Colonisation	93
4)	Activité antimicrobienne.....	94
5)	Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé	94
C)	Critères technologiques	95
1)	Viabilité et stabilité des micro-organismes.....	95
2)	Conservation	95
3)	Propriétés organoleptiques	95
IV)	Les micro-organismes à potentiel probiotique	97
A)	Les bactéries lactiques	97
1)	Les lactobacilles.....	97
2)	Les coques	98
3)	Les bifidobactéries.....	100

B)	Les bactéries non lactiques	101
C)	Les levures.....	101
V)	Principaux modes d'action des probiotiques	103
A)	Effets sur les fonctions intestinales	103
1)	Digestion du lactose et du saccharose.....	103
2)	Motricité intestinale et transit	104
B)	Modulation des microbiotes	104
1)	Production de substances inhibitrices.....	105
2)	Diminution du pH	105
3)	Compétition au niveau des sites d'adhérence	106
4)	Compétition au niveau de la consommation des nutriments.....	106
C)	Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéial	106
D)	Immunomodulation.....	106
1)	Stimulation de l'immunité innée.....	107
2)	Stimulation de l'immunité adaptative	108
VI)	Effets indésirables potentiels des probiotiques.....	109
A)	Désordres gastro-intestinaux.....	109
B)	Risque infectieux	109
C)	Transfert de gènes	109
PARTIE 3 - APPLICATION DES PROBIOTIQUES EN THERAPEUTIQUE.....		110
I)	Intérêt des probiotiques dans des pathologies du tractus digestif.....	110
A)	Probiotiques et diarrhées	110
1)	Diarrhées infectieuses	111
2)	Diarrhées du voyageur.....	112
3)	Diarrhées dues aux antibiotiques.....	113
B)	Probiotiques et maladie inflammatoire chronique de l'intestin	115
1)	Maladie de Crohn	115
2)	Rectocolite hémorragique	117
C)	Probiotiques et syndrome de l'intestin irritable	119
II)	Intérêt des probiotiques dans des pathologies rencontrées en dermatologie	121
A)	Probiotiques et acné	121
B)	Probiotiques et psoriasis.....	124
C)	Probiotiques et dermatite atopique	126
III)	Intérêt des probiotiques dans des pathologies rencontrées en gynécologie	127
A)	Probiotiques et candidose	127
B)	Probiotiques et vaginose bactérienne	128
PARTIE 4 - APPLICATION DES PROBIOTIQUES DANS LA PRATIQUE OFFICINALE		130
I)	Conseils généraux à donner lors de la délivrance des probiotiques.....	130

II)	Cas de comptoir	132
A)	Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques.....	133
B)	Prévention de la diarrhée du voyageur	135
C)	Accompagnement de la candidose vaginale.....	137
D)	Accompagnement de la dermatite atopique	140
	CONCLUSION.....	142
	BIBLIOGRAPHIE	143

REMERCIEMENTS

A l'attention des membres de mon jury :

A Monsieur le Professeur Emmanuel Hermann, président de thèse,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de présider ce jury et de consacrer de votre temps à l'évaluation de ce travail.

Votre présence m'honneure et témoigne de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

Veuillez recevoir l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon respect le plus sincère.

A Monsieur le Professeur Benoît Foligné, directeur de thèse,

Je vous remercie vivement de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse et d'avoir guidé mes pas depuis les prémisses de ce travail jusqu'à son aboutissement.

Votre disponibilité, vos conseils avisés et votre bienveillance ont été précieux à chaque étape.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette recherche, et je vous adresse ici toute ma gratitude ainsi que mon profond respect.

A Madame le Professeur Anne Rogel,

Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger au sein du jury de cette thèse,

Je vous suis sincèrement reconnaissante pour l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail,

Soyez assurée de ma respectueuse reconnaissance.

A Madame le Docteur Nathalie Herman,

Merci d'avoir accepté, sans la moindre hésitation, de faire partie du jury de cette thèse.

Avoir eu la chance d'apprendre et de collaborer à tes côtés fut une expérience profondément enrichissante, tant sur le plan professionnel que personnel.

Merci pour ta disponibilité, ton écoute attentive, tes conseils et ta bienveillance.

Tu es pour moi un modèle de professionnalisme, de rigueur et d'humanité dans l'exercice de cette profession, et j'espère qu'un jour je réussirai également à incarner ces mêmes valeurs.

A l'attention de ma famille :

A vous, **papa** et **maman**, mes piliers depuis toujours,

Merci pour votre soutien sans faille tout au long de mes années d'études, et pour avoir toujours cru en moi.

Je ne serais certainement pas là aujourd'hui sans votre amour, votre patience et votre confiance au quotidien.

Vous êtes des parents exceptionnels, et je vous aime plus que tout au monde.

A mes deux sœurs et complices de toujours, **Anne-Laure** et **Marie**,

Merci d'avoir toujours été à mes côtés, dans les rires comme dans les moments plus difficiles.

Votre présence, vos encouragements et votre amour comptent énormément pour moi.

Je vous aime profondément, plus que les mots ne peuvent le dire.

A toute ma **famille**, mes grands-parents, ma tante, mes oncles, mes cousins, Valentin et Alexandre,

Merci pour votre présence, votre affection et vos encouragements tout au long de ces années.

Votre soutien m'a toujours portée, même à distance, et je vous en suis profondément reconnaissante.

A l'attention de mes amis :

A mes précieuses amies, **Sigourney**, **Anaïs**, **Héloïse** et **Pénélope**,

Vous êtes une part essentielle de ma vie et de mon bonheur depuis le collège.

Je chéris chaque souvenir partagé ensemble et j'espère de tout cœur que nous continuerons à vivre ensemble les grandes étapes qui nous attendent.

Merci d'être toujours là à mes côtés.

A ma très chère **Dounia**,

Merci pour tous les précieux moments que nous avons partagés jusqu'à présent, et pour ceux que j'espère vivre encore à tes côtés.

Ta présence a rendu ces années d'étude inoubliables.

A l'attention de toute l'équipe de la pharmacie :

A Madame HoTanTai,

Merci de m'avoir accueillie au sein de ta pharmacie. Travailler à tes côtés a été une expérience très enrichissante.

J'espère continuer à pouvoir progresser et être digne de la confiance que tu m'as généreusement offerte.

A mes collègues et amies **Valérie, Amélie, Sophie et Noor**,

Merci d'avoir été bien plus que des collègues tout au long de cette aventure.

Votre soutien, votre bonne humeur et votre complicité ont rendu chaque journée de travail plus agréable et motivante.

Travailler avec vous a été un véritable plaisir, et je suis reconnaissante de pouvoir compter sur vous, tant professionnellement que personnellement.

J'espère que nous continuerons à partager de nombreux moments ensemble, aussi bien au travail qu'en dehors.

A mes toutous adorés :

Bisou, Snow, Ulysse et Uno,

Vous êtes bien plus que des chiens, vous êtes ma joie de tous les jours.

Vous êtes les meilleurs compagnons que je puisse rêver d'avoir.

LISTE DES ABBREVIATIONS

MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time Of Flight

NGS : Nouvelles Générations de Séquençage

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ARNr : Acide Ribonucléique Ribosomique

PCR: Polymerase Chain Reaction

MetaHIT: Metagenomics of the Human Intestinal Tract

HMP: Human Microbiome Project

HMO: Human Milk Oligosaccharide

GOS: Galacto-Oligosaccharides

FOS: Fructo-Oligosaccharides

GALT: Gut Associated Lymphoid Tissue

CPA : Cellules Présentatrices d'Antigène

Treg : Lymphocyte T régulateur

AGCC : Acides gras à Chaînes Courtes

AG : Acides Gras

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

MC : Maladie de Crohn

RCH : RectoColite ulcéro-Hémorragique

CU : Colite Ulcéruse

Esp : Serine protease glutamyl endopeptidase

IL : InterLeukine

AMP : Peptides AntiMicrobiens

DA : Dermatite Atopique

CST : Community States Types

H₂O₂ : Peroxyde d'Hydrogène

CVV : Candidose Vulvo-Vaginale

VB : Vaginose bactérienne

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

QSP: Qualified Presumption of Safety

GRAS: Generally Recognized As Safe

UFC : Unité Formant Colonie

DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

IJSEM: International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology

F6PPK: Fructose-6- phosphate

NK: Natural Killer

DAA : Diarrhées Associées aux Antibiotiques

ESPGHAN : Société Pédiatrique Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

DLQI : Dermatology Life Quality Index

IST : Infections Sexuellement Transmissibles

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

HPV : Human Papillomavirus

LPCa : LysoPhosphatidylCholine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Microbiotes humains (issue du Laboratoire Nutrixeal, 2024)	26
Figure 2 : Schéma mettant en avant la composition du terme microbiome contenant à la fois le microbiote (communauté de micro-organismes) et leur « théâtre d'activité » (éléments structurels, métabolites et leur conditions environnementales environnantes) (issue de Berg et al., 2020)	27
Figure 3 : Méthodologies d'étude du microbiote (issue de Boyer et al., 2019).....	29
Figure 4 : Diversité bactérienne du microbiote humain selon le site anatomique (issue de Spor et al., 2011) Chaque part de camembert représente l'abondance relative de chacun des six phyla principaux.....	32
Figure 5 : La dysbiose et le microbiote intestinal (issue de Penser santé du Laboratoire Nutergia, 2024)....	34
Figure 6 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain (issue de Cheng et al., 2013)	36
Figure 7 : Exemple de composition taxonomique du microbiote intestinal (issue de Rinninella et al., 2019)	38
Figure 8 : Caractéristiques physiologiques et microbiotes associés des différentes niches écologiques du tube digestif (issue de Cattoir, 2016)	39
Figure 9 : Variation du nombre de micro-organismes et de la composition intestinal sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal (issue de Sekirov et al., 2010)	39
Figure 10 : Les différents entérotypes du microbiome intestinal (issue de Arumugam et al., 2011)	40
Figure 11 : Facteurs affectant l'établissement de la flore intestinale chez le nouveau-né (issue de Rambaud et al., 2004)	41
Figure 12 : Les cellules M (issue de Guglielmi).....	47
Figure 13 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (issue de Guglielmi).....	48
Figure 14 : Réponse immunitaire dirigée contre un micro-organisme pathogène (issue de Guglielmi).....	49
Figure 15 : Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou d'antigènes alimentaires (issue de Guglielmi)	49
Figure 16 : Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique (issue de Rambaud et al., 2004)	52
Figure 17 : Devenir de l'hydrogène dans le côlon (issue de Rambaud et al., 2004).....	53
Figure 18 : Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon (issue de Rambaud et al., 2004) .	54
Figure 19 : Diversité (par nombre de bactéries observées) et composition (par phyla et familles) du microbiote intestinal bactérien chez : les volontaires sains (HS), les patients atteints de MCI (IBD), en rémission (IBD rémission) ou en poussée (IBD flare) (issue de Altwege & Michon, 2020).....	60
Figure 20 : Schéma de l'histologie de la peau vu en coupe et des microorganismes détectés (issue de Dunyach-Remy et al., 2015)	63
Figure 21 : Composition du microbiote cutané (issue de Biocodex Microbiota Institute du Laboratoire Biocodex, 2024)	66
Figure 22 : Composition du microbiome cutané (issue de Souissi & Mokni, 2018)	67
Figure 23 : La peau et son microbiote : des alliés de protection (issue de Pileje)	71
Figure 24 : Association des phylogroupes <i>C. acnes</i> avec une peau acnéique et saine (issue de McLaughlin et al., 2019)	73
Figure 25 : Variabilité du microbiote au cours de la dermatite atopique (issue de Souissi & Mokni, 2018)...	74
Figure 26 : Représentation schématique de la muqueuse vaginale et des changements de composition du microbiote vaginal chez une femme avant la puberté, en âge de procréer et après la ménopause (issue de Petrova et al., 2013).....	77
Figure 27 : Composition du microbiote vaginal chez une femme adulte saine (issue de Petrova et al., 2013)	78
Figure 28 : Représentation des groupes communautaires de bactéries vaginales au sein de chaque groupe ethnique (issue de Ravel et al., 2011).....	79

Figure 29 : Mécanismes impliqués dans les phénomènes d'adhésion (issue de Lepargneur & Rousseau, 2008)	82
Figure 30 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène (issue de Lepargneur et Rousseau, 2008)	83
Figure 31 : Caractéristiques des souches probiotiques (issue de Butel, 2014)	88
Figure 32 : Nomenclature pour les micro-organismes probiotiques (issue de World Gastroenterology Organisation, 2017)	89
Figure 33 : Système digestif artificiel TIM-1 (issue de Dickinson and al., 2012)	92
Figure 34 : Vue au microscope de <i>Lactobacillus</i> ou <i>Lacticaseibacillus casei</i> DN-114001 (A), <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM® (B) et de <i>L. rhamnosus</i> GG® (C) (issue de Optibac Probiotics, 2024)	98
Figure 35 : <i>Streptococcus thermophilus</i> par microscopie électronique à balayage (issue de Neve et al., 2003)	99
Figure 36 : <i>Enterococcus faecalis</i> par microscopie électronique à balayage (issue de Public Health Image Library)	99
Figure 37 : <i>Lactoccocus lactis</i> par microscopie électronique à balayage (issue de INRAE, 2023)	99
Figure 38 : Vue au microscope de <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624 (A) et <i>Bifidobacterium lactis</i> BI-04® (B) (issue de Optibac Probiotics, 2024)	100
Figure 39 : Alfred Nissle (1875–1965) qui a commercialisé dès 1917 des gélules contenant <i>Escherichia coli</i> Nissle (Mutaflor®) pour traiter la diarrhée (issue de Pharma-Zentrale GmbH. Herdecke, Germany)	101
Figure 40 : Vue au microscope de <i>Saccharomyces boulardii</i> (issue de Optibac Probiotics, 2024)	102
Figure 41 : Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte (issue de Yakult Science for Health, 2024)	108
Figure 42 : Photographies de référence et de suivi de la semaine 12. (issue de Jung et al., 2013)	122
Figure 43 : Avant traitement : lésions pustuleuses sur le dos et la jambe avant l'administration de probiotiques. (issue de Vijayashankar & Raghunath, 2012)	125
Figure 44 : Après traitement : lésions pustuleuses guéries avec quelques plaques érythémateuses restantes sur le dos et les jambes après 4 semaines de traitement. (issue de Vijayashankar & Raghunath, 2012)	125
Figure 45 : Ultra-Levure® (50 mg, 100 mg et 200 mg) (Laboratoire Biocodex)	133
Figure 46 : Ergyphilus® ATB (Laboratoire Nutergia)	134
Figure 47 : Lactibiane® ATB (Laboratoire Pileje)	134
Figure 48 : Probiolog® ATB DuoActif (Laboratoire Mayoli Consumer Healthcare)	134
Figure 49 : Lactibiane® Voyage (Laboratoire Pileje)	135
Figure 50 : Ultra-Levure ® (Laboratoire Biocodex)	136
Figure 51 : Ergyphilus® Plus (Laboratoire Nutergia)	136
Figure 52 : Feminabiane® Intima et Feminabiane® Intima Topique (Laboratoire Pileje)	137
Figure 53 : Ergyphilus® Intima (Laboratoire Nutergia)	139
Figure 54 : Gynophilus® Oral (Laboratoire Immubio)	139
Figure 55 : Physioflor® Oral (Laboratoire Biocodex)	139
Figure 56 : Lactibiane® Topic AD (Laboratoire Pileje)	140

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Méthodes d'étude du microbiote (d'après Grall, 2017)	30
Tableau 2 : Classification hiérarchique des principales bactéries retrouvées chez l'homme (issu de Cattoir, 2016)	31
Tableau 3 : Variations du microbiote au sein des individus (issu de Rinninella et al., 2019)	45
Tableau 4 : Flore cutanée résidente (d'après Mokni & Abdelhak, 2014)	64
Tableau 5 : Flore cutanée transitaire (d'après Mokni & Abdelhak, 2014)	65
Tableau 6 : Calcul du score de Nugent (issu de Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)	85
Tableau 7 : Principaux micro-organismes considérés comme probiotiques (d'après Holzapfel et al., 2001)	102
Tableau 8 : Germes responsables de diarrhées aiguës (issu de Carré, 2004)	110

INTRODUCTION

Les microbiotes humains sont des écosystèmes complexes de micro-organismes vivants en symbiose avec notre organisme. Depuis quelques décennies, ils suscitent un intérêt scientifique croissant et sont désormais reconnus comme des acteurs majeurs de notre santé. Ils participent activement à de nombreuses fonctions essentielles : la digestion, l'immunité, la protection contre les agents pathogènes, mais aussi la régulation de certains processus métaboliques et neurologiques.

Les avancées récentes en microbiologie ont mis en lumière l'importance de préserver l'équilibre de ces écosystèmes. La perturbation de cet équilibre, appelée dysbiose, est aujourd'hui associée à un large éventail de pathologies, allant des troubles digestifs aux désordres dermatologiques, en passant par les infections uro-génitales ou les maladies inflammatoires chroniques.

Face à ces enjeux, les probiotiques émergent comme une alternative ou un complément thérapeutique prometteur. Leur champ d'application s'élargit progressivement, notamment en officine, où ils s'inscrivent désormais dans une stratégie globale de conseil.

L'objectif de cette thèse est de faire le point sur les connaissances actuelles concernant l'utilisation des probiotiques dans la prévention et la prise en charge de certaines pathologies courantes, mais aussi d'évaluer leur place dans la pratique officinale. En s'appuyant sur les fondements biologiques du microbiote, on étudiera les critères de sélection des souches, leurs effets potentiels, leurs limites, ainsi que les recommandations à adopter lors de leur dispensation.

PARTIE 1 - LES MICROBIOTES

I) Définitions

Chez un individu sain, les tissus internes sont normalement stériles tandis que les tissus de surface (la peau et les muqueuses) sont colonisés par divers micro-organismes, constituant de véritables écosystèmes.

Le microbiote, issu du grec ancien *mikros* « petit » et *biotos* « vie », est défini comme un écosystème microbien habitant une niche donnée. Le microbiote humain est donc par définition l'ensemble des micro-organismes colonisant le corps humain. Il comprend ainsi l'ensemble des micro-organismes vivants et non pathogènes, dits commensaux, parmi lesquels figurent les bactéries, les virus (eucaryotes et procaryotes), les archées, les champignons et les protozoaires.

Plusieurs microbiotes co-existent au sein d'un même organisme, dépendant de l'organe colonisé. Le plus étudié, le plus connu et le plus peuplé de tous est le microbiote intestinal mais il existe également un microbiote cutané, un microbiote vaginal, un microbiote oro-pharyngé (dont un microbiote buccal) et un microbiote pulmonaire. (*Cattoir, 2016*) (*Laboratoire Nutrixeal, 2024*).

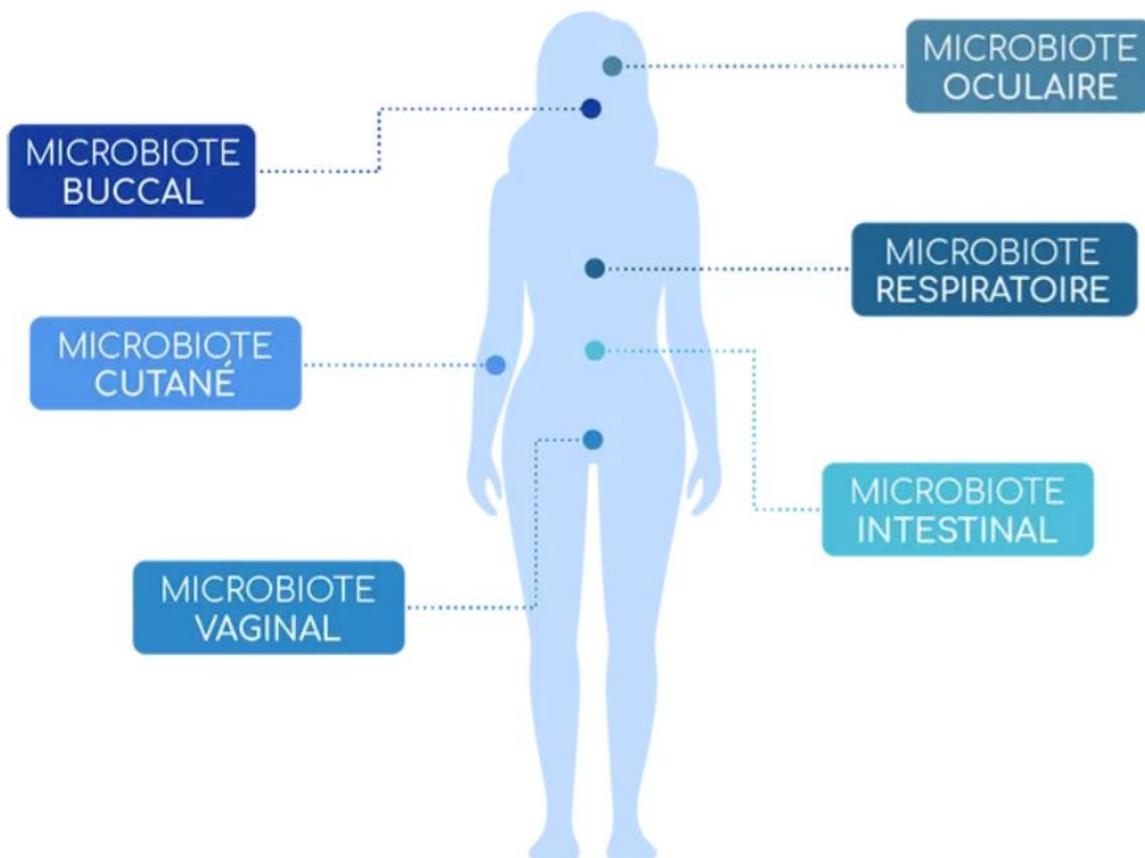


Figure 1 : Microbiotes humains (issue du Laboratoire Nutrixeal, 2024)

Par extension, le microbiome désigne l'habitat entier. Il représente ainsi la somme de l'ensemble des organismes microbiens, associé à la totalité de leurs gènes et leurs interactions environnementales.

Ainsi, le microbiome inclut le microbiote, les génomes, les métabolites microbiens et les conditions biologiques, physiologiques et chimiques de l'environnement. (*Cattoir, 2016*)

Par conséquent, l'étude du microbiome communique des informations, non seulement sur les espèces présentes, mais également sur l'ensemble des gènes et donc sur les fonctions codées par ces gènes. (*Eurofins Biomnis*)

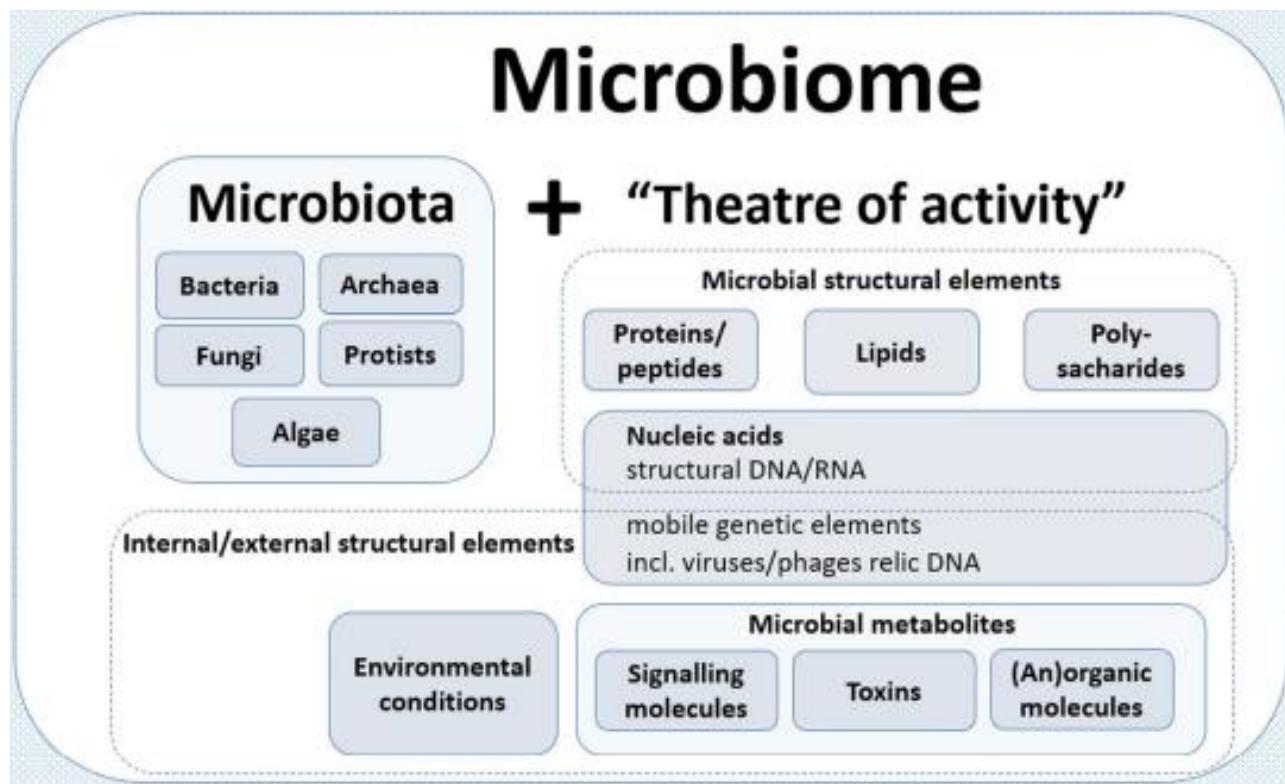


Figure 2 : Schéma mettant en avant la composition du terme microbiome contenant à la fois le microbiote (communauté de micro-organismes) et leur « théâtre d'activité » (éléments structurels, métabolites et leur conditions environnementales environnantes) (issue de Berg et al., 2020)

II) Principales bactéries retrouvées chez l'homme

Le corps humain héberge approximativement 100 000 milliards de micro-organismes, principalement des bactéries. Le nombre de micro-organismes est donc environ 10 fois plus élevé que celui des cellules humaines. De plus, le rapport du nombre total de gènes bactériens sur celui du génome humain est de 100:1 à 1000:1. (*Cattoir, 2016*)

Plusieurs méthodes existent pour caractériser le microbiote, chacune présentant ses avantages et ses inconvénients propres.

La culture a longtemps été la méthode de référence pour l'identification et la caractérisation des micro-organismes présents au sein de communautés bactériennes. Cette méthode permet d'étudier des populations cultivables, qu'elles soient dominantes ou sous-dominantes, grâce à l'utilisation de divers milieux sélectifs. De plus, cette technique est simple et peu coûteuse. Celle-ci présente toutefois un inconvénient majeur : la majorité des bactéries sont anaérobies et seulement 20% des espèces seraient donc cultivables par les méthodes bactériologiques classiques. (*Cattoir, 2016*) (*Grall, Andremont & Ruppé, 2017*)

La culturomique est une technique combinant à la fois une diversification importante des conditions de culture, grâce à des milieux et des atmosphères variées, et une identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF (*Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation-Time Of Flight*) de chaque colonie isolée. Cette méthode a permis de découvrir de nouvelles espèces bactériennes non encore identifiées dans le microbiote humain. Elle permet de mieux apprécier la diversité bactérienne. En revanche, cette méthode est limitée par la quantité de travail que représente la culture dans plusieurs centaines de conditions différentes et l'identification des milliers de colonies isolées. Par ailleurs, malgré l'optimisation des conditions de culture en anaérobiose, un grand nombre de bactéries anaérobies restent non cultivables. (*Cattoir, 2016*) (*Grall, Andremont & Ruppé, 2017*)

En outre, même si ces deux méthodes présentent une bonne sensibilité avec un seuil de détection assez bas, aucune de ces deux méthodes ne permet de caractériser les fonctions du microbiote. (*Grall, Andremont & Ruppé, 2017*)

Les méthodes moléculaires ont récemment remplacé la culture pour l'étude des microbiotes, notamment avec l'avènement des techniques de séquençage à haut débit (NGS).

La première méthode utilisée est celle de la métataxonomique, qui a pour principe l'amplification, le séquençage et l'analyse du gène codant pour l'ARNr (*Acide DésoxyriboNucléique Ribosomique*) 16S, marqueur bactérien universel. Le gène de l'ADNr 16S est en effet présent chez toutes les bactéries, avec des régions conservées et des régions hypervariables spécifiques à chaque espèce bactérienne. Chaque espèce bactérienne possède ainsi sa propre variation de la séquence nucléotidique de cet ARN. (Cattoir, 2016) (Grall, Andremont & Ruppé, 2017) (Boyer et al., 2019)

L'autre méthode utilisée est celle de la métagénomique qui permet de déterminer l'ensemble des génomes et des gènes d'un microbiote donné (appelé métagénome) par séquençage direct de l'ADN total extrait à partir d'un échantillon suivi d'une comparaison à une banque de données. Cette technique est plus onéreuse que les précédentes. (Cattoir, 2016) (Grall, Andremont & Ruppé, 2017)

Cependant, ces deux techniques indépendantes de la culture ont comme inconvénient un manque de sensibilité. Elles permettent, en effet, uniquement de détecter les micro-organismes majoritairement présents dans le microbiote. (Cattoir, 2016) (Grall, Andremont & Ruppé, 2017)

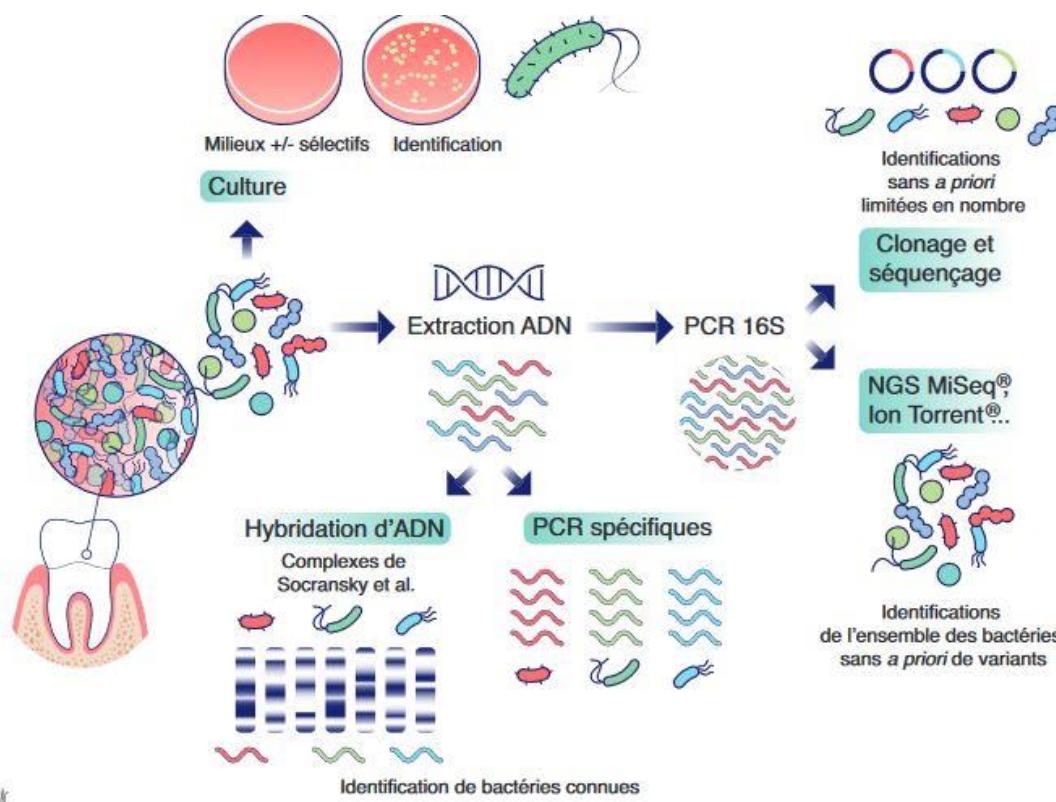


Figure 3 : Méthodologies d'étude du microbiote (issue de Boyer et al., 2019)

ADN : acide désoxyribonucléique ; PCR : Polymerase Chain Reaction ; NGS : nouvelles générations de séquençage

D'un côté, la métagénomique évalue relativement bien la présence des différentes bactéries dominantes, notamment s'agissant de bactéries non encore cultivables. De l'autre côté, la culturomique évalue probablement mieux la diversité des bactéries sous dominantes, notamment lorsqu'il s'agit d'espèces relativement pauvres dominées par quelques espèces surreprésentées. Ainsi, ces différentes techniques d'étude du microbiote apparaissent comme deux outils complémentaires de l'étude du microbiote humain. (La Scola, 2015)

Méthode	Principe	Avantages	Inconvénients
Culture classique	Culture sur différents milieux dans des atmosphères variées	Simple, peu coûteuse Bonne sensibilité	Culture difficile des bactéries anaérobies strictes Caractérisation très imprécise du microbiote, composé de 80% d'espèces non cultivables Pas de caractérisation des fonctions du microbiote
Culturomique	Culture dans plusieurs centaines de conditions différentes (milieux et atmosphères variés) puis identification de toutes les colonies isolées par spectrométrie de masse MALDI-TOF	Meilleure appréciation de la diversité du microbiote Identification de nouvelles espèces Bonne sensibilité	Travail important de culture et d'identification de milliers de colonies Culture difficile des bactéries anaérobies strictes Pas de caractérisation des fonctions du microbiote
Métataxonomique	Amplification par PCR et séquençage du gène de l'ADNr 16S à partir d'un extrait d'ADN d'un échantillon	Coût modéré Meilleure caractérisation de la composition et de la diversité du microbiote	Biais liés à l'amplification et à la phase pré analytique Sensibilité médiocre Pas de caractérisation des fonctions du microbiote
Métagénomique	Séquençage direct de l'ensemble de l'ADN extrait d'un échantillon, sans étape d'amplification	Caractérisation la plus juste de la composition et de la diversité du microbiote Caractérisation des fonctions du microbiote	Coût élevé Stockage et analyse coûteuse en ressources informatiques Sensibilité médiocre Biais liés à la phase pré analytique

Tableau 1 : Méthodes d'étude du microbiote (d'après Grall, 2017)

Dans les années 2010, des projets de recherche menés au niveau européen (*MetaHIT pour Metagenomics of the Human Intestinal Tract*) et américain (*HMP pour Human Microbiome Project*) ont été mis en œuvre afin d'établir des corrélations entre les gènes du microbiote et l'état de santé (ou de maladie) de l'hôte qui héberge ce microbiote. Ces recherches ont permis de mettre en avant l'importante diversité bactérienne au travers des différentes échelles : phyla, famille, genre et espèce. (Cattoir, 2016) (Boyer et al., 2019)

Phyla	Familles	Genres	Fusobacteria	Fusobacteriaceae	Fusobacterium
Actinobacteria				Leptotrichiaceae	Leptotrichia, Sneathia
	<i>Actinomycetaceae</i>	<i>Actinobaculum, Actinomyces, Arcanobacterium, Mobiluncus, Trueperella</i>			
	<i>Corynebacteriaceae</i>	<i>Corynebacterium, Turicella</i>	Proteobacteria	<i>Rhizobiaceae</i>	<i>Rhizobium</i>
	<i>Mycobacteriaceae</i>	<i>Mycobacterium</i>	α -Proteobacteria	<i>Rhodospirillaceae</i>	<i>Inquilinus</i>
	<i>Cellulomonadaceae</i>	<i>Tropheryma</i>	β -Proteobacteria	<i>Alcaligenaceae</i>	<i>Achromobacter, Alcaligenes, Bordetella, Oligella</i>
	<i>Micrococcaceae</i>	<i>Micrococcus, Rothia, Stomatococcus</i>		<i>Burkholderiaceae</i>	<i>Burkholderia, Pandoraea, Ralstonia</i>
	<i>Propionibacteriaceae</i>	<i>Propionibacterium</i>		<i>Oxalobacteraceae</i>	<i>Oxalobacter</i>
	<i>Bifidobacteriaceae</i>	<i>Bifidobacterium, Gardnerella, Scardovia</i>		<i>Neisseriaceae</i>	<i>Eikenella, Kingella, Neisseria</i>
	<i>Coriobacteriaceae</i>	<i>Atopobium, Collinsella, Eggerthella</i>	δ -Proteobacteria	<i>Desulfovibrionaceae</i>	<i>Bilophila, Desulfovibrio, Lawsonia</i>
Bacteroidetes			ε -Proteobacteria	<i>Campylobacteraceae</i>	<i>Arcobacter, Campylobacter</i>
	<i>Bacteroidaceae</i>	<i>Bacteroides</i>		<i>Helicobacteraceae</i>	<i>Helicobacter, Wollinella</i>
	<i>Porphyromonadaceae</i>	<i>Porphyromonas, Proteiniphilum, Tannerella</i>	γ -Proteobacteria	<i>Aeromonadaceae</i>	<i>Aeromonas</i>
	<i>Prevotellaceae</i>	<i>Prevotella, Xylanibacter</i>		<i>Enterobacteriaceae</i>	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Hafnia, Klebsiella, Morganella, Pantoea, Proteus, Providencia, Raoultella, Salmonella, Serratia, Shigella</i>
	<i>Flavobacteriaceae</i>	<i>Capnocytophaga</i>		<i>Legionellaceae</i>	<i>Legionella</i>
Firmicutes				<i>Pasteurellaceae</i>	<i>Aggregatibacter, Haemophilus</i>
	<i>Bacillaceae</i>	<i>Bacillus</i>		<i>Moraxellaceae</i>	<i>Acinetobacter, Moraxella</i>
	<i>Listeriaceae</i>	<i>Listeria</i>		<i>Pseudomonadaceae</i>	<i>Pseudomonas</i>
	<i>Staphylococcaceae</i>	<i>Staphylococcus</i>		<i>Vibrionaceae</i>	<i>Vibrio</i>
	<i>Aerococcaceae</i>	<i>Abiotrophia, Aerococcus</i>		<i>Xanthomonadaceae</i>	<i>Lysobacter, Stenotrophomonas</i>
	<i>Carnobacteriaceae</i>	<i>Dolsigranulum, Granulicatella</i>	Spirochaetes	<i>Brachyspiraceae</i>	<i>Brachyspira</i>
	<i>Enterococcaceae</i>	<i>Enterococcus</i>		<i>Leptospiraceae</i>	<i>Leptospira</i>
	<i>Lactobacillaceae</i>	<i>Lactobacillus</i>		<i>Spirochaetaceae</i>	<i>Treponema</i>
	<i>Streptococcaceae</i>	<i>Lactococcus, Streptococcus</i>	Synergistetes	<i>Synergistaceae</i>	<i>Jonquetella</i>
	<i>Clostridiaceae</i>	<i>Clostridium, Saccharofermentans</i>	Tenericutes		
	<i>Eubacteriaceae</i>	<i>Eubacterium</i>		<i>Mycoplasmataceae</i>	<i>Mycoplasma, Ureaplasma</i>
	<i>Lachnospiraceae</i>	<i>Butyrivibrio, Coprococcus, Roseburia</i>	Verrumicrobia		
	<i>Peptostreptococcaceae</i>	<i>Peptostreptococcus</i>		<i>Akkermansiaceae</i>	<i>Akkermansia</i>
	<i>Ruminococcaceae</i>	<i>Anaerotruncus, Faecalibacterium, Ruminococcus</i>			
	<i>Veillonellaceae</i>	<i>Dialister, Megasphaera, Veillonella</i>			

Tableau 2 : Classification hiérarchique des principales bactéries retrouvées chez l'homme (issu de Cattoir, 2016)

Les 6 principaux phyla sont donc :

1. Actinobacteria
2. Bacteroidetes
3. Firmicutes/Bacillota
4. Proteobacteria
5. Fusobacteria
6. Cyanobacteria

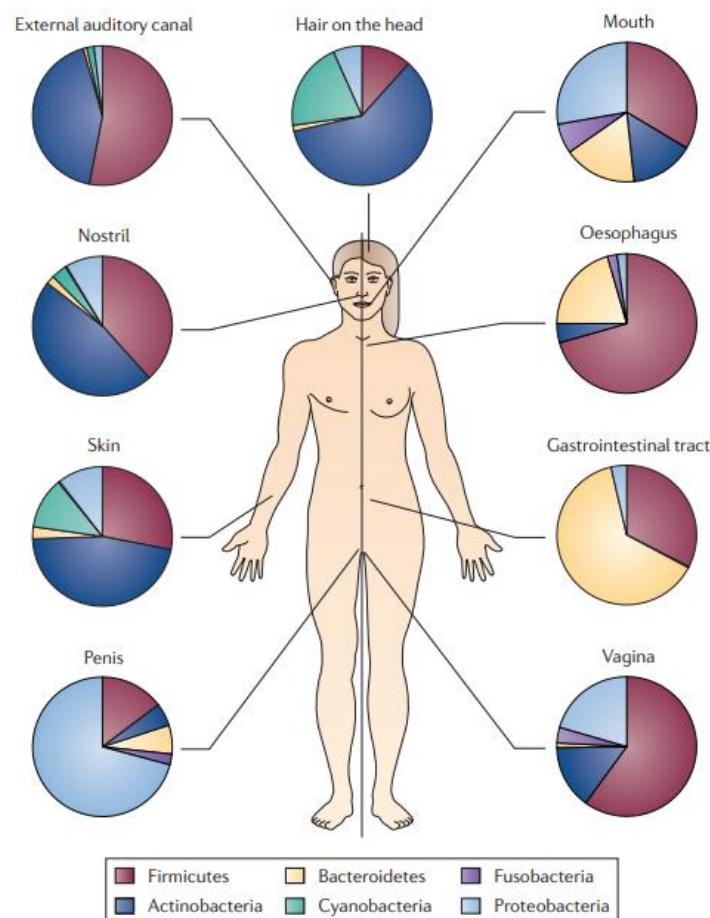


Figure 4 : Diversité bactérienne du microbiote humain selon le site anatomique (issue de Spor et al., 2011) Chaque part de camembert représente l'abondance relative de chacun des six phyla principaux

Souvent comparé à une empreinte génétique, le microbiote est unique. Chaque individu possède ainsi un microbiote spécifique, qui lui est propre. Celui-ci est unique aussi bien sur le plan qualitatif que sur le plan quantitatif.

Ainsi, la composition des microbiotes varie d'un individu sain à un autre, il est donc difficile d'établir précisément une composition bactérienne qualifiée de « normale ». En effet, parmi les 160 espèces de bactéries que comporte en moyenne le microbiote d'un individu sain, seule la moitié est communément retrouvée d'un individu à l'autre.

Cependant, un socle commun de 15 à 20 espèces serait retrouvé chez tous les êtres humains. Ces principales dites « pionnières » seraient en charge des fonctions essentielles du microbiote. (INSERM, 2021)

III) Principales fonctions des microbiotes

Les différents microbiotes de l'organisme ont tous en commun des fonctions protectrices.

Ils assurent tous en premier lieu une fonction barrière. Localisés au niveau des muqueuses, ils sont à l'interface entre notre organisme et l'environnement extérieur. Leur présence sature l'espace, freinant ainsi la fixation de micro-organismes pathogènes par compétition. Certaines bactéries sécrètent également des métabolites spécifiques (appelées bactériocines), capables d'éliminer d'autres espèces bactériennes indésirables.

De plus, les microbiotes joueraient également un rôle important dans la maturation et l'activation du système immunitaire. Les bactéries commensales pourraient par exemple activer les lymphocytes T régulateurs afin de réguler les réponses inflammatoires, ou encore stimuler la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales. (*Cattoir, 2016*) (*Laboratoire Nutrixeal, 2024*)

IV) Notions d'eubiose et de dysbiose

L'eubiose et la dysbiose sont des termes se rapportant tous deux à l'équilibre du microbiote. (*Corthier & Doré, 2010*)

Le microbiote humain co-évolue avec son hôte et entretient avec lui une relation symbiotique menant à l'homéostasie physiologique. Tandis que l'hôte fournit un environnement riche en nutriments, le microbiote offre quant à lui des fonctions indispensables, comme vu précédemment. L'eubiose se définit ainsi comme un état d'équilibre du microbiote, un état « normal » de sa composition.

Par opposition, la dysbiose correspond à une altération des populations microbiennes, à une rupture de cet équilibre. Elle se caractérise par une diminution de la diversité et de la richesse microbienne, des changements de composition dont une diminution des espèces commensales et une augmentation de l'abondance d'espèces potentiellement pathogènes opportunistes. Un microbiote dysbiotique est à l'origine d'une hyperperméabilité des muqueuses, un état inflammatoire et un stress oxydatif pouvant mener à divers troubles voire pathologies. (*Lepage, 2017*)

La dysbiose : un déséquilibre au sein du microbiote

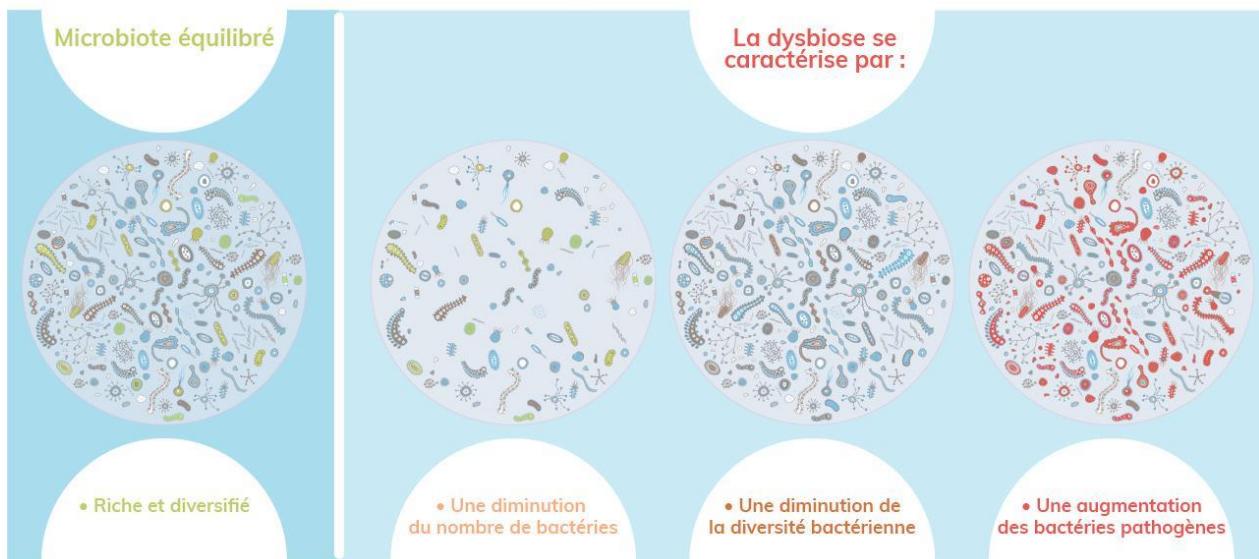


Figure 5 : La dysbiose et le microbiote intestinal (issue de Penser santé du Laboratoire Nutergia, 2024)

V) Les différents microbiotes du corps humain

Le fœtus humain se développe *in utero* dans un environnement stérile, le liquide amniotique. Sa primo-colonisation débute au cours de la naissance. Les surfaces muqueuses stériles (digestives, urogénitales, naso-buccales, cutanées et respiratoires) constituent un ensemble de niches écologiques qui sont très favorables à la colonisation microbienne. (*Doré & Corthier, 2010*)

Une co-maturation de l'hôte avec ses microbiotes commence alors dès la naissance et se poursuit tout au long de la vie au travers de plusieurs interactions et d'échanges réguliers.

Le partenariat entre l'hôte et ses microbiotes débute ainsi très précocement, la colonisation bactérienne commençant dès la rupture des membranes fœtales lors de la naissance. (*Joly et al., 2017*)

A) Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des micro-organismes qui peuplent le tube digestif, principalement au sein de l'intestin et du côlon.

1) Mise en place du microbiote intestinal chez l'hôte de la naissance à l'âge adulte

A la naissance, le tube digestif est rapidement et progressivement colonisé par des micro-organismes provenant du microbiote vaginal et intestinal maternel (pour les nouveau-nés nés par voie basse), du microbiote cutané maternel (notamment pour les enfants nés par césarienne), du microbiote du lait maternel (contribuant jusqu'à 30 % des micro-organismes retrouvés dans le tube digestif d'enfants allaités exclusivement), ou encore les micro-organismes de l'environnement proche. (*Marteau & Seksik, 2019*) (*Enaud, 2023*)

Le nouveau-né est tout d'abord colonisé par des bactéries aérobies-anaérobies facultatives (se développant en présence d'oxygène) puis par des bactéries anaérobies strictes (se développant uniquement en absence d'oxygène) provenant des microbiotes maternels et plus ou moins de l'environnement. (*Joly et al., 2017*)

L'installation du microbiote intestinal est donc un phénomène dynamique ayant lieu durant les trois premières années de vie, avec notamment une forte diversification au cours des premiers mois de vie du nourrisson. Après l'âge de 3 ans, la composition du microbiote intestinal est considérée comme mature et fonctionnellement stable. Enfin, à l'âge adulte, celle-ci reste globalement constante au cours du temps chez les individus sains, en l'absence de perturbation. (*Cattoir, 2016*) (*Lepage, 2017*)

2) Composition et répartition du microbiote intestinal chez l'adulte sain

2.1 Composition du microbiote intestinal

L'appareil digestif présente des caractéristiques impressionnantes. Tout d'abord, il représente le premier organe immunitaire car il possède 60 à 70 % des cellules immunitaires du corps. Il est également souvent comparé à un deuxième cerveau car il abrite 100 à 200 millions de neurones. De plus, sa surface est considérable puisqu'elle est estimée à 400 m².

Le microbiote intestinal d'un adulte sain abrite environ 1 000 milliards (10¹²) à 100 000 milliards (10¹⁴) de micro-organismes avec un nombre d'espèces bactériennes variant de 500 à 1 000 espèces différentes, la plupart étant présentes au niveau du côlon. Une très large majorité d'entre elles sont des bactéries anaérobies strictes (soit environ 75 %). (*Cattoir, 2016*)

Chez l'adulte, l'ensemble des bactéries intestinales pourrait atteindre un poids total d'environ 1.5 à 2 kilos.

La composition du microbiote intestinal est spécifique à chaque individu, mais 5 phyla sont prépondérants et présents de façon quasi systématique, avec des proportions très variables selon les individus :

1. Firmicutes/Bacillota (*de 60 à 80%*)
 2. Bacteroidetes (*de 15 à 30%*)
 3. Actinobacteria (*de 2 à 25%*)
 4. Proteobacteria (*de 1 à 2 %*)
 5. Verrucomicrobia (*de 1 à 2%*)
- 90%

Les phyla Bacteroidetes et Firmicutes sont largement prédominants et représentent à eux seuls plus de 90 % des bactéries de cet écosystème.

Tandis que les phyla Actinobacteria, Proteobacteria et Verrucomicrobia sont sous-dominants. Les autres phyla bactériens majeurs présents dans le microbiote intestinal sont les Fusobacteria, les Cyanobacteria et les Spirochaetes. (Grall, Andremont & Ruppé, 2017)

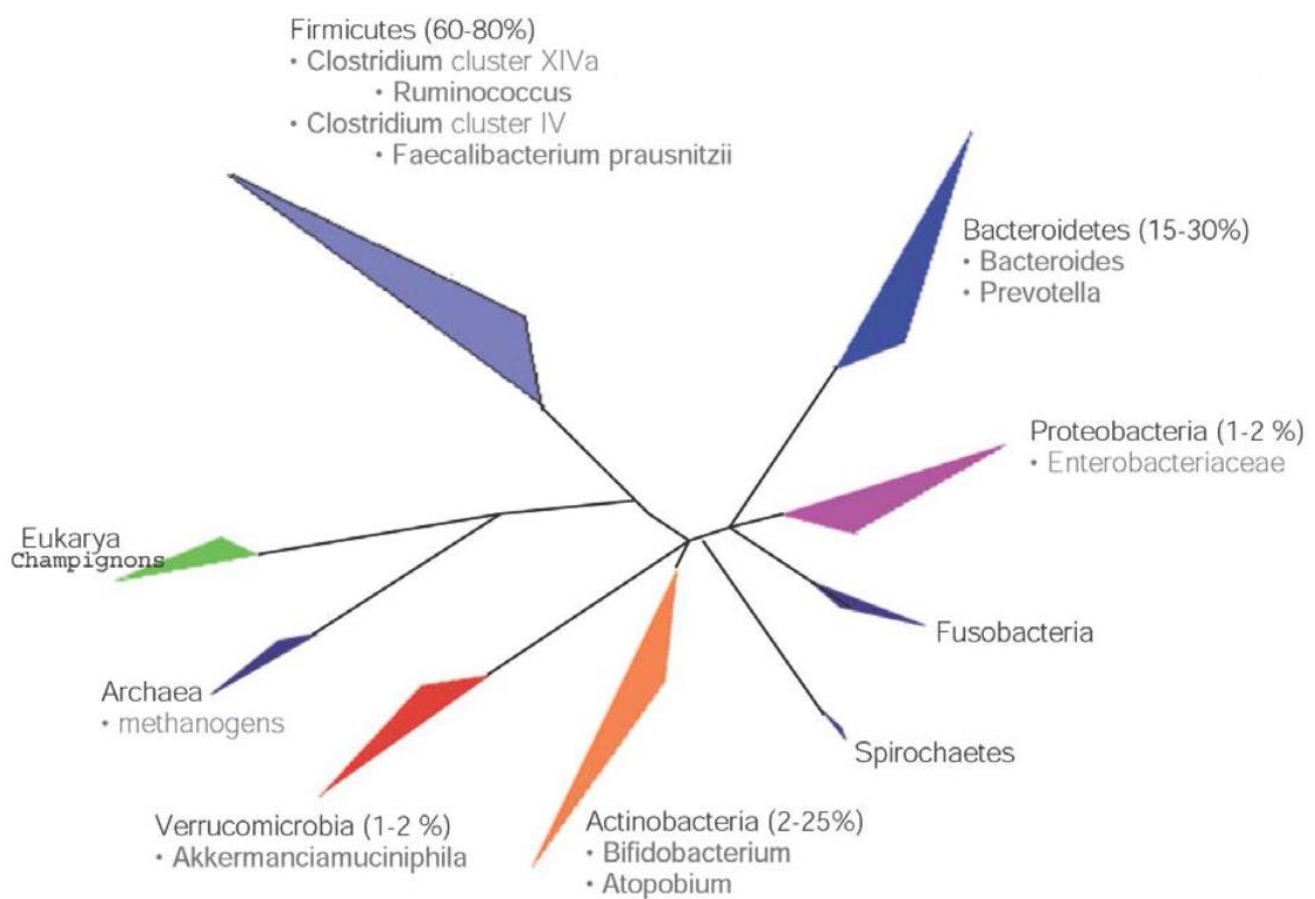


Figure 6 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries résidant dans le côlon montrant l'abondance relative des phyla majoritaires du microbiote intestinal humain
(issue de Cheng et al., 2013)

Le phylum des Firmicutes (désormais Bacillota) regroupe différentes bactéries à Gram-positifs dominantes. Ce phylum comprend les genres dominants *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium* (dont *Clostridium coccoides* et *Clostridium leptum*), *Enterococcus* et *Ruminococcus* (dont *Ruminococcus albus* et *Ruminococcus flavefaciens*).

Le phylum des Bacteroidetes regroupe quant à lui différentes bactéries à Gram-négatifs, notamment les genres dominants *Bacteroides* et *Prevotella*.

Le phylum des Actinobacteria est moins représenté mais s'y trouvent des bactéries d'importance telles que celles du genre *Bifidobacterium*.

Enfin, le phylum des Proteobacteria comprend la famille des Entérobactéries à laquelle appartient un ensemble d'espèces potentiellement pathogènes (sous certaines conditions) telles que *Escherichia coli* et *Shigella flexneri*, mais aussi la famille des Helicobacteraceae avec *Helicobacter pylori*. (*Rinninella et al., 2019*) (*Joly et al., 2017*)

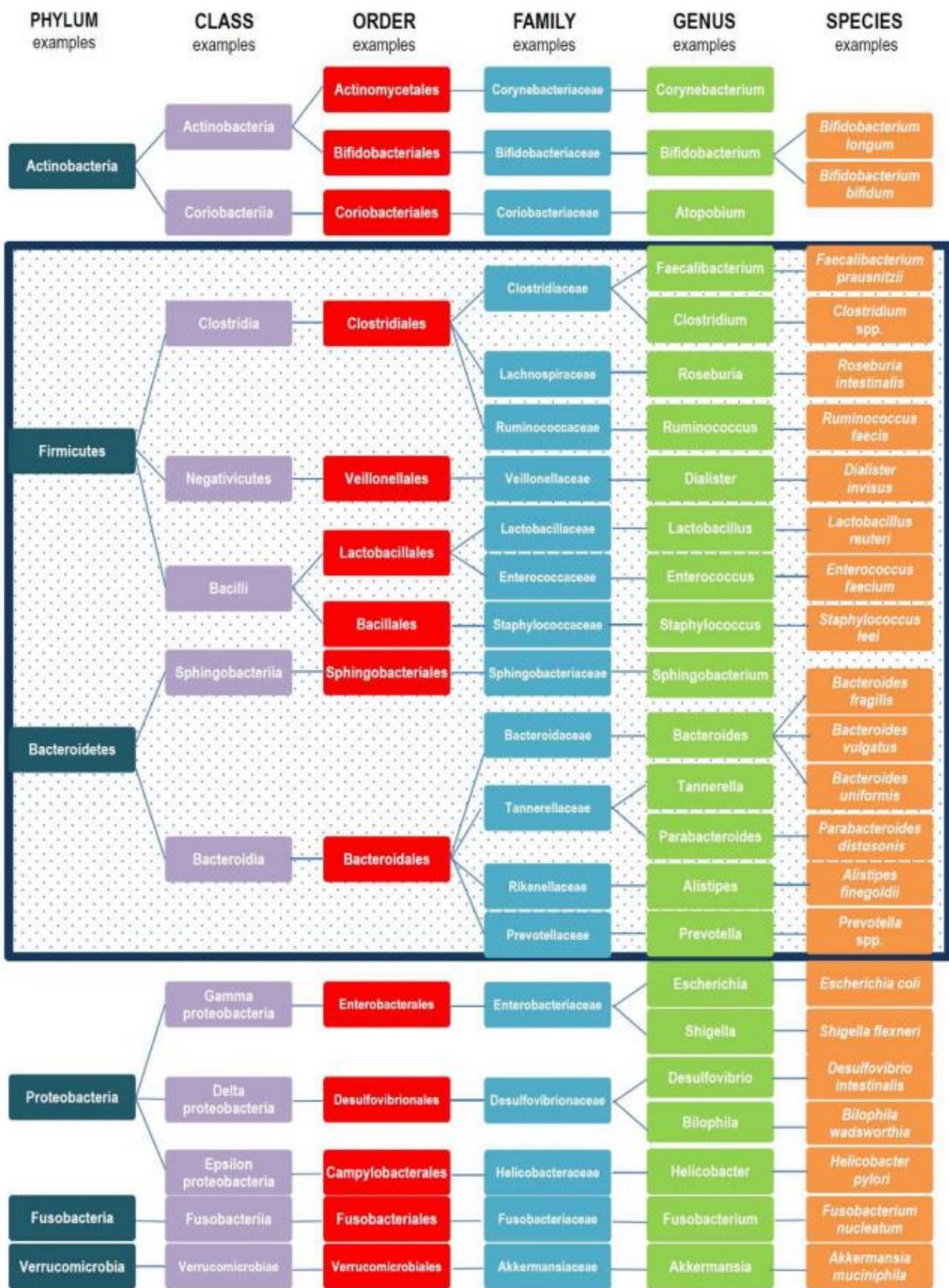


Figure 7 : Exemple de composition taxonomique du microbiote intestinal (issue de Rinninella et al., 2019)

2.2 Répartition du microbiote intestinal

La structure et la biodiversité du microbiote intestinal varient significativement selon l'étage anatomique du tube digestif.

Le microbiote est en effet variable qualitativement et quantitativement le long du tube digestif avec des densités bactériennes de 10^1 bactéries/g dans l'œsophage et dans l'estomac, 10^3 bactéries/g dans le duodénum, 10^5 bactéries/g dans le jéjunum, 10^8 bactéries/g dans l'iléon et 10^{12} bactéries/g dans le colon. Ce gradient de densité bactérienne est proportionnel à l'augmentation du pH, la baisse de la tension en O₂ et la diminution de la vitesse du transit. (Cattoir, 2016) (Debré & Le Gall, 2014)

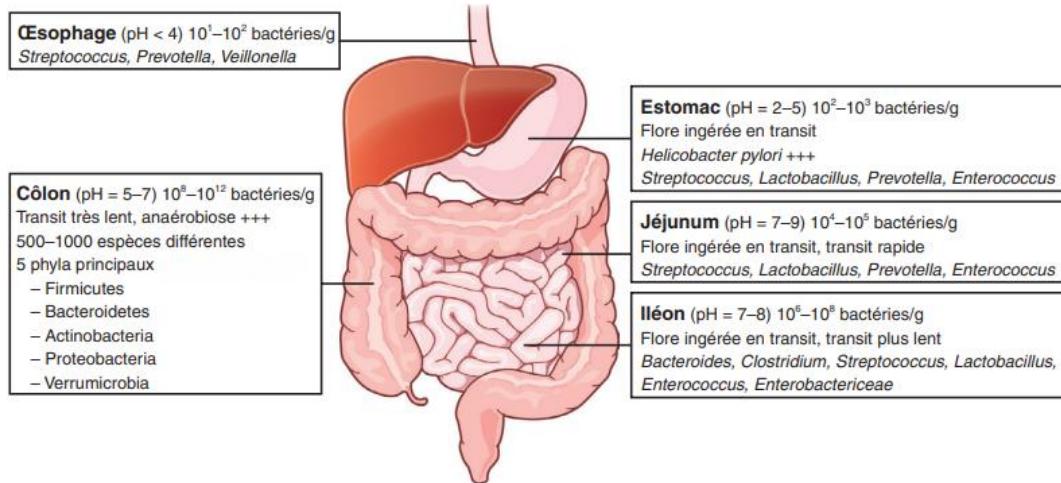


Figure 8 : Caractéristiques physiologiques et microbiotes associés des différentes niches écologiques du tube digestif (issue de Cattoir, 2016)

- Comme l'estomac est le milieu le « plus hostile » en raison de son acidité importante (pH 2-5) mais aussi le milieu le plus oxygéné, seul un petit nombre d'espèces bactériennes aérobies est retrouvé (10^1 bactéries/g avec principalement *Lactobacillus*, *Veillonella* et *Helicobacter*)
 - Au niveau de l'intestin grêle, l'acidité diminue et l'oxygène se raréfie progressivement entraînant une augmentation du nombre de bactéries (10^3 bactéries/g dans le duodénum pour atteindre 10^8 bactéries/g dans l'iléon avec principalement *Bacilli*, *Streptococcaceae*, *Actinobacteria*, *Actinomycinaeae* et *Corynebacteriaceae*)
 - Pour finir, le côlon est le milieu le plus favorable au développement des bactéries grâce à son manque d'oxygène et d'acidité (10^{12} bactéries/g avec principalement *Lachnospiraceae* et *Bacteroidetes*) (Sekirov et al., 2010)
- L'écosystème du côlon est donc le plus abondant (environ 70 % des micro-organismes du microbiote humain) et renferme la plus grande biodiversité. (Marteau & Seksik, 2019)

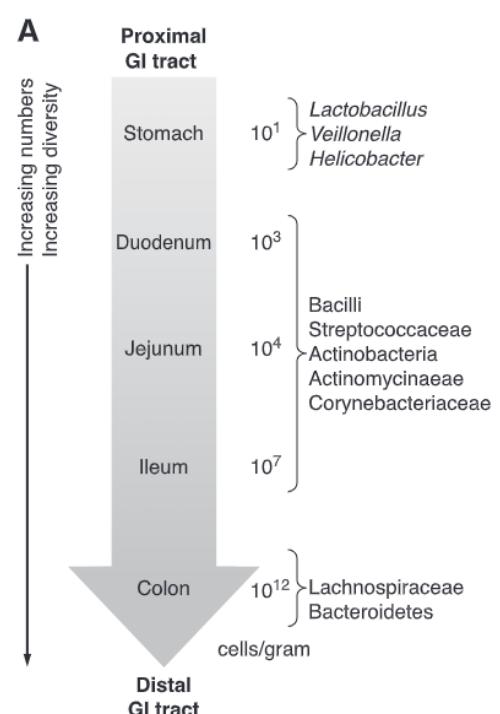


Figure 9 : Variation du nombre de micro-organismes et de la composition intestinal sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal (issue de Sekirov et al., 2010)

2.3 Notion d'entérotypes

Alors que la composition du microbiote intestinal est très divergente d'un individu à un autre, les profils fonctionnels des gènes sont assez similaires.

L'étude menée en 2011 dans le cadre du projet MetaHIT a permis de mettre en évidence l'existence de trois grands profils de microbiote intestinal existants ou « signatures bactériennes intestinales », appelés « entérotypes » (figure 10). Cette classification est indépendante de l'origine géographique, de l'état de santé, du sexe, ou de l'âge de l'individu. Chaque entérotype est ainsi caractérisé par l'abondance de certaines espèces bactériennes mais aussi par leur potentiel génétique et donc de la prépondérance de certaines fonctions.

- L'entérotype 1 est dominé par les bactéries du genre *Bacteroides* et est caractérisé par la forte présence de gènes nécessaires à la synthèse de la vitamine B8 (biotine), B7 et B2 (impliquées notamment dans le métabolisme des graisses).
- L'entérotype 2 est dominé par les bactéries du genre *Prevotella* et se distingue par la surexpression des enzymes nécessaires à la synthèse de la vitamine B1 (thiamine contribuant au bon fonctionnement du système nerveux).
- L'entérotype 3, le plus représenté dans la population, est plus complexe et plus diversifié avec une prédominance de *Ruminococcus* et surexprime les gènes participant à la synthèse de l'hème et donc au métabolisme du fer. (Gérard, 2011) (Rinninella et al., 2019)

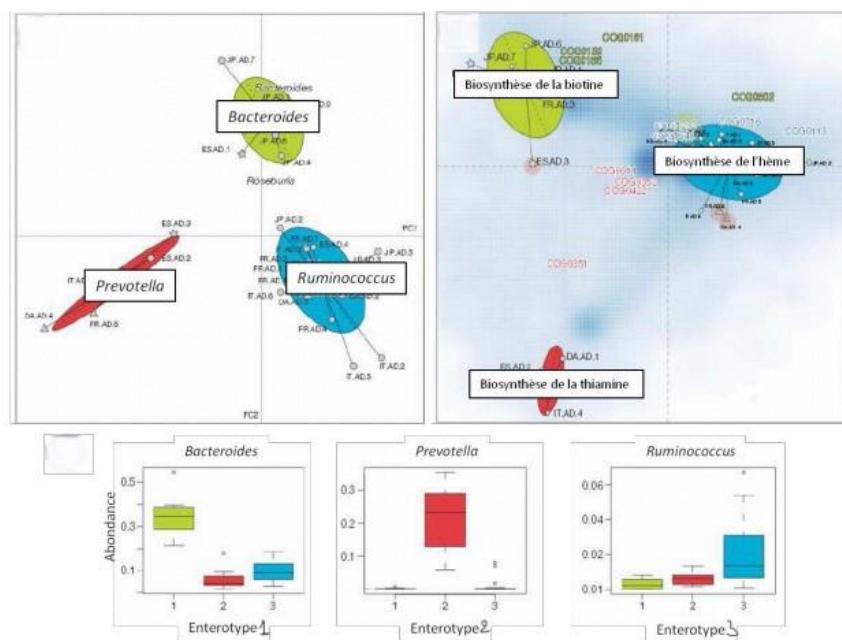


Figure 10 : Les différents entérotypes du microbiome intestinal (issue de Arumugam et al., 2011)

Les entérotypes semblent être principalement définis en fonction des habitudes alimentaires au long cours. L'entérotype *Bacteroides* étant dominant chez les individus suivant un régime occidental riche en sucres simples, protéines et graisses animales tandis que l'entérotype *Prevotella* est dominant chez les grands consommateurs de fruits et légumes. L'entérotype *Ruminococcus* n'est pas correctement caractérisé selon une étude récente et pourrait être rapproché de l'un des deux autres entérotypes. (Joly et al., 2017)

Le microbiome européen est ainsi majoritairement représenté par un entérotype *Bacteroides* alors que le microbiome africain l'est plus par l'entérotype *Prevotella*. L'hypothèse est que l'alimentation moderne occidentale (« Western Diet ») plus riche en protéines animales, en graisses saturées et en glucides simples aurait fait tendre le microbiote intestinal de ces populations vers un entérotype *Bacteroides*. (Wu et al., 2011)

2.4 Facteurs impactant sa composition

Fortement susceptible aux perturbations au début de la vie, la composition du microbiote intestinal est sous la dépendance de nombreux facteurs, à la fois externes et internes, le premier étant la génétique de l'hôte.

De plus, le mode de naissance (voie basse ou césarienne), l'âge gestationnel, le mode d'alimentation (allaitement ou lait maternisé), l'environnement et la prise d'antibiotiques constituent des facteurs qui vont jouer un rôle essentiel sur le déroulement de la colonisation du nouveau-né. (Lepage, 2017)

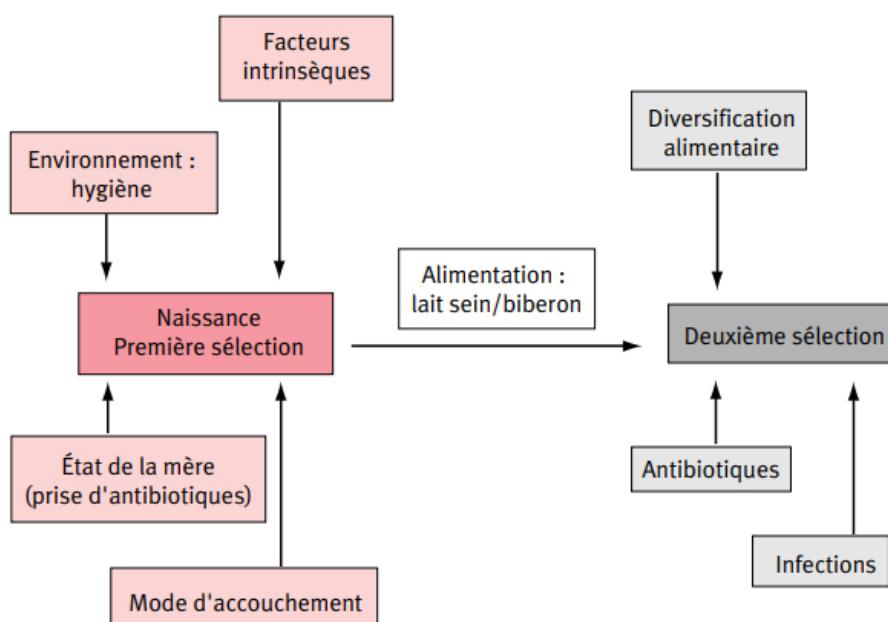


Figure 11 : Facteurs affectant l'établissement de la flore intestinale chez le nouveau-né (issue de Rambaud et al., 2004)

2.4.1 Mode d'accouchement

Le mode d'accouchement est un facteur clé dans la composition précoce du microbiote intestinal des nourrissons.

Lors d'un accouchement par voie basse, les nouveaux nés entrent en contact avec le microbiote vaginal et fécal maternel entraînant une colonisation intestinale néonatale par des micro-organismes tels que *Lactobacillus* et *Prevotella*. Ils acquièrent donc un microbiote proche de celui du vagin de la mère.

Lorsqu'il naît à terme par voie basse, les premières bactéries à s'implanter en dominance sont les bactéries aérobies-anaérobies facultatives telles que *Escherichia coli*, *Staphylococcus* et *Streptococcus*. Ces dernières prolifèrent rapidement dans le colon et consomment l'oxygène présent, puis l'environnement microbien devient pauvre en oxygène au profit des espèces anaérobies strictes comme *Bacteroides* et *Bifidobacterium*.

En revanche, les nouveaux nés par césarienne sont plus susceptibles d'être colonisés par des micro-organismes environnementaux provenant de la peau maternelle, du personnel ou de l'environnement de la maternité et acquièrent donc un microbiote dérivé de celui de la peau et de l'environnement avec la présence de *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*. (*Biasucci et al., 2008*)

La naissance par césarienne, comparativement à l'accouchement par voie basse, conduit le plus souvent à une acquisition retardée des groupes microbiens dominants habituels avec par exemple : un retard de 1 mois pour le genre *Bifidobacterium* et de 6 mois pour le genre *Bacteroides*. (*Dominguez-Bello et al., 2010*)

2.4.2 Terme de la naissance

L'âge gestationnel à la naissance est un autre déterminant majeur de la colonisation du microbiote intestinal.

Chez les enfants nés prématurément, la mise en place du microbiote est perturbée en raison de l'immaturité des organes, de l'utilisation des antibiotiques, de l'environnement aseptisé et de l'hospitalisation. En outre, les enfants prématurés naissent le plus souvent par césarienne. (*Rinninella et al., 2019*) Le microbiote intestinal du prématuré présente ainsi une faible diversité d'espèces bactériennes et la cinétique d'implantation des bactéries anaérobies strictes dont *Bifidobacterium* et *Bacteroides* est retardée au profit de bactéries qui peuvent potentiellement être pathogènes tel que le genre *Clostridium*. (*Aires, 2017*)

2.4.3 Alimentation

Les premières années de vie représentent la période durant laquelle le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte matureront mutuellement de façon synchrone et indissociable. Le mode d'alimentation (allaitements ou lait artificiel) du nourrisson va avoir un impact important sur la colonisation microbienne précoce de son intestin.

Les nourrissons allaités sont surtout colonisés par des bactéries appartenant au genre *Bifidobacterium* (jusqu'à 90% de la flore). Le lait maternel contient des oligosaccharides (HMO pour Human Milk Oligosaccharide) qui favorisent le développement de micro-organismes bénéfiques, tels que *Bifidobacterium*. Les nourrissons nourris au sein présentent, en effet, un microbiote intestinal différent de celui des nourrissons nourris au biberon, avec notamment une présence accrue de *Bifidobacterium*, soit environ deux fois plus que les nourrissons nourris au biberon. (*Enaud, 2023*) (*Rinninella et al., 2019*)

Au contraire, les nourrissons nourris au lait maternisé présentent un microbiote moins stable et plus diversifié avec une colonisation supérieure d'*Escherichia Coli*, *Bacteroides* et *Clostridium difficile*. (*Rinninella et al., 2019*) Certains laits infantiles sont désormais enrichis de prébiotiques comme les galacto-oligosaccharides (GOS) et fructo-oligosaccharides (FOS), capables d'accroître le nombre des bifidobactéries et lactobacilles dans le côlon. (*Joly et al., 2017*)

De plus, une alimentation au lait maternisé en exclusivité, en relais ou en supplémentation peut modifier la composition du microbiote qui tend à diverger précocement vers des modèles adultes, favorisant ainsi une hyperperméabilité intestinale et des processus pro-inflammatoires intestinaux. (*O'Sullivan et al., 2015*)

D'autre part, lorsqu'une alimentation mixte et solide est introduite, le microbiote de l'enfant va progressivement évoluer. En effet, après le sevrage, les genres *Bifidobacterium*, *Clostridium* et *Bacteroides* deviennent prédominants. Les différences entre les enfants nourris au lait maternel et au lait artificiel sont ainsi moins significatives et la composition des différents microbiotes redevient assez similaire. La diversification alimentaire va donc entraîner une augmentation de l'abondance et de la diversité des espèces bactériennes pour à terme devenir stable et similaire à la composition d'un microbiote adulte. (*Rinninella et al., 2019*)

Par ailleurs, le régime alimentaire est considéré comme le déterminant le plus important impliqué dans la composition, la diversité et la richesse du microbiote intestinal, même au cours de l'âge adulte.

Le régime alimentaire modifie rapidement, en moins de quinze jours, non seulement la composition du microbiote, mais aussi sa fonctionnalité et ses métabolites. Ainsi, une alimentation occidentale déséquilibrée, riche en sucres, en graisses et en protéines animales, mais pauvre en fibres et en glucides fermentescibles, va l'altérer. Cela provoquera d'une part une augmentation des Bacteroidetes et d'autre part la diminution de celle des Firmicutes. Ce phénomène est associé à une hausse de l'adiposité, du stockage lipidique hépatique et de la perméabilité intestinale, mais aussi à une réduction de la couche de mucus

protecteur, ainsi qu'à une modification des métabolites, notamment des acides gras à chaîne courte. Inversement, une alimentation à composante végétale accrue, reposant sur la consommation d'aliments riches en glucides fermentescibles et en fibres, aura un effet favorable sur le microbiote. (Lecerf, 2021)

2.4.4 Environnement et mode de vie

L'hygiène à la naissance et au cours des premiers instants de la vie influencera de manière importante la dynamique de la colonisation.

Dans les pays industrialisés, les conditions d'hygiène périnatale sont plus rigoureuses que dans les pays en voie de développement. En conséquence, la colonisation par les espèces commensales colonisatrices précoces habituelles, telles que *E. coli*, est retardée dans les pays industrialisés par rapport au passé (de quelques jours à six mois) et par rapport aux pays en développement.

Le lieu géographique de la naissance peut également jouer un rôle sur le développement du microbiote précoce. Il n'existe pas de grande différence entre les microbiotes adultes d'un pays européen à un autre, toutefois il existe un gradient, du nord vers le sud, de la composition du microbiote fécal chez les nourrissons âgés de 6 semaines. Ainsi, *Bifidobacterium* est un colonisateur dominant dans le nord (Suède et Écosse), tandis que *Bacteroides* est plutôt dominant dans le sud (Italie et Espagne). (Corthier & Doré, 2010)

De plus, d'autres éléments du mode de vie, autre que le régime alimentaire, tels les rythmes circadiens, le stress, l'activité physique, le tabagisme et la prise médicamenteuse (antibiotiques, automédication, polymédication...) ont aussi un impact sur l'évolution du microbiote à l'âge adulte.

2.4.5 Antibiothérapie et médicaments

Les antibiotiques ont évidemment aussi un effet sur l'équilibre du microbiote intestinal avec des effets potentiels à court ou à long terme, tout au long de la vie.

L'administration d'antibiotiques a une répercussion néfaste sur l'effet barrière qui protège l'hôte contre la colonisation des bactéries exogènes potentiellement pathogènes. En effet, les antibiotiques, en particulier ceux à large spectre, permettent d'éliminer les bactéries responsables de l'infection mais agissent également sur les bactéries commensales saines, facilitant alors une colonisation par des bactéries opportunistes.

En période périnatale, l'absence de symptomatologie évocatrice rend difficile l'établissement du diagnostic d'infection ce qui aboutit généralement à une prescription précoce et probabiliste d'antibiotiques. Cette antibiothérapie néonatale impacte de façon non négligeable le microbiote intestinal avec une diminution de la biodiversité microbienne avec notamment une augmentation des *Entérobactéries* au détriment des genres considérés comme bénéfiques, les *Bifidobactéries* et les *Lactobacilles*. (Aires, 2017)

En outre, l'impact des antibiotiques sur le microbiote intestinal est fonction du spectre, des doses administrées, de la durée du traitement, de la voie d'administration et des propriétés pharmacocinétique et pharmacodynamique de la molécule considérée. (Rinninella et al., 2019)

Des médicaments, autres que les antibiotiques, ont également été associés à des changements dans la composition du microbiote intestinal, dont les inhibiteurs de la pompe, la metformine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antipsychotiques atypiques etc... (Laroche, 2022) Ces différents médicaments seront détaillés par la suite.

2.4.6 Vieillissement

Enfin, chez les personnes âgées, une diminution du nombre de bactéries et une moindre diversité bactérienne sont généralement remarquées.

Ainsi, au cours du vieillissement, le microbiote va subir des modifications structurales caractérisées par une diminution des bactéries des genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* au profit des *Entérobactéries* et des *Entérocoques*.

Ces changements de composition peuvent s'expliquer par les modifications physiologiques liées à l'âge particulièrement au niveau digestif (avec la modification du temps de transit), une immunodéficience, une alimentation souvent moins variée (perte d'appétit), l'augmentation de la consommation de médicaments (polymédication), une baisse de l'activité physique (voire sédentarité) etc... (Cherbuy, Thomas & Langella, 2013)

			Gut Microbiota Abundance					Bacteria Diversity		
			Actinobacteria	Bacteroidetes	Firmicutes	Proteobacteria	Fusobacteria	Verrucomicrobia	Euryarchaeota	
Gestational age	Preterm birth (<37 weeks of gestation)	<i>Bifidobacterium</i> spp.↓ <i>Atopobium</i> spp.↓	<i>Bacteroides</i> *↓ (non-secretor mothers)		<i>Firmicutes</i> *↓ (non-secretor mothers) <i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Ruminococcus</i> spp. <i>Lachnospiraceae</i> * <i>Peptostreptococcaceae</i> * <i>Clostridiaceae</i> *	<i>Enterobacteriaceae</i> *↑ <i>Enterococcus</i> spp.↑				↓
	Full-term birth	<i>Bifidobacterium</i> spp.↑	<i>Bacteroidetes</i> *↑		<i>Ruminococcus</i> spp. <i>Lachnospiraceae</i> * <i>Peptostreptococcaceae</i> * <i>Clostridiaceae</i> *	<i>Enterobacteriaceae</i> *				↑
Type of delivery	Vaginal delivery	<i>Bifidobacterium</i> spp.↑ <i>Bifidobacterium longum</i> ↑ <i>Bifidobacterium catenulatum</i> ↑	<i>Prevotella</i> ↑ <i>Bacteroides fragilis</i> ↑		<i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Staphylococcus</i> ↑ <i>Streptococcus</i> ↑	<i>Escherichia</i> ↑ <i>Sneathia</i> ↑				↑
	C-section	<i>Corynebacterium</i> ↑ <i>Propionibacterium</i> ↑	<i>Bacteroides</i> *↓		<i>Staphylococcus</i> ↑	<i>Escherichia</i> ↓ <i>Shigella</i> ↓				↓
Methods of (milk) feedings	Breast milk	<i>Bifidobacterium</i> ↑↑			<i>Lactobacillus</i> ↑ <i>Staphylococcus</i> ↑	<i>Enterococcus</i> ↑				↑
	Artificial milk	<i>Bifidobacterium</i> ↑	<i>Bacteroides</i> ↑		<i>Clostridium</i> ↑ <i>Clostridium difficile</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> ↑	<i>Escherichia</i> ↑				↓
Human age	Introduction of solid food	<i>Bifidobacterium</i> ↑	<i>Bacteroidetes</i> *↑ <i>Bacteroides</i> ↑		<i>Firmicutes</i> *↑ <i>Lactobacilli</i> ↑ <i>Clostridium coccoides</i> ↑					↑
	Childhood (first year of life)	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Bacteroides</i>		<i>Veillonella</i> <i>C. coccoides</i> <i>C. botulinum</i>		<i>Akkermansia muciniphila</i>			↑
Antibiotic treatments	2-3 years old to adult	<i>Bifidobacteriaceae</i> * <i>Coriobacteriaceae</i> *	<i>Bacteroidaceae</i> * <i>Precottellaceae</i> * <i>Rikenellaceae</i> *		<i>Lachnospiraceae</i> <i>Ruminococcaceae</i>	<i>Proteobacteria</i> *	<i>Fusobacteria</i> *	<i>Akkermansia muciniphila</i>	<i>Methanobrevibacter smithii</i>	↑
	Over 70	<i>Bifidobacteriaceae</i> ↓	<i>Bacteroides</i> ↑		<i>Clostridium</i> *↓	<i>Proteobacteria</i> *↑				↓
	Macrolide	<i>Actinobacteria</i> *↓	<i>Bacteroides</i> ↑		<i>Firmicutes</i> *↓	<i>Proteobacteria</i> *↑				↓
	Clarithromycin	<i>Actinobacteria</i> *↓	<i>Bacteroides</i> ↑		<i>Firmicutes</i> *↓	<i>Proteobacteria</i> *↑				↓
	Vancomycin				<i>Lactobacillus</i> ↓ <i>Clostridium</i> ↓					↓
	Ciprofloxacin	<i>Bifidobacterium</i> ↓	<i>Alistipes</i> ↓ <i>Bacteroides</i> ↑		<i>Faecalibacterium</i> ↓ <i>Oscillospira</i> ↓ <i>Ruminococcus</i> ↓ <i>Dialister</i> ↓					↓
	Clindamycin		<i>Bifidobacteriaceae</i> ↓ <i>Lactobacillus</i> ↓							↓

Tableau 3 : Variations du microbiote au sein des individus (issu de Rinninella et al., 2019)

3) Fonctions du microbiote intestinal

Dans les relations symbiotiques établies entre les micro-organismes résidents et l'hôte, les bactéries profitent d'un environnement stable (température, pH, nutriments) et le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques essentielles et bénéfiques à la santé de l'hôte : protection contre les pathogènes, structuration de l'épithélium intestinal, développement et maturation du système immunitaire intestinal, rôles métaboliques et nutritionnels ...

3.1 Fonction de structure et de trophicité

Le microbiote intestinal participe au développement et à la maturation de l'épithélium intestinal en étant impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques parmi lesquelles : la régulation du renouvellement et de la différenciation des cellules épithéliales intestinales, la modulation de la production de mucus, la vascularisation des villosités (angiogenèse) et le renforcement des jonctions cellulaires, notamment des jonctions serrées. (*Cattoir, 2016*)

Ces différentes fonctions ont pu être mises en évidence grâce à des études comparatives menées entre des souris dites axéniques (élevées en milieu stérile et dépourvues de microbiote intestinal) et des souris conventionnelles (élevées en animalerie classique). Les souris axéniques présentaient alors un renouvellement cellulaire ralenti, des activités enzymatiques réduites, des bordures en brosse plus petites, une couche de mucus plus épaisse, et un réseau de vaisseaux sanguins moins dense en raison d'un développement stoppé prématurément chez ces dernières. Par ailleurs, l'inoculation d'un microbiote intestinal complexe chez ces souris restaure une densité de vaisseaux sanguins normale en seulement dix jours. (*Gérard & Bernalier-Donadille, 2007*)

3.2 Fonction de protection

De plus, comme vu précédemment, les bactéries commensales composant le microbiote intestinal jouent un rôle de barrière protectrice contre la colonisation et la pullulation d'espèces pathogènes. (*Cattoir, 2016*)

En effet, en occupant tous les sites d'adhérence et en consommant tous les nutriments présents, les bactéries commensales entrent directement en compétition avec celles pathogènes et les empêchent ainsi d'adhérer à la surface de la muqueuse digestive et de proliférer.

Certaines d'entre elles peuvent également produire naturellement des bactériocines dirigées contre les agents indésirables voire stimuler les défenses innées en induisant la sécrétion de peptides antimicrobiens (par exemple défensines) et d'immunoglobulines (par exemple IgA) par les cellules épithéliales. (*Landman & Quévrain, 2016*)

3.3 Fonction immunitaire

Le microbiote intestinal joue également un rôle fondamental dans le développement, la maturation et le bon fonctionnement du système immunitaire intestinal, notamment au niveau du tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT pour Gut Associated Lymphoid Tissue).

L'intestin est le principal organe immunitaire du corps car il est composé jusqu'à 70% des cellules immunitaires. Le système de défense intestinal s'organise au niveau des compartiments inducteurs et effecteurs de la réponse immunitaire, qui forment le système lymphoïde associé à l'intestin, nommé GALT. Le GALT (*figure 13*) constitue ainsi le principal support du système immunitaire du tractus gastro-intestinal et il est organisé selon :

- Des sites inducteurs comprenant les plaques de Peyer constituées de 5 à 200 follicules lymphoïdes situés à des intervalles réguliers dans la partie terminale de l'iléon.

Des cellules de transport spécialisées, appelées cellules M, et des cellules dendritiques se trouvent dans la couche épithéliale. Les cellules M (*figure 12*) sont des cellules épithéliales spécialisées dans le transport des antigènes à travers l'épithélium vers le tissu lymphoïde situé dans la lamina propria. Ces cellules effectuent une endocytose, puis présenteront l'antigène aux cellules dendritiques. Ces sites inducteurs sont donc essentiels pour le prélèvement et la reconnaissance de l'antigène afin d'induire des réponses immunitaires spécifiques.

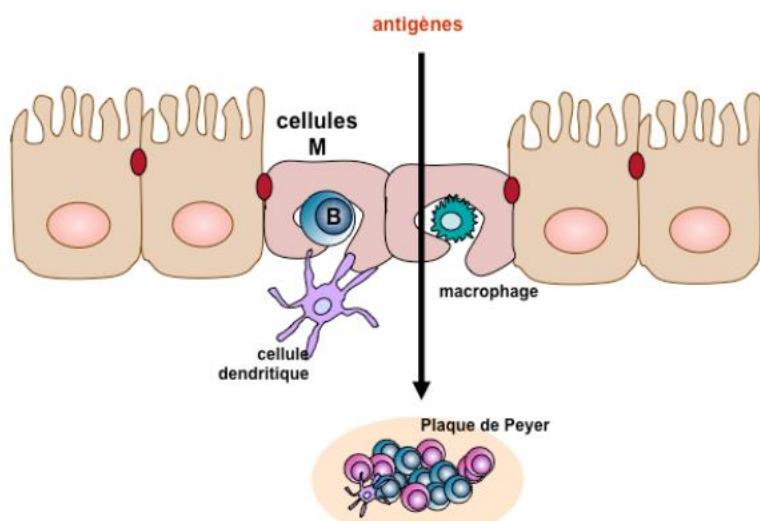


Figure 12 : Les cellules M (issue de Guglielmi)

- Des sites effecteurs constitués par les compartiments épithéliaux et le tissu conjonctif sous-jacent (lamina propria).

Dans la lamina propria se trouve un nombre important de cellules immunitaires activées et matures telles que les cellules présentatrices d'antigène (CPA), les lymphocytes T dont les lymphocytes T CD4 effecteurs (Th1, Th2 et Th17) et régulateurs (Treg), les lymphocytes T CD8 (cytotoxiques) et les lymphocytes B, parmi lesquels 70 à 90 % produisent des immunoglobulines de type A. (*Martin et al., 2010*)

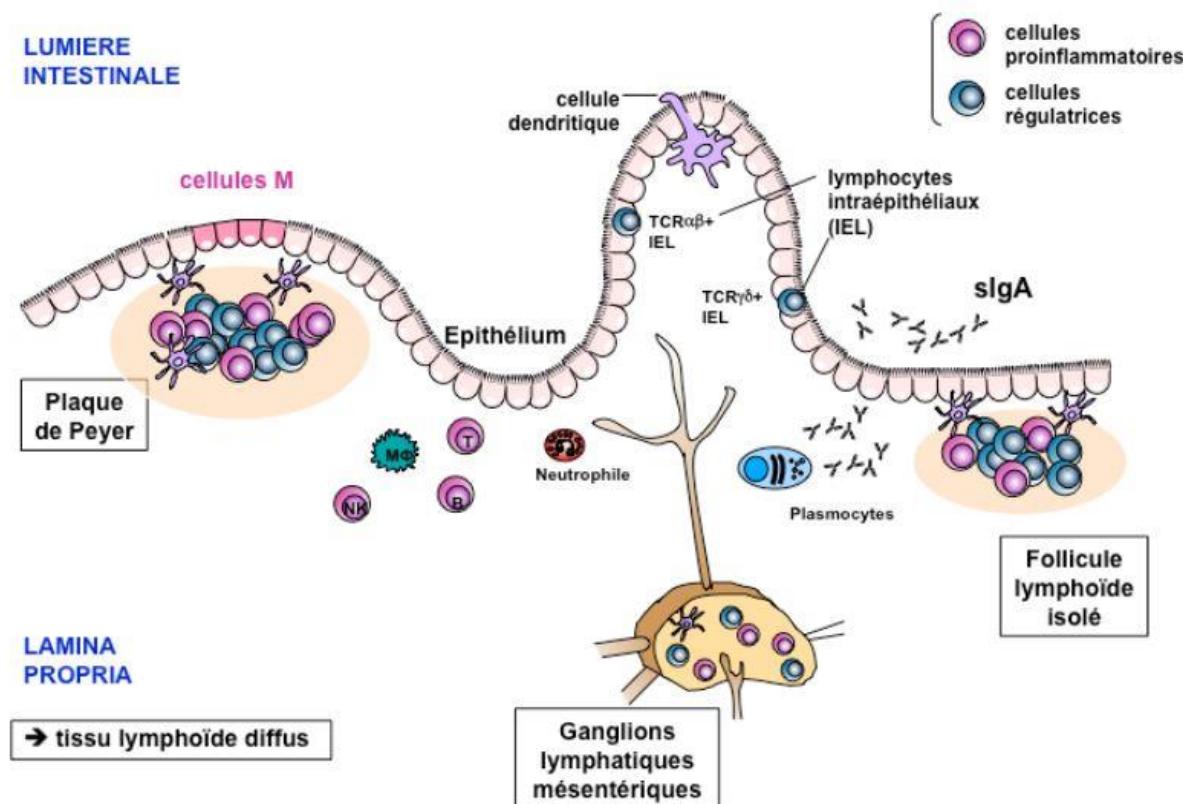


Figure 13 : Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) (issue de Guglielmi)

L'alimentation et le microbiote intestinal représentent les deux principales sources d'antigènes étrangers au niveau de l'intestin. En conséquence, le GALT doit assurer à la fois une défense antimicrobienne protectrice contre les micro-organismes pathogènes ou opportunistes, mais aussi permettre l'établissement d'une tolérance vis-à-vis d'antigènes alimentaires ou issus de germes commensaux. (*Apoil, 2013*) En l'absence de ce processus de tolérance ou en cas de défaillance, les hypersensibilités alimentaires et les maladies inflammatoires de l'intestin apparaissent.

Les figures suivantes (*figures 14 et 15*) permettent d'illustrer les deux situations :

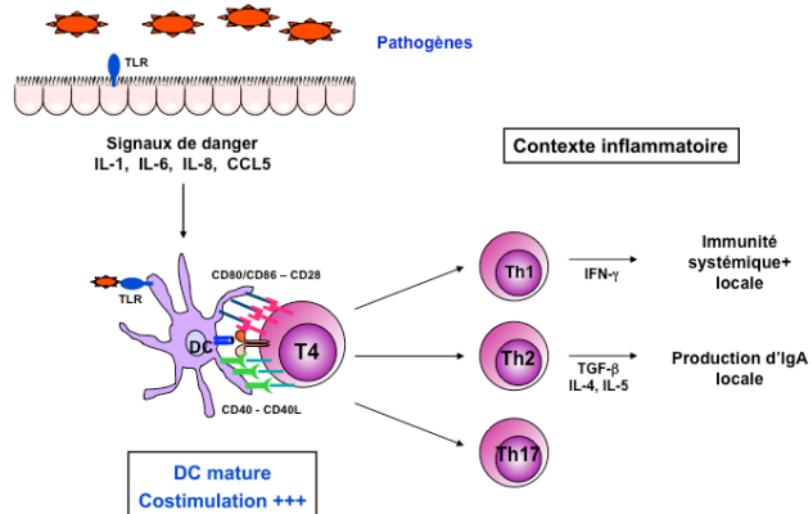


Figure 14 : Réponse immunitaire dirigée contre un micro-organisme pathogène (issue de Guglielmi)

Lors d'une infection par un pathogène, la réaction inflammatoire associée conduit à la différenciation des cellules dendritiques matures. Ces dernières activent alors les lymphocytes T CD4 naïfs et induisent leur différenciation en lymphocytes effecteurs (Th1, Th2 et TH17), conduisant ainsi à une production d'anticorps et une amplification de la réponse immunitaire innée via la sécrétion de cytokines (*figure 14*). (Guglielmi)

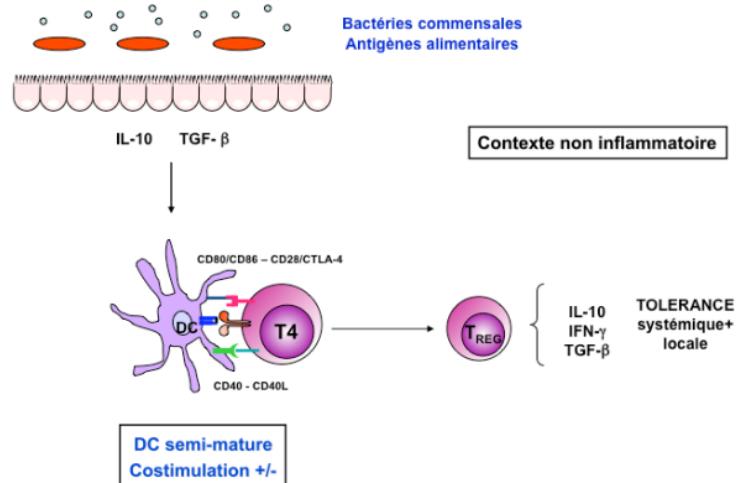


Figure 15 : Tolérance vis-à-vis des bactéries commensales ou d'antigènes alimentaires (issue de Guglielmi)

Dans un contexte non inflammatoire, la reconnaissance de bactéries commensales ou de protéines alimentaires conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4 naïfs en lymphocytes T régulateurs (Treg) capables d'inhiber la réponse immunitaire des lymphocytes T effecteurs (*figure 15*) (Guglielmi). Les lymphocytes T régulateurs, spécifiques des antigènes commensaux ou alimentaires, sont ainsi les effecteurs principaux de la tolérance orale. La tolérance orale se définit donc comme un état de non-réponse immunitaire vis-à-vis des antigènes exogènes d'origine alimentaire et repose sur l'action combinée du système immunitaire digestif et du microbiote intestinal.

Les études menées sur les souris axéniques ont mis en avant que la présence ou l'absence de microbiote intestinal avait un impact sur le développement du système immunitaire. Ces souris dépourvues de germes présentaient de nombreuses anomalies au niveau de leur système immunitaire intestinal telles qu'une hypoplasie des plaques de Peyer, une diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, un déficit en certaines populations lymphocytaires T, un déséquilibre de la balance Th1/Th2 (en faveur des Th2) et une diminution de la sécrétion intestinale d'Ig A, de la concentration d'immunoglobulines sériques et de la production de cytokines. De plus, des anomalies structurelles et fonctionnelles se traduisant par des zones lymphocytaires atrophiées ont également été observées au niveau de leur rate et de leurs ganglions. Par ailleurs, quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies régressent puis disparaissent. (*Landman & Quévrain, 2016*)

La stimulation permanente du système immunitaire par le microbiote intestinal est en fait nécessaire non seulement pour son développement et sa maturation, mais également pour le maintien de l'homéostasie intestinale, de la fonction de barrière de l'épithélium ou encore de l'équilibre entre réponses pro et anti-inflammatoires. (*Gérard & Bernalier-Donadille, 2007*)

3.4 Fonctions métaboliques

Chez un même individu, le génome du microbiote intestinal (métagénome) est 100 fois plus grand que le génome humain et ses capacités métaboliques sont comparables à celles d'un organe à part entière. (*Marteau & Seksik, 2019*).

Les principales sources de carbone et d'énergie du microbiote intestinal sont représentées par les glucides et les protéines d'origine alimentaire (fibres alimentaires), non digérés dans la partie supérieure du tractus digestif et parvenant au côlon. Une importante variété de substrats est ainsi disponible pour le microbiote, celle-ci contribuant au maintien de la diversité microbienne au sein de l'écosystème. La nature et la quantité de substrats disponibles dépendent donc de chaque individu et de leur régime alimentaire, ce qui peut influencer l'équilibre de l'écosystème microbien.

L'ensemble de ces réactions de fermentation de ces différents substrats par le microbiote permet, d'une part, aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et de maintenir leurs fonctions et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte. La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote implique ainsi l'existence de nombreuses activités métaboliques des micro-organismes en présence. (*Gérard & Bernalier-Donadille, 2007*)

Les bactéries commensales intestinales exercent ainsi de nombreux rôles essentiels de dégradation, de transformation et de synthèse, comme la fermentation des polysaccharides complexes avec synthèse des acides gras à courtes chaînes, le métabolisme des protéines, la synthèse des vitamines (par exemple vitamines K et B12, biotine, acide folique, acide pantothénique) et la transformation des acides biliaires et de certains xénobiotiques. (*Cattoir, 2016*)

3.4.1 Métabolisme des glucides

Les glucides complexes (oligosaccharides ou polysaccharides), composant les fibres alimentaires, principalement rencontrés dans les céréales, les fruits et les légumes, sont majoritairement représentés par l'amidon et les polyosides composant la paroi des végétaux (cellulose, hémicellulose, pectines). Ces glucides, pour la plupart non digérés et non assimilables par notre organisme, sont transformés dans le côlon par les bactéries et sont ainsi appelés glucides fermentescibles. En fonction des individus et de leur régime alimentaire, la quantité totale de glucides fermentescibles parvenant au côlon varie de 10 à 60 g par jour. (Gérard & Bernalier-Donadille, 2007)

La dégradation de ces glucides implique la contribution de plusieurs groupes microbiens ayant des activités métaboliques complémentaires. Ces micro-organismes vont ainsi interagir entre eux et former une chaîne trophique permettant d'assurer la transformation des macromolécules (comme les polyosides), en métabolites fermentaires (acides gras à chaîne courte et gaz, principalement).

La première étape est la dégradation des différents polymères glucidiques en fragments plus petits (oses, oligosides, ...) (figure 16). Cette dégradation nécessite l'intervention d'une grande variété d'hydrolases (polysaccharidases, glycosidases...), enzymes non produites par l'hôte, qui permettent à la bactérie d'hydrolyser les polyosides et d'utiliser les fragments osidiques libérés comme source de carbone et d'énergie. Ces enzymes sont produites par les bactéries du microbiote dites « fibrolytiques », appartenant aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*.

La majorité des espèces bactériennes utilise ensuite la voie de la glycolyse pour convertir les glucides produits en pyruvate, métabolite central de ces processus fermentaires. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes (AGCC), produits finaux de la fermentation : acétate, propionate et butyrate (figure 16).

- L'acétate est synthétisé par la majorité des espèces prédominantes du côlon : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* ...
- Le propionate est principalement synthétisé par les espèces du genre *Bacteroides* ainsi que par les *Propionibacterium* et *Veillonella*
- Le butyrate est produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium*

Toutefois, un certain nombre d'espèces produisent également des métabolites intermédiaires comme le succinate, le lactate, l'éthanol, le formate (*figure 16*) qui ne s'accumulent pas dans l'écosystème, mais sont métabolisés par d'autres espèces bactériennes en produits finaux. Les AGCC majeurs produits (acétiat, propionate et butyrate) sont rapidement absorbés au niveau de l'épithélium intestinal pour agir directement au niveau des cellules intestinales ou sont métabolisés dans différents organes (épithélium colique, foie, muscle, cœur...). (*Landman & Quévrain, 2016*) (*Gérard & Bernalier-Donadille, 2007*)

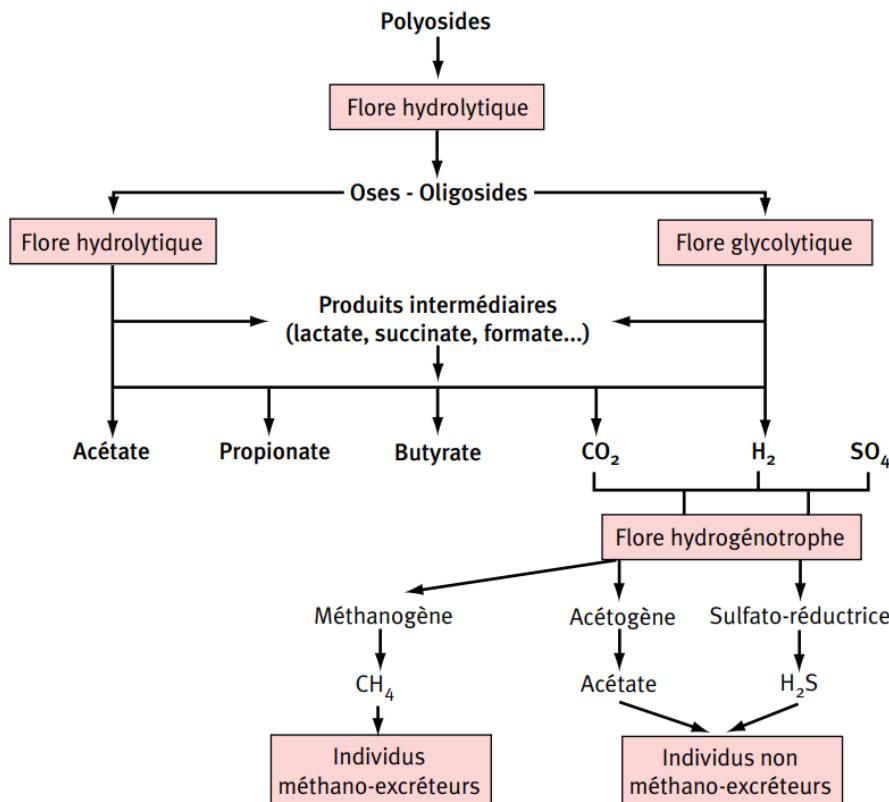


Figure 16 : Schéma global de la chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique (issue de Rambaud et al., 2004)

Les AGCC ont des rôles variés et bénéfiques pour la santé de l'hôte. Ils améliorent, en premier lieu, la barrière intestinale. Les AGCC régulent, en effet, le pH luminal : ce phénomène a pour conséquences l'inhibition des micro-organismes néfastes et l'augmentation de l'absorption de certains nutriments. Ils modulent également la sécrétion de mucus, et représentent la principale source d'énergie pour les cellules tapissant le côlon. De plus, ils modulent l'inflammation et l'immunité. Le butyrate et le propionate induisent ainsi la différenciation des cellules régulatrices T, contribuant à contrôler l'inflammation intestinale. Ceci permet de réduire le risque de maladie inflammatoire de l'intestin par exemple. Ils participent également à différents métabolismes de l'organisme. Par exemple, le propionate sert à la production de glucose dans le foie tandis que l'acéate et le butyrate agissent dans la synthèse des lipides. Par conséquent, les AGCC sont de plus en plus utilisés comme marqueur de bonne santé intestinale. (*Exden, 2021*)

3.4.2 Métabolisme des gaz

Lors de ces processus fermentaires, la formation des AGCC induit la production de gaz et principalement d'hydrogène (H_2). Des quantités importantes de H_2 sont ainsi produites quotidiennement dans le côlon. Son élimination est cruciale afin d'assurer l'efficacité du processus fermentaire. Il est ainsi excrété en partie par voie pulmonaire ou anale mais il est majoritairement réutilisé par des bactéries dites hydrogénotrophes en le transformant en méthane, en acétate ou en sulfures (figures 16 et 17) (Landman & Quévrain, 2016) (Gérard & Bernalier-Donadille, 2007)

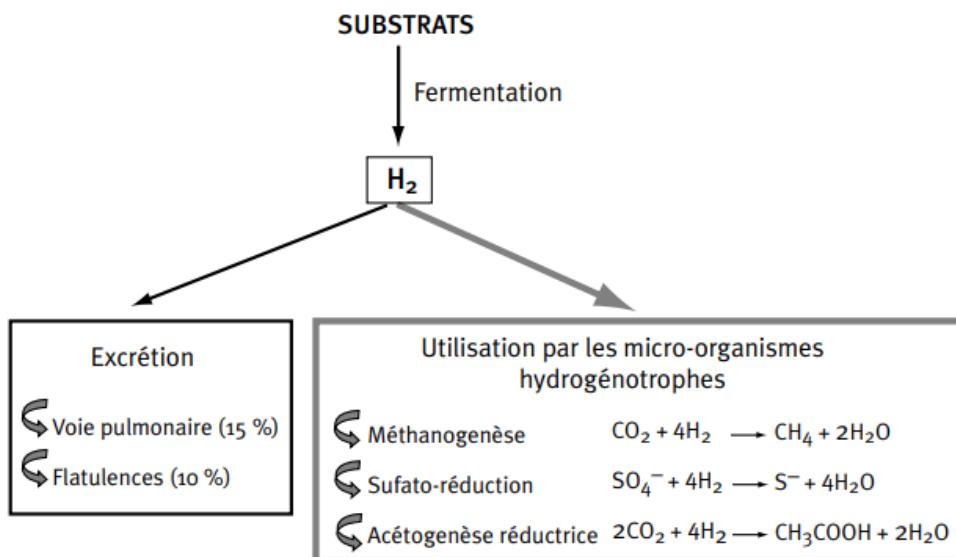


Figure 17 : Devenir de l'hydrogène dans le côlon (issue de Rambaud et al., 2004)

3.4.3 Métabolisme des protéines

Le métabolisme des protéines est quantitativement moins important que celui des glucides mais il reste essentiel car les protéines représentent la principale source azotée des bactéries. Par ailleurs, chez certaines espèces (des genres *Veillonella*, *Fusibacterium*, *Clostridium*, etc....) ne fermentant pas les glucides, les acides aminés constituent même leur principale source d'énergie.

Cependant, cette biodégradation génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte parmi lesquels se trouvent des phénols, indoles, ammoniacal, amines. Néanmoins, la fermentation des glucides contribue à diminuer la disponibilité des composés toxiques issus de la protéolyse, en stimulant la protéosynthèse bactérienne.

Les protéines et les peptides étant la principale source azotée dans le côlon, les bactéries doivent hydrolyser ces polymères pour disposer des carbones et de l'azote qui les composent. Ces bactéries utilisent ainsi la voie de la protéolyse avec l'aide d'enzymes protéolytiques (protéases) pour conduire in fine à la production de plus petits peptides (figure 18). Les bactéries protéolytiques prédominantes appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Ces plus peptides produits peuvent par la suite être directement utilisés comme source d'azote par certaines

bactéries, induisant par la suite la libération d'acide aminés libres qui deviennent potentiellement disponibles pour d'autres bactéries incapables d'assimiler directement les peptides.

La fermentation des acides aminés utilise plusieurs réactions d'oxydation et de réduction dont la principale est la voie réductrice de désamination. Cela aboutit, comme pour la fermentation des glucides, à la formation d'AGCC (acétate, propionate, butyrate) mais aussi d'ammoniac (NH_3) (figure 18). L'ammoniac est tout d'abord absorbé par la muqueuse colique pour être par la suite transporté vers le foie pour y être converti en urée et être excrété dans les urines.

Toutefois, de nombreux autres composés comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate, isovalérate, etc.) sont également produits (figure 18). Ces métabolites sont eux aussi absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines.

Par ailleurs, ces différents métabolites toxiques produits seraient éventuellement impliqués dans diverses pathologies telles que le cancer colique. (Landman & Quévrain, 2016) (Gérard & Bernalier-Donadille, 2007)

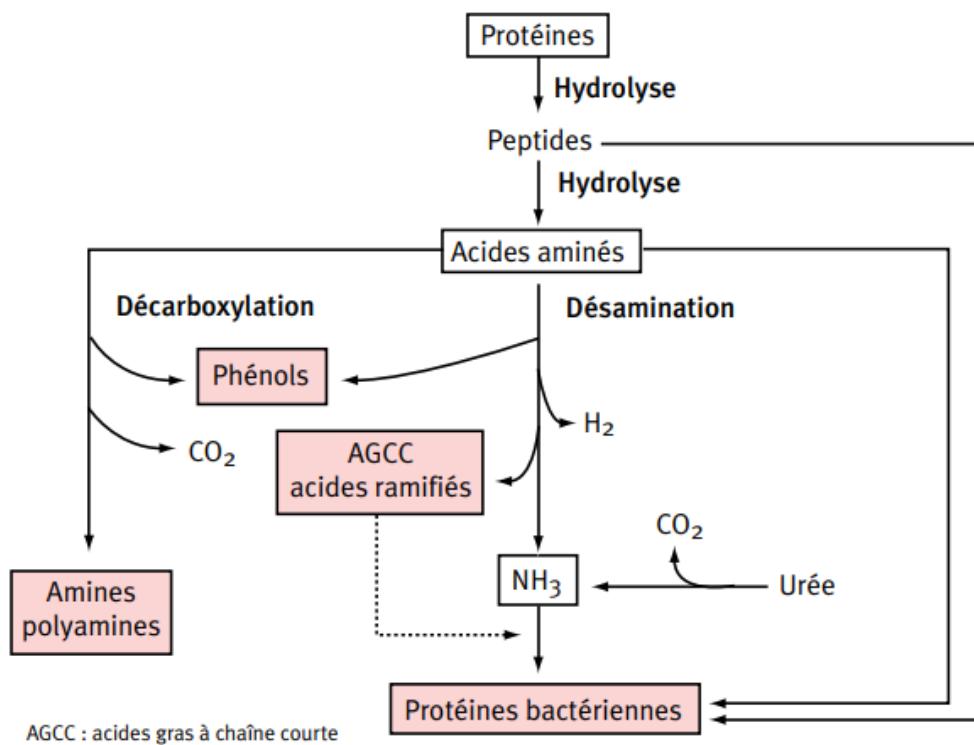


Figure 18 : Principales voies du métabolisme des protéines dans le côlon (issue de Rambaud et al., 2004)

3.4.4 Métabolisme des lipides

Les lipides retrouvés au niveau du côlon correspondent à ceux qui n'ont pas été absorbés dans l'intestin grêle auxquels s'ajoutent les lipides bactériens.

Les acides gras (AG) parvenant dans le côlon subissent alors de multiples transformations (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) grâce à l'action de certaines espèces bactériennes qui possèdent des lipases permettant d'hydrolyser les triglycérides à chaînes longues. Cependant, tous les AG ne sont métabolisés tels que les AG à 20 ou 22 carbones.

Le cholestérol, provenant de l'alimentation, de la bile et de la desquamation des muqueuses intestinales, est quant à lui converti par le microbiote en coprostanol non absorbé par l'intestin et donc éliminé dans les fèces par la suite.

Une minime partie (5%) des sels biliaires parvient au côlon et est métabolisée par le microbiote en acides biliaires secondaires. Les hormones stéroïdiennes sécrétées dans la bile sont métabolisées (réaction de déconjugaison) par les bactéries coliques qui produisent des glucuronidases et des sulfatasées. (*Landman & Quévrain, 2016*) (*Gérard & Bernalier-Donadille, 2007*)

3.4.5 Synthèse vitaminique

Le microbiote intestinal joue également un rôle important dans la synthèse de vitamines essentielles au bon fonctionnement de l'organisme. Même si une bonne alimentation nous apporte la plupart des vitamines nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme, notre microbiote est indispensable à la synthèse des vitamines K (K1 et K2), B12 et B8.

La vitamine K, essentielle à la coagulation du sang et au métabolisme des os, existe principalement sous 2 formes : la vitamine K1 et la vitamine K2. Alors que la vitamine K1 est principalement apportée via une alimentation riche en légumes (chou, épinard, salade...), la vitamine K2 est quant à elle principalement biosynthétisée par les bactéries du microbiote intestinal.

La vitamine B12 (ou cyanocobalamine), indispensable à la synthèse de l'ADN, est une vitamine qui ne peut pas être synthétisée par notre organisme. Elle est ainsi apportée à la fois par notre microbiote intestinal et par celui des aliments d'origine animale (abats, viande, poisson, volaille et produits laitiers). C'est la raison pour laquelle les végétaliens présentent fréquemment des carences en vitamine B12.

La vitamine B8 (ou biotine), importante dans la production d'énergie, est une vitamine apportée par l'alimentation (levure de bière, foie, rognons, lait...) mais aussi par notre microbiote intestinal.

Par ailleurs, le microbiote est aussi impliqué dans la synthèse de la riboflavine (B2), folate (B9), niacine (B3), acide pantothénique (B5), pyridoxine (B6) et la thiamine (B1). (*Thursby & Juge, 2017*)

Pour conclure, les principales fonctions du microbiote sont donc : un rôle de barrière vis-à-vis de la colonisation par des micro-organismes pathogènes, la maturation du système immunitaire et de l'épithélium intestinal ainsi que la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, la synthèse de composés bioactifs et de vitamines. Ces fonctions vont participer au maintien de la santé de l'hôte en le protégeant des infections, en aidant à la digestion et en maturant la muqueuse intestinale.

D'autres rôles potentiels ont également été décrits dans la neuromodulation (relation microbiote–intestin–cerveau) et dans la régulation du stockage des graisses. (*Cattoir, 2016*)

En prenant en considération le rôle fondamental que le microbiote intestinal joue dans la structure intestinale, la réponse immunitaire ainsi que dans différentes voies métaboliques essentielles de l'hôte, il est facilement envisageable d'imaginer l'impact fonctionnel d'un déséquilibre de ce microbiote sur le développement de différentes pathologies immunitaires et métaboliques.

4) Implication du microbiote intestinal en pathologie humaine

L'hôte et son microbiote sont habituellement en interrelations symbiotiques. Des perturbations au sein de l'un des deux peuvent retentir sur l'autre, déséquilibrer l'ensemble et mener à une dysbiose. La dysbiose est un déséquilibre des populations microbiennes du microbiote par rapport à un état d'équilibre, l'eubiose.

4.1 Facteurs influençant une dysbiose

La composition du microbiote intestinal est généralement évaluée selon deux critères : sa richesse (nombre total de micro-organismes = aspect quantitatif) et sa diversité (nombre d'espèces différentes = aspect qualitatif).

Cette composition peut être perturbée par divers facteurs parmi lesquels figurent : (*Biocodex Microbiota Institute, 2023*)

- Des facteurs intrinsèques (liés à l'individu) :
 - Génétique,
 - Age,
 - Certaines maladies.
- Des facteurs extrinsèques (liés à l'environnement) :
 - Alimentation
 - Mode de vie : consommation d'alcool et de tabac,
 - Prise médicamenteuse (antibiotiques, IPP, AINS...)
 - Stress.

Comme vu précédemment, le changement de régime alimentaire et la prise d'antibiotiques peuvent être à l'origine d'une dysbiose intestinale.

En effet, une alimentation « occidentalisée » riche en produits ultra-transformés, en graisses saturées, en protéines animales, en sucre ajoutés, en additifs et en conservateurs et aussi pauvre en fibres, réduit la diversité bactérienne en favorisant la diminution des Firmicutes et l'augmentation de Bacteroidetes. (Lecerf, 2021)

De plus, l'administration d'antibiotique, d'autant plus s'il s'agit d'un antibiotique à large spectre, impacte la composition du microbiote intestinale, quelles que soient l'indication, la posologie ou la durée du traitement. De nombreuses études ont ainsi montré une diminution immédiate de la diversité et des changements dans l'architecture du microbiote après l'exposition aux antibiotiques. (Grall, Andremont & Ruppé, 2017) Ceci explique la survenue fréquente de diarrhées lors ou après la prise d'antibiotiques.

D'autres médicaments, autre que les antibiotiques ont également été incriminés dans les phénomènes de dysbiose intestinale :

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) :

Ces médicaments agissent en inhibant la pompe à protons (H^+/K^+ ATPase) au niveau gastrique, entraînant une diminution importante de la sécrétion acide et donc une augmentation du pH gastrique. Cette augmentation du pH favoriserait la colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal.

Ainsi, une semaine à un mois après l'introduction d'un IPP, il est donc possible d'observer une dysbiose significative, avec une augmentation de la quantité des bactéries des familles des Streptococcaceae et des Micrococcaceae mais aussi de *Lactobacillus salivarius*, et une diminution de celles de la famille des Clostridiaceae.

De plus, une dysbiose provoquée par un IPP pourrait favoriser la colonisation digestive par *Clostridium difficile*. (Laroche, 2022)

- Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les modifications de la composition du microbiote intestinal sont très variables selon le type d'AINS administré. Ces médicaments entraînent une perturbation de la vascularisation intestinale et une modification des marqueurs inflammatoires, ce qui provoquerait des lésions intestinales et impacterait en particulier le microbiote de l'intestin grêle. Par ailleurs, les IPP sont souvent utilisés dans la prévention des lésions induites par les AINS dans le tractus gastro-intestinal supérieur. Cependant, comme vu préalablement, les IPP peuvent induire une dysbiose, ce qui peut exacerber les lésions intestinales induites par les AINS. (Laroche, 2022)

- La metformine :

Deux à quatre mois après l'instauration de cet antidiabétique oral, une dysbiose significative, caractérisée par une augmentation de la quantité d'*Escherichia coli* et une diminution d'*Intestinibacter*, est observée. La metformine entraînerait une altération de la circulation entéro-hépatique des acides biliaires, qui sont impliqués dans la régulation du microbiote intestinal. Ce déséquilibre expliquerait la survenue de diarrhées et de douleurs abdominales qui peuvent concerner jusqu'à 30 % des patients diabétiques sous metformine. (*Laroche, 2022*)

- Les antipsychotiques atypiques :

Le syndrome métabolique (hyperglycémie, hyperlipidémie, obésité) est un effet indésirable important des antipsychotiques de deuxième génération. Les sujets atteints d'obésité présentent un microbiote semblable à celui des patients traités par olanzapine ou rispéridone.

- Les statines, les opioïdes, les inhibiteurs calciques, les hormones thyroïdiennes et les antimétabolites joueraient aussi un rôle dans la modification du microbiote intestinal.

Pour résumer, de nombreux facteurs peuvent ainsi perturber la composition du microbiote et provoquer une dysbiose intestinale. Toutefois, ces facteurs vont induire une perturbation qui, tant qu'elle reste modérée, n'aura que des conséquences temporaires et réversibles sur le microbiote intestinal. La résilience est, en effet, une caractéristique majeure du microbiote intestinal adulte. Ainsi, à la suite d'une perturbation comme une antibiothérapie, la composition du microbiote intestinal retourne à son état initial après une période variant de 1 à 3 mois. En revanche, cette capacité de résilience semble avoir un seuil et ainsi, des stress forts ou chroniques comme une exposition répétée aux antibiotiques entraîne, à terme, une diminution de la diversité bactérienne, perturbe le retour à l'état initial et peut conduire à une altération irréversible du microbiote. (*Lepage, 2017*)

Depuis déjà quelques années, de nombreuses études révèlent qu'une dysbiose du microbiote peut être un des facteurs déterminants de certaines pathologies digestives comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le syndrome de l'intestin irritable (SII), les cancers du tube digestif (cancer colorectal et gastrique) mais également extra-digestives avec l'obésité, le diabète et certaines maladies neurologiques (troubles du spectre autistique par exemple). (*Joly et al., 2017*) Cependant, même si la liste des pathologies auxquelles le microbiote intestinal semble associé est grandissante, il reste toujours difficile de démontrer un réel lien de causalité, d'autant que, selon certaines hypothèses, les modifications du microbiote peuvent être la cause ou la conséquence de ces pathologies. (*Grall, Andremont & Ruppé, 2017*)

Par la suite, seules quelques pathologies digestives seront détaillées (MICI, SII et cancer colorectal).

4.2 Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote intestinal

4.2.1 Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections digestives chroniques et regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH), aussi appelée colite ulcéreuse (CU). De nombreux facteurs semblent favoriser l'apparition de ces deux pathologies : des facteurs génétiques (avec des gènes de prédisposition), environnementaux (tabac et facteurs alimentaires notamment par la modification du microbiote) et immunitaires. Ces deux maladies évoluent par poussées au cours du temps, et peuvent entraîner un handicap fonctionnel, avec un retentissement sur la vie quotidienne et professionnelle, en alternance avec des périodes de rémission. Elles sont le plus souvent diagnostiquées chez les jeunes adultes mais peuvent survenir à tout âge. Elles sont plus fréquentes en Europe et en Amérique du Nord, même si leur incidence augmente actuellement dans les pays en voie de développement, en particulier en Asie et au Moyen-Orient. Elles touchent ainsi près de 200 000 patients en France (60% de MC et 40% de RCH), avec une incidence de plus de 10 000 nouveaux cas par an.

- La MC peut toucher tout le tube digestif, de la bouche à l'anus, et les symptômes les plus souvent décrits sont un retard de croissance statural chez l'enfant, des douleurs abdominales chroniques, une diarrhée chronique, une perte de poids, une fatigue chronique, des lésions anales (fissures, fistules, abcès), avec un risque de complications à type de sténose, fistule et cancer colique.
- La RCH ne touche que le rectum et le colon, et va se manifester par une diarrhée chronique avec plusieurs selles glairosanglantes par jour, une fatigue et potentiellement un retard de croissance chez l'enfant.

Outre les facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires, les MICI semblent être également liées à une réaction inflammatoire anormale vis-à-vis du microbiote intestinal associée à une rupture de la tolérance envers la flore commensale. Il existe ainsi de nombreux arguments en faveur d'un rôle du microbiote intestinal et de la dysbiose dans la pathogénie des MICI. (*Altweegg & Michon, 2020*)

De nombreuses études, utilisant les techniques moléculaires, ont mis en évidence des modifications du microbiote des patients atteints de MICI par rapport à la population générale.

En effet, les patients atteints de MICI présentent une diminution de la diversité bactérienne (*figure 19*) avec une diminution des bactéries du phylum des Firmicutes, avec notamment la baisse très significative de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* au profit d'une augmentation du phylum des Bacteroidetes et des Proteobacteria, notamment des Entérobactéries. Ainsi, la présence d'*Escherichia coli adhérent-invasif* a été retrouvée dans la muqueuse iléale chez près d'un tiers des patients atteints de MC iléale.

Par ailleurs, la baisse de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* pourrait jouer un rôle pro-inflammatoire dans la MC (lié aux propriétés anti-inflammatoires de la bactérie). (*Altwegg & Michon, 2020*)

Concernant uniquement les patients atteints de MICI, de nombreuses études ont montré une diminution de la diversité du microbiote chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission (*figure 19*). (Altwegg & Michon, 2020).

En comparant le profil du microbiote intestinal obtenu par PCR sur les selles de patients atteints de MICI la dysbiose, et particulièrement le déficit en *F. prausnitzii*, semble plus marquée chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission. Cette observation nous incite à penser qu'une dysbiose plus marquée pourrait être prédictive de rechute. (Landman & Quévrain, 2016)

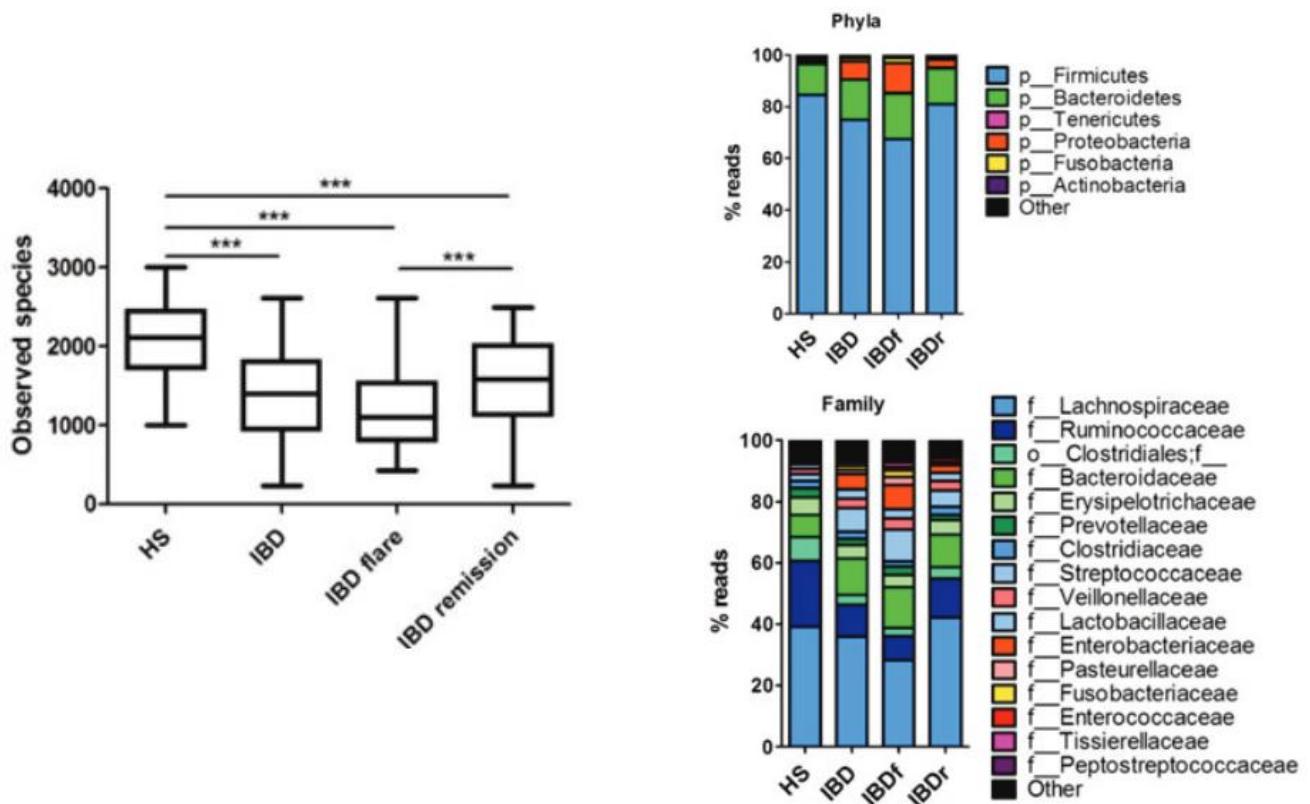


Figure 19 : Diversité (par nombre de bactéries observées) et composition (par phyla et familles) du microbiote intestinal bactérien chez : les volontaires sains (HS), les patients atteints de MICI (IBD), en rémission (IBD rémission) ou en poussée (IBD flare) (issue de Altwegg & Michon, 2020)

De plus, de très nombreux modèles murins ont essayé de développer des colites chroniques MICI-like mais il est généralement impossible d'induire une inflammation colique chronique chez les modèles murins axéniques (sans microbiote intestinal), malgré les différents modèles utilisés. Ces travaux permettent de renforcer le rôle du microbiote intestinal dans le développement des MICI. (Altwegg & Michon, 2020)

Pour conclure, la dysbiose du microbiote intestinal est donc un élément clé de la pathogénie des MICI.

4.2.2 Syndrome de l'intestin irritable (SII)

Le syndrome de l'intestin irritable est un trouble fonctionnel chronique du système gastro-intestinal dont la prévalence est la plus importante. Cette maladie touche environ 5 % de la population française et se caractérise par une altération de la motilité intestinale associée à des troubles du transit (constipation, diarrhée ou alternance des deux), des ballonnements abdominaux et des douleurs viscérales. Les manifestations cliniques étant variables entre les individus, la maladie a été classée en plusieurs sous-types selon la consistance des selles : le sous-type diarrhéique (SII-D) qui est le plus fréquent, le sous-type constipé (SII-C), et ceux présentant des selles mixtes (SII-M).

Tout comme les patients atteints de MICI, les patients atteints du SII présentent eux aussi une dysbiose du microbiote intestinal. En général, les patients diagnostiqués semblent posséder un microbiote intestinal moins diversifié et plus instable que celui des individus sains. Ainsi, le microbiote intestinal des patients souffrant de SII présente une réduction des Lactobacilles et des Bifidobactéries associée à une augmentation des concentrations d'espèces telles que les Entérobactéries et les Bacteroides. Ces modifications de composition entraînent une altération de l'activité métabolique du microbiote responsable de la production de gaz et des ballonnements retrouvés dans le SII. (*Corthier & Doré, 2010*) (*Ducrotté, 2010*)

De plus, il a également été démontré des différences de composition entre les sous-groupes de SII avec une plus grande proportion de Bactéroides chez les patients décrivant une alternance diarrhée-constipation et un plus faible nombre de Bifidobactéries dans le sous-groupe des diarrhéiques purs. (*Ducrotté, 2010*)

4.2.3 Cancer colorectal

Les sujets atteints d'un cancer colorectal présentent aussi une altération de leur microbiote intestinal.

La prise en compte de la composition du microbiote intestinal s'annonce comme étant une nouvelle avancée dans la lutte contre le cancer du côlon. En effet, plusieurs travaux s'accordent à dire que certaines des bactéries présentes au niveau du côlon pourraient en favoriser le développement. Une carte de dysbiose associée au cancer colorectal a alors été établie en s'intéressant aux espèces bactériennes colonisant les tumeurs versus celles retrouvées dans les zones de muqueuses saines adjacentes. Ainsi, le microbiote des zones du côlon touchées par les tumeurs était enrichi en bactéries commensales appartenant aux genres *Coriobacteridae*, *Roseburia*, *Fusobacterium* et *Faecalibacterium*, et appauvri en Firmicutes et Bacteroidetes par rapport au microbiote des zones saines. Cela permet de mettre en avant l'existence d'une relation dynamique entre le microbiote et les tumeurs en développement. Ce lien entre microbiote intestinal et cancer colorectal a même permis d'ouvrir de nouvelles perspectives pour le diagnostic précoce de cette pathologie. (*Grall, Andremont & Ruppé, 2017*) (*Landman & Quévrain, 2016*)

De plus, l'implication de toxines bactériennes dans la survenue du cancer colorectal a également été mise en évidence. Par exemple, la génotoxicité de souches d'*Escherichia coli* produisant la colibactine, une

toxine capable d'induire des cassures double-brin de l'ADN et une instabilité génétique au sein de cellules épithéliales intestinales en culture a été largement démontrée. La colibactine a donc été montrée comme promotrice de tumeurs colorectales. (*Landman & Quévrain, 2016*)

B) Microbiote cutané

Le microbiote cutané désigne l'ensemble des communautés microbiennes retrouvées à la surface de la peau et à l'intérieur des replis internes physiologiques (follicules pileux, glandes sudoripares et glandes sébacées).

1) Mise en place du microbiote cutané de l'hôte

La peau du fœtus étant stérile, le microbiote cutané commence à se former dès la naissance, au moment où le nouveau-né est colonisé par les nombreux germes présents dans son nouvel environnement. Ce microbiote s'installe ainsi à la surface et dans la couche superficielle de l'épiderme. (*Bonté et al., 2022*)

Au contact de l'environnement, et à la suite des changements physiologiques au niveau de la peau, le microbiote cutané se diversifie progressivement au cours du temps. Ces niches microbiotiques continuent à se développer avec la puberté, l'âge et les expositions environnementales. (*Mokni & Abdelhak, 2014*)

Le microbiote cutané est très différent d'un individu à l'autre, mais il reste relativement stable au cours du temps chez un même individu. (*Cattoir, 2016*)

2) Composition et répartition du microbiote cutané chez l'adulte sain

2.1 Composition

2.1.1 Généralités

La peau est un écosystème étendu (d'environ 1,8 m²) qui offre une diversité d'habitats selon son épaisseur, la présence ou non de plis et la densité en structures annexes (follicules pileux, glandes sudoripares et sébacées).

Cependant, contrairement à l'environnement offert au microbiote intestinal, la peau est un environnement froid, sec, pauvre en nutriments et de pH acide. Néanmoins, en dépit d'être un environnement hostile et inhospitalier, les bactéries cutanées commensales ont su s'adapter et chaque cm² de notre peau abrite environ 10⁶ microorganismes. (*Cattoir, 2016*)

Comme dans l'intestin, la diversité microbienne est beaucoup plus importante qu'initiallement envisagée et quatre principaux phyla, composés de milliers d'espèces différentes, sont retrouvés :

- 1 Actinobacteria (52%) comprenant notamment les familles des Corynétactéries et des Propionibactéries,
- 2 Firmicutes (24%) comprenant notamment les familles des Staphylocoques et les Streptocoques,
- 3 Proteobacteria (16 %),
- 4 Bacteroidetes (6 %).

La majorité des genres identifiés sont *Corynebacterium*, *Cutibacterium* et *Staphylococcus*.

Les deux espèces commensales majeures sont *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*) et *Staphylococcus epidermidis*. (Dunyach-Remy et al., 2015)

En outre, dans le microbiote cutané sont également retrouvés :

- Des levures du genre *Malassezia* (80%) (*M. globosa*, *M. restricta*, *M. sympodialis*)
- Des acariens du genre *Demodex* (*D. folliculorum*, *D. brevis*) résidents dans les follicules pilo-sébacées, le plus souvent du visage.
- Des virus du genre *Papillomavirus* (Souissi & Mokni, 2018)

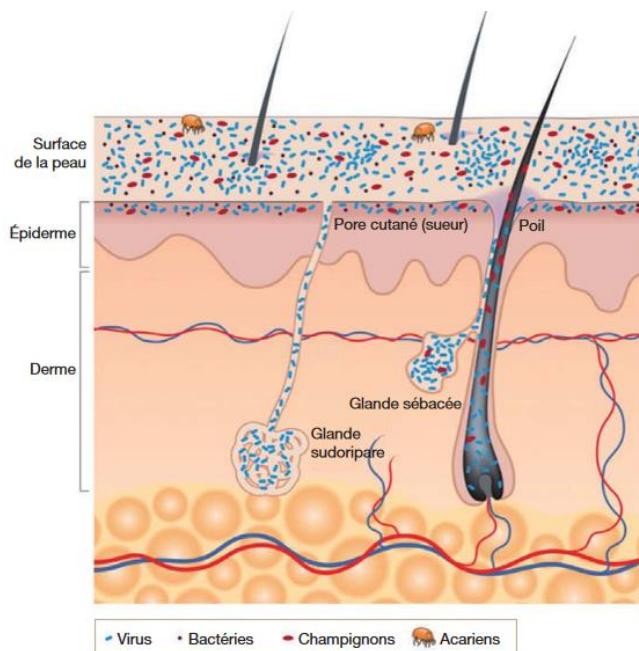


Figure 20 : Schéma de l'histologie de la peau vu en coupe et des microorganismes détectés (issue de Dunyach-Remy et al., 2015)

2.1.2 Les différentes flores

Le microbiote cutané est réparti en deux populations distinctes : une flore commensale dite « résidente », et une flore dite « de transit ».

2.1.2.1. La flore résidente (tableau 4)

La flore résidente est constituée de micro-organismes implantés de façon permanente sur la couche cornée de l'épiderme (*stratum corneum*). Elle est ainsi caractérisée par une composition et une répartition relativement stable.

Elle est composée essentiellement de bactéries à Gram positif avec deux familles principales : les Staphylocoques et les bactéries corynéformes aérobies (*Corynebacterium spp*) et anaérobies (*Propionibacterium* ou *Cutibacterium spp*).

Les Staphylocoques représentent les espèces les plus fréquemment retrouvées dans la flore cutanée et trois espèces prédominent :

- *S. epidermidis* retrouvé sur l'ensemble de la peau mais dont les sites préférentiels de colonisation sont la face, les narines antérieures et le creux axillaire
- *S. hominis* isolé fréquemment au niveau du creux axillaire, du creux inguinal et du périnée
- *S. haemolyticus* rencontré principalement au niveau des bras, des jambes et des espaces interdigitaux

Les espèces corynéformes aérobies sont majoritairement représentées par *Corynebacterium minutissimum*, *C. jeikeium* et *C. urealyticum*. Elles sont retrouvées sur l'ensemble du territoire cutané, avec une prédilection pour certaines régions anatomiques : périnée, narines antérieures et creux axillaire.

Les espèces corynéformes anaérobies comprend principalement *Cutibacterium acnes* mais aussi *C. granulosum* et *C. avidum*. *C. acnes* se développe surtout dans les régions riches en glandes sébacées, au niveau desquelles le taux de triglycérides et d'acides gras libres est élevé : cuir chevelu, face et ailes du nez.

La flore résidente comprend aussi d'autres germes tels que des levures du genre *Malassezia*, des acariens du genre *Demodex* et certains virus du genre *Papillomavirus*. (Teyssou et al., 1997)

Flore résidente	Germes		
	Bactéries	Cocci Gram positif	Staphylocoques à coagulase négative : <ul style="list-style-type: none"> • <i>S. epidermidis</i> • <i>S. hominis</i> • <i>S. haemolyticus</i>
			Germes corynébactériiformes <ul style="list-style-type: none"> • <i>Corynebactérie</i> • <i>Brevibacterium</i> • <i>Propionibactérie</i>
		Bactéries Gram négatif	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Acinetobacter</i>
	Parasites	Acariens	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Demodex</i>
	Levures		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Malassezia</i>
	Virus		<ul style="list-style-type: none"> • <i>Papillomavirus humains</i>

Tableau 4 : Flore cutanée résidente (d'après Mokni & Abdelhak, 2014)

2.1.2.2. La flore transitaire (*tableau 5*)

La flore cutanée transitaire est, à la différence de la précédente, constituée de micro-organismes pouvant contaminer temporairement la peau ou s'installer plus durablement en fonction des conditions rencontrées (humidité, pH, déficience de la barrière cutanée...). Ces micro-organismes proviennent principalement de l'environnement extérieur mais aussi des autres flores commensales (notamment digestive et urogénitale). (*Lebaron & Bourrain, 2017*)

Elle est composée principalement par des bactéries du genre *Pseudomonas* (*Pseudomonas aeruginosa*) provenant de l'environnement, mais aussi des *Enterocoques*, des *Streptococcus* et des *Staphylococcus* (*Staphylococcus aureus*).

La flore transitaire comprend aussi d'autres germes tels que des levures du genre *Candida* (*Candida albican*) (*Mokni & Abdelhak, 2014*)

Flore transitaire	Germes	
	Bactéries	<ul style="list-style-type: none">• <i>Staphylococcus aureus</i>• <i>Streptocoques</i>• <i>Bacillus</i>• <i>Neisseiria</i>
	Bactéries Gram négatif	<ul style="list-style-type: none">• <i>Pseudomonas</i>
	Levures	<ul style="list-style-type: none">• <i>Candida albican</i>• <i>Candida parapsilopsis</i>

Tableau 5 : Flore cutanée transitaire (d'après Mokni & Abdelhak, 2014)

2.2 Répartition

La majorité de la population bactérienne (environ 85%) se trouve au niveau du *stratum corneum*, le reste va s'étendre dans le derme au travers des glandes sébacées et des follicules pileux.

La peau présente des caractéristiques physiques et chimiques différentes suivant les endroits anatomiques du corps, ce qui a pour conséquence une sélection au niveau de ces sites de microorganismes qui leur sont parfaitement adaptés. Les techniques de séquençage ont ainsi permis d'identifier trois niches écologiques cutanées (*figures 21 et 22*) :

- (1) Les sites « gras » riches en glandes sébacées désignent par exemple certaines zones du visage (« zone T » : front et aile du nez), les plis rétro-auriculaires, la poitrine et le dos. Ces régions sont à prédominance de bactéries lipophiles anaérobies telles que les Propionibactéries (notamment *Cutibacterium acnes*), principaux résidents de l'unité pilosébacée.
- (2) Les sites « humides » riches en glandes sudorales comprennent par exemple l'ombilic, les plis inguinaux et inter fessiers, les plis du genou et du coude, les aisselles et la plante des pieds. Ces zones sont dominées principalement par les *Staphylococcus* (notamment *Staphylococcus epidermidis*) et les *Corynebacterium* (par exemple *Corynebacterium jeikeium*), tandis que les *Pseudomonas* sont aussi bien représentés.
D'ailleurs, la dégradation de la sueur apocrine par les Corynébactéries et les Staphylocoques est responsable de l'odeur associée à la sudation chez les humains.
- (3) Les sites « secs » pauvres en glandes sudorales regroupent par exemple les fesses, les avant-bras, les jambes et les mains. Ces sites sont le siège de la plus grande diversité microbienne avec la présence des quatre phyla en proportions variables : Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes et Bacteriodetes. Ils montrent notamment une grande abondance (40 %) de bactéries à Gram négatif (par exemple *Acinetobacter*) suivies des genres *Cutibacterium*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* et *Staphylococcus*. (Cattoir, 2016)

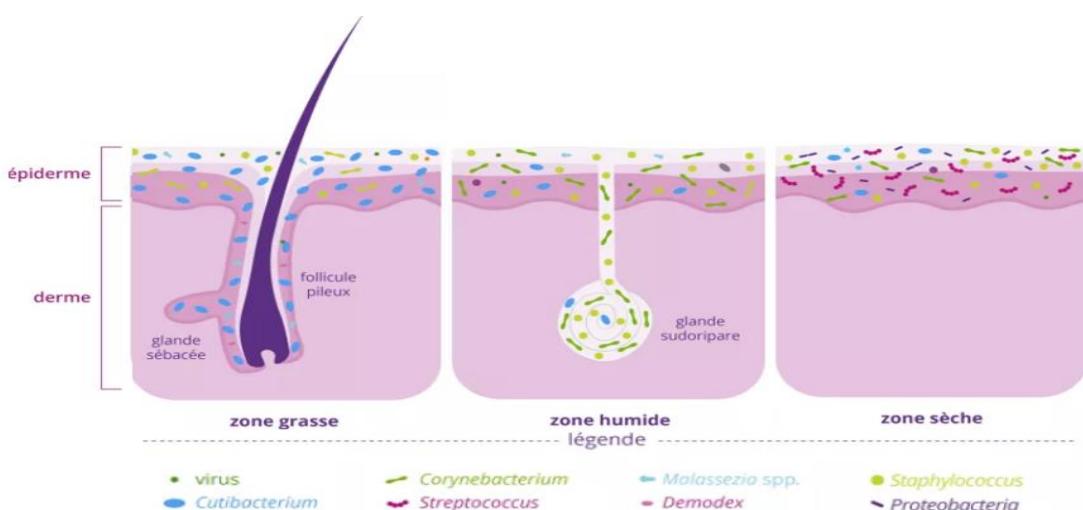


Figure 21 : Composition du microbiote cutané (issue de Biocodex Microbiota Institute du Laboratoire Biocodex, 2024)

Par ailleurs, la partie centrale du corps et les bras sont dominés par *Malassezia*. Les pieds, qui sont le principal siège des infections mycosiques, sont caractérisés par une plus grande diversité avec la présence des genres *Malassezia*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* et *Epicoccum* (Souissi & Mokni, 2018)

En outre, les acariens du genre *Demodex* sont retrouvés au niveau des zones sébacées. (Cattoir, 2016)

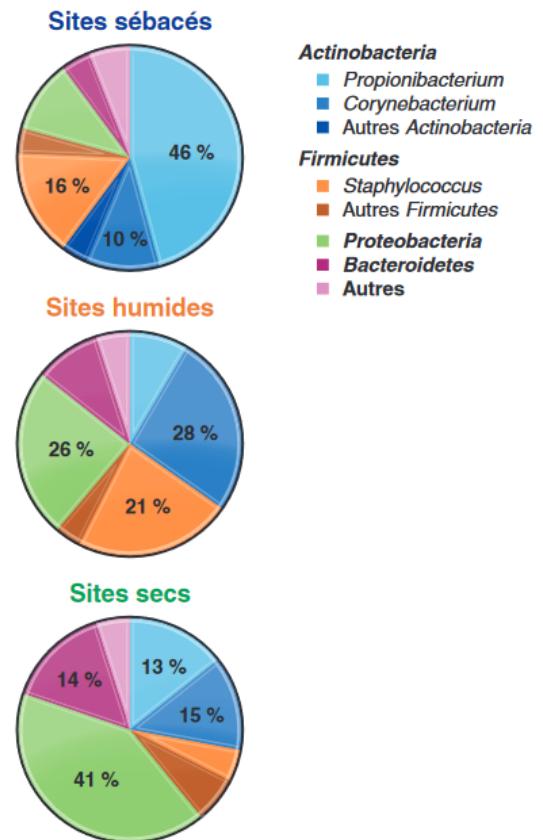
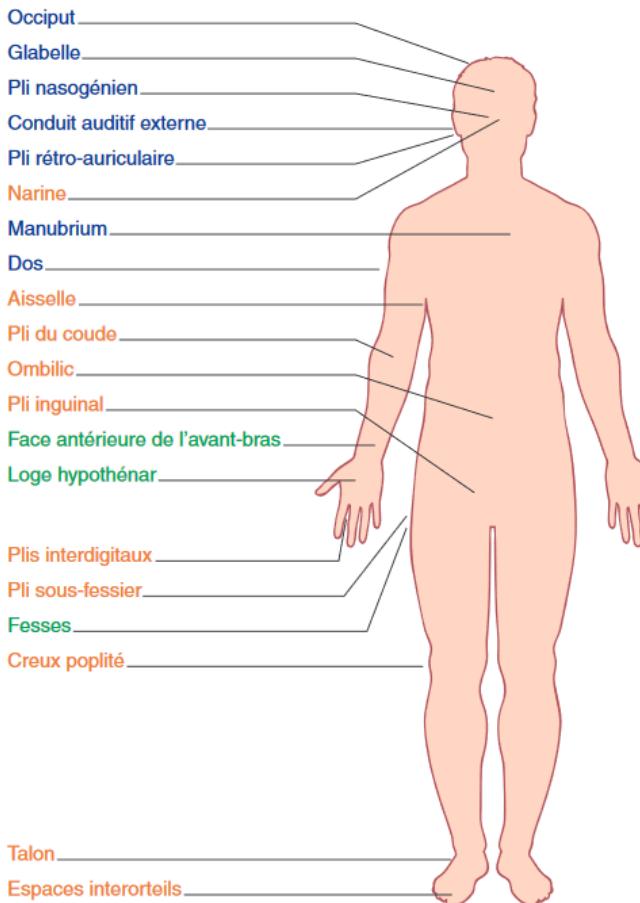


Figure 22 : Composition du microbiome cutané (issue de Souissi & Mokni, 2018)

2.3 Facteurs impactant sa composition

2.3.1 Variabilité spatiale et temporelle

La colonisation bactérienne est, comme vue précédemment, variable selon le siège cutané avec une spécificité bactérienne associée à des microenvironnements humides, secs et sébacés. La composition du microbiote cutané est, en effet, différente d'une zone à une autre en fonction des caractéristiques physiologiques telles que l'humidité, la séborrhée et le degré d'exposition au milieu extérieur. (*Souissi & Mokni, 2018*)

La diversité bactérienne est généralement moins importante dans les zones grasses tandis qu'elle est la plus élevée dans les zones sèches exposées. (*Cattoir, 2016*)

De plus, il existe également une variabilité temporelle du microbiote cutané qui dépend du site. Les régions les plus stables dans le temps en matière d'habitat microbien sont celles relativement fermées et peu exposées au milieu extérieur telles que le conduit auditif externe, les narines ou les plis inguinaux. En revanche, les localisations les moins stables dans le temps sont celles ayant une grande diversité microbienne telles que les avant-bras, les plis du coude, les espaces interdigitaux, les creux poplitées et le talon. (*Souissi & Mokni, 2018*)

2.3.2 Variations selon l'âge et le genre

Le microbiote cutané est dynamique au cours de la vie et varie tout au long de la vie.

In utero, la peau fœtale est stérile. Immédiatement après la naissance, la colonisation microbienne commence. Tout comme le microbiote intestinal, le microbiote cutané est initialement peu diversifié et est influencé selon la voie d'accouchement. Le microbiote du nouveau-né par voie basse est proche de celui de la muqueuse vaginale (*Lactobacillus...*), tandis que celui du nouveau-né par césarienne est semblable au microbiote de la peau de la mère (*Staphylococcus, Streptococcus...*).

Au cours des premières années de vie, le microbiome se diversifie progressivement car l'enfant explore et s'expose à son nouvel environnement.

À partir de la puberté, le microbiome est largement modifié lié à des changements significatifs dans la production de sébum. Ainsi, le microbiote s'enrichit en bactéries lipophiles (Corynebacteriaceae et Propionibacteriaceae) alors qu'il était jusque-là dominé par des Firmicutes, des Bacteroidetes et des Proteobacteria.

En ce qui concerne le règne fongique, la colonisation de la peau par *Malassezia* commence dès la période néonatale. Sa diversité chez l'enfant est semblable à celle de l'adulte à partir du 30^{ème} jour de vie. En revanche, sur le plan quantitatif, une forte augmentation est observée chez le garçon de 16 à 18 ans et chez la fille de 10 à 12 ans. Le nombre de *Malassezia* diminue ensuite jusqu'à la sénescence. (*Souissi & Mokni, 2018*)

Le genre a aussi un impact sur le microbiote. Les différences anatomiques et physiologiques de la peau entre un homme et une femme (épaisseur, pH, composition, taux de sébum, utilisation de cosmétiques) pourraient expliquer la différence entre les deux genres au même site anatomique. Le pH cutané est généralement plus acide et la sécrétion de sébum est plus élevée chez les sujets masculins comparés aux sujets féminins de même âge. Une étude du microbiote de la main montre que les femmes ont une plus grande diversité microbiologique en comparaison aux sujets de sexe masculin. (*Souissi & Mokni, 2018*)

2.3.3 Variabilité interindividuelle

Une variabilité interindividuelle peut être aussi marquée.

Des facteurs intrinsèques liés à l'hôte peuvent intervenir dans cette variabilité interindividuelle tels que la prédisposition génétique, le statut immunitaire et les maladies sous-jacentes.

Plusieurs facteurs extrinsèques sont également responsables de cette variabilité interindividuelle comme les conditions extérieures (température, humidité, ensoleillement), le lieu d'habitat, le mode de vie, l'hygiène personnelle, l'activité professionnelle, le choix des vêtements et l'utilisation d'antibiotiques et/ou de cosmétiques. (*Souissi & Mokni, 2018*)

Néanmoins, le microbiote cutané demeure relativement stable à l'âge adulte, suggérant l'existence d'interactions bénéfiques réciproques entre les micro-organismes et l'hôte.

3) Fonctions du microbiote cutané

La partie supérieure de la peau, c'est-à-dire l'épiderme (notamment le *stratum corneum*, composé en autres de kératinocytes et de micro-organismes) représente la première ligne de défense contre les organismes extérieurs et les substances toxiques par un effet de barrière physique.

De plus, par l'intermédiaire de son microbiote, la peau joue également un rôle important dans l'immunomodulation, notamment via la stimulation permanente du système immunitaire.

3.1 Fonction de protection (*figure 23*)

Le microbiote cutané joue un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité physique de la barrière épidermique et dans la prévention de la colonisation et l'invasion par les bactéries pathogènes. Pour cela, des mécanismes compétitifs interviennent, à la fois nutritifs (compétition pour les mêmes substrats) et géographiques (compétition pour l'occupation des sites d'adhésion). (*Dunyach-Remy et al., 2015*)

L'exclusion compétitive passe aussi par la production de bactériocines et de facteurs antimicrobiens. Par exemple, certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* permettent de limiter la prolifération de *Staphylococcus aureus*. Cette dernière est une bactérie potentiellement pathogène dont la résistance est entre autres assurée par sa capacité à former des biofilms. Ces biofilms sont, en effet, souvent essentiels pour protéger les bactéries pathogènes en division en facilitant leur adhésion et en favorisant leur résistance aux agents antimicrobiens et aux anticorps. *Staphylococcus epidermidis* sécrètent, ainsi, une enzyme appelée *Esp* (pour *Serine protease glutamyl endopeptidase*) qui inhibe la formation de ces biofilms et donc la colonisation de la forme virulente de *Staphylococcus aureus*. (*Lebaron & Bourrain, 2017*)

La colonisation pathogène est également régulée notamment par la production d'acides gras à chaînes courtes. En effet, d'autres bactéries telles que *Cutibacterium acnes* (*P. acnes*), produisent des acides gras libres qui avec le sébum diminuent le pH de l'environnement cutané et inhibent le développement de plusieurs micro-organismes concurrents. (*Souissi & Mokni, 2018*)

3.2 Fonction immunitaire (figure 23)

Une seconde fonction majeure du microbiote cutané est de contribuer au bon développement ainsi qu'à l'éducation et la maturation du système immunitaire.

Ainsi, la mise en place au tout début de la vie des mécanismes de tolérance immunitaire, essentiels pour reconnaître le soi du non-soi, coïncide au niveau de la peau avec sa colonisation par des bactéries commensales comme *S. epidermidis*. (Feuilloley, 2022)

De plus, le microbiote cutané joue également un rôle dans le renforcement des réponses immunes dirigées contre les bactéries pathogènes et donc dans le contrôle des infections cutanées. Par

exemple, *S. epidermidis* est requis pour l'induction de l'expression d'IL-17 par les lymphocytes T, une cytokine essentielle dans les réponses immunitaires protégeant contre les bactéries pathogènes invasives et les infections à candida. Le microbiote cutané est aussi central pour l'induction de l'expression de peptides antimicrobiens (AMP), petits peptides produits par les kératinocytes et par les cellules immunes infiltrant la peau, pour protéger contre l'envahissement par des germes pathogènes présents dans l'environnement lorsque la barrière cutanée est rompue. (Di Domizio et al., 2016)

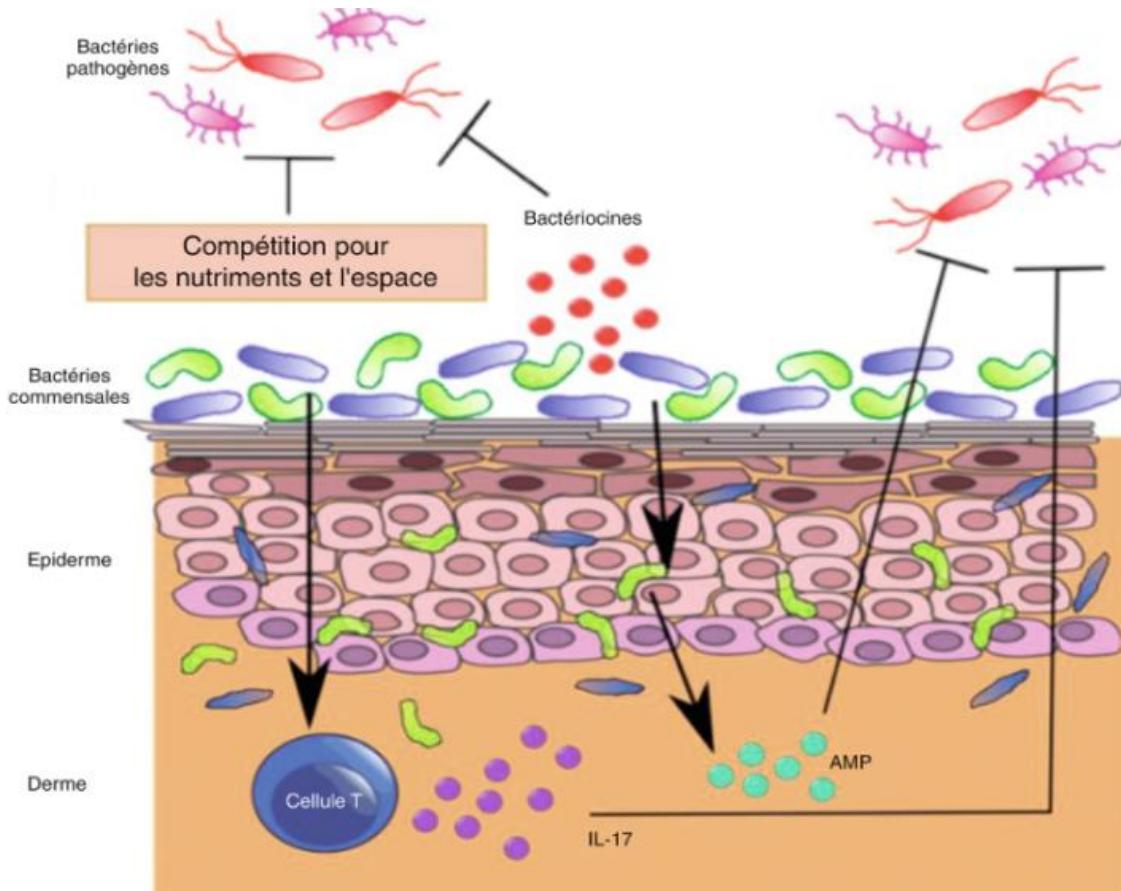


Figure 23 : La peau et son microbiote : des alliés de protection (issue de Pileje)

Les liens étroits existant entre le système immunitaire et le microbiote cutané sont également à l'origine de son implication dans le mécanisme de réparation et de régénération de la peau. Lors d'une blessure superficielle, les bactéries commensales présentes en surface de la peau peuvent jouer plusieurs rôles. D'une part, en pénétrant à l'intérieur de la lésion, elles permettent d'activer localement la réponse immunitaire. Elles sont également capables d'attirer sur place les cellules de l'épiderme (kératinocytes), et de favoriser leur multiplication induisant une accélération de la réparation de la plaie. D'autre part, lors d'une blessure, les cellules mortes ou abîmées sont à l'origine d'une réaction inflammatoire. Nécessaire au nettoyage de la plaie, cette dernière peut s'embalier et ralentir la guérison, voire conduire à la formation de plaies chroniques. Or certaines bactéries, telles *S. epidermidis*, sont capables d'inhiber ce processus et de réduire la réponse immunitaire excessive. Les bactéries commensales cutanées sont donc un partenaire essentiel dans les mécanismes de régénération de la peau. (Feuilloley, 2022)

4) Implication du microbiote cutané en pathologie humaine

4.1 Facteurs influençant une dysbiose

Sous l'effet de la desquamation naturelle, permettant le renouvellement de l'épiderme, ainsi qu'aux pratiques d'hygiène corporelle, le microbiote doit se renouveler continuellement. Les facteurs environnementaux vont jouer un rôle important dans l'efficacité de ce renouvellement.

Une fréquence excessive des lavages peut, ainsi, agresser le film hydrolipidique et détériorer la ré-adhésion du microbiote cutané. De même, l'application répétée et/ou prolongée de produits d'hygiène ou de cosmétiques non adaptés, d'agents antibactériens, antibiotiques ou antifongiques peut aussi avoir un impact sur la composition des communautés microbiennes et donc amener à une dysbiose.

Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent être également à l'origine d'une dysbiose tels que le stress, l'alimentation et les changements hormonaux.

Parmi les conséquences d'une dysbiose figurent la destruction et le non-renouvellement du biofilm hydrolipidique, une augmentation de la desquamation, l'apparition d'inflammations locales, la prolifération de certaines souches résistantes responsables d'infections fongiques. (Pileje, 2023)

4.2 Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote cutané

Une dysbiose du microbiote cutané, si elle est durable, peut déclencher ou pérenniser certaines maladies de la peau. Même s'il est toujours difficile de dire si une dysbiose du microbiote cutané est la cause ou la conséquence d'une pathologie de la peau, il est sûr qu'un état de dysbiose ne fait qu'entretenir les symptômes.

Certaines maladies de la peau sont, ainsi, associées à des modifications du microbiote cutané telles que : l'acné vulgaire (*C. acnes*), le psoriasis (Firmicutes et Actinobacteria), la dermatite atopique (*S. aureus*), la rosacée (*Demodex folliculorum*) et la dermatite séborrhéique (*Malassezia spp*). (Cattoir, 2016)

4.2.1 Acné

L'acné est une affection inflammatoire chronique du follicule pilo-sébacé, localisée typiquement au niveau des zones grasses du corps (face, cou, dos), où prédomine, à l'état physiologique, *Cutibacterium acnes*. Cette inflammation est liée à une hyperséborrhée androgénodépendante (surproduction de sébum) et à une hyperkératinisation (hyperprolifération des kératinocytes) conduisant à l'occlusion de l'abouchement du follicule pileux. Cette dermatose est très fréquente car elle touche environ 6 millions de personnes en France, majoritairement les adolescents.

À la puberté, l'augmentation des androgènes entraîne la production accrue de sébum, offrant des conditions favorables de croissance au *C. acnes*. Cette bactérie, dont la population est subdivisée en 6 phylotypes (IA1, IA2, IB, IC, II et III), joue un rôle majeur dans la physiopathologie de l'acné. La prolifération de *C. acnes* n'est cependant pas le déclencheur de l'acné. En effet, la quantité de *C. acnes* n'est pas significativement différente dans un follicule pilosébacé d'une peau acnéique et d'une peau saine. En revanche, les patients atteints d'acné présentent une diminution drastique de la diversité de *C. acnes* par rapport aux individus sains, associée à une forte prédominance du phylotype IA1. (Souissi & Mokni, 2018) (Dagnelie et al., 2018)

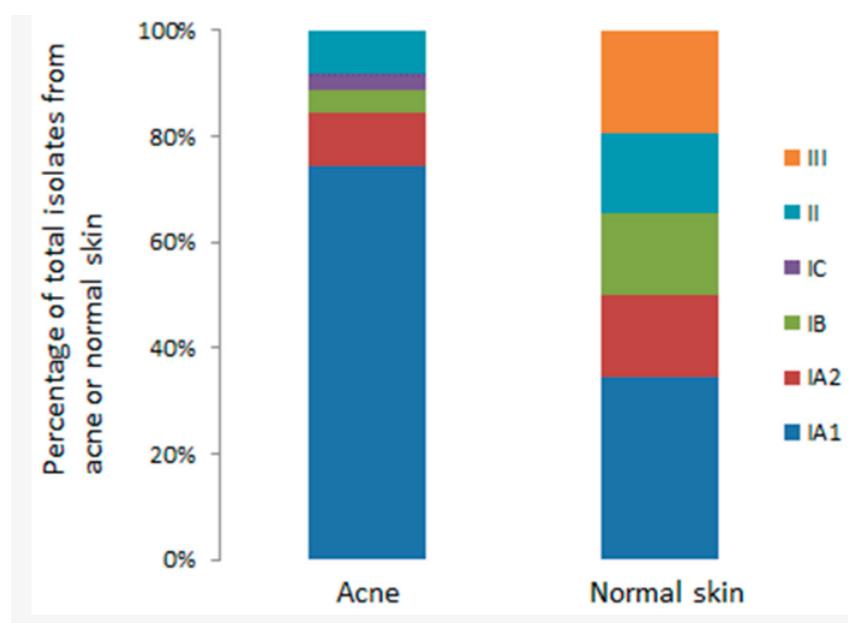


Figure 24 : Association des phylogroupes *C. acnes* avec une peau acnéique et saine (issue de McLaughlin et al., 2019)

4.2.2 Psoriasis

Le psoriasis est une dermatose inflammatoire chronique liée à une prolifération, quantitativement et qualitativement anormale, des kératinocytes. Cette dermatose évolue par poussées et touche 2 à 4% de la population, hommes et femmes de façon équivalente.

Des études ont mis en évidence une modification du microbiote cutané dans les plaques de psoriasis. La comparaison des microbiotes de sujets sains et de patients psoriasiques ayant ou non des plaques de psoriasis montre une plus grande diversité bactérienne au niveau des lésions cutanées des patients atteints de psoriasis en comparaison aux autres échantillons de peau, avec une augmentation graduelle de la diversité au sein de phyla Firmicutes et Actinobacteria, associée à une perte de diversité en Proteobacteria. (Souissi & Mokni, 2018)

De plus, la prévalence de *S. aureus* est également très fortement augmentée au niveau cutané chez les patients présentant des lésions de la peau liées à un psoriasis en comparaison à des sujets sains. (Dunyach-Remy et al., 2015)

4.2.3 Dermatite atopique

La dermatite atopique (DA), ou eczéma atopique, est une dermatose inflammatoire chronique caractérisée par des poussées prurigineuses d'eczéma aigu, sur fond de xérose cutanée permanente. Elle est très fréquente, touchant 20 % des enfants, dont 70 % seront en rémission à la puberté, et 10 % des adultes.

L'analyse du microbiote au cours de la DA montre que la dysbiose est caractérisée par une diminution de la diversité microbienne, avec une colonisation massive par *Staphylococcus aureus* qui peut représenter jusqu'à 90 % du microbiote, notamment en cas de poussées de la maladie. (Souissi & Mokni, 2018)

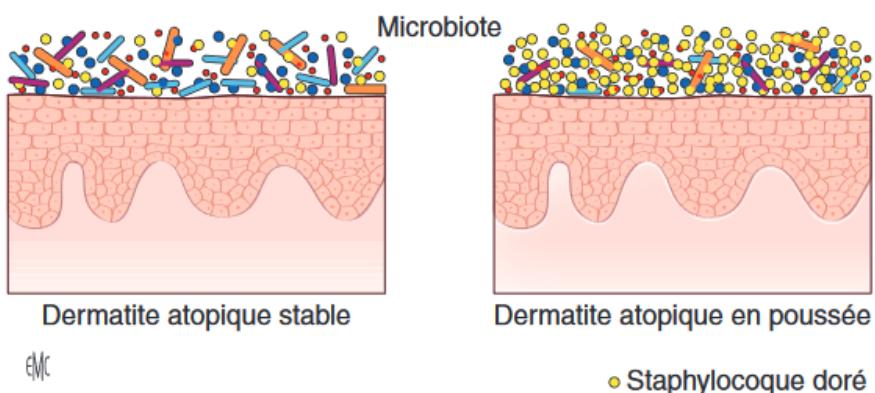


Figure 25 : Variabilité du microbiote au cours de la dermatite atopique (issue de Souissi & Mokni, 2018)

4.2.4 Rosacée

La rosacée est une maladie cutanée chronique caractérisée par une atteinte des petits vaisseaux sanguins du visage. Elle touche essentiellement la partie centrale du visage (front, nez, joues et menton) et provoque des rougeurs occasionnelles ou permanentes, de la couperose et d'autres petites lésions cutanées. Elle concerne 2 à 3% de la population adulte et atteint deux fois plus les femmes que les hommes.

Demodex folliculorum, parasite saprophyte des follicules pilosébacés du visage, est actuellement incriminé dans la rosacée. En effet, le taux de portage de *Demodex* est plus élevé chez les patients ayant une rosacée, et la densité du portage est plus élevée sur peau atteinte que sur peau saine chez un même patient. De plus, ce dernier est porteur d'une bactérie aux propriétés pro-inflammatoires : *Bacillus oleronius*. (Souissi & Mokni, 2018)

4.2.5 Dermatite séborrhéique

La dermatite séborrhéique de l'adulte, ou dermite séborrhéique, est une maladie inflammatoire chronique de la peau, caractérisée par la présence de plaques érythémateuses (rouges) recouvertes de squames ou de pellicules grasses. Cette affection évolue par poussées récidivantes et touche 3 % de la population.

Le genre fongique *Malassezia* est incriminé comme agent causal de la dermite séborrhéique. En effet, au cours de la dermite séborrhéique, des champignons commensaux du cuir chevelu sain comme *Malassezia restricta* et *Malassezia globosa*, évoluent vers un état pathogène. De plus, l'analyse du microbiote cutané des patients atteints de dermatite montre une prédominance des *Acinetobacter*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* dans les lésions. (Souissi & Mokni, 2018)

C) Microbiote vaginal

Le microbiote vaginal désigne l'ensemble des micro-organismes qui colonisent la cavité vaginale.

1) Evolution du microbiote vaginal de la naissance à la ménopause

Le microbiote vaginal est composé majoritairement par des bactéries lactiques : les *Lactobacillus*, autrefois appelés bacilles de Doderlein. Ces bactéries sont totalement dépendantes de l'imprégnation œstrogénique, c'est-à-dire de la sécrétion d'œstrogènes, hormones sexuelles féminines produites principalement par les ovaires. (Pileje, 2024)

Le microbiote vaginal évolue ainsi tout au long des étapes de la vie d'une femme, de la naissance à la ménopause, en passant par la puberté et la grossesse. La composition de la flore vaginale n'est donc ni fixe ni définitive puisqu'elle est largement influencée par les taux d'œstrogènes circulants.

1.1 A la naissance

A la naissance, le microbiote du nourrisson est peuplé de bactéries maternelles, provenant du vagin en cas d'accouchement par voie basse ou de la peau et de l'environnement hospitalier lors des accouchements par césarienne.

La période néonatale est ensuite marquée par un début de colonisation de l'épithélium vaginal par les *Lactobacillus*, celui-ci étant influencé par l'imprégnation hormonale résiduelle en œstrogènes venant de la mère. (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

1.2 Durant l'enfance

Durant l'enfance et la période prépubère, les taux d'œstrogènes sont faibles puisque le taux résiduel d'œstrogènes de la mère diminue au fur et à mesure. A ce stade de la vie, les *Lactobacillus* ne sont donc pas majoritaires dans la composition du microbiote vaginal. La muqueuse vaginale est moins épaisse que lors de la puberté, les *Lactobacillus* ont moins de glycogène à transformer en acide lactique, ce qui explique que le pH vaginal pendant l'enfance est neutre, proche de 7. (Petrova et al., 2013)

Le microbiote vaginal durant l'enfance est alors principalement composé de bactéries aérobies et anaérobies issues des microbiotes cutanés et digestifs : *Staphylococcus*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Bifidobacterium*. (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

1.3 A la puberté

Au moment de la puberté, le microbiote change radicalement en raison de la production d'hormones sexuelles. Sous l'effet des œstrogènes, l'épithélium vaginal s'épaissit et les cellules se chargent en glycogène. Ce phénomène va engendrer la stimulation de la colonisation et la croissance de bactéries qui fermentent le

glycogène comme les *Lactobacillus*, aux dépens d'autres bactéries. Par conséquent, cela engendre une diminution des bactéries intestinales et de la peau. (Petrova et al., 2013)

Lorsque les cellules épithéliales supérieures desquamant, le glycogène qu'elles contiennent est métabolisé par les lactobacilles en acide lactique, notamment par le biais de leur α -amylase. La présence des *Lactobacillus* va ainsi induire une acidification du milieu avec un pH aux alentours de 4 par production d'acide lactique après la fermentation du glycogène. (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

1.4 A l'âge adulte

La composition du microbiote vaginal est rythmée au cours de la période reproductive par le cycle menstruel.

Les variations du taux d'œstrogènes au cours du cycle sont responsables, via la modulation du taux de glycogène, d'une diminution du pH au cours de la phase folliculaire, puis une ré-augmentation au cours de la phase lutéale.

Au moment des menstruations, la concentration de lactobacilles diminue avec une augmentation de *Gardnerella vaginalis*, staphylocoques, streptocoques et la présence possible d'entérobactéries. Pendant cette période, le pH vaginal augmente pour passer d'un pH aux alentours de 4 à un pH à 6, ce qui peut favoriser une colonisation bactérienne pouvant entraîner mycose ou vaginose. (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

Au cours de la grossesse, les taux d'hormones sécrétées par l'organisme vont varier, une augmentation du taux d'œstrogènes est observée entraînant ainsi une augmentation du taux de *Lactobacillus*. (Pileje, 2024)

1.5 A la ménopause

À la ménopause, le taux d'œstrogène diminuant, la quantité de glycogène diminue dans le milieu vaginal. Par conséquent, ce milieu devient moins propice au développement des *Lactobacillus* et cela entraîne alors une augmentation du pH vaginal. (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

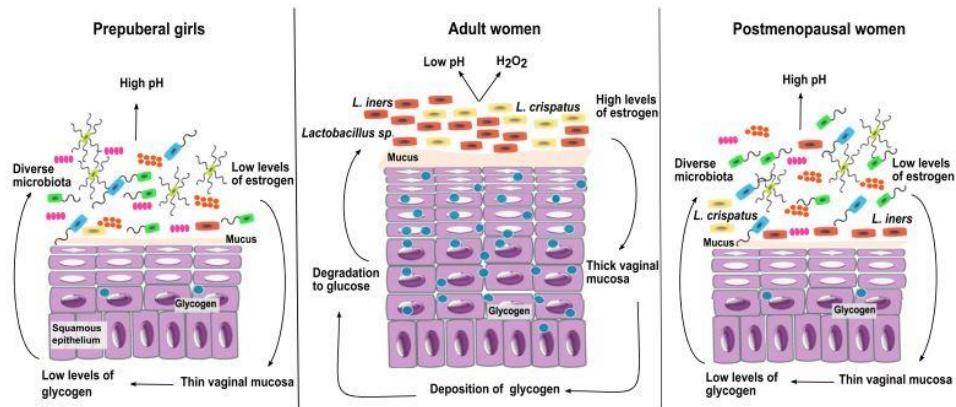


Figure 26 : Représentation schématique de la muqueuse vaginale et des changements de composition du microbiote vaginal chez une femme avant la puberté, en âge de procréer et après la ménopause (issue de Petrova et al., 2013)

2) Composition du microbiote vaginal d'une femme adulte saine

Le microbiote vaginal chez la femme en âge de procréer est généralement limité en termes de diversité microbienne, étant essentiellement constitué de lactobacilles. Ce microbiote est spécifique à l'espèce humaine. Alors que chez l'humain, 70 % des bactéries présentes dans le microbiote vaginal sont des lactobacilles, aucune autre espèce de primates n'a à ce jour présenté plus de 5 % de lactobacilles dans cette flore. (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

Les espèces les plus courantes étant : *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* et *L. jensenii*, *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* et *L. casei*. En dehors des lactobacilles, les autres bactéries isolées par culture sont *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Prevotella spp.* et *Mycoplasma hominis*. (Cattoir, 2016)

Par approche métagénomique, cinq grands groupes de communautés bactériennes (nommées « Community States Types » ou CST) ont été décrits par Ravel *et al.* dans le microbiote vaginal. (figure 27) Parmi ceux-ci, quatre groupes sont associés à une forte majorité de *Lactobacillus crispatus* (type I), *gasseri* (type II), *iners* (type III) et *jensenii* (type V). Le dernier groupe (type IV) est composé d'une flore polymicrobienne diverse comprenant de nombreuses bactéries anaérobies. Celui-ci a été ultérieurement divisé en deux sous-groupes A et B, le groupe IV-A se composant d'une faible part de lactobacilles avec des bactéries anaérobies, tandis que le groupe IV-B est composé de nombreuses bactéries anaérobies avec une proportion importante d'*Atopobium vaginae*. (Ravel *et al.* 2011) (Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

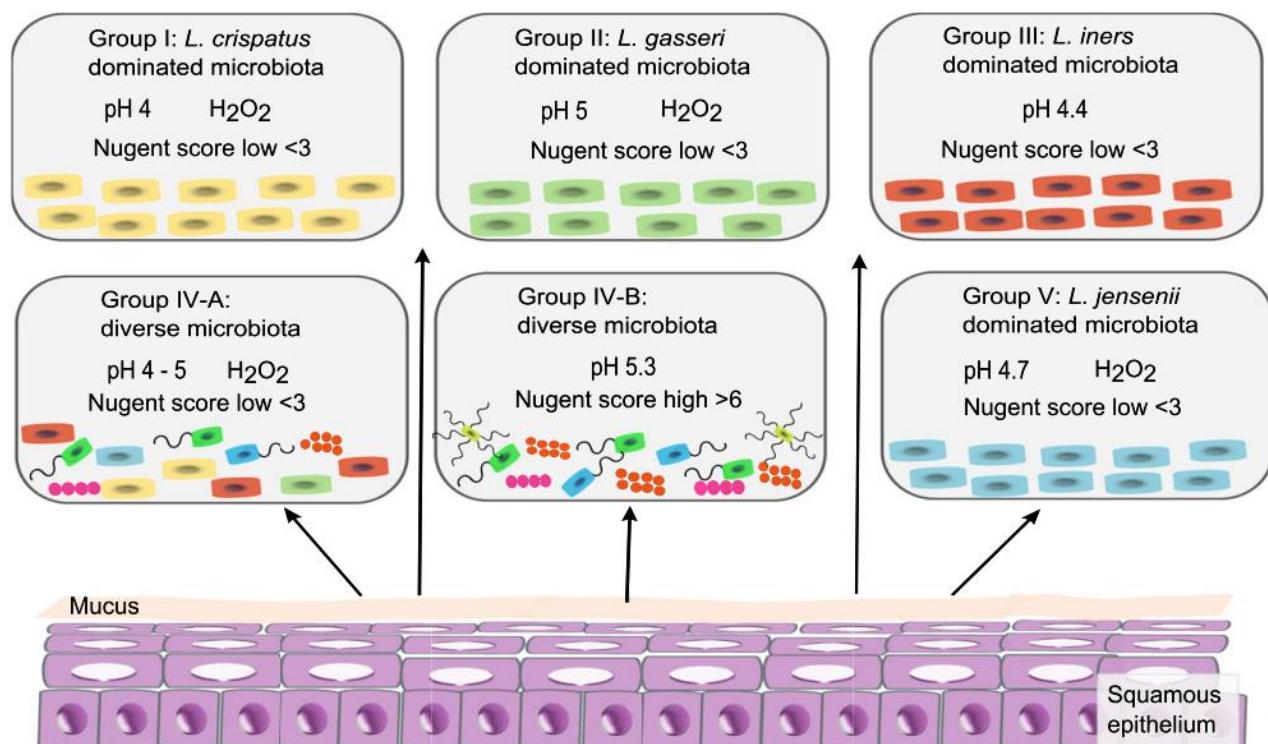


Figure 27 : Composition du microbiote vaginal chez une femme adulte saine (issue de Petrova *et al.*, 2013)

Le pH vaginal est compris entre 3.5 et 4.5 et varie en fonction des espèces dominantes des états communautaires. (figure 27) Ainsi, les communautés appartenant au CST I possèdent le plus bas pH (4.0 ± 0.3), tandis que celles du groupe IV possèdent le plus haut pH (5.3 ± 0.6). De plus, les communautés dominées par des espèces de *Lactobacillus* autres que *L. crispatus* ont également un pH légèrement plus élevé, allant de 4.4 (CST III) à 5.0 (CST II). (Ravel et al. 2011)

Tous les groupes ethniques sont représentés dans toutes les CST mais en proportion variable. Les CST I, II, V sont ainsi plus souvent retrouvées au sein des communautés asiatiques et caucasiennes alors que les CST III et IV sont majoritaires chez les femmes d'origine hispanique et africaine. En outre, les femmes asiatiques et caucasiennes contiennent plus de 80% de lactobacilles dans le microbiote vaginal contre aux alentours de 60% pour les femmes africaines ou hispaniques. (Ravel et al. 2011)

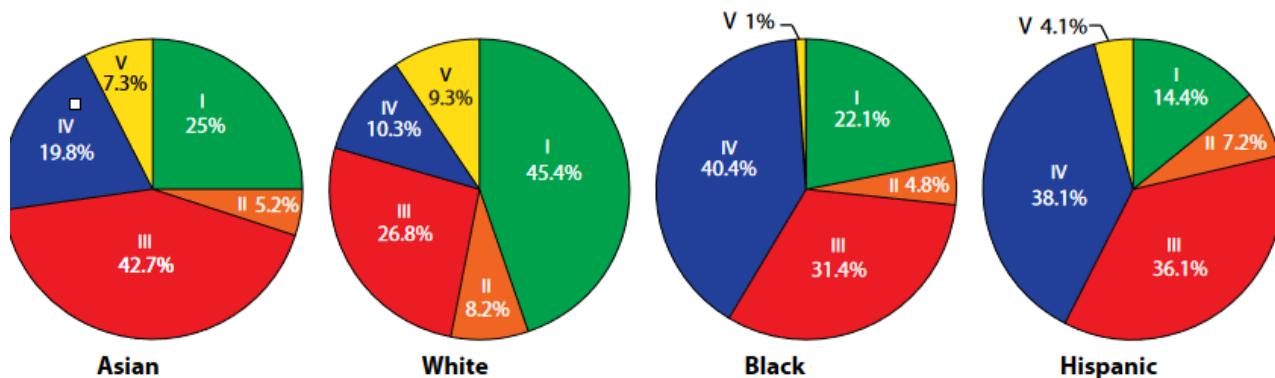


Figure 28 : Représentation des groupes communautaires de bactéries vaginales au sein de chaque groupe ethnique (issue de Ravel et al., 2011)

Par ailleurs, des espèces fongiques peuvent être retrouvées dans la composition du microbiote vaginal. Au niveau vaginal, le genre *Candida* est régulièrement retrouvé, le plus souvent représenté par l'espèce *C. albicans*.

3) Fonctions du microbiote vaginal

Les bactéries du microbiote vaginal contribuent à maintenir un environnement vaginal sain. Certaines de ces bactéries, notamment les lactobacilles, empêchent la colonisation par des micro-organismes potentiellement pathogènes par différents mécanismes :

3.1 Inhibition de la croissance du pathogène

Les lactobacilles produisent un environnement inhospitalier pour la majorité des micro-organismes.

3.1.1 Par production d'acide lactique

Tout d'abord, par la production d'acide lactique à partir de la dégradation du glycogène, les lactobacilles rendent le milieu vaginal acide (pH aux alentours de 4), le rendant ainsi hostile pour une grande majorité des micro-organismes. Par ailleurs, le glycogène peut aussi être dégradé en acide lactique par les cellules de l'épithélium vaginal. Cependant, plus de 50 % de l'acide lactique retrouvé dans le milieu vaginal est sous sa forme isomérique D. Or, les cellules humaines ne peuvent synthétiser que la forme L de l'acide lactique, alors que les bactéries produisent ses formes D ou L ou DL en mélange. Ainsi, les bactéries représentent la première source d'acide lactique dans le milieu vaginal. Les lactobacilles sont acidotolérants alors que la plupart des pathogènes vaginaux sont sensibles au pH acide et ne peuvent donc pas proliférer, excepté *C. albicans*. (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

3.1.2 Par production de peroxyde d'hydrogène H₂O₂

Outre la production d'acide lactique, certaines souches de lactobacilles, notamment *L. crispatus* et *L. jensenii*, produisent également du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). L'H₂O₂ ou ses métabolites se révèlent toxiques par effet oxydatif et induisent la mort cellulaire par leur action sur les acides nucléiques, les protéines et d'autres molécules biologiques. L'H₂O₂ produit en excès par les lactobacilles est excrété et peut alors inhiber ou tuer d'autres bactéries. (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

3.1.3 Par production de bactériocines

Les lactobacilles produisent aussi des substances protéiques antimicrobiennes, appelées bactériocines. Ces bactériocines, en se fixant à un récepteur spécifique d'une cellule cible, déstabilisent la membrane cytoplasmique en formant des pores conduisant ainsi à la mort cellulaire de la bactérie (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

3.1.4 Par production de l'enzyme arginine désaminase

Certains lactobacilles possèdent également une arginine désaminase. Cet enzyme permet d'inhiber la croissance et la prolifération des bactéries pathogènes associées à la vaginose. En effet, lors de la vaginose, les germes pathogènes anaérobies synthétisent des polyamines notamment la putrescine qui entraîne l'alcalinisation du milieu vaginal, la destruction de l'intégrité de la muqueuse vaginale, l'inhibition de la réponse immunitaire et inflammatoire, la diminution du transport des antibiotiques et la mauvaise odeur caractéristique de la vaginose. La putrescine est obtenue par décarboxylation d'un acide aminé : l'arginine. Ainsi, les lactobacilles possédant l'arginine desaminase métabolisent l'arginine en citrulline et en ammoniacal qui seront des sources de carbone, d'azote et d'énergie pour les lactobacilles et qui priveront donc les pathogènes anaérobies en arginine. (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

3.2 Inhibition de l'adhésion du pathogène

3.2.1 Par adhésion aux cellules épithéliales vaginales

Les lactobacilles en se fixant sur l'épithélium des cellules vaginales forment un biofilm qui exerce un effet barrière contre les pathogènes. Les lactobacilles peuvent adhérer aux cellules épithéliales vaginales ou au mucus :

- Soit par une adhésion spécifique impliquant des structures externes des bactéries (les adhésines qui peuvent être des protéines, des acides lipoteichoïques ou des polysaccharides) et l'épithélium (porteur des sites récepteurs). (*figure 29*)
- Soit par une adhésion non spécifique reposant sur des interactions physico-chimiques (forces de Van der Waals, forces électrostatiques...). (*figure 29*) (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

3.2.2 Par adhésion à la fibronectine humaine

La fibronectine (*figure 29*) est une molécule de haut poids moléculaire présente dans le fluide vaginal qui favorise l'adhésion de la flore endogène normale aux surfaces des muqueuses en formant une structure de base pour l'attachement des micro-organismes. Les lactobacilles se fixent ainsi à cette molécule et empêchent la fixation des pathogènes. De plus, cette adhésion est d'autant plus forte que le pH du milieu diminue. (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

3.2.3 Par production de surfactant

Les lactobacilles sont capables de produire des biosurfactants (*figure 29*), c'est-à-dire des molécules amphiphiles, empêchant l'adhésion de bactéries pathogènes. Par exemple, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus fermentum* sécrètent de la surlactine qui a un effet inhibiteur sur l'adhésion initiale de *E. coli*, *C. albicans* et la plupart des germes responsables d'infections urogénitales. (*Lepargneur & Rousseau, 2008*)

La figure 29 résume les différents mécanismes mis en place par les lactobacilles pour empêcher toute adhésion de pathogènes :

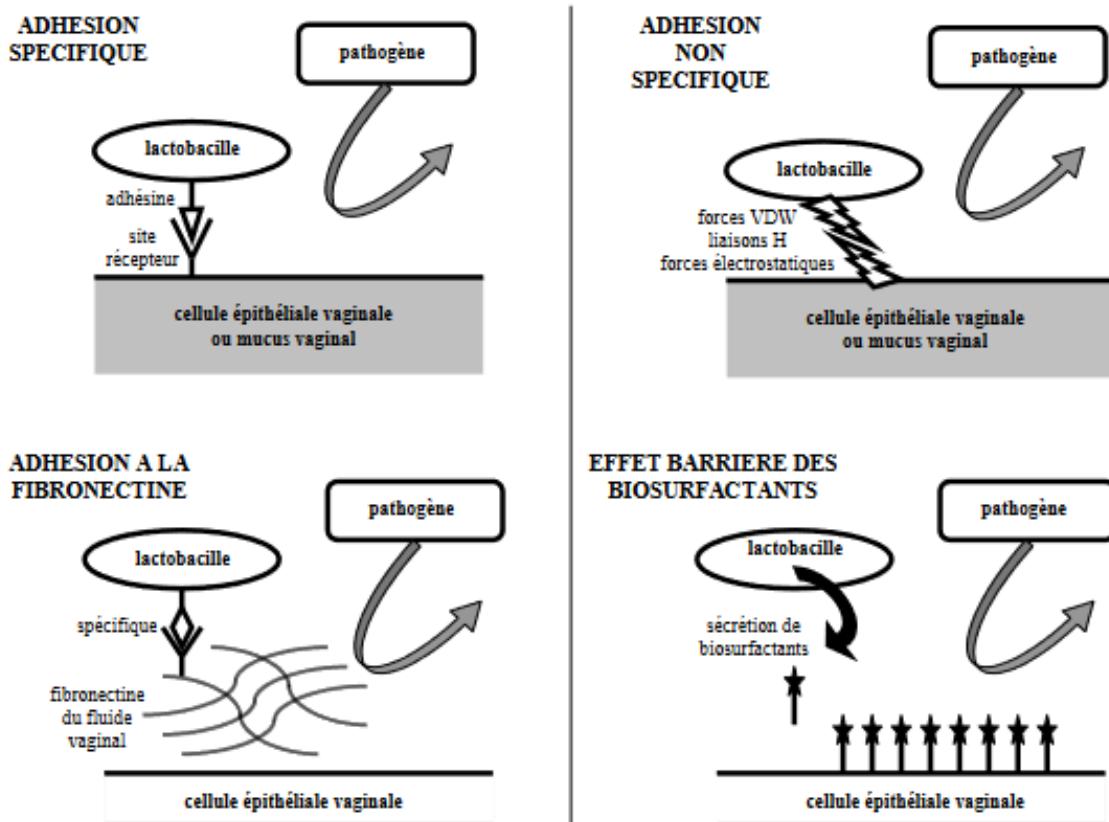


Figure 29 : Mécanismes impliqués dans les phénomènes d'adhésion (issue de Lepargneur & Rousseau, 2008)

3.3 Inhibition de l'expansion du pathogène

La co-aggrégation est une interaction entre deux micro-organismes de souches ou d'espèces différentes. Dans le milieu vaginal, ce phénomène peut avoir lieu entre les lactobacilles et les souches potentiellement pathogènes. En se co-aggrégant, les lactobacilles empêchent l'accès des pathogènes aux tissus récepteurs et leur adhésion à l'épithélium inhibant ainsi leur expansion. Cela permet alors au fluide vaginal d'évacuer rapidement les pathogènes hors du tractus vaginal et de favoriser l'action des composés bactéricides vus précédemment. Ce procédé de co-aggrégation est spécifique à certaines souches. Par exemple, *L. acidophilus*, *L. gasseri* et *L. jensenii* co-agrègent avec *E. coli*, *C. albicans* et *Gardnerella vaginalis*. (Lepargneur & Rousseau, 2008)

La figure 30 résume les différents effets des lactobacilles vaginaux sur les souches potentiellement pathogènes :

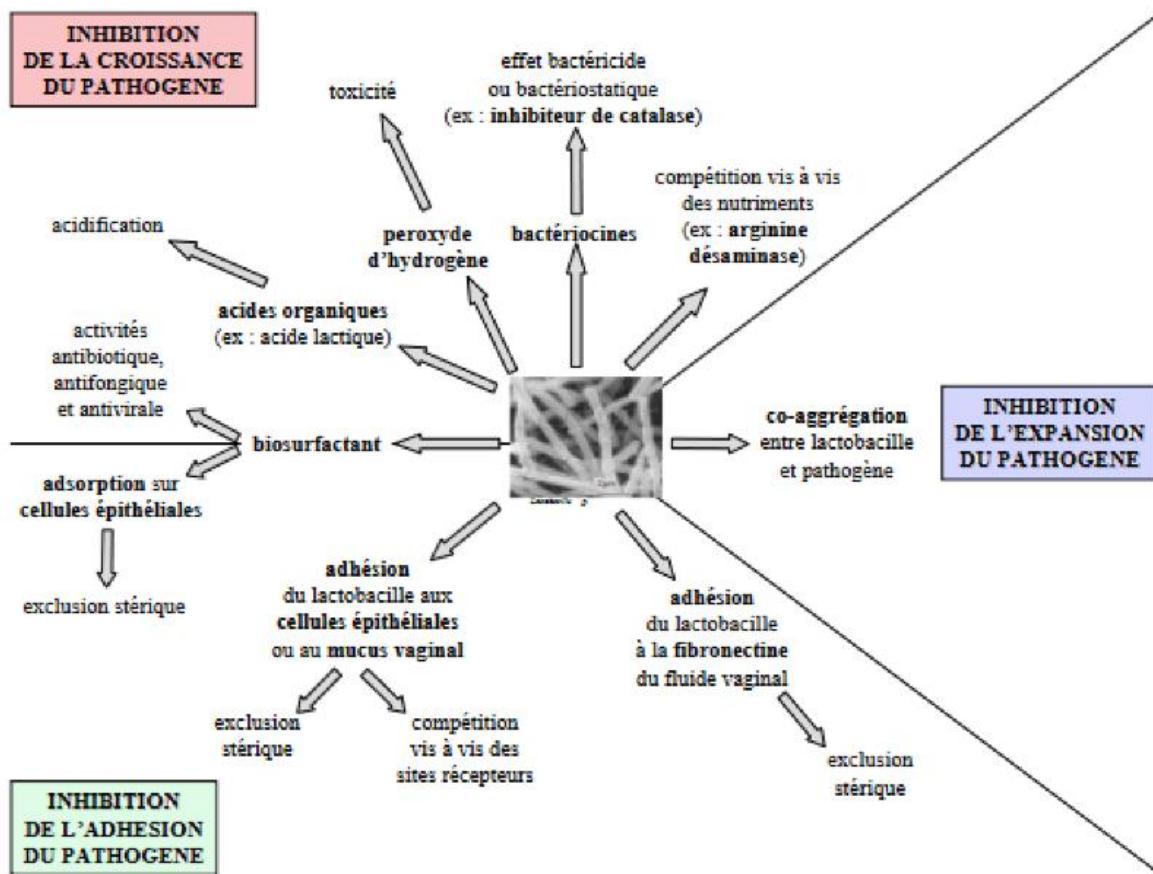


Figure 30 : Effets des lactobacilles vaginaux sur les souches à potentiel pathogène (issue de Lepargneur et Rousseau, 2008)

4) Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote vaginal

4.1 Facteurs influençant une dysbiose

Les causes de déséquilibre du microbiote vaginal sont multiples et diverses parmi lesquelles figurent les causes :

- Physiologiques : cycle hormonal (menstruations avec alcalinisation du milieu augmentant le développement de *G. vaginalis*, *A. vaginae*), grossesse (augmentation des œstrogènes augmentant l'adhérence de *C. albicans*), ménopause (diminution des œstrogènes et donc des lactobacilles)
- Pathologiques : patientes diabétiques ou immunodéficientes
- Iatrogènes : prise d'antibiotiques ou d'antifongiques notamment à large spectre, de contraceptifs oraux, utilisation de dispositifs intra-utérins ou de spermicides
- Liées au mode vie : tabac, stress, hygiène intime par excès (douche vaginale ou utilisation de produits d'hygiène inadaptés, notamment à pH basique et/ou contenant des antiseptiques et du parfum), multiparité et port de pantalons trop serrés et/ou de sous-vêtements synthétiques ... (*Magnan et al., 2024*) (*Mach et al., 2020*)

4.2 Pathologies en lien avec un déséquilibre du microbiote vaginal

4.2.1 La candidose vaginale

La candidose vaginale ou candidose vulvo-vaginale (CVV), aussi connu sous les noms de mycose vaginale ou vulvovaginite, représente l'infection génitale basse la plus fréquente. Plus de trois femmes sur quatre développeront une mycose vaginale au cours de leur vie et avant la ménopause, soit 138 millions de femmes par an à l'échelle mondiale. La tranche d'âge la plus touchée sont les jeunes femmes de 20 à 40 ans. Parmi ces femmes, la moitié auront d'autres épisodes dans leur vie et 5 à 10% souffriront de candidose vaginale dites récidivantes c'est-à-dire plus de quatre épisodes par an.

La CVV se manifeste par des signes cliniques qui sont principalement une irritation vulvo-vaginale, un prurit intense, une dyspareunie ainsi que des leucorrhées blanchâtres inodores évoquant du lait caillé et parfois des brûlures en fin de miction.

La candidose vulvo-vaginale est une atteinte infectieuse de la vulve et du vagin par des levures du genre *Candida*. L'espèce *C. albicans* est retrouvée dans 85% des mycoses vaginales, suivie de *Candida glabrata* diagnostiquée dans 5 à 10% des cas et plus rarement *Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*. Par ailleurs, les œstrogènes représentent une excellente source de carbone pour la croissance des levures, c'est la raison pour laquelle la fréquence des vulvo-vaginites à *C. albicans* est augmentée pendant la grossesse et est diminuée à la ménopause. (*Anane et al., 2010*)

Dans des conditions normales, les lactobacilles sont en compétition directe avec les levures pour l'occupation de leur niche écologique. De plus, les métabolites des lactobacilles (*bactériocines*, H_2O_2 , ...) maintiennent *C. albicans* sous sa forme commensale. Cependant, si l'équilibre établi est temporairement perturbé, cette bactérie peut devenir pathogène et parvenir à coloniser l'hôte en mettant en place divers facteurs de virulence. Par exemple, elle subit un changement morphologique puisqu'elle passe de sa forme levure unicellulaire (blasto spore) à une forme filamenteuse (hyphe), lui permettant d'adhérer à la muqueuse vaginale et de s'y disséminer en formant un réseau. (*Mach et al., 2020*)

4.2.2 La vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne (VB) compte parmi les pathologies infectieuses génitales les plus fréquentes puisqu'elle touche 15 à 30 % des femmes dans le monde.

Dans la moitié des cas, la pathologie est asymptomatique. Lorsque des symptômes apparaissent, elle se manifeste par une augmentation des pertes vaginales, une odeur de poisson caractéristique, une sensation de brûlure et un pH alcalin supérieur à 6. L'infection est bien souvent bénigne. Cependant, son apparition dans un contexte de grossesse peut s'avérer préoccupante. Chez la femme enceinte, la vaginose bactérienne est, en effet, associée à des complications gynécologiques et obstétriques sévères telles qu'une menace d'accouchement prématuré, un risque d'avortement spontané ou un faible poids de naissance. (*Mach et al., 2020*) (*Bohbot, 2023*)

La VB est caractérisée par un pH vaginal élevé due à une diminution extrême du nombre des lactobacilles, associée à une prolifération anormale d'une association bactérienne majoritairement constituée de *Gardnerella vaginalis*, mais aussi d'autres espèces anaérobies (*Prevotella spp.*, *Peptostreptococci*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* et *Mobiluncus spp.*). (*Mach et al., 2020*)

Le diagnostic repose essentiellement sur l'anamnèse de la patiente : ses symptômes et leur durée. Cette étape peut être suffisante si les symptômes évoqués sont marquants. Si besoin, des examens bactériologiques peuvent être réalisés comme le plus courant : le score de Nugent. Ce score se réalise à partir d'un frottis vaginal, sur examen direct après coloration de Gram. Celui-ci utilise le nombre de morphotypes compatibles avec trois groupes de bactéries : les lactobacilles, les *Gardnerella/Bacteroides* et les *Mobiluncus*, afin de catégoriser les flores en trois classes : normale, intermédiaire, et compatible avec la vaginose. Les différents items de ce score sont décrits dans le tableau :

Score par item	Nombre de morphotypes de lactobacilles	<i>Gardnerella et Bacteroidetes*</i>	Bacille Gram variable incurvé (<i>Mobiluncus</i>)
0	30 ou plus		Absence
1	5 à 30		inférieur à 1
2	1 à 4		1 à 4
3	inférieur à 1		5 à 30
4	Pas de lactobacilles		supérieur à 30

Tableau 6 : Calcul du score de Nugent (issu de Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020)

Pour obtenir le score final il suffit de faire la somme des items. En fonction du résultat, trois groupes sont à distinguer :

- Score compris entre 0 et 3 : le microbiote est considéré comme normal
- Score compris entre 4 et 6 : le microbiote est de composition intermédiaire
- Score compris entre 7 et 10 : le microbiote est déséquilibré et évocateur d'une vaginose bactérienne (*Dumont, Jean-Pierre & Godreuil, 2020*) (*Bohbot, 2023*)

PARTIE 2 - GENERALITES SUR LES PROBIOTIQUES

I) Historique et définition des probiotiques

La définition du terme probiotique a évolué dans le temps en fonction de la réflexion des chercheurs, des connaissances scientifiques et des avancées technologiques.

L'utilisation de bactéries à des fins curatives a débuté dès le début du XXe siècle grâce aux travaux de deux scientifiques, Elie Metchnikoff et Henri Tissier. Elie Metchnikoff, professeur de microbiologie à l'Institut Pasteur et prix Nobel en 1908, évoquait l'intérêt de la présence de certains micro-organismes de l'intestin et soutenait qu'il existait une association entre la longévité des populations de l'Europe de l'Est et une importante consommation de lait fermenté. En effet, Metchnikoff a curieusement établi un parallélisme inverse entre la longévité et la longueur du colon, sous-entendant qu'une longueur excessive de ce dernier contribuait à abréger la durée de vie par un phénomène d'auto-intoxication. Selon lui, le colon, réservoir d'aliments non digérés, est un site où pullulent des bactéries putréfiantes productrices d'auto-toxines dont les effets sur les cellules immunitaires sont néfastes et sont responsables du vieillissement. Il fit sienne l'idée qu'il existait des micro-organismes protecteurs susceptibles de ralentir le vieillissement à la suite de la découverte de *Bacillus Bulgaricus* par le microbiologiste bulgare Stamen Grigoroff, qui permet de transformer le lait en yaourt, produit laitier singulier consommé traditionnellement par les paysans bulgares dont la longévité était reconnue. Dès lors, il établit une relation de cause à effet et postula que la consommation de laits fermentés contenant des bactéries lactiques, notamment *Lactobacillus acidophilus*, avait des propriétés bienfaisantes sur la santé et sur la longévité. Il proposa alors de remplacer les microbes coliques nocifs par les microbes bénéfiques contenus dans le yaourt. Les travaux de Metchnikoff sur le bénéfice santé des laits fermentés et leur composé actif, les bactéries lactiques, sont ainsi considérés comme pionniers dans l'histoire des probiotiques. En 1899, Henri Tissier, pédiatre français, remarquait quant à lui que les bactéries bifides, en forme de Y, étaient présentes en plus grande quantité dans les selles des enfants ne souffrant pas de diarrhées. Intrigué par la rareté de cette bactérie anaérobiose dans la diarrhée du nourrisson, Tissier suggéra que les bifidobactéries étaient de « bonnes bactéries », contrairement à d'autres présentes dans les selles diarrhéiques qui empêchaient la digestion du lait. Il émit l'hypothèse que l'administration de ces bactéries à des nourrissons souffrant de pathologies diarrhéiques pourrait rétablir un équilibre entre les espèces et favoriser le bon fonctionnement du système digestif en neutralisant les bactéries protéolytiques responsables des symptômes. Pour lutter contre la flore nocive, Tissier administra avec succès chez des enfants diarrhéiques deux cuillères à café/jour d'une culture pure de *Bacillus acidipalactici* connu pour sa résistance et sa capacité de fermentation. À présent, le genre *Bifidobacterium* est reconnu comme l'un des probiotiques les plus efficaces. (Faure et al., 2013) (Schlienger, 2024)

Le concept de probiotiques est alors né au début du XXe siècle mais il faudra attendre 1954 pour que le terme de probiotiques soit réellement introduit dans la littérature. Ce terme apparaît alors pour la première fois dans la revue Hippocrates dans un article intitulé « Anti-und Probiotika » de Ferdinand Vergin.

Dans cet article, il traite des effets délétères des antibiotiques et des effets positifs de certaines substances antimicrobiennes sur la flore intestinale. Il nomme alors les bactéries capables de synthétiser ces substances positives pour l'hôte « probiotiques ». Selon l'étymologie grecque du mot, le terme « probiotique » signifie « pour la vie », Vergin souligne ainsi l'opposition entre les termes antibiotiques et probiotiques. Il cherche à mettre en avant l'importance des effets bénéfiques qu'apportent ces microorganismes sur la flore intestinale.

Quelques années plus tard, en 1965, Daniel Lilly et Rosalie Stillwell désignent les probiotiques comme des « substances produites par des micro-organismes capables de stimuler la croissance d'autres micro-organismes ». (*Ninane et al., 2009*)

Par la suite, R.B. Parker élargit cette définition en 1974 pour y inclure les micro-organismes ainsi que les métabolites microbiens produits. Les probiotiques sont, selon lui, des « organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore ». (*Faure et al., 2013*)

Quinze ans plus tard, en 1989, Roy Fuller redéfinit un probiotique comme étant « un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal ». Cette nouvelle description souligne la nature microbienne des probiotiques. (*Faure et al., 2013*)

Plus récemment, un groupe d'experts européens a proposé une définition plus large pour y inclure les micro-organismes ayant des mécanismes d'action indépendants d'une modification de la microflore intestinale. Ce groupe d'experts internationaux définit ainsi les probiotiques comme étant « des micro-organismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte ». Cette proposition de définition a été adoptée en 2001 par le groupe de travail mandaté par l'Organisation des Nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO pour Food and Agriculture Organization of the United Nations) et par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). (*Faure et al., 2013*).

L'histoire souligne donc que la définition actuelle pourrait encore évoluer, car les champs de recherche pour mieux connaître et comprendre l'action des probiotiques sont encore nombreux.

II) Notions complémentaires : prébiotiques et symbiotiques

Les prébiotiques sont des « ingrédients sélectivement fermentés qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ». Contrairement aux probiotiques, ils ne désignent pas des micro-organismes, mais des substances qui stimulent la croissance et l'activité de certaines espèces microbiennes. Les plus connues sont l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel.

Les symbiotiques sont quant à eux des « produits qui contiennent à la fois des probiotiques et des prébiotiques, et qui produisent un effet bénéfique sur la santé ». L'association entre probiotiques et prébiotiques est à l'origine d'une véritable symbiose, d'où le terme « symbiotiques ». Les prébiotiques amplifient alors la croissance et les activités des probiotiques. (*Malbos, 2021*)

III) Caractéristiques et critères de sélection des souches probiotiques

Le terme « probiotique » a souvent été utilisé pour des produits ne répondant pas aux critères spécifiques. Ainsi pour être considérées comme probiotiques, les souches doivent répondre à certaines caractéristiques fixées en 2002 par le groupe de travail de l'Organisation des Nations-Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) : (*Vandenplas et al., 2015*)

1. La souche doit être parfaitement identifiée (identifications phénotypique et génotypique)
2. La souche doit rester viable et stable au cours du procédé de fabrication et de sa conservation.
3. La souche doit atteindre son site d'action, le plus souvent l'intestin.
4. La souche doit survivre au stress physiologique rencontré au cours de son ingestion : acidité gastrique, pH de l'intestin, présence de sels biliaires.
5. La souche doit induire un effet bénéfique chez l'hôte une fois ingérée.
6. La souche doit être dénuée de pathogénicité, ne pas être porteurs ni être en mesure d'acquérir facilement des gènes de résistance aux antibiotiques.

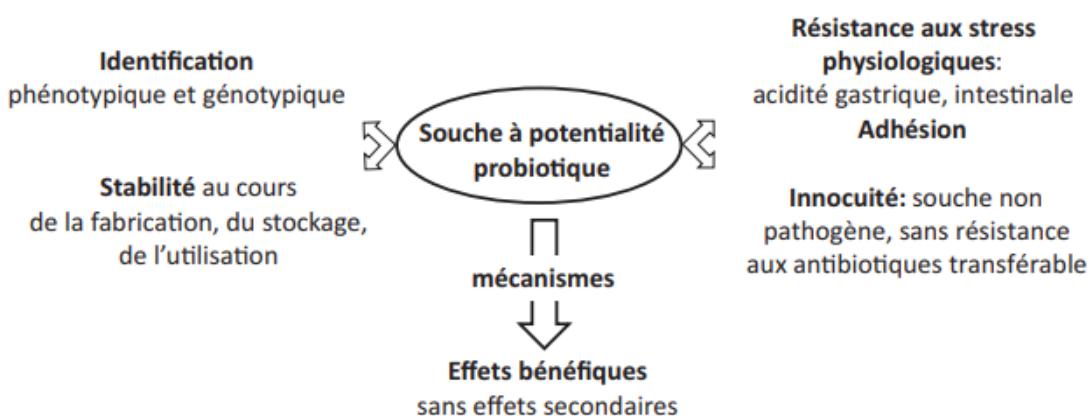


Figure 31 : Caractéristiques des souches probiotiques (issue de Butel, 2014)

A) Critères de sécurité

Une série de principes généraux et de critères pratiques ont été mise en place pour sélectionner les souches probiotiques les plus sécuritaires.

1) Identification de la souche

La détermination taxonomique d'une souche potentiellement probiotique est une étape indispensable puisque les effets des probiotiques sont souches-dépendants.

Les souches probiotiques doivent ainsi être identifiées via des méthodes moléculaires fiables de détermination du phénotype et du génotype. Pour spécifier l'appartenance d'une souche à une espèce, l'hybridation ADN-ADN est la méthode de référence, mais le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S est une technique tout aussi pertinente. L'identification de la souche doit ensuite être réalisée avec une méthode génétique reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé.

Toutes les souches probiotiques doivent par la suite être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international. A chaque souche est attribué un code alphanumérique d'identification choisi par le laboratoire ou la collection. Une fois identifiées, les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les règles du Code Internationale de Nomenclature des Bactéries pour une compréhension universelle (nom du genre / nom de l'espèce / sous espèce / identifiant de la souche). (Piquepaille, 2013)

Genre	Espèce	Sous-espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	sans	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	CNCM I-2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yogourt Activia
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align

ATCC, American Type Culture Collection; CNCM, National Collection of Microorganisms Cultures; NCIMB, National Collection of Industrial and Marine Bacteria.

Figure 32 : Nomenclature pour les micro-organismes probiotiques (issue de World Gastroenterology Organisation, 2017)

2) Innocuité

Les microorganismes probiotiques destinés à la consommation humaine doivent présenter une totale innocuité, et par conséquent ne présenter aucun risque de toxicité et être exempt de toute pathogénicité.

Pour s'assurer d'une parfaite innocuité des souches, des essais cliniques sur animaux et humains sont obligatoires pour prouver leur non-dangerosité : pas d'invasion excessive de l'épithélium (intestinal, vaginal...), pas d'activités métaboliques délétères, pas de transfert de gènes à l'origine notamment d'une résistance aux antibiotiques, aucune dégradation de cellules et de mucus. (*Piquepaille, 2013*)

La plupart des microorganismes reconnus probiotiques sont d'usage courant en industrie agro-alimentaire depuis de nombreuses années. Leur consommation de longue date sans risque établi pour l'Homme demeure ainsi la meilleure preuve de leur sûreté. Selon cette approche, il a été dressé une liste de souches probiotiques jugées historiquement comme sûres : il s'agit des souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis. Ces listes comportent un certain nombre de genres, d'espèces voire de souches de bactéries probiotiques. (*Pileje, 2024*)

3) Origine

De nombreux scientifiques ont suggéré qu'il était préférable d'isoler des souches probiotiques d'origine humaine et de préférence de même localisation anatomique que leur cible de façon à maximiser leur efficacité, mais aussi pour assurer une meilleure innocuité. Néanmoins, aucune bactérie n'a comme réelle origine une flore microbienne humaine puisque chacune a dû y être introduite à un certain moment au cours de l'évolution de la race humaine. Les souches probiotiques peuvent ainsi également être d'origine animale, alimentaire, minérale ou végétale, du moment qu'aucune donnée scientifique n'atteste de leur dangerosité pour la santé humaine. (*Piquepaille, 2013*)

B) Critères fonctionnels

Afin d'être conformes à la définition établie en 2001 par la FAO/OMS, les micro-organismes utilisés comme probiotiques doivent survivre aux conditions digestives, rester viable pour ainsi avoir une action à l'arrivée sur leur site d'action et *in fine* montrer un bénéfice sur la santé de l'hôte.

1) Survie au cours du transit digestif

Pour espérer exercer leurs propriétés bénéfiques sur l'hôte, les probiotiques ingérés doivent être capable de résister aux conditions rencontrées tout au long du tube digestif et d'atteindre l'intestin grêle et/ou le côlon sous forme viable. A chaque étape du transit, il existe un risque de perdition des souches probiotiques. L'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques constituent les principaux mécanismes endogènes d'inactivation des bactéries ingérées. La protection contre l'acidité gastrique peut se faire par un passage rapide dans l'estomac ou en protégeant les bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur ou par des systèmes galéniques de protection tels que la micro-encapsulation. La capacité de survie varie considérablement d'une souche à une autre selon leur résistance intrinsèque, mais aussi en fonction de la dose ingérée, de facteurs liés à l'hôte et du vecteur alimentaire ou galénique dans ou avec lequel ils sont ingérés. La sécrétion acide gastrique constitue un facteur de défense majeur contre la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes ou non. Cependant, la résistance à l'acide diffère fortement entre micro-organismes et certains survivent totalement ou partiellement à leur passage dans l'estomac. La capacité de survivre au pH stomacal très acide constitue donc un critère de sélection des probiotiques, de même que la résistance face aux sels biliaires et autres enzymes digestives. De nombreuses souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. (*Flourié & Nancey, 2007*) (*Boclé, 2005*)

Pour prédire la survie des probiotiques la majorité des études effectuées *in vivo* consiste à mesurer la survie des probiotiques ingérés au niveau des selles émises.

De plus, pour vérifier la résistance des souches aux différents obstacles que les probiotiques sont amenés à franchir au cours de leur transit, des modèles *in vitro* simulant l'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques peuvent être utilisés tels que (*Pileje*) :

- Études de survie à l'acidité du milieu gastrique : mesure de la quantité restante de probiotiques après 60 minutes d'incubation à 37°C dans une solution ajustée à pH 3,5 et additionnée de pepsine.
- Études de résistance à la bile : mesure de la croissance des probiotiques en présence d'un milieu contenant de la bile à concentration physiologique (0,3%) ou non.
- Études de survie dans un modèle gastroduodénal : mesure du passage des probiotiques dans le système gastro-duodénal : système gastrique (pH acide + pepsine) pendant 10 minutes + système duodénal (sels biliaires + pH 6,9 + pancréatine + trypsine).

- Études de survie dans un système digestif artificiel (*figure 33*): le système digestif artificiel TIM-1, est un système multi-compartimenté (estomac, duodénum, jéjunum et iléon) piloté et contrôlé en continu par ordinateur. Il est capable de reproduire dans des conditions les plus physiologiques possibles (temps, conditions de pH appropriées, ...), les mouvements péristaltiques, les sécrétions d'enzymes digestives, le transit intestinal et l'absorption des produits de digestion.

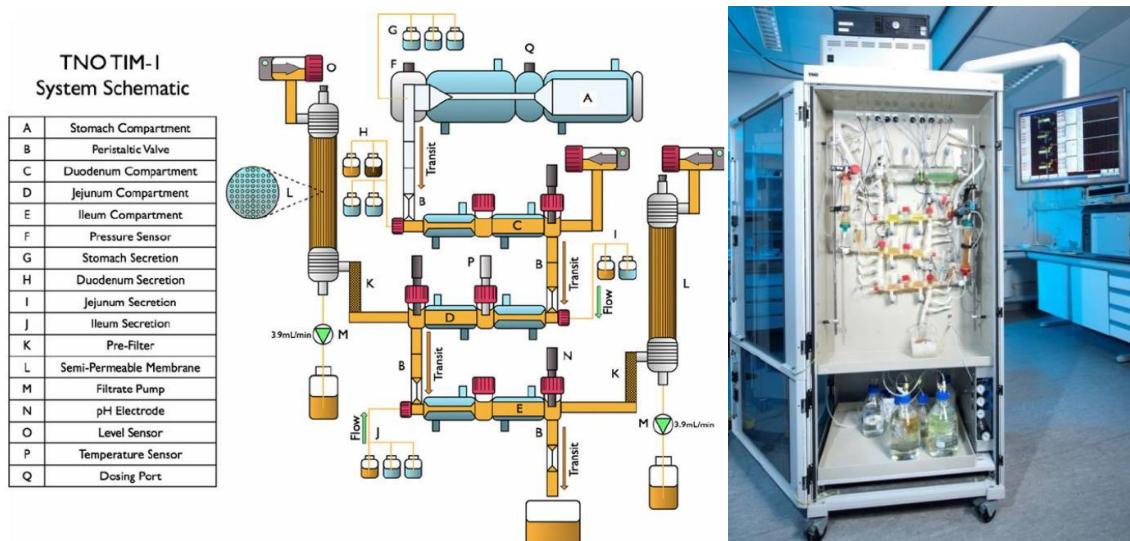


Figure 33 : Système digestif artificiel TIM-1 (issue de Dickinson and al., 2012)

Par ailleurs, si l'on veut mesurer la survie d'une part, dans l'intestin grêle et, d'autre part, dans le côlon, une méthode d'intubation doit être réalisée. Chez des volontaires sains, une sonde lestée est introduite par le nez et migre dans l'estomac, puis le long de l'intestin grêle jusqu'au caecum. Un marqueur inerte hydrosoluble (PEG 4000) est perfusé dans l'iléon terminal et récupéré quelques centimètres plus loin afin de calculer le débit liquidiens dans l'iléon terminal. Le contenu iléal est également prélevé à ce site pour mesurer les concentrations bactériennes. Le transit intestinal des bactéries ingérées et leur pourcentage de récupération dans l'intestin terminal sont déterminés grâce à l'aide d'un marqueur bactérien inerte ingéré en même temps que le probiotique étudié. Il s'agit habituellement de spores de *Bacillus stearothermophilus* qui ne se multiplient pas et ne sont pas détruites dans le tractus gastro-intestinal. Après avoir mesuré la survie du probiotique dans l'intestin grêle, il est possible, chez le même sujet, de mesurer pendant une autre période la survie dans le côlon en collectant ses selles lors d'une période d'ingestion du probiotique. (Flourié & Nancey, 2007)

2) Adhésion aux cellules intestinales et/ou au mucus

La capacité d'adhérer à la muqueuse ou à l'épithélium est également un critère de sélection important car les micro-organismes probiotiques doivent pouvoir interagir directement et durablement avec les cellules de l'hôte afin d'avoir la possibilité d'exercer des bénéfices.

Le pouvoir d'adhésion permet aux micro-organismes probiotiques de résister face aux mouvements péristaltiques intestinaux. Ainsi, plus la capacité d'adhésion de la souche probiotique est importante, plus son temps de présence au niveau intestinal est augmenté et plus son action potentielle à interagir avec l'organisme augmente.

La propriété adhésive est différente pour chaque souche probiotique étudiée, nulle pour certaines mais excellentes pour d'autres. Il est difficile d'étudier *in vivo* la capacité d'adhésion car cela implique d'effectuer des biopsies intestinales lors de coloscopies. Par conséquent, plusieurs méthodes *in vitro* ont été développées pour évaluer plus simplement les propriétés d'adhésion des probiotiques. Cependant, ces tests *in vitro* sont très controversés. Dans bien des cas, il n'existe pas de bonne corrélation entre l'adhésion *in vitro* des souches probiotiques et leur adhésion *in vivo* à l'épithélium intestinal car le microbiote résident semble être un facteur influençant.

La fixation aux cellules de l'hôte est cependant considérée comme une condition préalable à la colonisation et à la croissance des souches bactériennes. (*Piquepaille, 2013*)

3) Colonisation

A de très rares exceptions près, les bactéries ingérées ne s'implantent pas, ils transitent dans le tube digestif jusque dans les selles sans colonisation durable, parfois donc sans avoir adhérés ou s'être multipliés. Leur défaut de colonisation s'explique notamment par la présence d'un grand déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote, quantitativement plus importants. (*Boclé, 2005*)

Leur persistance est plus ou moins longue, de deux à vingt jours en moyenne selon les souches sélectionnées. Les souches ayant une durée de persistance élevée sont donc à privilégier. (*Piquepaille, 2013*)

Une consommation régulière de probiotiques semble donc indispensable afin d'obtenir un effet bénéfique persistant. Le produit probiotique doit être administré en continu et massivement de façon à pouvoir entrer en compétition avec le microbiote intestinal résident. Une gamme de doses minimales effectives et optimales doit être définie pour chaque souche probiotique. Il est souvent cité que les concentrations de probiotiques doivent être supérieures ou égales à 10^6 UFC/mL dans l'intestin grêle (UFC pour Unité Formant Colonie) et 10^8 UFC/g dans le côlon. (*Boclé, 2005*)

4) Activité antimicrobienne

Les micro-organismes probiotiques pourraient moduler de manière positive les microbiotes en inhibant le développement des bactéries pathogènes en :

- Produisant des substances bactéricides ou bactériostatiques (bactériocines, acides organiques, peroxyde d'hydrogène) ;
- Stimulant le système immunitaire (modulation des réponses innées et adaptatives) ;
- Empêchant l'adhésion des germes pathogènes aux cellules de la paroi intestinale ;
- Entrant en compétition pour les substrats disponibles.

La présence d'activités antimicrobiennes peut être démontrée *in vitro* par un challenge-test. Cette technique consiste à inoculer une concentration connue de germes microbiens dans la préparation de probiotiques à tester, puis à dénombrer ces germes à différentes échéances. Si la présence d'activités antimicrobiennes n'est pas démontrée *in vitro*, les chances de colonisation des souches probiotiques ainsi que leur efficacité *in vivo* semblent considérablement diminuées. Cependant, même si les résultats obtenus *in vitro* sont favorables, ils sont difficilement extrapolables *in vivo* car les mécanismes d'action ne sont pas totalement élucidés. Les souches probiotiques sont malgré tout sélectionnées en fonction de leur activité antimicrobienne démontrée *in vitro*. (*Piquepaille, 2013*)

5) Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé

La capacité des probiotiques à induire des effets bénéfiques sur la santé est encore compliquée à évaluer *in vivo*. Même si le mode d'action des probiotiques *in vivo* est encore mal connu, une preuve documentée d'une aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé est indispensable pour valider les critères fonctionnels d'une souche. Par conséquent, des études *in vitro* efficaces doivent être menées dans un premier temps. Si les résultats sont satisfaisants, ils devront alors être confirmés par des essais cliniques randomisés chez l'Homme, en double aveugle contre placebo, et menés sur des populations cibles. Ces essais permettant de juger l'efficacité du produit probiotique doivent être réalisés sur un nombre suffisant de sujets pour que les résultats puissent être statistiquement significatifs.

De plus, la quantité minimale de probiotiques administrée doit être basée sur celle jugée efficace lors des études cliniques réalisées chez l'Homme, l'effet biologique de chaque souche probiotique étant dose-spécifique. D'une manière générale, les doses couramment recommandées se situent entre 10^9 et 10^{11} microorganismes probiotiques par jour et devraient permettre d'atteindre les concentrations voulues au niveau des cibles d'action. (*Piquepaille, 2013*)

C) Critères technologiques

En plus des critères de sécurité et des critères fonctionnels, plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des souches probiotiques.

Afin d'envisager une production industrielle, les souches doivent pouvoir supporter les procédés de fabrication en démontrant leur stabilité et la conservation de leurs propriétés probiotiques tout au long du processus de fabrication et sur le produit final au cours du temps. Aucune contamination ni modification organoleptique n'est tolérée.

1) Viabilité et stabilité des micro-organismes

La fabrication requiert la mise en œuvre de procédés souvent néfastes pour la survie des micro-organismes probiotiques tels que l'atomisation, la centrifugation ou la lyophilisation. De plus, leurs propriétés nécessaires pour exercer leurs bienfaits sur la santé doivent être maintenues au cours des processus de transformation, de manipulation et de stockage du produit.

Des contrôles qualité doivent donc être effectués tout au long de la chaîne de fabrication pour s'assurer de la viabilité et de la stabilité des souches probiotiques. Il est également important d'appliquer les règles de bonnes pratiques de fabrication durant la production pour garantir une assurance qualité adéquate.
(Piquepaille, 2013)

2) Conservation

Les procédés de conservation et de conditionnement font appel à des méthodes de lyophilisation (traitement par la chaleur) ou de cryogénération (traitement par le froid) qui peuvent altérer l'intégrité fonctionnelle et structurelle des souches. Les souches probiotiques doivent alors rester stables lors de la conservation du produit et fournies en dosage approprié jusqu'à la date de péremption. A ce propos, des études doivent être menées pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque produit probiotique sans diminution ou perte de leurs propriétés bénéfiques. *(Piquepaille, 2013)*

3) Propriétés organoleptiques

Afin d'être attrayant pour le consommateur, les produits à base de probiotiques doivent posséder de bonnes propriétés organoleptiques, en particulier en termes de goût. *(Piquepaille, 2013)*

Ainsi, pour assurer les critères technologiques, des contrôles qualités, des tests de pureté et des évaluations de taux de survie et de persistance d'activité sont réalisés. Les données collectées conditionneront le choix des excipients, des potentiels ingrédients complémentaires, et des matériaux galéniques. Tous devront être « compatibles » avec la souche probiotique, c'est-à-dire ne pas nuire à son action ni à sa stabilité dans le temps. Le choix des formes galéniques est donc minutieusement étudié pour optimiser la viabilité et la libération dans le milieu. Ils sont généralement présentés sous forme de gélules orales ou vaginales, sachets,

comprimés oraux ou vaginaux mais aussi de tampons. D'un côté plus pratique, les souches probiotiques devraient posséder de bonnes qualités industrielles, comme des cultures faciles et productives, dans un milieu peu coûteux. (*Pileje*)

Les probiotiques sont classés comme compléments alimentaires ou médicaments (comme l'Ultra-levure®).

Depuis janvier 2023, la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) a autorisé l'emploi du terme « probiotiques » pour le secteur des compléments alimentaires. L'interdiction du terme était liée à la classification par la Commission européenne du terme probiotiques comme une allégation de santé. La France note que de nombreux Etats membres ont fait le choix de ne plus suivre cette position de la Commission (Pays-Bas, Pologne, Espagne, Italie, République Tchèque, Danemark, Grèce...). Afin d'éviter une distorsion de concurrence vis-à-vis d'opérateurs d'autres Etats membres, la France a donc décidé d'assouplir sa doctrine sur le terme « probiotiques » et de l'autoriser sous condition.

Les conditions qui encadrent l'utilisation du terme « probiotiques » sont les suivantes :

- L'utilisation du terme est accordée en tant que nom de catégorie (comme la catégorie vitamines ou minéraux par exemple) ;
- Les compléments alimentaires porteurs du terme probiotiques doivent apporter un minimum de 10^7 à 10^9 cellules vivantes d'une souche par jour, de manière à permettre à une quantité significative de microorganismes vivants d'atteindre le tractus gastro-intestinal et de s'y développer ;
- Seule une allégation se référant à un effet des probiotiques sur l'équilibre de la flore intestinale est permise sur l'étiquetage d'un complément alimentaire ou dans les communications à caractère commercial. Ainsi des termes comme « participation » ou « maintien » à une constitution normale de la flore intestinale sont autorisés. Au contraire de termes comme « renforcement » ou « augmentation » de la flore intestinale qui sont strictement interdits.

Depuis début 2023, il est donc autorisé d'utiliser le terme « probiotiques » sur les étiquetages de compléments alimentaires en tant que nom de catégorie et de l'associer à une mention sur l'équilibre de la flore intestinale. (*Pharma Inside, 2023*)

IV) Les micro-organismes à potentiel probiotique

Les probiotiques sont des bactéries ou des levures ingérées vivantes, présentes ou non dans le microbiote intestinal résident.

Il existe une multitude de bactéries différentes, mais peu sont éligibles au titre de probiotiques. Celles qui le sont, sont essentiellement des bactéries lactiques (lactobacilles, coques, bifidobactéries), mais aussi quelques bactéries non lactiques ainsi que certaines levures.

A) Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées depuis des siècles pour fermenter les aliments et ainsi, mieux les conserver. Elles constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Les souches les plus utilisées sont celles appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. (*Bermúdez-Humarán Langella, 2009*)

Ces bactéries sont classées ensemble en raison de leur aptitude à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. Les bactéries lactiques sont alors dites homofermentaires lorsque l'acide lactique est le seul produit formé, elles sont au contraire hétérofermentaires lorsque d'autres composés (éthanol, dioxyde de carbone CO₂) sont produits en même temps. Elles partagent en outre d'autres caractéristiques communes, qui forment la base de leur classification : ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées et anaérobies. (*Laboratoire Nutrixeal, 2024*)

Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries.

1) Les lactobacilles

Les lactobacilles appartiennent au phylum des Firmicutes, de la classe des Bacilli, de l'ordre des Lactobacillales et de la famille des Lactobacillaceae. Ces bactéries se présentent sous forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes.

Les lactobacilles sont caractérisés par leur très grande diversité. De par leur variété, elles sont présentes dans des milieux très différents (laits fermentés comme le kéfir ou le yakult japonais, végétaux fermentés comme la choucroute, l'ensilage ou le vin, les viandes fraîches ou fermentées, le tube digestif de l'Homme et des animaux et le vagin...)

Par ailleurs, en raison de cette hétérogénéité, une reclassification a été faite en avril 2020. Selon une publication d'*International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology* (IJSEM), les lactobacilles sont désormais limités à seulement 35 espèces (versus 260 espèces auparavant). Les autres ont été dispersées puis regroupées en 23 nouveaux genres plus petits. (*Exden, 2020*)

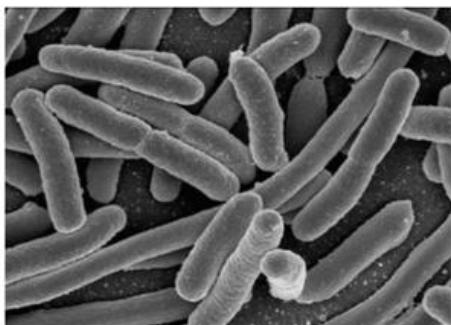
À titre d'exemples, les espèces :

- *delbrueckii*, *acidophilus*, *gasseri*, *crispatus* appartiennent toujours au genre *Lactobacillus* ;
- *rhamnosus*, *casei* et *paracasei* appartiennent désormais au genre *Lacticaseibacillus* ;
- *plantarum* et *pentosus* appartiennent au genre *Lactiplantibacillus* ;
- *reuteri* et *fermentum* appartiennent au genre *Limosilactobacillus* ;
- ...

Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* et *L. rhamnosus* (*figure 34*), car ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales.



A



B



C

Figure 34 : Vue au microscope de *Lactobacillus* ou *Lacticaseibacillus casei* DN-114001 (A), *Lactobacillus acidophilus* NCFM® (B) et de *L. rhamnosus* GG® (C) (issue de Optibac Probiotics, 2024)

2) Les coques

Les bactéries lactiques des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc* sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades.

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des Firmicutes, à la classe des Bacilli, à l'ordre des Lactobacillales et à la famille des Streptococcaceae ou des Enterococcaceae.

Les streptocoques appartiennent en majorité au genre *Streptococcus*, qui comprend essentiellement des espèces d'origine humaine ou animale. Certaines sont pathogènes et ne sont donc pas utilisées comme probiotiques, mais d'autres sont saprophytes de la cavité orale ou de l'intestin de l'Homme. L'espèce *Streptococcus thermophilus* (*figure 35*), largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS et est utilisée dans certains produits probiotiques.

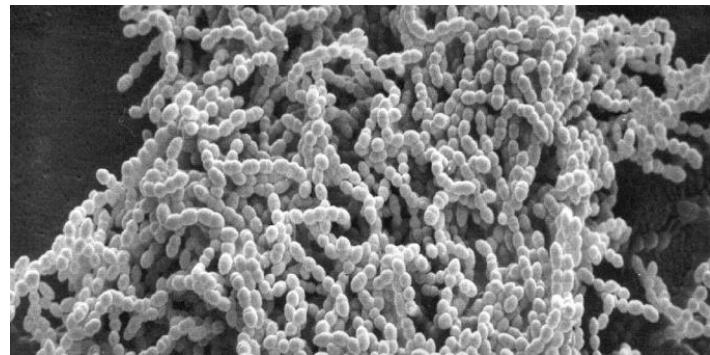


Figure 35 : *Streptococcus thermophilus* par microscopie électronique à balayage (issue de Neve et al., 2003)

Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers. Les espèces *Enterococcus faecalis* (figure 36) et *E. faecium* sont toutes les deux utilisées comme probiotiques.

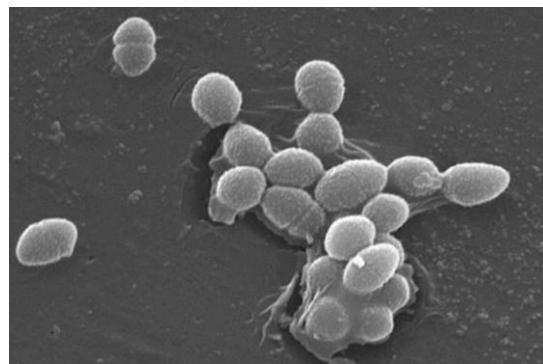


Figure 36 : *Enterococcus faecalis* par microscopie électronique à balayage (issue de Public Health Image Library)

Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* (figure 37) est utilisée pour ses effets probiotiques. (Piquepaille, 2013)

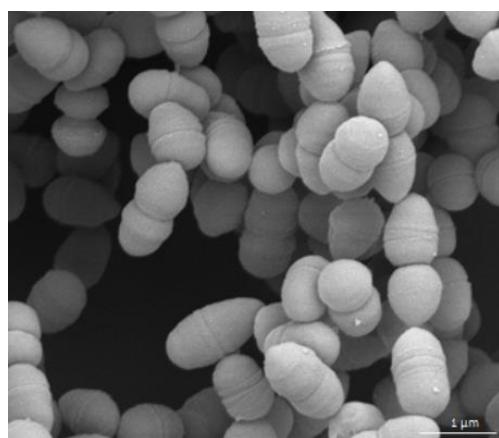


Figure 37 : *Lactococcus lactis* par microscopie électronique à balayage (issue de INRAE, 2023)

3) Les bifidobactéries

Les bifidobactéries ont été observées pour la première fois en 1899 par Tissier dans des selles d'enfants. Elles appartiennent au phylum et à la classe des Actinobacteria, à la sous-classe des Actinobacteridae, à l'ordre des Bifidobacteriales et à la famille des *Bifidobacteriaceae*. Ce sont des bacilles sous forme de bâtonnets incurvés, de forme irrégulière, isolés ou en chaînes et présentant généralement des protubérances et des ramifications multiples. Leurs extrémités sont effilées, bifurquées ou spatulées. Actuellement, le genre *Bifidobacterium* comprend 94 taxons, représentant 82 espèces et 12 sous-espèces. (Duranti *et al.*, 2020)

Le genre *Bifidobacterium* se différencie des autres bactéries lactiques par la présence d'une enzyme, la fructose-6-phosphate (F6PPK), qui leur permet de fermenter les glucides en aboutissant en théorie à un rapport correspondant à la formation de 3 molécules d'acétate pour 2 molécules de lactate. (Gavini *et al.*, 1990)

Les *Bifidobacterium* sont d'origine humaine ou animale. Les espèces humaines de *Bifidobacterium* varient également selon l'âge : le côlon des enfants héberge essentiellement les espèces *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum* et *B. longum*, alors que les espèces qui dominent chez les adultes sont *B. longum* et *B. adolescentis*. Par leurs caractéristiques chimiques et leurs propriétés, de nombreuses espèces de *Bifidobacterium* sont employées comme probiotiques. (Pean & Buisson, 1990)

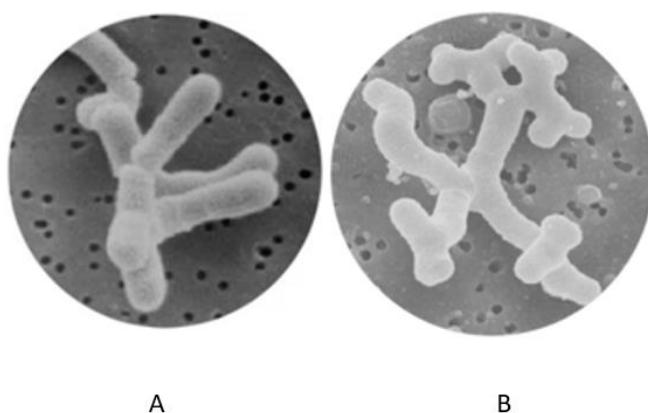


Figure 38 : Vue au microscope de *Bifidobacterium infantis* 35624 (A) et *Bifidobacterium lactis* BI-04[®] (B)
(issue de Optibac Probiotics, 2024)

B) Les bactéries non lactiques

D'autres bactéries font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 et de bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *B. cereus*.

Alfred Nissle, microbiologiste et hygiéniste allemand du XXème siècle, avait en effet observé *in vitro* que la croissance de germes pathogènes intestinaux comme *Salmonella* pouvait être inhibée par certaines souches commensales d'*Escherichia Coli*. C'est en analysant les selles d'un soldat allemand qui était épargné par la dysenterie durant la guerre qu'il isola une nouvelle souche d'*E. coli* ayant une remarquable activité antagoniste à l'encontre des germes entéropathogènes.

Nissle cultiva cette souche spécifique, dénommée *E. Nissle*, et l'encapsula dans le but de traiter les diarrhées, non sans avoir déposé en 1917 un brevet sous le nom de « Mutaflor® ». Un siècle plus tard, les capsules gastro-résistantes contenant une biomasse sèche avec 2,5– 25 x 10⁹ bactéries viables d'*E. coli* souche Nissle 1917 sont toujours disponibles en pharmacie sur ordonnance (en Suisse). Depuis, la souche *E. coli* Nissle 1917 est devenue une souche de référence pour les bactéries génétiquement modifiées à usage clinique. (*Schlienger, 2024*)

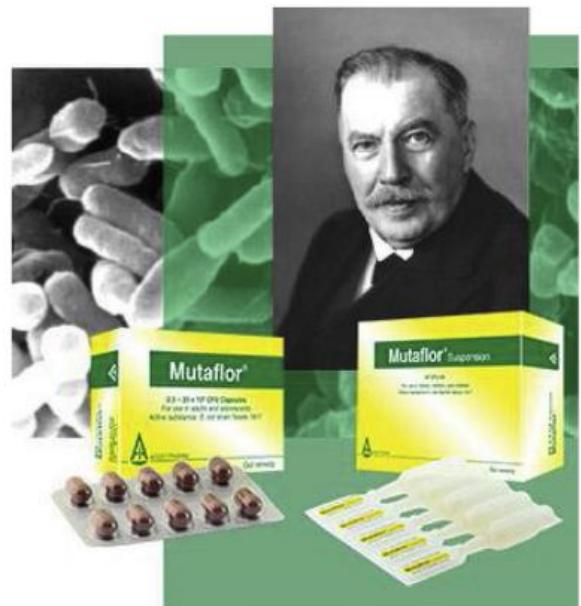


Figure 39 : Alfred Nissle (1875–1965) qui a commercialisé dès 1917 des gélules contenant *Escherichia coli* Nissle (Mutaflor®) pour traiter la diarrhée (issue de Pharma-Zentrale GmbH. Herdecke, Germany)

C) Les levures

Les levures, champignons chez lesquels la forme unicellulaire prédomine, sont utilisées depuis des siècles par l'Homme en panification et pour la fermentation de boissons alcooliques.

Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae*, et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii*. (*Rampal, 1996*)

L'histoire de *Saccharomyces boulardii* remonte au début des années 1920 lorsque le Dr Henri Boulard, microbiologiste français, se rend en Indochine, mandaté par un groupement de brasseurs qui souhaite produire de la bière sur place. Les souches de *S. cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, donc totalement inadaptées au climat des tropiques. Il convenait dès lors de trouver une souche se développant à une température beaucoup plus élevée, adaptée aux conditions climatiques tropicales. Séjournant au Vietnam, le Dr Boulard apprend qu'une population locale utilise une décoction préparée à partir des écorces de deux fruits tropicaux, le litchi et le mangoustan, à des fins antidiarrhéiques.

L'analyse microbiologique de cette préparation permet alors d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à très haute température pour une levure, 37°C, soit celle du corps humain, par rapport aux autres souches utilisées en brasserie (levures « basses », 4°C) ou en boulangerie (levures « hautes », 20°C). De retour en France, Henri Boulard, brevète sa découverte et lui associe son propre nom « *S. boulardii* ». Il la commercialise sous forme d'ampoules buvables, comme médicament antidiarrhéique. Le nom de marque Ultra-Levure® lui est alors attribué. « Ultra » parce que la souche de *S. boulardii* a une température de croissance optimale « ultra-haute » par rapport aux souches utilisées en brasserie ou en boulangerie. Ultra-levure acquiert très rapidement une notoriété. En 1953, le laboratoire Biocodex rachète les droits de la découverte d'Henri Boulard, puis modifie le procédé de fabrication pour répondre aux besoins de l'industrie pharmaceutique et diffuse ainsi l'Ultra-levure® dans plus de 80 pays. (Goulet, 2009)

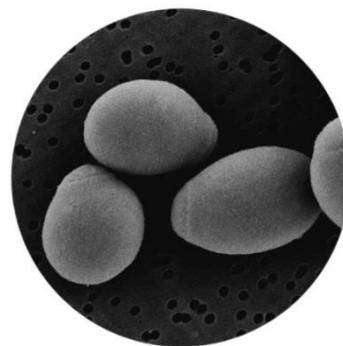


Figure 40 : Vue au microscope de *Saccharomyces boulardii* (issue de Optibac Probiotics, 2024)

BACTERIES LACTIQUES			BACTERIES NON LACTIQUES ET LEVURES
<i>Lactobacilles</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres	
<i>L. acidophilus</i>			
<i>L. brevis</i>			
<i>L. casei</i>	<i>B. adolescentis</i>		<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. crispatus</i>			<i>B. subtilis</i>
<i>L. delbrueckii subsp.bulgaris</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	
		<i>E. faecalis</i>	
<i>L. fermentum</i>	<i>B. bifidum</i>		<i>Escherichia coli Nissle</i>
<i>L. gasseri</i>			1917
<i>L. helveticus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Streptococcus lactis</i>	
<i>L. johnsonii</i>		<i>S. thermophilus</i>	
<i>L. lactis</i>	<i>B. infantis</i>		<i>Saccharomyces</i>
<i>L. paracasei</i>			<i>boulardii</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. longum</i>		
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. salivarius</i>			

Tableau 7 : Principaux micro-organismes considérés comme probiotiques (d'après Holzapfel et al., 2001)

V) Principaux modes d'action des probiotiques

Les mécanismes d'action des probiotiques sont particulièrement complexes, variés et bien souvent propres à chaque souche.

Bien que les principes actifs produits par les probiotiques, en interaction directe avec l'hôte, soient encore mal compris, leurs effets peuvent être multiples. Ils peuvent agir directement sur le contenu intestinal, la flore microbienne ou la muqueuse intestinale, mais aussi induire des effets indirects en modifiant l'écosystème intestinal ou en influençant le système immunitaire local. (*Malbos, 2021*)

A) Effets sur les fonctions intestinales

1) Digestion du lactose et du saccharose

Les probiotiques, en produisant et/ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, peuvent améliorer significativement la digestion et l'absorption des nutriments, en particulier chez les sujets présentant un déficit enzymatique.

Le lactose contenu dans les produits laitiers est normalement digéré dans l'intestin grêle par une enzyme membranaire, la lactase. Cependant, dans de nombreuses populations, il existe un déclin génétiquement programmé de l'activité lactase qui survient au moment de l'adolescence, entraînant souvent une incapacité à digérer correctement le lactose à l'âge adulte. Ce déficit acquis en lactase conduit à une mauvaise digestion du lactose, et lorsque des quantités importantes de lactose non absorbées atteignent le côlon, cela peut provoquer des symptômes digestifs caractéristiques de l'intolérance au lactose.

Chez les adultes déficients en lactase, la consommation de yaourt contenant *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* améliore la digestion du lactose, par comparaison à un lait standard. Cette meilleure absorption et tolérance du lactose dans les yaourts est due au fait que la paroi des cellules de *L. bulgaricus* et *S. thermophilus* offre une protection mécanique à la lactase bactérienne envers l'acidité gastrique. La paroi cellulaire est ensuite dégradée par les sels biliaires dans l'intestin grêle, facilitant ainsi l'hydrolyse enzymatique du lactose. D'autres probiotiques, tels que *L. acidophilus* et *Saccharomyces boulardii*, ont également montré un effet bénéfique sur la digestion du lactose, bien que cet effet soit moins marqué.

D même, une étude a démontré que l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae*, riche en saccharase, favorise la digestion du saccharose et élimine les symptômes d'intolérance chez les enfants présentant une carence congénitale en saccharase. (*Flourié & Nancey, 2007*)

2) Motricité intestinale et transit

Des études ont également démontré que certaines souches étaient capables d'accélérer le transit intestinal intra-luminal oro-anal ou colique, total et/ou segmentaire. Parmi ces souches, les effets de *Bifidobacterium animalis* DN-173010 ont été les plus étudiés.

Une étude réalisée chez des volontaires sains, âgés de 21 à 42 ans, a révélé que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *B. animalis* DN-173010 pendant une dizaine de jours réduisait le temps de transit colique d'environ 20 % par rapport à une période de consommation du même yaourt sans supplémentation probiotiques. Une deuxième étude, menée chez 200 volontaires âgés de 50 à 75 ans a également montré que l'ingestion quotidienne d'un ou de deux pots de yaourt enrichis en *B. animalis* DN-173010 diminuait de manière dose-dépendante le temps de transit oro-fécal. Cet effet pouvait même persister jusqu'à six semaines après l'arrêt de la supplémentation en probiotiques.

Ainsi, *Bifidobacterium animalis* DN-173010 accélère le transit oro-fécal ou le transit colique, total et/ou segmentaire, notamment sigmoïdien. Néanmoins, ce résultat a été obtenu chez des sujets sain, ce qui limite la pertinence clinique de ces données. En l'absence d'études spécifiques, on ne peut pas conclure à un effet similaire chez des sujets souffrant de constipation. De plus, les mécanismes impliqués demeurent inconnus. Les probiotiques pourraient alors agir directement ou indirectement, via leurs produits de fermentation qui pourraient influencer l'activité motrice colique. Cette hypothèse est soutenue par les effets observés des fibres alimentaires, en particulier les fibres fermentescibles, qui modifient la flore colique et/ou son métabolisme, contribuant ainsi à l'accélération du transit. (Flourié & Nancey, 2007)

B) Modulation des microbiotes

Les probiotiques jouent un rôle clé dans la modulation de l'équilibre des microbiotes, contribuant ainsi à l'optimisation de l'homéostasie de l'organisme. Dans la plupart des cas, leur administration régulière favorise l'augmentation des populations de lactobacilles et de bifidobactéries, tout en réduisant la présence de germes pathogènes en créant un environnement défavorable à leur développement. Plusieurs mécanismes antagonistes des probiotiques sont impliqués dans l'inhibition de la croissance des micro-organismes pathogènes :

- Production de substances inhibitrices : telles que les bactériocines, le peroxyde d'hydrogène et l'acide lactique ;
- Acidification des milieux : grâce à la sécrétion d'acides organiques comme l'acide lactique ;
- Compétition pour les nutriments : en utilisant les mêmes substrats que les micro-organismes pathogènes.
- Compétition pour les sites d'adhérence : en occupant les récepteurs cellulaires, empêchant ainsi les pathogènes de s'y fixer.

La modification du microbiote induite par les probiotiques est transitoire : l'effet perdure pendant la période d'administration, puis diminue progressivement après son arrêt.

1) Production de substances inhibitrices

Les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien direct en produisant des molécules bactéricides ou bactériostatiques, notamment les bactériocines.

Les bactériocines sont des molécules de nature protéique synthétisées par voie ribosomique et dotées de propriétés antibiotiques. Il existe plusieurs types de bactériocines, qui exercent principalement leurs effets sur la membrane cellulaire des bactéries pathogènes. Elles se fixent ainsi à des récepteurs membranaires spécifiques des bactéries, ce qui entraîne la formation de pores dans la membrane. Ces pores rendent la membrane cytoplasmique perméable, provoquant ainsi la libération du contenu cellulaire et par conséquent la mort de la bactérie. Agissant principalement sur la membrane cellulaire cytoplasmique, les bactériocines sont particulièrement efficaces contre les bactéries Gram-positives. En effet, la membrane externe des bactéries Gram-négatives constitue une barrière supplémentaire qui empêche l'atteinte de la membrane interne. Par conséquent, les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit, avec une activité bactéricide ou bactériostatique dirigée principalement contre des espèces étroitement apparentées à la souche productrice.

Les lactobacilles, en particulier, sont fréquemment associés à la production de bactériocines. Par exemple, des études *in vivo* ont démontré que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine active contre *Listeria monocytogenes*. En revanche, la production de bactériocines par les bifidobactéries est moins bien documentée. Toutefois, certaines études ont révélé que la souche *Bifidobacterium bifidum* NCFB1454 produit une bactériocine efficace contre différents genres bactériens potentiellement pathogènes. (Piquepaille, 2013)

2) Diminution du pH

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate, lesquels contribuent à abaisser le pH du milieu intra-luminal. Cette acidification rend l'environnement défavorable au développement de certains micro-organismes pathogènes. En effet, un environnement plus acide inhibe l'activité enzymatique des bactéries Gram-négatives acidosensibles, freinant ainsi leur croissance. Par ce mécanisme, des souches telles que *Lactobacillus lactis*, *L. casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT 0070 ont montré leur capacité à réduire la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7. (Piquepaille, 2013)

3) Compétition au niveau des sites d'adhérence

Les probiotiques peuvent réduire l'adhésion des pathogènes et de leurs toxines aux cellules épithéliales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Ainsi, certaines souches de lactobacilles et de bifidobactéries peuvent rivaliser avec des bactéries pathogènes telles que *Bacteroides vulgatus*, *Clostridioïdes difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica*. Cette inhibition compétitive dépend directement de la concentration de probiotiques présents. (*Piquepaille, 2013*)

4) Compétition au niveau de la consommation des nutriments

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également se produire par un mécanisme de restriction des nutriments. En effet, les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes pour l'utilisation des substrats présents. À mesure que les nutriments disponibles diminuent, l'environnement devient moins favorable à la croissance des pathogènes. (*Piquepaille, 2013*)

C) Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéial

En plus de la sécrétion de bactériocines, qui agissent directement contre les bactéries pathogènes, certains probiotiques stimulent l'activité des défensines en favorisant soit leur synthèse, soit leur activation. C'est le cas, par exemple, de *Escherichia coli* Nissle 1917, qui stimule la production de défensines, contribuant ainsi à améliorer la fonction de barrière intestinale. (*Piquepaille, 2013*)

Outre la stimulation de la production de défensines, les probiotiques contribuent également au renforcement de la barrière intestinale par d'autres mécanismes, tels que le maintien des jonctions serrées et l'augmentation de la production de mucus.

D) Immunomodulation

Tout comme les bactéries du microbiote résident, les probiotiques peuvent interagir avec le système immunitaire de l'hôte. Ils jouent un rôle clé dans l'activation des réponses immunitaires innées et adaptatives.

L'activation de l'immunité innée est généralement mesurée par la libération de cytokines, la capacité de phagocytose ou l'activation des lymphocytes NK (natural killer) sous l'effet stimulant des bactéries. Progressivement, l'immunité adaptative (ou acquise) se met en place, offrant une réponse plus ciblée et spécifique. Contrairement à l'immunité innée, l'immunité adaptative est plus lente à se déployer, mais elle est spécifique d'un antigène. Elle implique l'activation des lymphocytes T CD4+ et CD8+ ainsi que des lymphocytes B, qui conduisent à la production d'anticorps protecteurs spécifiques (IgM, IgG, IgA). (*Heyman, 2007*)

En colonisant temporairement le tube digestif, les probiotiques sont séparés du système immunitaire intestinal local par la barrière épithéliale. Ils peuvent communiquer avec les cellules de la *lamina propria*, soit indirectement en envoyant des signaux aux entérocytes via des cytokines, soit directement par contact, en cas de translocation vers la *lamina propria* et les ganglions mésentériques. Cependant, ce phénomène de translocation reste minime dans des conditions normales. De plus, les probiotiques peuvent libérer des composés dans la lumière intestinale, qui sont susceptibles d'être absorbés par l'épithélium intestinal et d'agir sur les cellules immunitaires.

1) Stimulation de l'immunité innée

De nombreuses études *in vitro* ont montré que des probiotiques tels que les bifidobactéries, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *L. casei*, *L. acidophilus* et *L. helveticus* peuvent stimuler la sécrétion de cytokines, généralement de type Th1 (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β), par les cellules immunitaires, avec des effets dépendants des souches. Cependant, ces études impliquent un contact direct entre les bactéries et les cellules immunitaires, ce qui ne reflète pas la situation *in vivo*. De plus, la sécrétion de cytokines est généralement étudiée sur des cellules immunitaires circulantes, sans tenir compte des cellules résidant dans l'intestin, ce qui sous-estime l'effet de l'environnement intestinal, notamment son tonus suppresseur. Ainsi, les études *in vitro* ne prennent pas en compte l'environnement cytokinique de l'intestin ni les interactions complexes avec d'autres types cellulaires présents *in vivo*, soulevant des questions sur la pertinence de ces résultats dans des conditions plus réalistes.

La plupart des études cliniques menées chez l'Homme suggèrent que différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries peuvent renforcer l'immunité. Dans une étude menée auprès de 360 personnes âgées, les participants ont été divisés en deux groupes, l'un supplémenté pendant trois semaines avec un lait fermenté contenant *S. thermophilus*, *L. bulgaricus* et *L. casei* DN 114001, l'autre non. Bien que les deux groupes aient présenté un taux similaire d'infections hivernales, la durée des épisodes infectieux était significativement plus courte chez les individus supplémentés (7 jours contre 8,7 jours). Ce résultat semble confirmer l'idée que les probiotiques influencent davantage la durée des infections que la résistance à celles-ci.

Des études suggèrent également un effet anti-inflammatoire de certains probiotiques, tels que les lactobacilles, les bifidobactéries et le mélange VSL#3®, dans des modèles d'inflammation intestinale chez l'animal, ainsi que dans des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, chez l'Homme. Les mécanismes sous-jacents demeurent en grande partie inconnus, mais pourraient inclure la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10, qui induisent des signaux anti-inflammatoires de type Th2. En effet, certaines études ont montré que certains probiotiques réduisent la translocation nucléaire de NF- κ B, ce qui conduit à une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires. (Heyman, 2007)

2) Stimulation de l'immunité adaptative

Chez l'Homme, la plupart des études sur l'effet des probiotiques sur l'immunité adaptative ont été réalisées chez les enfants. Certaines recherches menées lors d'épisodes de diarrhée à rotavirus ont montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG induisait une augmentation de la sécrétion d'IgA spécifiques contre le rotavirus. En outre, lors de vaccinations orales contre le rotavirus, la supplémentation en *L. rhamnosus* GG a conduit à une réponse IgM anti-rotavirus plus élevée chez les enfants supplémentés par rapport aux témoins non supplémentés. Par ailleurs, une étude menée chez des enfants sains a révélé que la consommation d'un produit fermenté contenant des bifidobactéries entraînait une augmentation significative des IgA fécales totales.

Chez des volontaires adultes sains, l'ingestion de lait fermenté contenant *L. johnsonii* LA1 et des bifidobactéries pendant 28 jours, associée à un stimulus infectieux (*Salmonella typhi* atténue), a entraîné une augmentation significative des IgA sériques spécifiques contre *Salmonella*. La concentration des IgA spécifiques était quatre fois plus élevée chez les sujets ayant reçu le lait fermenté, comparativement à ceux n'en ayant pas consommé. Cependant, cette supplémentation n'a induit qu'une faible augmentation des IgA sériques totales et n'a provoqué aucune modification des autres classes d'anticorps.

Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que certains probiotiques peuvent renforcer l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale, contribuant ainsi à une meilleure défense contre les pathogènes vitaux et bactériens. Cependant, le nombre d'études sur ce sujet reste encore limité, notamment chez l'adulte. De plus, la relation entre des taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention ou l'atténuation des infections reste à définir. (Heyman, 2007)

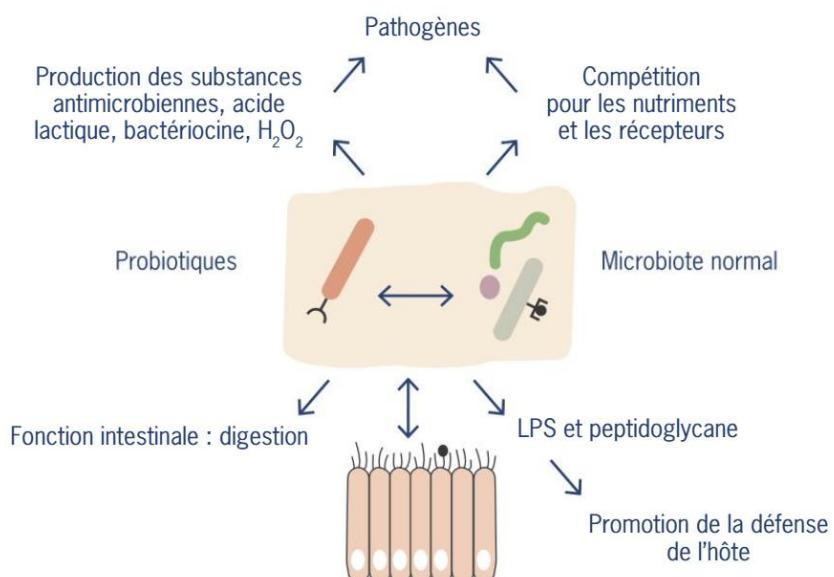


Schéma adapté des WGO Global Guidelines, Probiotics and Prebiotics⁵.

Figure 41 : Mécanismes des interactions entre le microbiote et les probiotiques chez l'hôte (issue de Yakult Science for Health, 2024)

VI) Effets indésirables potentiels des probiotiques

Les effets indésirables des probiotiques sont généralement bénins, mais ils doivent être pris en compte par l'équipe officinale, afin de garantir une délivrance optimale et de prévenir d'éventuelles complications. Bien que rares, ces effets peuvent être de diverses natures :

A) Désordres gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux sont les effets indésirables les plus fréquents et correspondent principalement à des crampes abdominales, des nausées, des diarrhées, des flatulences et des perturbations du goût. Ces symptômes sont généralement auto-résolutifs et ne nécessitent pas d'intervention médicale.

B) Risque infectieux

Bien que les infections liées aux probiotiques soient rares, elles peuvent toutefois survenir. De rares cas d'infections ont été rapportés, principalement associés à des souches de lactobacilles. Ces infections touchent essentiellement des populations vulnérables, telles que les patients immunodéprimés ou ceux présentant des pathologies sous-jacentes. Des cas ont également été décrits chez des enfants souffrant du syndrome de l'intestin court ou de cardiopathies congénitales. Les bifidobactéries ont également été impliquées dans des infections, mais là encore, principalement chez des personnes immunodéprimées. L'infection la plus fréquemment observée reste la fongémie causée par *Saccharomyces boulardii*. Dans ce contexte, l'équipe officinale doit rassurer les patients, en soulignant que le nombre de cas reste faible par rapport à l'utilisation globale de ces produits.

C) Transfert de gènes

Un autre risque concerne le transfert de gènes, notamment des plasmides présents dans certaines bactéries lactiques, vers d'autres micro-organismes intestinaux. Ce processus pourrait, en théorie, favoriser l'émergence de résistances aux antibiotiques. C'est pourquoi les recommandations actuelles préconisent d'éliminer autant que possible les souches contenant des gènes acquis de résistance aux antibiotiques. Cela nécessite une analyse génomique approfondie de ces souches, ainsi qu'une évaluation des risques d'échanges de gènes de résistance. Cependant, aucune preuve clinique de transfert de résistance antimicrobienne n'a encore été rapportée.

Le respect des conditions d'utilisation des probiotiques permet de minimiser ces effets indésirables. Toutefois, il est essentiel que l'équipe officinale ajuste ses conseils en fonction du profil des patients, en particulier pour les personnes immunodéprimées, celles porteuses de valves mécaniques, ou ayant des antécédents cardiovasculaires spécifiques, qui peuvent être plus susceptibles aux complications infectieuses.
(Butel, 2014) (Malbos, 2021)

PARTIE 3 - APPLICATION DES PROBIOTIQUES EN THERAPEUTIQUE

I) Intérêt des probiotiques dans des pathologies du tractus digestif

La gastro-entérologie constitue aujourd’hui le principal domaine d’application clinique des probiotiques, dont l’intérêt thérapeutique ne cesse de croître en raison de leurs effets bénéfiques avérés sur les pathologies du tractus gastro-intestinal. Toutefois, leur efficacité repose sur la spécificité des souches utilisées. Certaines souches se révèlent particulièrement efficaces dans la prise en charge de la diarrhée infectieuse, tandis que d’autres sont mieux adaptées au traitement du syndrome du côlon irritable. Il est donc essentiel de consulter un professionnel de santé afin de déterminer le traitement probiotique le plus approprié en fonction de la situation clinique.

A) Probiotiques et diarrhées

D’après l’Organisation Mondial de la Santé, la diarrhée se définit par l’émission d’au moins trois selles liquides ou molles par jour, ou par une fréquence anormalement élevée des selles pour l’individu. Selon sa durée, elle est qualifiée d’aiguë si elle persiste moins de quatorze jours, et de chronique si elle dure au-delà.

La diarrhée aiguë résulte fréquemment d’une infection gastro-intestinale causée par divers microorganismes (bactéries, virus ou parasites), mais elle peut également être d’origine médicamenteuse, notamment à la suite de la prise d’antibiotiques. (Faure et al., 2013) (tableau 8)

Dans la majorité des cas, l’évolution de la diarrhée aiguë est favorable, avec une résolution généralement en moins de 3 jours. Toutefois, les formes sévères peuvent entraîner une déshydratation trop importante, privant l’organisme des sels minéraux nécessaires à sa survie. Les personnes aux âges extrêmes, notamment les jeunes enfants et les personnes âgées, ainsi que celles malnutries ou immunodéprimées, sont les plus susceptibles de développer des formes de diarrhée graves, pouvant compromettre leur pronostic vital (Carré, 2004)

Bactéries	Virus	Parasites
<i>Salmonella</i> sp.	Rotavirus	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Shigella</i>	Calicivirus et apparentés :	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Campylobacter</i> sp.	Norwalk virus	<i>Cryptosporidium parvum</i>
<i>Escherichia coli</i> entérotoxinogène (ETEC)	Norwalk like virus	<i>Cyclospora cayetanensis</i>
<i>Escherichia coli</i> entéropathogène (EPEC)	Petits virus ronds	<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Escherichia coli</i> entérohémorragique (EHEC)	Adénovirus entériques	<i>Balantidium coli</i>
<i>Escherichia coli</i> entéro-invasif (EIEC)	Astrovirus	<i>Blastocystis hominis</i>
<i>Yersinia</i> sp.	Coronavirus	<i>Isospora belli</i>
<i>Clostridium difficile</i>	Torovirus	<i>Schistosoma mansoni</i>
<i>Clostridium perfringens</i>	Cytomégalovirus	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Herpes simplex virus	
<i>Bacillus cereus</i>		
<i>Vibrio cholerae</i> et autres <i>Vibrio</i>		
<i>Aeromonas</i>		
<i>Plesiomonas shigelloïdes</i>		
<i>Chlamydia</i>		
<i>Treponema pallidum</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		

Tableau 8 : Microorganismes responsables de diarrhées aiguës (issu de Carré, 2004)

1) Diarrhées infectieuses

Les infections intestinales, qu'elles soient aiguës ou chroniques, comptent parmi les principales indications des probiotiques. En particulier, les diarrhées d'origine infectieuse figurent parmi leurs premières applications, grâce à leur effet barrière contre les pathogènes. (*Butel, 2014*)

La diarrhée aiguë d'origine infectieuse est une affection très fréquente qui constitue un véritable problème de santé publique, causant chaque année la mort de plusieurs millions de personnes, notamment dans les pays en développement. Cette pathologie affecte particulièrement les personnes vulnérables, telles que les enfants de moins de cinq ans et les personnes âgées, pour lesquelles les complications sévères, comme la déshydratation, peuvent s'avérer fatales. Dans les pays développés, chaque habitant présente en moyenne un à deux épisodes de diarrhée infectieuse aiguë par an. En France, il existe un pic hivernal plutôt d'origine virale (*Norovirus* et *Rotavirus*) et un pic estival plutôt bactérien (*Escherichia coli*, *Salmonella*, et *Campylobacter*). En revanche, dans les pays en développement, l'incidence des diarrhées aiguës infectieuses est beaucoup plus élevée, en raison de facteurs multiples. Parmi ceux-ci figurent un faible niveau d'hygiène, l'accès limité à de l'eau potable de qualité, ainsi qu'un climat tropical ou équatorial propice à la prolifération de micro-organismes pathogènes.

De nombreux essais randomisés contrôlés en double aveugle portant essentiellement chez des nourrissons et des enfants de moins de cinq ans ont démontré que plusieurs probiotiques raccourcissaient la durée et l'intensité des diarrhées aiguës infectieuses, notamment à rotavirus.

Plusieurs revues Cochrane, dont celle de 2020 portant sur 82 essais cliniques et environ 12 000 participants, ont montré une diminution d'environ un jour de la durée de la diarrhée, du nombre de selles et du risque de diarrhées prolongées.

Parmi les souches les plus recommandées figurent *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Saccharomyces boulardii*.

Une méta-analyse portant exclusivement sur *L. rhamnosus GG* a confirmé son efficacité. Elle a mis en évidence une réduction d'un jour de la durée de la diarrhée chez les enfants traités, ainsi qu'une baisse significative du risque de persistance au-delà de 3 ou 4 jours. L'effet le plus marqué a été observé avec des doses supérieures à 10^{10} UFC/jour, conduisant à une diminution plus importante de la durée de la diarrhée et du volume des selles. (*Szajewska et al., 2023*)

Saccharomyces boulardii, une autre souche largement étudiée, a également montré une efficacité significative dans la réduction de la durée des diarrhées et du risque de diarrhée prolongée. Deux nouvelles études ont évalué les effets de *S. boulardii* comparé à un placebo ou à une solution de réhydratation orale (SRO) seule. La première, menée sur 100 enfants âgés de 3 à 36 mois atteints de diarrhée aiguë, a réparti les participants de manière aléatoire entre un groupe recevant *S. boulardii* CNCM I-3799 (5 milliards d'UFC, deux fois par jour) et un groupe placebo, pendant 5 jours. Le temps de récupération était significativement plus

court dans le groupe probiotique (66 ± 12 heures contre 95 ± 18 heures). De plus, la rémission était également plus rapide avec une normalisation accélérée de la consistance des selles. Dans la seconde étude, 200 enfants ont été répartis en deux groupes : un groupe recevant uniquement des SRO (solutés de réhydratation orale) et un autre groupe recevant une réhydratation contenant *S. boulardii* (250–500 mg/jour pendant 5 jours). Les résultats ont montré une amélioration plus marquée dans le groupe probiotique [92/100 (92 %) contre 71/100 (71 %)]. (Szajewska et al., 2023)

En conclusion, les probiotiques, en particulier *L. rhamnosus GG* et *S. boulardii*, représentent une approche thérapeutique efficace et complémentaire à la réhydratation orale, contribuant à réduire la durée et la sévérité des diarrhées infectieuses.

2) Diarrhées du voyageur

La diarrhée du voyageur, également appelée « tourist », se manifeste soudainement pendant le séjour à l'étranger ou dans les sept à dix jours suivant le retour. Elle se caractérise par au moins trois selles non moulées par jour, souvent accompagnées de symptômes tels que des douleurs abdominales, des nausées et/ou des vomissements et de la fièvre. Bien que généralement bénigne et se résolvant spontanément en un à trois jours, elle reste une expérience inconfortable, notamment en voyage. Cette affection touche 30 à 60% des adultes des pays développés se rendant dans des régions en développement. Son incidence varie en fonction de plusieurs facteurs, notamment le pays d'origine, la destination, le mode de transport, la durée du séjour et les habitudes de vie sur place. Majoritairement d'origine bactérienne, les agents pathogènes les plus fréquemment identifiés sont *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, et les espèces des genres *Salmonella* et *Shigella*. (Faure et al., 2013)

Bien que la diarrhée du voyageur ne puisse être complètement évitée, certaines mesures préventives basées sur des règles hygiéno-diététiques permettent de réduire significativement le risque de formes graves. Il est recommandé de se laver les mains avant les repas et après être allé aux toilettes, avec de l'eau savonneuse ou une solution hydroalcoolique, d'éviter les crudités, de privilégier des aliments bien cuits et consommés chauds, ainsi que de ne boire que de l'eau en bouteille encapsulée ou désinfectée.

En cas d'infection, le traitement repose principalement sur une réhydratation adéquate afin de compenser les pertes hydro-électrolytiques. Cependant, les probiotiques pourraient jouer un rôle préventif et contribuer à réduire l'intensité et la durée des symptômes.

Une revue systématique et une méta-analyse ont évalué l'efficacité des probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur à travers des essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo. Ces études ont inclus des adultes en bonne santé, âgés de 18 ans et plus, voyageant vers diverses destinations et exempts de pathologies chroniques susceptibles d'influencer les résultats.

Dix souches de probiotiques ont été étudiées, administrées seules ou en combinaison, avec des doses variant de 2×10^8 à 7×10^9 UFC/jour. La prise débutait 1 à 5 jours avant le départ et se poursuivait durant toute la durée du séjour, soit de 7 à 23 jours. L'analyse des données a révélé une réduction de l'incidence de la diarrhée du voyageur chez les participants ayant consommé des probiotiques (3,9 % à 53,2 %) par rapport au groupe placebo (7,6 % à 70,7 %), suggérant un effet protecteur.

Parmi les souches testées, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *Saccharomyces cerevisiae* et *S. boulardii* ont montré un potentiel bénéfique. Toutefois, une hétérogénéité importante a été observée entre les études, notamment en raison des variations dans les souches utilisées, les dosages, les durées d'administration et les caractéristiques des voyageurs.

Dans l'ensemble, ces résultats soulignent l'intérêt des probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur, mais mettent également en évidence la nécessité de recherches supplémentaires pour déterminer les souches, les dosages et les durées de traitement les plus efficaces. Les futures études devraient également inclure des populations spécifiques, comme les enfants, et examiner l'influence des destinations et des habitudes de voyage sur leur efficacité. (Alharbi & Alateek, 2024)

3) Diarrhées dues aux antibiotiques

La diarrhée constitue un effet indésirable relativement fréquent des traitements antibiotiques. Elle résulte le plus souvent des perturbations induites par l'antibiotique sur le microbiote intestinal, principalement une réduction de sa capacité de fermentation et/ou d'une altération de son effet barrière, favorisant ainsi l'émergence de pathogènes, tout particulièrement *Clostridium difficile*. La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est définie par l'émission d'au moins trois selles molles ou liquides en 24 heures après l'administration d'un antibiotique. Elle peut survenir dès les premières heures suivant le début du traitement ou jusqu'à huit semaines après son arrêt. Le risque de DAA varie en fonction de la molécule utilisée : plus l'antibiotique possède un spectre large et plus la durée de l'antibiothérapie est prolongée, plus le risque est élevé. L'association amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®) est particulièrement impliquée, étant responsable de 10 à 25% des cas. (Marteau & Seksik, 2004) (Faure et al., 2013)

La dysbiose induite par les antibiotiques peut entraîner plusieurs conséquences sur le microbiote intestinal, impactant divers processus métaboliques et favorisant la prolifération de bactéries pathogènes.

Les acides biliaires primaires, tels que l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, sont synthétisés par le foie avant d'être transformés par le microbiote intestinal. Ce processus implique une déconjugaison suivie d'une déhydroxylation, aboutissant à la formation des acides biliaires secondaires, dont l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique. Or, une diminution de cette transformation, due à une perturbation du microbiote induite par les antibiotiques, peut modifier l'équilibre des acides biliaires dans l'intestin. L'acide chénodésoxycholique, plus soluble, favorise la sécrétion d'eau et d'électrolytes au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui pourrait contribuer à la survenue de diarrhées post-antibiotiques.

La fermentation des carbohydrates par le microbiote conduit normalement à la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), qui jouent un rôle clé dans l'homéostasie intestinale. Cependant, la diminution des bactéries anaérobies responsables de cette fermentation, sous l'effet des antibiotiques, réduit la production d'AGCC. Ce déficit pourrait également participer à la survenue des diarrhées post-antibiotiques.

L'altération du microbiote par les antibiotiques peut aussi favoriser la prolifération de bactéries opportunistes telles que *C. difficile* et *Klebsiella oxytoca*. En temps normal, *C. difficile* représente environ 3 % du microbiote intestinal adulte, mais cette proportion peut atteindre 15 à 20 % après un traitement antibiotique. Cette bactérie est impliquée dans près de 10 % des diarrhées associées aux antibiotiques, notamment en raison de la suppression des bactéries anaérobies qui lui font concurrence. Ainsi, la dysbiose induite par la prise d'antibiotique pourrait favoriser une niche écologique pour l'émergence de cette bactérie. (Quévrain & Seksik, 2013)

Des études ont montré que certains probiotiques étaient efficaces dans la prévention et/ou le traitement de cette affection justifiant leur insertion dans l'arsenal thérapeutique habituel.

Les données scientifiques, notamment les recommandations du groupe de travail de la Société Pédiatrique Européenne de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition (ESPGHAN) en 2016 et une revue Cochrane de 2019, confirment que la majorité des probiotiques testés réduisent significativement le risque de DAA. Cette revue a analysé 33 essais cliniques randomisés (ECR) impliquant 6 352 participants, dont des enfants jusqu'à 18 ans ayant suivi une antibiothérapie d'une durée de 3 à 30 jours. Les probiotiques évalués comprenaient diverses souches telles *Bacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, *Leuconostoc cremoris*, *Saccharomyces spp.* et *Streptococcus spp.*, administrés seuls ou en combinaison. Ces probiotiques étaient pris simultanément avec les antibiotiques prescrits pour traiter différentes infections, notamment celles des voies respiratoires, l'impétigo et *Helicobacter pylori*. Lors d'une évaluation réalisée entre 5 jours et 12 semaines après l'inclusion, une réduction statistiquement significative de l'incidence de la DAA a été observée dans les groupes recevant des probiotiques par rapport aux groupes témoins (8 % contre 19 %, respectivement). Par ailleurs, dans les études utilisant des doses élevées (≥ 5 milliards d'UFC par jour), l'incidence de la DAA était encore plus réduite dans les groupes probiotiques par rapport aux groupes témoins (13 % contre 23 %).

Les méta-analyses sur des souches spécifiques ont montré que, comparés au placebo ou à l'absence d'intervention, les probiotiques comme *Saccharomyces boulardii* et *Lactobacillus rhamnosus GG*, généralement administrés simultanément ou peu après l'initiation du traitement antibiotique, réduisaient efficacement le risque de DAA. (Yan & Goldman, 2020) (Szajewska et al., 2023)

Ces résultats soulignent le rôle clé des probiotiques en tant que stratégie préventive efficace dans la prévention des DAA, en particulier chez les enfants.

B) Probiotiques et maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Le rationnel de l'utilisation des probiotiques dans les MICI est fondé sur les relations très probables entre ces pathologies et une dysbiose. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, une diminution de la diversité bactérienne a été observée, ainsi qu'une association avec certains micro-organismes spécifiques, tels que *Escherichia coli adhésif-invasif* (AIEC). Une altération du microbiote adhérant à la muqueuse a également été mise en évidence, caractérisée par une prolifération accrue d'entérobactéries et une réduction de la diversité des Faecalibacteria, notamment *Faecalibacterium prausnitzii*. Ces déséquilibres pourraient favoriser l'expansion d'espèces pro-inflammatoires et la diminution d'espèces protectrices aux propriétés anti-inflammatoires. (Butel, 2014)

1) Maladie de Crohn

Dans le cadre de la maladie de Crohn, plusieurs essais contrôlés randomisés ont étudié l'efficacité de différents probiotiques, tant pour le maintien de la rémission que pour la prévention des rechutes.

En particulier, *Saccharomyces boulardii* a été au centre de plusieurs études portant sur son efficacité dans la prise en charge de cette pathologie.

Un premier essai, mené auprès de 18 patients atteints de MC, a évalué l'effet de *Saccharomyces boulardii* après un traitement initial de deux semaines pour une poussée aiguë. Pendant 16 semaines, les participants ont ensuite reçu soit *S. boulardii*, soit un placebo. Le principal critère d'évaluation était le nombre de selles quotidiennes. Bien qu'aucune différence significative n'ait été observée entre les deux groupes au début de l'étude ($3,6 \pm 1,4$ vs $3,5 \pm 1,7$), une réduction du nombre de selles a été constatée dans le groupe *S. boulardii* après quatre semaines de traitement ($3,1 \pm 1,0$ vs $5,1 \pm 2,9$). Toutefois, le faible effectif et l'effet modéré observé limitent la portée de ces résultats. (Seksik & Marteau, 2004)

En 2000, un autre essai mené par Guslandi et al. a évalué l'impact de *S. boulardii* dans la prévention des rechutes de la MC. Trente-deux patients ont été suivis pendant six mois après une poussée et ont reçu soit de la mésalazine seule (3 g/j), soit une combinaison de mésalazine (2 g/j) et de *S. boulardii* (1 g/j). Les résultats ont montré un taux de rechute significativement plus faible dans le groupe recevant la combinaison (6,25 % contre 37,5 % dans le groupe mésalazine seule). En outre, des améliorations ont été observées concernant les symptômes digestifs et le bien-être général des patients. (Seksik & Marteau, 2004) (Ma et al., 2024)

En revanche, les résultats varient d'une étude à l'autre. En 2008, une étude menée par Garcia Villela et al. a mis en évidence une amélioration de la perméabilité intestinale chez des patients atteints de MC en rémission sous *S. boulardii*, ainsi qu'une meilleure intégrité de la barrière muqueuse intestinale, tout en maintenant les traitements de fond (mésalazine, azathioprine, prednisone, méthronidazole et/ou thalidomide). À l'inverse, une étude réalisée en 2013 par Bourreille et al. a comparé l'effet de *S. boulardii*

chez 84 patients à celui d'un placebo administré à 81 témoins. Malgré un échantillon plus large, aucun bénéfice clinique n'a été observé sur le taux de rechute. (Ghouri et al., 2014) (Ma et al., 2024)

Ces résultats contrastés soulignent la nécessité de poursuivre les recherches afin d'évaluer plus précisément l'efficacité et la sécurité de *S. boulardii* chez les patients atteints de la maladie de Crohn en rémission.

D'autres études ont exploré l'effet du *Lactobacillus* chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Bien que ce probiotique ait démontré son efficacité dans le traitement des gastroentérites aiguës du nourrisson, son bénéfice potentiel dans la MC, initialement suggéré par des essais ouverts à faible effectif, n'a pas été confirmé par des essais randomisés contrôlés contre placebo.

Deux études se sont intéressées à son impact chez des patients présentant une forme active de la maladie. Gupta et al. ont observé qu'après une semaine de traitement par des gélules gastro-résistantes contenant du *Lactobacillus GG*, quatre enfants atteints de MC légère à modérée ont présenté une amélioration clinique significative, qui s'est maintenue sur 24 semaines. En revanche, une étude ultérieure menée par Schultz et al. a révélé que, parmi les 11 patients inclus (seuls cinq ont terminé l'essai), deux patients dans chaque groupe (intervention et contrôle) ont atteint la rémission, sans différence significative entre les deux groupes. (Ma et al., 2024)

Trois autres études ont évalué l'impact du *Lactobacillus* sur le délai de récidive chez des patients ayant subi une chirurgie, en prenant la rechute endoscopique comme critère principal. Prantera et al. ont évalué l'effet du *Lactobacillus GG* chez des patients ayant subi une résection chirurgicale de la partie malade de l'intestin. Après un an de suivi, les résultats ont révélé que ce probiotique ne réduisait ni le risque de récidive endoscopique ni l'incidence ou la sévérité des rechutes. De même, l'étude de Van Gossum et al. portant sur 70 patients atteints de MC ayant subi une résection iléo-cæcale a montré que l'administration orale de *Lactobacillus johnsonii* ne permettait pas de prévenir les récidives précoces. Marteau et al. ont également évalué l'effet de cette souche chez des patients atteints de MC, qui ont reçu pendant six mois soit 2 sachets de *L. johnsonii* lyophilisé (2×10^9 UFC), soit un placebo. Leur étude a conclu que ce probiotique n'était pas efficace pour prévenir la récidive de la maladie après une résection intestinale. (Ma et al., 2024)

Quelques essais cliniques ont étudié les effets du *VSL#3®*, un probiotique complexe composé de diverses souches de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus*. Ce mélange multibactérien, destiné à une administration orale, comprend les espèces suivantes : *Bifidobacterium breve*, *B. animalis* subsp. *lactis* *BL03* (*longum*), *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* *BL04* (*infantis*), *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *L. helveticus* (*bulgaricus*) et *Streptococcus thermophilus*. Les patients atteints de MC ayant reçu le *VSL#3®* ont présenté des niveaux significativement plus faibles de cytokines pro-inflammatoires dans la

muqueuse iléale, telles qu'IL-1 β et TNF- α , ainsi qu'une récidive endoscopique moins sévère par rapport au groupe placebo. (Ma et al., 2024)

Enfin, Malchow a découvert que l'utilisation de la souche d'*Escherichia coli* Nissle 1917 en tant qu'adjvant pourrait aider à réduire la dose de prednisolone chez les personnes atteintes de la maladie de Crohn colique. Ce probiotique, une souche non pathogène d'*Escherichia coli*, est commercialisé en Allemagne sous le nom de Mutaflor®. (Ma et al., 2024)

En conclusion, bien que plusieurs essais cliniques aient exploré l'efficacité des probiotiques dans la maladie de Crohn, les résultats diffèrent selon les études et les populations cibles. Cela souligne la nécessité d'approfondir les recherches pour mieux évaluer leur efficacité et leur sécurité, en particulier chez les patients en rémission ou post-chirurgie.

2) Rectocolite hémorragique

Dans le cadre de la rectocolite hémorragique (RCH), plusieurs études ont suggéré que le probiotique *Escherichia coli* Nissle 1917 pourrait être efficace pour induire une rémission. Cependant, ces résultats demeurent incohérents et varient selon les études. Trois essais contrôlés randomisés ont, en effet, étudié son effet dans la colite ulcéreuse active, avec des conclusions variées. Par exemple, Petersen et al. n'ont observé aucun bénéfice en l'utilisant comme traitement adjvant avec la ciprofloxacine. Cependant, une étude menée par Rembacken et al. auprès de 116 patients a montré que l'effet d'un traitement d'une semaine avec de la gentamicine suivi d'*E. coli* Nissle 1917 était équivalent à celui de la mésalazine pour induire la rémission. Une autre étude sur 133 patients a rapporté la sécurité et l'efficacité d'*E. coli* Nissle 1917 dans la prévention de l'aggravation des symptômes et dans l'obtention de rémissions cliniques et endoscopiques chez les patients présentant une CU légère à modérée. Toutefois, ces résultats n'ont pas permis de clarifier l'efficacité d'*E. coli* Nissle 1917 pour induire la rémission, car les trois études utilisaient des traitements de fond différents. (Ma et al., 2024)

Cette souche paraît aussi contribuer à la prévention des rechutes de la RCH. Trois études double aveugle ont, en effet, comparé *E. coli* Nissle 1917 à la mésalazine, un traitement standard pour la RCH. Ces études n'ont pas révélé de différences significatives entre les deux traitements en termes de taux de rechute ou d'effets secondaires. La première étude, menée sur 120 patients, a administré soit de la mésalazine (1,2 g par jour), soit *E. coli* Nissle 1917 pendant 12 semaines. À l'issue de cette période, les deux traitements ont montré une efficacité comparable, avec 11,3 % de rechutes dans le groupe mésalazine contre 16 % dans le groupe probiotique, soit une différence non significative. Une deuxième étude, réalisée sur 120 patients pendant un an, a rapporté des taux de rechute de 73 % dans le groupe mésalazine et de 67 % dans le groupe probiotique, également sans différence significative. Enfin, une troisième étude portant sur 327 patients a révélé des taux

de rechute similaires : 33,9 % dans le groupe mésalazine (1,5 g par jour) contre 36,4 % dans le groupe *E. coli* Nissle 1917 (5×10^9 UFC par jour). (Seksik & Marteau, 2004)

Ces résultats suggèrent que *E. coli* Nissle 1917 pourrait être une alternative efficace à la mésalazine pour le maintien de la rémission chez les patients atteints de RCH.

De nombreuses études ont démontré que le probiotique *VSL#3®* est bénéfique pour les patients atteints de colite ulcéreuse (CU) active légère à modérée. Par exemple, Tursi et al. ont comparé l'association de *VSL#3®* avec une faible dose de balsalazide à des doses moyennes de balsalazide ou de mésalazine seules. Ils ont constaté que la combinaison permettait une rémission plus rapide et améliorait le bien-être, la fréquence des selles, ainsi que les scores endoscopiques et histologiques. Ainsi, le traitement combiné de *VSL#3®* avec des anti-inflammatoires couramment utilisés semble plus efficace que les anti-inflammatoires seuls. (Ma et al., 2024)

Dans le contexte de la pochite récidivante, un essai en double aveugle a été mené auprès de quarante patients. Après un traitement antibiotique d'attaque, les participants ont reçu pendant neuf mois soit le *VSL#3®*, soit un placebo. Les résultats ont montré une efficacité notable du probiotique, avec 100 % de rechutes dans le groupe placebo contre seulement 15 % dans le groupe probiotique. Une étude de confirmation impliquant trente-six patients dans divers centres européens a corroboré ces résultats. Par la suite, les auteurs de ces deux essais ont alors réalisé une étude de prévention du premier épisode de pochite en proposant à quarante malades, chez lesquels une anastomose iléoanale avec réservoir venait d'être réalisée pour RCH. Après douze mois de traitement par placebo ou *VSL#3®*, une pochite aiguë est survenue chez 40 % des sujets du groupe placebo contre 10 % du groupe probiotique. (Seksik & Marteau, 2004)

En 2009, une étude de Miele et al. a évalué l'utilisation de *VSL#3®* chez 29 enfants atteints de CU pour l'induction et le maintien de la rémission sur une période d'un an, en complément du traitement standard. Les taux de rémission étaient significativement plus élevés dans le groupe traité avec *VSL#3®* comparé au placebo (92,8 % contre 36,4 %). (Ghouri et al., 2014)

Ainsi, aucune des études sur *VSL#3®* n'a signalé d'effets secondaires ou d'inefficacité, démontrant ainsi le potentiel de *VSL#3®* en tant que traitement autonome ou complémentaire pour la CU active.

Plusieurs études ont examiné l'utilisation de probiotiques, notamment des laits fermentés contenant des souches de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus*, dans le traitement de la colite ulcéreuse (CU) active. Certaines recherches suggèrent que ces produits pourraient être plus efficaces que les traitements conventionnels seuls (sulfasalazine ou mésalazine) pour traiter la CU active. Par exemple, un essai contrôlé randomisé a montré que les patients consommant ce type de lait fermenté présentaient une activité clinique et endoscopique significativement réduite par rapport à ceux recevant un placebo. De plus, Nagasaki et al. ont rapporté le cas d'un patient de 71 ans atteint de CU active, qui, après l'échec de plusieurs traitements, a

reçu des bifidobactéries. Ce patient a montré une amélioration de son état général et des résultats de la coloscopie, permettant une réduction de la dose de stéroïdes sans rechute. (Ma et al., 2024)

D'autres essais contrôlés randomisés ont également mis en évidence l'effet bénéfique des bifidobactéries dans l'induction de la rémission chez les patients atteints de CU active. Par exemple, l'administration de *Bifidobacterium longum* pendant 8 semaines a entraîné une diminution significative des symptômes cliniques et une amélioration des résultats endoscopiques, avec notamment une réduction des saignements rectaux ainsi qu'une progression vers la rémission clinique. (Ma et al., 2024)

Ces résultats suggèrent que l'utilisation de probiotiques, tels que *Bifidobacterium longum*, pourrait être bénéfique dans la gestion de la colite ulcéreuse active.

C) Probiotiques et syndrome de l'intestin irritable

De nombreuses études ont également exploré l'intérêt thérapeutique des probiotiques dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII).

Six essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo ont été retenus. Au total, 603 adultes âgés de 18 à 73 ans, atteints du SII, ont participé à ces études. Deux d'entre elles regroupaient respectivement 330 et 122 patients, tandis que les autres en totalisaient moins de 75 chacune. La durée des traitements variait entre 4 et 20 semaines. Les probiotiques étaient administrés sous forme de gélules, à des doses comprises entre 1×10^9 et 1×10^{10} UFC/jour.

Certains essais se limitaient à deux groupes : un groupe placebo et un groupe probiotique. D'autres en comportaient trois : un groupe placebo, et deux groupes probiotiques, testant respectivement les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Les souches les plus fréquemment étudiées étaient *Lactobacillus* (présentes dans quatre études) et *Bifidobacterium* (dans trois études). Une étude s'est également intéressée aux effets de *Bacillus coagulans*.

Dans la majorité des essais, une amélioration des symptômes généraux du SII a été constatée, à l'exception de ceux portant sur *Lactobacillus rhamnosus* et *Lactobacillus salivarius*. L'étude menée par O'Sullivan et O'Morain, la plus longue (20 semaines) et utilisant la dose la plus élevée (1×10^{10} UFC/jour, administrée quatre fois par jour), suggère que l'efficacité dépend essentiellement de la souche utilisée. La durée du traitement et la posologie pourraient ainsi être optimisées au strict nécessaire pour garantir une amélioration significative.

La souche *Lactobacillus acidophilus* a montré une efficacité notable dans l'atténuation des symptômes généraux du SII, notamment en améliorant le transit intestinal et la consistance des selles. Dans l'étude de

Sinn et al., cette souche a permis de réduire les douleurs abdominales, de régulariser le transit et de supprimer la sensation d'évacuation incomplète. Des résultats similaires ont été rapportés par Martoni et al., qui ont également observé une amélioration de la consistance des selles. Ces effets positifs sont apparus en 4 à 6 semaines, pour des doses comprises entre 2×10^9 UFC deux fois par jour et de 1×10^{10} UFC/jour.

Trois souches de *Bifidobacterium* ont été évaluées, révélant des résultats comparables.

Bifidobacterium bifidum a significativement réduit les douleurs abdominales, les ballonnements et l'urgence défécatoire, tout en améliorant la qualité de vie, tant sur le plan physique que mental.

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* a entraîné une diminution marquée des douleurs abdominales, ainsi qu'une amélioration de la consistance des selles.

Bifidobacterium infantis a permis de diminuer les douleurs abdominales, les ballonnements et les difficultés de défécation, bien que ses effets sur la fréquence et la consistance des selles ainsi que sur la qualité de vie n'aient pas été significatifs.

Dans l'étude de O'Mahony et al. qui a duré 8 semaines, les bénéfices étaient déjà observables dès la quatrième semaine. Les doses utilisées dans les trois essais variaient entre 1×10^9 et 1×10^{10} UFC/jour.

L'étude portant sur *Bacillus coagulans* (2×10^9 UFC/jour pendant 90 jours) a mis en évidence des améliorations significatives des ballonnements, vomissements, diarrhées, fréquence des défécations, douleurs abdominales et consistance des selles. Cette souche semble particulièrement adaptée aux patients souffrant du sous-type diarrhéique du SII (IBS-D).

En conclusion, parmi les souches évaluées, *Bifidobacterium bifidum* semble la plus prometteuse pour soulager les symptômes du SII, avec des effets positifs observés à faible dose (1×10^9 UFC/jour) dès 4 semaines de traitement. Toutefois, des recherches complémentaires sont nécessaires afin de comparer directement différentes souches de *Bifidobacterium* à doses et durées équivalentes. (Ruiz-Sánchez et al., 2024)

II) Intérêt des probiotiques dans des pathologies rencontrées en dermatologie

Les bactéries commensales de la peau jouent un rôle comparable à celui du microbiote intestinal, notamment dans la régulation du système immunitaire et la pathogenèse de certaines maladies. Ces dernières années, le microbiome suscite un intérêt croissant en dermatologie : les probiotiques représentent une approche innovante pour élargir le spectre des options de traitement disponibles. Plusieurs études suggèrent qu'ils pourraient contribuer efficacement à la prise en charge de diverses pathologies dermatologiques, telles que l'acné, le psoriasis ou encore la dermatite atopique.

A) Probiotiques et acné

Le tout premier essai clinique évaluant l'effet des probiotiques sur l'acné a été réalisé en 1961 par le Dr Robert H. Siver. Dans cette étude pionnière, 300 patients ont reçu un probiotique oral disponible dans le commerce, Lactinex®, un mélange de *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*. Le protocole consistait en un traitement de huit jours, suivi d'une interruption de deux semaines, puis d'un second cycle de huit jours. Malgré l'absence de groupe placebo, les résultats se sont révélés prometteurs puisqu'une amélioration, principalement des lésions inflammatoires, a été observée chez 80 % des volontaires. De plus, Siver a conclu qu'il pourrait exister un lien entre l'activité métabolique intestinale et les manifestations cutanées. Ce travail novateur a posé les fondations de l'hypothèse de l'axe intestin-peau, ouvrant la voie à de futures recherches sur le potentiel des probiotiques dans la prise en charge de l'acné. (Bungau et al., 2022)

Dans un essai clinique mené par Jung et al. en 2013, 45 jeunes femmes âgées de 18 à 35 ans, atteintes d'acné ont été réparties aléatoirement en trois groupes pendant 12 semaines (figure 42) : l'un a reçu uniquement un antibiotique (A : minocycline), le deuxième un mélange de probiotiques (B : *Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaricus* et *Bifidobacterium bifidum*), et le troisième l'association du mélange de probiotiques et de minocycline (C). Dès la 4^e semaine, une réduction significative du nombre total de lésions a été observée dans les trois groupes, amélioration qui s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude (D, E et F). Cependant, à partir de la 8^e semaine, la combinaison probiotiques-antibiotique a montré une efficacité nettement supérieure : la diminution du nombre de lésions y était plus marquée que dans les deux autres groupes. Les auteurs ont conclu qu'un traitement adjuvant par probiotiques exerce un effet anti-inflammatoire synergique et limite les effets indésirables d'une antibiothérapie prolongée. A titre d'exemple, deux patientes du groupe minocycline seule ont développé une candidose vaginale, complication absente chez les participantes recevant des probiotiques. (Sánchez-Pellicer et al., 2022) (Kober & Bowe, 2015)



Figure 42 : Photographies de référence et de suivi de la semaine 12. (issue de Jung et al., 2013)

Des photographies de base des patients avant la randomisation dans les groupes probiotiques uniquement (A), minocycline uniquement (B) ou combinaison probiotique et minocycline (C) sont présentées. Les photographies de la visite de suivi de la semaine 12 sont également présentées pour les patients ayant terminé les groupes probiotiques uniquement (D), minocycline uniquement (E) et combinaison probiotique et minocycline (F) de l'étude.

La souche *Escherichia coli* Nissle 1917 a également été évaluée dans des essais cliniques chez des patients atteints d'acné. En 2016, Manzhalii et al. ont mené une étude portant sur 82 patients présentant des dermatoses d'origine intestinale, dont certains souffraient d'acné, tandis que d'autres étaient atteints de rosacée papulo-pustuleuse ou de dermatite séborrhéique. Les participants ont été répartis en deux groupes : l'un a reçu une thérapie topique conventionnelle, l'autre a été traité par voie orale avec la souche probiotique pendant un mois. Les résultats ont révélé une amélioration significative chez 89 % des patients traités par *E. coli* Nissle 1917, contre seulement 56 % dans le groupe ayant reçu le traitement conventionnel. L'analyse du microbiote intestinal et d'autres paramètres a conduit les auteurs à conclure que les effets bénéfiques de cette souche s'expliquaient par sa capacité à renforcer la barrière intestinale et à restaurer l'équilibre du microbiote. (Sánchez-Pellicer et al., 2022)

Les probiotiques administrés par voie topique, en plus de ceux pris par voie orale, suscitent également un intérêt croissant dans le traitement des maladies de peau, notamment de l'acné. Ce type de traitement est généralement bien toléré et présente peu ou pas d'effets indésirables, en particulier lorsqu'il est comparé aux thérapies conventionnelles souvent plus agressives.

Des études *in vivo* ont notamment mis en évidence les effets bénéfiques de *Lactobacillus plantarum* sur les rougeurs et les lésions superficielles liées à l'acné, ainsi que sur le renforcement de la barrière cutanée. Pour ces tests, les chercheurs ont cultivé la bactérie sur un milieu stérile, puis ont filtré et concentré la solution obtenue afin de produire deux lotions aqueuses contenant des probiotiques à des concentrations de 1 % et 5 %. Ces lotions ont été appliquées quotidiennement pendant quatre jours sur un groupe de dix patients âgés de 18 à 50 ans. Les résultats ont montré une amélioration notable des lésions et des rougeurs, en particulier avec la lotion à 5 %, suggérant une relation dose dépendante entre *Lactobacillus plantarum* et ses effets cliniques. (*Bungau et al., 2022*)

Par ailleurs, une étude clinique randomisée menée en 2022 par Sathikulpakdee et al. a évalué l'efficacité d'une lotion à base de probiotiques par rapport à une lotion contenant 2,5 % de peroxyde de benzoyle chez 104 patients souffrant d'acné légère à modérée. La lotion probiotique était issue du surnageant d'une culture de *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1, une souche ayant montré une capacité à inhiber la croissance de *Cutibacterium acnes*. Après quatre semaines de traitement, une diminution des lésions d'acné et de l'indice d'érythème a été observée dans les deux groupes. Ces résultats suggèrent que la lotion à base de *L. paracasei* pourrait constituer une alternative sûre et efficace au peroxyde de benzoyle à 2,5 %. (*Sánchez-Pellicer et al., 2022*)

De nombreuses études *in vitro* ont montré que les probiotiques pourraient avoir des effets bénéfiques dans le traitement de l'acné. Cependant, les essais cliniques portant sur des probiotiques administrés par voie orale ou topique restent encore peu nombreux, bien que les résultats soient prometteurs. Les probiotiques pris par voie orale semblent apporter des bénéfices plus convaincants. Ces derniers agiraient notamment en modulant le microbiote intestinal, en induisant une réponse anti-inflammatoire et en restaurant l'intégrité de la barrière intestinale. Les probiotiques topiques, quant à eux, semblent surtout limiter le développement de certaines bactéries responsables de l'acné au niveau de l'unité pilo-sébacée. Etant donné la nature parfois agressive de certains traitements conventionnels contre l'acné, les probiotiques méritent d'être explorés davantage en tant qu'alternatives ou thérapies adjuvantes.

B) Probiotiques et psoriasis

Une étude réalisée par Moludi en 2021, a réparti 50 patients âgés de 18 à 50 ans atteints de psoriasis en deux groupes : l'un a reçu une gélule probiotique contenant *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. lactis* et *B. longum* ($1,8 \times 10^9$ UFC), et l'autre un placebo, pendant 8 semaines. À l'issue du traitement, le groupe probiotique a montré une réduction moyenne du score PASI, passant de $10,65 \pm 5,12$ à $5,39 \pm 2,73$, tandis que le score du groupe placebo a augmenté. Le PASI (Psoriasis Area and Severity Index) est un outil qui permet d'évaluer la sévérité du psoriasis en prenant en compte l'étendue et l'intensité des lésions. Il varie de 0 (aucune atteinte) à 72 (forme la plus sévère). Dans le groupe probiotique, 40 % des patients ont atteint PASI 50 (soit une réduction de 50 % du score initial), et 24 % ont atteint PASI 75, indiquant une amélioration encore plus marquée. Des améliorations significatives ont également été observées concernant la qualité de vie, mesurée par l'indice DLQI (Dermatology Life Quality Index), un questionnaire qui évalue l'impact du psoriasis sur le quotidien des patients. Sur le plan biologique, des baisses notables de marqueurs inflammatoires ont été relevées, notamment de la CRP (protéine C-réactive) et de l'IL-6. (Min et al., 2024)

Dans une étude clinique de 12 semaines menée par Navarro-Lopez et al. en 2019, une capsule probiotique contenant *Bifidobacterium longum*, *B. lactis* et *Lactobacillus rhamnosus* (1×10^9 UFC) a permis une réduction du score PASI allant jusqu'à 75 % chez les patients traités, comparativement au placebo. Par ailleurs, un suivi à six mois a montré un risque de rechute significativement plus faible dans le groupe probiotique. (Min et al., 2024)

L'effet anti-inflammatoire des probiotiques sur le psoriasis a également été démontré dans un essai randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, réalisé par Groeger en 2013 sur 26 patients atteints de psoriasis en plaques léger à modéré (PASI < 16). Ces derniers ont reçu pendant 6 à 8 semaines une supplémentation quotidienne de *Bifidobacterium infantis* 35,264 (1×10^{10} UFC). Les résultats ont révélé une diminution significative des taux d'IL-6, de TNF- α et de CRP, suggérant une atténuation de l'inflammation cutanée associée au psoriasis. (Atabati et al., 2020)

Enfin, une étude de cas a rapporté l'amélioration d'un psoriasis pustuleux chez une femme de 47 ans, traitée exclusivement par *Lactobacillus sporogenes* après échec des traitements classiques. Cette patiente souffrait de psoriasis depuis 15 ans, sans réponse durable aux traitements topiques et systémiques. (figure 43)



Figure 43 : Avant traitement : lésions pustuleuses sur le dos et la jambe avant l'administration de probiotiques. (issue de Vijayashankar & Raghunath, 2012)

Les médecins ont donc suspendu les traitements conventionnels et introduit une prise en charge exclusivement à base de *L. sporogenes*. Après 15 jours, les symptômes (fièvre, lésions cutanées) ont commencé à régresser et aucune nouvelle éruption n'a été constatée. L'état général s'est amélioré et, au terme d'un suivi de six mois, une nette diminution du psoriasis en plaques a été constatée. (*figure 44*) (Atabati et al., 2020)



Figure 44 : Après traitement : lésions pustuleuses guéries avec quelques plaques érythémateuses restantes sur le dos et les jambes après 4 semaines de traitement. (issue de Vijayashankar & Raghunath, 2012)

Ces données suggèrent que les probiotiques, en modulant l'axe intestin-peau et les réponses immunitaires systémiques, pourraient représenter une alternative prometteuse ou un complément aux traitements conventionnels du psoriasis. Leur capacité à réduire l'inflammation et à améliorer la qualité de vie ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes dans la prise en charge de cette maladie chronique.

C) Probiotiques et dermatite atopique

Plusieurs études cliniques se sont intéressées à l'utilisation des probiotiques dans la prévention et le traitement de la dermatite atopique (DA), en particulier chez les nourrissons à haut risque atopique. Bien que les résultats soient encore hétérogènes, certaines souches ont montré un potentiel prometteur.

L'essai mené par Boyle et al. en 2011 n'a pas mis en évidence d'effet préventif significatif : l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* à 250 femmes enceintes à partir de la 36e semaine de grossesse n'a pas réduit l'incidence d'eczéma chez leurs enfants durant leur première année de vie. (*Anania et al., 2022*)

À l'inverse, les travaux de Wickens et al. (2012, 2018) ont apporté des résultats plus positifs : une supplémentation en *L. rhamnosus HN001* (6×10^9 CFU/jour), débutée en fin de grossesse et poursuivie jusqu'à deux ans chez l'enfant, a permis de réduire significativement la prévalence de l'eczéma, avec un effet protecteur durable observé jusqu'à l'âge de 11 ans. En revanche, la souche *B. lactis HN019* n'a montré aucun effet bénéfique. (*Anania et al., 2022*)

D'autres études, comme celle d'Enomoto et al. en 2014, ont également rapporté une baisse du risque d'eczéma à 18 mois à la suite d'une supplémentation en *B. breve M-16V* et *B. longum BB536*, administrée en période prénatale et postnatale. (*Anania et al., 2022*)

D'autres essais, comme celui de Cabana et al. en 2017, ont été plus nuancés. L'administration de *L. rhamnosus GG* durant les 6 premiers mois de vie n'a pas entraîné de diminution significative de l'incidence de l'eczéma à 2 ans chez les nourrissons à haut risque. (*Anania et al., 2022*)

Plus récemment, d'autres souches ont été explorées. Par exemple, *Bifidobacterium dentium*, administré de la 36e semaine de grossesse à 3 mois post-partum, a réduit l'incidence de la DA de 40 %, tout en modulant le microbiote intestinal des nourrissons vers un profil similaire à celui des enfants non atopiques. De son côté, *L. rhamnosus MP108*, donné pendant 8 semaines à des enfants de 4 à 48 mois, a permis une amélioration des scores cliniques sans toutefois impacter l'usage des corticoïdes topiques ou la durée des périodes sans symptômes. (*D'Elios et al., 2020*)

En conclusion, malgré des résultats globalement encourageants, l'utilisation des probiotiques dans la prévention ou le traitement de la dermatite atopique reste encore sujette à controverse. L'hétérogénéité des données en termes de souches utilisées, de protocoles d'administration, de durée du traitement et du moment de la supplémentation (prénatal, postnatal) rend difficile toute recommandation définitive. Néanmoins, la majorité des études suggère qu'une supplémentation en probiotiques, en particulier lorsqu'elle débute en période prénatale et se poursuit au cours des six premiers mois de vie, pourrait contribuer à réduire l'incidence de la dermatite atopique. Pour pouvoir émettre des recommandations claires et fondées, des essais cliniques supplémentaires, randomisés et standardisés à large échelle sont nécessaires.

III) Intérêt des probiotiques dans des pathologies rencontrées en gynécologie

A) Probiotiques et candidose

Les candidoses vulvo-vaginales (CVV), fréquemment causées par *Candida albicans*, touchent une grande majorité de femmes au cours de leur vie. Malgré l'efficacité des traitements antifongiques classiques, leur usage est souvent associé à des récidives fréquentes, à une résistance fongique croissante et à des altérations du microbiote vaginal. Dans ce contexte, l'utilisation des probiotiques, en particulier les souches de *Lactobacillus*, suscite un intérêt croissant en tant que thérapie complémentaire ou alternative pour restaurer l'équilibre du microbiote vaginal et prévenir les réinfections.

Parmi les souches les plus étudiées, *Lactobacillus acidophilus* a montré un intérêt clinique notable. Une étude menée par Hilton et al. en 1992, chez des femmes âgées de 24 à 50 ans, a observé une nette réduction de la colonisation et des infections à *Candida* après six mois de prise orale de *L. acidophilus*. Une autre étude randomisée, conduite par Williams et al. en 2001 auprès de femmes séropositives au VIH, a démontré que l'application intravaginale de cette souche réduisait significativement le risque d'épisodes de CVV et prolongeait le délai avant la première récidive.

D'autres combinaisons probiotiques ont également été évaluées. La co-administration orale de *L. rhamnosus* GR-1 et *L. reuteri* RC-14 a montré des résultats prometteurs. Dans une étude clinique conduite par Martinez et al. en 2009, cette combinaison a permis de réduire significativement les pertes vaginales épaisses et le nombre de levures cultivables chez des patientes atteintes de CVV. Plusieurs autres études ont confirmé leur efficacité pour limiter les récidives et moduler les réponses immunitaires associées à l'inflammation vaginale.

Par ailleurs, l'efficacité de l'association entre probiotiques et traitement antifongique a été explorée. Une étude d'Ehrström et al. en 2010 a montré que l'ajout d'un mélange intravaginal de *L. gasseri*, *L. fermentum*, *L. rhamnosus* et *Pediococcus acidilactici* à un traitement antifongique réduisait les récidives (93 % contre 83 % dans le groupe placebo) et améliorait les symptômes. Kovachev et al. en 2015 ont également observé que l'ajout d'un probiotique oral (Lactagyn, contenant *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus* et *L. delbrueckii*) après un traitement antifongique classique réduisait le taux de récidive à 7 semaines. Plus récemment, Vahedpoor et al. (2021) ont confirmé dans un essai contrôlé que la supplémentation en probiotiques oraux ou vaginaux (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. fermentum* et *L. gasseri*) après un traitement au fluconazole améliorait les symptômes et réduisait les pertes vaginales. (Wang et al., 2024)

Toutefois, bien que plusieurs études suggèrent un rôle bénéfique des probiotiques dans la prise en charge des candidoses vaginales, en particulier pour prévenir les récidives, leur efficacité reste à nuancer. Contrairement à la vaginose bactérienne, les résultats dans le cadre de la CVV demeurent plus contrastés, en raison d'une hétérogénéité marquée des souches utilisées, des modes d'administration et des protocoles employés. Ainsi, des essais cliniques de meilleure qualité et une standardisation des protocoles sont indispensables avant de pouvoir recommander l'usage systématique des probiotiques dans cette indication.

B) Probiotiques et vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne (VB) est l'une des causes les plus fréquentes de vaginite. Bien que les traitements antibiotiques conventionnels, notamment à base de métronidazole, soient généralement efficaces à court terme, les récidives sont fréquentes. La nature récurrente de la VB nuit significativement à la qualité de vie des patientes et expose à un risque accru d'accouchement prématuré, ainsi qu'à une plus grande vulnérabilité aux infections sexuellement transmissibles (IST), telles que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le papillomavirus (HPV). Face aux effets secondaires des traitements et au risque de résistance, des alternatives préventives semblent nécessaires. Parmi celles-ci, la supplémentation en lactobacilles, par voie orale ou vaginale, constitue une approche thérapeutique prometteuse pour restaurer durablement un microbiote vaginal sain et prévenir les récidives.

Les données cliniques disponibles soutiennent cette approche. Les probiotiques ont, en effet, démontré une efficacité encourageante dans la prévention et le traitement de la VB. Une étude fondatrice menée par Anukam et al., a rapporté un taux de guérison de 90 % chez des femmes nigérianes ayant reçu une association de *Lactobacillus rhamnosus* et *L. reuteri*. De manière concordante, un essai randomisé en double aveugle conduit par Mastromarino et al. en 2008 a montré une amélioration significative de la flore vaginale après sept jours de traitement intravaginal à base de *L. brevis*, *L. salivarius* et *L. plantarum*. Dans cette étude, le groupe test a reçu un comprimé vaginal de lactobacilles par jour pendant 7 jours, comparé à un groupe placebo. Les résultats ont révélé une amélioration remarquable du microbiote vaginal : 83 % des femmes du groupe probiotique étaient totalement guéries de la vaginose bactérienne à la fin du traitement, tandis que 17 % présentaient une flore vaginale intermédiaire. Ces données soutiennent l'efficacité des probiotiques intravaginaux dans la restauration d'un écosystème vaginal sain. D'autres travaux, comme ceux de Ya et al. (2010), sont venus renforcer ces observations en confirmant le rôle bénéfique des lactobacilles exogènes dans la rééquilibration du microbiote vaginal. (Han & Ren, 2021)

L'intégration des probiotiques à une antibiothérapie standard semble par ailleurs renforcer leur efficacité. Un protocole combinant un traitement initial par métronidazole (500 mg, deux fois par jour pendant 7 jours), suivi d'une cure de *L. crispatus* en capsules vaginales pendant 14 jours puis en entretien sur quatre cycles menstruels, a permis de réduire le taux de récidive à 21 %, contre 41 % dans le groupe placebo. (Webb, 2021)

Ling et al. ont quant à eux mis en évidence que les lactobacilles offraient une restauration plus progressive et durable du microbiote vaginal comparativement au traitement antibiotique seul. Une étude de suivi portant sur 250 femmes a également révélé que l'ajout de *L. rhamnosus* BMX 54 après une antibiothérapie permettait non seulement de stabiliser le pH vaginal, mais aussi de limiter significativement les récidives. (Han & Ren, 2021)

Cependant, malgré ces résultats prometteurs, plusieurs limites subsistent : l'hétérogénéité des souches utilisées, la diversité des protocoles et des voies d'administration complexifient l'interprétation et la comparabilité des études. Ainsi, bien que les probiotiques représentent une voie d'avenir dans la prise en charge de la VB, en particulier pour prévenir les rechutes, leur usage systématique nécessite encore d'être validé par des essais cliniques standardisés et rigoureux.

PARTIE 4 - APPLICATION DES PROBIOTIQUES DANS LA PRATIQUE OFFICINALE

I) Conseils généraux à donner lors de la délivrance des probiotiques

La délivrance de probiotiques, qu'ils soient prescrits ou en vente libre, doit s'accompagner de conseils précis afin d'optimiser leur efficacité et de garantir une bonne observance.

1. Bien respecter le mode d'administration et la posologie

▪ Voie orale :

- Prendre les probiotiques à distance des repas, idéalement 30 minutes avant ou 2 heures après, sauf mention contraire du fabricant, afin de favoriser leur survie lors du passage gastrique.
- Avaler les gélules ou comprimés avec un grand verre d'eau, sans mâcher ni croquer.
- En cas de traitement concomitant avec des antibiotiques : espacer la prise du probiotique d'au moins 2 heures pour éviter que l'antibiotique n'inactive les bactéries bénéfiques.

▪ Voie vaginale :

- Introduire les ovules ou capsules de préférence le soir au coucher, afin de maximiser leur temps de contact avec la muqueuse.
- Adopter une hygiène rigoureuse : se laver les mains avant et après l'administration.

2. Être régulier dans la prise

- La régularité est essentielle : les probiotiques doivent être pris chaque jour à heure fixe, sans interruption, sauf avis médical contraire.
- En cas d'oubli : prendre la dose oubliée dès que possible, sauf si l'heure de la dose suivante est proche.

3. Connaître et respecter la durée du traitement

○ La durée varie selon l'indication :

- En curatif : souvent 7 à 14 jours.
- En entretien ou en prévention (après antibiothérapie, en cas de récidives) : plusieurs semaines à plusieurs mois, parfois en cycles.
- Ne pas arrêter le traitement dès la disparition des symptômes et ne jamais prolonger un traitement sans avis médical.
- Préférer une poursuite du probiotique après l'antibiotique, souvent 7 à 14 jours supplémentaires

4. Informer sur les bénéfices attendus

- Expliquer que les probiotiques agissent en rééquilibrant les microbiotes pour :
 - Prévenir ou réduire les récidives d'infections (diarrhées post-antibiotiques, vaginose bactérienne, candidose...).
 - Réduire les désagréments chroniques (inconfort digestif et dermatologique, troubles gynécologiques...).
 - Renforcer la barrière naturelle contre les agents pathogènes.
- Préciser que les effets bénéfiques apparaissent progressivement, et que la patience et la régularité sont essentielles.

5. Identifier et prévenir des éventuels effets secondaires

- Voie orale : Des troubles digestifs légers peuvent survenir en début de traitement (ballonnements, gaz, selles plus molles). Ils sont bénins et transitoires.
- Voie vaginale : De légers picotements ou pertes blanches peuvent être observés, surtout les premiers jours. Ils ne nécessitent pas d'arrêt sauf gêne importante ou signes d'irritation persistante.
- Si des symptômes inhabituels apparaissent (brûlures, démangeaisons sévères, écoulements malodorants, douleurs), consulter un professionnel de santé.

6. Conserver correctement le produit

- Lire attentivement les conditions de conservation indiquées sur l'emballage :
 - Les conserver généralement à température ambiante, à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.
 - Certains probiotiques nécessitent une réfrigération (entre 2 et 8 °C).
- Ne pas consommer les probiotiques au-delà de la date de péremption, car la viabilité des souches bactériennes pourrait être compromise.

7. Évaluer les contre-indications ou situations particulières

Les probiotiques sont contre indiqués en cas de :

- Grossesse ou allaitement (pour la plupart),
- Immunodépression (traitement immunsupresseur, VIH, cancer...),
- Port de cathéter veineux,

Et ils sont déconseillés en cas de :

- Pathologie chronique,
- Prise concomitante de plusieurs traitements

Il est toujours préférable de demander conseil à un professionnel de santé avant de débuter une cure de probiotiques.

8. Encourager à adopter une hygiène de vie favorable au microbiote :

- Privilégier une alimentation équilibrée et variée, riche en fibres, en prébiotiques (fruits, légumes, céréales complètes) et intégrer régulièrement des aliments fermentés (yaourt, kéfir, choucroute) pour favoriser la croissance des bonnes bactéries.
- Limiter la consommation d'aliments ultra-transformés, riches en sucres rapides, additifs et graisses saturées, ainsi que les excès de viande rouge et charcuterie.
- Favoriser l'allaitement maternel lorsque cela est possible.
- Eviter l'automédication, notamment les antibiotiques sans prescription mais aussi les IPP, les AINS, par exemple, et associer les probiotiques lors d'un traitement antibiotique.
- Privilégier une hygiène intime douce : utiliser des produits au pH neutre, éviter les douches vaginales, les savons agressifs, les vêtements serrés et choisir des sous-vêtements en coton.
- Adopter un mode de vie sain : pratiquer une activité physique régulière, gérer le stress, dormir suffisamment, et limiter la consommation d'alcool et de tabac.

II) Cas de comptoir

Face à l'intérêt croissant pour les probiotiques, le pharmacien d'officine occupe une place centrale dans leur conseil et leur dispensation. En tant que professionnel de santé de proximité, il est souvent le premier interlocuteur des patients souffrant de troubles digestifs, gynécologiques ou cutanés. Grâce à son expertise, il peut orienter le patient vers des souches adaptées à l'indication, expliquer les modalités de prise, prévenir des éventuelles interactions et effets secondaires, et rappeler les bonnes pratiques d'hygiène associées. Par son accompagnement individualisé, le pharmacien joue un rôle clé pour garantir une utilisation appropriée des probiotiques, en veillant à leur bon usage, à leur efficacité et à leur adaptation aux besoins spécifiques de chaque patient.

Voici quelques situations couramment rencontrées au comptoir illustrant la place du pharmacien dans le conseil et l'accompagnement personnalisé du patient.

A) Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques

Madame A., âgée d'une soixantaine d'années, se présente à l'officine pour retirer un traitement antibiotique prescrit dans le cadre d'une sinusite aiguë : amoxicilline/acide clavulanique (Augmentin®). Elle précise qu'à chaque prise d'antibiotiques, elle présente fréquemment des troubles digestifs, notamment des diarrhées et des ballonnements.

Le pharmacien peut alors lui recommander un probiotique adapté, dans une démarche de prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques (DAA). Parmi les solutions disponibles, l'Ultra-Levure® (Laboratoire Biocodex), à base de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, est une option couramment utilisée. Cette levure probiotique contribue à préserver l'équilibre du microbiote intestinal perturbé par l'antibiothérapie.



Figure 45 : Ultra-Levure® (50 mg, 100 mg et 200 mg) (Laboratoire Biocodex)

La posologie varie selon la forme et la concentration du produit :

- Ultra-Levure® 50 mg (gélules) : 4 gélules par jour, réparties en 2 prises (2 matin, 2 soir), à avaler avec un grand verre d'eau.
- Ultra-Levure® 100 mg (sachets) : 2 sachets par jour, en deux prises. A diluer dans un verre d'eau ou dans une boisson non chaude, juste avant la prise.
- Ultra-Levure® 200 mg (gélules) : 1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau.

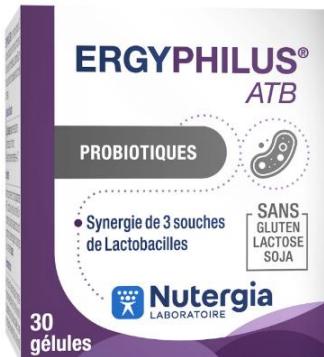
Il est recommandé de prendre Ultra-Levure® à distance de l'antibiotique (au moins deux heures) afin de préserver l'activité de la levure. La supplémentation doit être poursuivie pendant toute la durée de l'antibiothérapie, et éventuellement quelques jours après son arrêt, pour favoriser une récupération optimale du microbiote.

Le pharmacien veille également à délivrer des conseils hygiéno-diététiques associés :

- Boire régulièrement de l'eau pour prévenir la déshydratation.
- Adopter une alimentation adaptée, en privilégiant des aliments faciles à digérer : riz, pâtes, bananes, pommes de terre, compotes de pommes ou de coings...

- Éviter les aliments susceptibles d'accentuer les symptômes : fruits crus, légumes riches en fibres, œufs, plats gras ou épicés...
- Ne pas interrompre le traitement antibiotique sans avis médical, même en présence de troubles digestifs
- Consulter un médecin en cas de symptômes sévères : diarrhée persistante, sang dans les selles, fièvre ou douleurs abdominales importantes

Voici d'autres exemples de probiotiques qui peuvent être conseillés à un patient présentant une diarrhée associée à un antibiotique :



Ergyphilus® ATB (Laboratoire Nutergia) contient trois souches : *Lactiplantibacillus plantarum* (anciennement *Lactobacillus plantarum*) LMG P-21021, *Lacticaseibacillus rhamnosus GG* (anciennement *Lactobacillus rhamnosus GG*) ATCC 53103, *Lactobacillus acidophilus* DSM 21717.

Posologie : 2 à 3 gélules par jour (chez l'adulte), à prendre à distance de l'antibiotique (2h minimum), en dehors ou au cours du repas.

Figure 46 : Ergyphilus® ATB (Laboratoire Nutergia)



Lactibiane® ATB (Laboratoire Pileje) contient une souche unique : *Lacticaseibacillus rhamnosus GG LA801* (anciennement *Lactobacillus rhamnosus GG LA8011*).

Posologie : 1 gélule par jour, à avaler avec un grand verre d'eau pendant 10 jours, à avaler avec un grand verre d'eau, de préférence avant un repas.

Figure 47 : Lactibiane® ATB (Laboratoire Pileje)



Probiolog® ATB DuoActif (Laboratoire Mayoli Consumer Healthcare) allie la souche *Lacticaseibacillus rhamnosus GG* et la levure *Saccharomyces cerevisiae boulardii*.

Posologie : 1 gélule par jour pendant 10 jours, à prendre à distance de la prise d'antibiotique (2h minimum).

Figure 48 : Probiolog® ATB DuoActif (Laboratoire Mayoli Consumer Healthcare)

B) Prévention de la diarrhée du voyageur

Monsieur B., un patient d'une cinquantaine d'années, se présente à l'officine avec une ordonnance de son médecin généraliste comportant Imodium®, Vogalib®, paracétamol et Malarone®, dans le cadre d'une prophylaxie antipaludique. Il informe le pharmacien de son prochain départ en Afrique. En complément, il souhaite également acheter de la crème solaire et des répulsifs anti-moustiques.

Au regard de la destination, du changement d'environnement alimentaire, des conditions sanitaires locales et du risque d'exposition à une eau non potable, le pharmacien identifie un risque accru de troubles digestifs, notamment d'un risque accru de diarrhée. Il peut alors proposer, dans une démarche préventive, un probiotique spécifiquement adapté aux voyageurs, tel que Lactibiane® Voyage (Laboratoire Pileje), afin de limiter le risque de diarrhée du voyageur.



Figure 49 : Lactibiane® Voyage (Laboratoire Pileje)

Ce complément alimentaire contient 3 souches probiotiques dosées à 20 milliards par gélule : *Lactobacillus acidophilus* LA201, *Lactiplantibacillus plantarum* LA301 (anciennement *Lactobacillus plantarum* LA301) et *Lacticaseibacillus casei* LA205 (anciennement *Lactobacillus casei* LA205). La posologie recommandée est d'une gélule par jour, à prendre avec un verre d'eau, avant un repas, en commençant la veille du départ et en poursuivant tout au long du séjour.

En parallèle, le pharmacien rappelle les principaux conseils hygiéno-diététiques essentiels pour limiter les risques d'infections gastro-intestinales :

- Se laver les mains régulièrement, notamment avant les repas et après un passage aux toilettes.
- Boire exclusivement de l'eau en bouteille scellée, éviter les glaçons.
- Laver ou éplucher soigneusement les fruits et légumes avant consommation.
- Consommer uniquement des aliments bien cuits, éviter les produits crus ou insuffisamment cuits.
- Éviter les fruits de mer et les coquillages, potentiellement contaminés.

Voici d'autres probiotiques pouvant être proposés en cas de diarrhée du voyageur :



Ultra-Levure® (Laboratoire Biocodex) contient la levure probiotique *Saccharomyces boulardii CNCM I-745*. Ce médicament est disponible en plusieurs dosages.

Posologie : 1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau (forme 200 mg).

Figure 50 : Ultra-Levure ® (Laboratoire Biocodex)



Ergyphilus® Plus (Laboratoire Nutergia) est un complément alimentaire associant 4 souches probiotiques : *Lacticaseibacillus rhamnosus GG* (anciennement *Lactobacillus rhamnosus GG*), *Lacticaseibacillus paracasei* (anciennement *Lactobacillus paracasei*), *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum*.

Ce complément alimentaire contient également des vitamines C et B3 qui participent respectivement au fonctionnement normal du système immunitaire et au maintien des muqueuses saines, dont celle de l'intestin.

Posologie : 2 gélules par jour (en voyage)

Figure 51 : Ergyphilus® Plus (Laboratoire Nutergia)

C) Accompagnement de la candidose vaginale

Madame C., âgée de 34 ans, vient chercher une boîte de fluconazole prescrite pour une candidose vulvo-vaginale. Elle signale qu'elle en souffre très régulièrement, en particulier après des traitements antibiotiques. Elle en ressent une gêne intime fréquente, associée à des démangeaisons et des pertes épaisse.

Le pharmacien joue un rôle central dans l'accompagnement de la patiente. En plus de délivrer le traitement antifongique, il prend le temps de poser quelques questions et d'identifier un terrain propice à la récidive (antibiothérapies fréquentes, hygiène intime, stress, etc.). Il lui propose une solution complémentaire à visée préventive et de confort.

Pour limiter les récidives et restaurer l'équilibre de la flore vaginale, le pharmacien recommande une solution complète : Feminabiane® Intima associé à la crème Feminabiane® Intima Topique (Laboratoire Pileje).



Figure 52 : Feminabiane® Intima et Feminabiane® Intima Topique (Laboratoire Pileje)

Feminabiane Intima® (Laboratoire Pileje) est un complément alimentaire conçu pour soutenir le confort intime féminin, notamment en cas de déséquilibre du microbiote vaginal, en particulier après une antibiothérapie ou en prévention des récidives mycosiques. Il associe 3 souches probiotiques dosées à 10 milliards par gélule : *Lactiplantibacillus plantarum* LA901 (anciennement *Lactobacillus plantarum* LA901), *Lactobacillus helveticus* LA401 et *Lactobacillus gasseri* LA806. Il contient également de la vitamine B2 qui contribue au maintien des muqueuses normales, dont la muqueuse vaginale.

La posologie recommandée est d'1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau, pendant 14 à 28 jours, à renouveler en prévention après antibiothérapie.

En complément de la forme orale, Feminabiane® Intima Topique (Laboratoire Pileje) est une crème protectrice et apaisante, à usage externe, qui permet une action locale sur la zone vulvaire. Sa formule repose sur deux souches probiotiques identiques à celles de la forme orale (*L. helveticus* LA401 et *L. gasseri* LA806), associées à un prébiotique (oligodextrane). Cette association protège l'équilibre du microbiote vulvaire,

limite les signes d'inconforts et de sécheresses. Cette crème contient également des agents surgras (cires végétales et huile de tournesol) qui procurent une sensation d'hydratation, de la zone intime externe.

La crème s'applique 1 à 2 fois par jour sur la zone intime externe, en cas de sécheresse, irritation ou inconfort. Prélever une noisette de crème avec un doigt propre, appliquer délicatement, se laver les mains avant et après l'application.

L'association de ces deux formes (orale + topique) permet une double action synergique :

- Interne, pour restaurer et renforcer le microbiote vaginal,
- Externe, pour protéger, apaiser et hydrater la zone vulvaire.

Le pharmacien rappelle les conseils associés à rappeler lors de la délivrance :

- Éviter les douches vaginales.
- Limiter l'usage de savons parfumés ou agressifs et les antiseptiques intimes trop fréquents : privilégier un gel intime doux, au pH adapté.
- S'essuyer de l'avant vers l'arrière après les toilettes, pour éviter de propager des agents pathogènes de l'anus à la zone vaginale.
- Uriner après un rapport sexuel.
- Préférer les sous-vêtements en coton ou en matériaux respirants, éviter ceux en matières synthétiques et les vêtements trop serrés.
- Lors des menstruations, penser à changer régulièrement les protections menstruelles (tampons, serviettes hygiéniques, coupes menstruelles) et utiliser les conformément aux instructions du produit.
- En cas de persistance, d'aggravation ou de récidive fréquente des symptômes, orienter vers un médecin ou un gynécologue.

Voici une liste d'autres compléments alimentaires à base de probiotiques pouvant être conseillés lors d'une candidose vulvo-vaginale :



Ergyphilus® Intima (Laboratoire Nutergia) est un complément alimentaire constitué de 6 souches vivantes : *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lacticaseibacillus rhamnosus GG* (anciennement *Lactobacillus rhamnosus GG*), *Bifidobacterium bifidum* et *Limosilactobacillus fermentum* (anciennement *Lactobacillus fermentum*).

Ce complément alimentaire contient également de la vitamine B2 qui contribue au maintien des muqueuses saines dont la muqueuse vaginale.

Posologie : 2 à 4 gélules par jour.

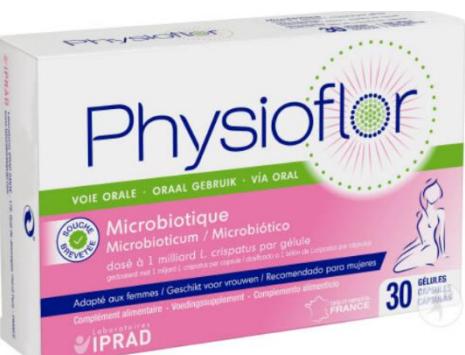
Figure 53 : Ergyphilus® Intima (Laboratoire Nutergia)



Gynophilus® Oral (Laboratoire Immubio) est formulé à partir de 2 souches probiotiques : le *Lcr Regenerans®* breveté (Lcr35) et le *Lactobacillus crispatus*, ainsi que du zinc qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.

Posologie : En cas d'inconfort, 2 gélules par jour pendant 10 jours. Pour prévenir l'inconfort, 1 gélule par jour pendant 20 jours. À avaler avec un verre d'eau avant le repas.

Figure 54 : Gynophilus® Oral (Laboratoire Immubio)



Physioflor® Oral (Laboratoire Biocodex)

Posologie : Prendre 1 gélule par jour pendant 1 mois à renouveler selon les besoins. En période d'inconfort intime, prendre 2 gélules par jour pendant 15 jours. À avaler avec un verre d'eau, de préférence avant le repas.

Figure 55 : Physioflor® Oral (Laboratoire Biocodex)

D) Accompagnement de la dermatite atopique

Monsieur D., 33 ans, se présente à l'officine pour renouveler son traitement de dermocorticoïde prescrit par son dermatologue, dans le cadre d'une poussée de dermatite atopique. Il explique être atteint d'eczéma atopique chronique depuis l'enfance, avec des épisodes récidivants de démangeaisons, rougeurs, sécheresse cutanée et lésions localisées, principalement au niveau des plis. Il ajoute que ses crises sont fréquentes, notamment lors de périodes de stress ou en hiver. Il demande alors une solution pour prévenir les récidives et apaiser durablement sa peau sèche.

Le pharmacien peut alors conseiller Lactibiane® Topic AD (Laboratoire Pileje), un baume émollient spécifiquement formulé pour les peaux sèches à tendance atopique.



Figure 56 : Lactibiane® Topic AD (Laboratoire Pileje)

Ce soin dermatologique contribue à réduire les épisodes de sécheresse sévère, à calmer les irritations, et à espacer les poussées d'eczéma. Ce baume est composé de plusieurs actifs pour une action complète sur la peau à tendance atopique :

- *Lactobacillus ferment lysate* qui augmente la diversité du microbiote cutané commensal et maintient l'équilibre du microbiote cutané.
- Le prébiotique α -gluco-oligosaccharide qui protège le microbiote cutané.
- Le LPCa (LysoPhosphatidylCholine) et la vitamine B3 qui contribuent à renforcer la barrière cutanée.

Ce baume est à appliquer une à deux fois par jour sur les zones sèches et atopiques du visage et du corps, idéalement après la douche.

Le pharmacien rappelle également les bonnes pratiques d'hygiène pour prévenir les poussées d'eczéma :

- Utiliser uniquement des gels lavant ou pains sans savon.
- Prendre des douches courtes à l'eau tiède, éviter les bains prolongés.
- Sécher la peau en tamponnant doucement, sans frotter.
- Eviter les produits parfumés ou agressifs.
- Appliquer un émollient quotidiennement sur l'ensemble du corps, même en dehors des poussées.
- Privilégier des vêtements en coton, éviter la laine ou les matières synthétiques et irritantes.
- Se couper les ongles courts pour limiter les lésions de grattage, surtout la nuit.
- Éviter l'exposition au tabac, aux poils d'animaux, aux acariens ou autres allergènes connus.
- Identifier et limiter les facteurs déclenchants : stress, chaleur, transpiration, allergènes environnementaux.
- Consulter un médecin en cas d'aggravation/ surinfection des lésions (impétigo).

Au travers de ces différentes mises en situation au comptoir, le pharmacien affirme pleinement son rôle central en tant que professionnel de santé de proximité, accessible et à l'écoute. Au-delà de sa mission de dispensation des médicaments, il apporte des recommandations adaptées à chaque situation clinique et aux besoins spécifiques de chaque patient. Grâce à un accompagnement personnalisé, il oriente le patient vers les solutions les mieux appropriées, explique clairement les modalités de prise, alerte sur les possibles effets secondaires et rappelle les bonnes pratiques pour optimiser l'efficacité des traitements. Il assure également un suivi attentif, détecte les éventuelles contre-indications ou interactions, et recommande des mesures préventives visant à limiter les risques de récidives et de complications. Ainsi, le pharmacien contribue significativement à l'amélioration de la qualité de vie des patients, en favorisant une utilisation adaptée et sécurisée des traitements, tout en accompagnant l'utilisation pertinente de compléments comme les probiotiques.

CONCLUSION

Les avancées récentes dans le domaine de la microbiologie ont profondément modifié notre compréhension de la santé humaine, en plaçant le microbiote au cœur des mécanismes de régulation et de défense de l'organisme. Dans ce contexte, les probiotiques apparaissent comme des alliés précieux pour rétablir ou maintenir l'équilibre de ces écosystèmes microbiens.

De nombreuses études ont désormais confirmé leur intérêt thérapeutique dans des indications ciblées, notamment les troubles digestifs, certaines infections gynécologiques, ou encore les pathologies cutanées. Leur utilisation en officine s'intègre ainsi dans une démarche de prévention, d'éducation à la santé et d'accompagnement thérapeutique personnalisé.

Néanmoins, malgré des résultats prometteurs, il subsiste encore des zones d'ombre concernant l'efficacité selon les souches, les posologies, la durée d'administration ou les modalités d'utilisation optimales. Aucun consensus scientifique strict n'encadre pour l'heure leur usage, et les produits disponibles ne font pas l'objet d'une évaluation aussi rigoureuse que les médicaments.

Le rôle du pharmacien est donc central : en tant qu'acteur de proximité, il se doit d'informer, de conseiller et de garantir un usage raisonnable et adapté des probiotiques, en tenant compte du profil de chaque patient. Ainsi, loin d'être de simples compléments alimentaires, les probiotiques deviennent progressivement des outils thérapeutiques à part entière, à condition d'être utilisés à bon escient, sur la base de données rigoureuses et actualisées ce qui implique une formation continue des pharmaciens sur ce sujet.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Cattoir, V. (2016). Chapitre 2—Microbiotes humains. In F. Denis, M.-C. Ploy, C. Martin, & V. Cattoir (Éds.), Bactériologie Médicale (Troisième Édition) (p. 5-13). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-74616-1.00002-9>
- (2) Laboratoire Nutrixeal (2024) Nutrixeal Info. Microbiotes. (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://nutrixeal-info.fr/index/microbiotes/>
- (3) Eurofins Biomnis. Le microbiote intestinal. (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://www.eurofins-biomnis.com/fr-int/blog/campus-biologie-preventive-microbiote-intestinal-2/>
- (4) Grall, N., Andremont, A., Ruppé, E. (2017) (s. d.). Microbiote intestinal. Biologie médicale.
- (5) Boyer, É., Bonnaure-Mallet, M., & Meuric, V. (s. d.). Le microbiote buccal : Bases fondamentales et applications en physiopathologie.
- (6) La Scola, B. (2015). Nouvelle technique d'étude du microbiote : La culturomique. Revue Francophone des Laboratoires, 2015(469), 83-87. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)72825-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)72825-X)
- (7) Inserm. Microbiote intestinal (flore intestinale) La science pour la santé. (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
- (8) Corthier, G., & Doré, J. (2010). Une ère nouvelle dans le domaine des interactions entre le microbiote et la santé humaine. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 34(4, Supplement 1), 1-6. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70001-4](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70001-4)
- (9) Lepage, P. (2017). Le microbiome digestif humain : Interactions avec l'hôte et dysfonctions. Revue des Maladies Respiratoires, 34(10), 1085-1090. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.11.003>
- (10) Laboratoire Nutergia (2024) Penser Santé. La dysbiose et le microbiote intestinal. (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://www.pensersante.fr/un-microbiote-sensible-et-fragile>
- (11) Joly, F., Nuzzo, A., Kapel, N., & Thomas, M. (2017). Lien entre les probiotiques et le microbiote : Vision du clinicien. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 52, S5-S12. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(17\)301931](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(17)301931)
- (12) Marteau, P., Seksik, P (2019). Microbiote intestinal, pré- et probiotiques.

- (13) Enaud, R. (2023). Microbiote intestinal. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 6(3, Supplement 1), 3S18-3S20.
[https://doi.org/10.1016/S2588-932X\(23\)00149-3](https://doi.org/10.1016/S2588-932X(23)00149-3)
- (14) Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- (15) Debré, P., & Le Gall, J.-Y. (2014). Le microbiote intestinal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(9), 1667-1684. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)31175-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)31175-6)
- (16) Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. (2010) *Gut Microbiota in Health and Disease*. (s. d.).
<https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2009>
- (17) Gérard P. Trois types de flore intestinale différencient les individus
/data/revues/17667305/00070028/4/. 24 nov 2011;7(28):4
- (18) Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., Bewtra, M., Knights, D., Walters, W. A., Knight, R., Sinha, R., Gilroy, E., Gupta, K., Baldassano, R., Nessel, L., Li, H., Bushman, F. D., & Lewis, J. D. (2011). Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science (New York, N.y.)*, 334(6052), 105-108. <https://doi.org/10.1126/science.1208344>
- (19) Rambaud, J.C., Buts, J.P., Corthier, G. (2004). *Flore microbienne intestinale*.
- (20) Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., Bessi, E., & Boehm, G. (2008). Cesarean Delivery May Affect the Early Biodiversity of Intestinal Bacteria^{1,2}. *The Journal of Nutrition*, 138(9), 1796S-1800S.
<https://doi.org/10.1093/jn/138.9.1796S>
- (21) Dominguez-Bello, M. G., Costello, E. K., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., & Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>
- (22) Aires, J. (2017). Microbiote intestinal du nouveau-né : Impact des antibiotiques. *Archives de Pédiatrie*, 24, S1-S4. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(18\)30036-8](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(18)30036-8)

- (23) O'Sullivan, A., Farver, M., & Smilowitz, J. T. (2015). The Influence of Early Infant-Feeding Practices on the Intestinal Microbiome and Body Composition in Infants. *Nutrition and Metabolic Insights*, 8(Suppl 1), 1-9.
- <https://doi.org/10.4137/NMI.S29530>
- (24) Lecerf, J.-M. (2021). Le rôle du microbiote en santé humaine. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(607), S8-S11. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.04.003>
- (25) Doré, J., & Corthier, G. (2010). Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4), 7-16. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70002-6)
- (26) Laroche, M.-L. (2022). Perturbation du microbiote intestinal par les médicaments. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(613), 43-44. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.12.026>
- (27) Cherbuy, C., Thomas, M., & Langella, P. (2013). *Le microbiote intestinal : Une composante santé qui évolue avec l'âge*. *Innovations Agronomiques* 33, 37-46. <https://doi.org/10.17180/FC2G-CD80>
- (28) Gérard, P., & Bernalier-Donadille, A. (2007). Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 28-36. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)91318-8](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91318-8)
- (29) Landman, C., & Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal : Description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*, 37(6), 418-423. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.012>
- (30) Martin, R., Nauta, A. J., Ben Amor, K., Knippels, L. M. J., Knol, J., & Garssen, J. (2010). Early life: Gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*, 1(4), 367-382. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0027>
- (31) Apoil, P. A. (2013). Bases immunologiques de la tolérance orale. *Revue Française d'Allergologie*, 53(3), 239-242. <https://doi.org/10.1016/j.reval.2013.01.035>
- (32) Laura_Exden. (2021). A comme Acides Gras à Chaîne Courte (AGCC). *Exden*. <https://www.exden.fr/a-comme-acides-gras-a-chaine-courte-agcc/>
- (33) Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

- (34) Altwegg, R., & Michon, A. L. (2020). La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(527), 47-54. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30357-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30357-9)
- (35) Ducrotté, P. (2010). Flore et syndrome de l'intestin irritable. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4, Supplement 1), 56-60. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70008-7](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70008-7)
- (36) Laboratoire Biocodex (2023) Biocodex Microbiota Institute Avez-vous déjà entendu parler de « dysbiose » ? (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/avez-vous-deja-entendu-parler-de-dysbiose>
- (37) Bonté, F., Pasamon, M., & Desmoulière, A. (2022). Le rôle complexe du microbiote cutané dans la cicatrisation des plaies. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(619), 33-38.
<https://doi.org/10.1016/j.actpha.2022.07.042>
- (38) Mokni, M., & Abdelhak, S. (2014). Flore cutanée, microbiote et microbiome. In *Dermatologie infectieuse* (p. 1-4). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73284-3.00001-6>
- (39) Dunyach-Remy, C., Sotto, A., & Lavigne, J.-P. (2015). Le microbiote cutané : Étude de la diversité microbienne et de son rôle dans la pathogénicité. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2015(469), 51-58. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)72821-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)72821-2)
- (40) Souissi, A., Mokni M. (2108) Microbiome cutané. EMC - Dermatologie 2018;14(1):1-10
- (41) Teyssou, R., Koeck, J.-L., & Buisson, Y. (1997). La flore cutanée. *Revue Française des Laboratoires*, 1997(291), 49-55. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(97\)80114-X](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(97)80114-X)
- (42) Lebaron, P., & Bourrain, M. (2017). La peau : Un écosystème microbien. *Annales de Dermatologie et de Vénérérologie*, 144, S35-S41. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(17\)31041-4](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(17)31041-4)
- (43) Laboratoire Biocodex (2024) Biocodex Microbiota Institute. *Le microbiote cutané*. Disponible à l'adresse <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/le-microbiote-cutane>
- (44) PiLeJe Micronutrition. *Le microbiote cutané*. Disponible à l'adresse <https://www.pileje.be/fr-be/revue-sante/le-microbiote-cutane>

- (45) Feuilloley, M., Université de Rouen Normandie (2022) Le microbiote cutané, notre première barrière protectrice. (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://www.univ-rouen.fr/actualites/le-microbiote-cutane-notre-premiere-barriere-protectrice/>
- (46) Di Domizio, J., Pagnoni, A., Huber, M., Hohl, D., & Gilliet, M. (2016). Le microbiote cutané : Le poids lourd sort de l'ombre. *Rev Med Suisse*, 512, 660-664.
- (47) Dagnelie, M.-A., Saint-Jean, M., Nguyen, J.-M., Khammari, A., Corvec, S., & Dréno, B. (2018). La perte de la diversité des phylotypes de *Cutibacterium acnes* : Un déclencheur potentiel de l'acné inflammatoire sévère. *Annales de Dermatologie et de Vénérérologie*, 145(12, Supplement), S123-S124.
<https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.137>
- (48) McLaughlin, J., Watterson, S., Layton, A. M., Bjourson, A. J., Barnard, E., & McDowell, A. (2019). Propionibacterium acnes and Acne Vulgaris: New Insights from the Integration of Population Genetic, Multi-Omic, Biochemical and Host-Microbe Studies. *Microorganisms*, 7(5), Article 5.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms7050128>
- (49) Pileje *Microbiote vaginal : Agir sur son équilibre*. (s. d.). Disponible à l'adresse :
<https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-vaginal-agir-sur-son-equilibre>
- (50) Dumont, Y., Jean-Pierre, H., & Godreuil, S. (2020). Le microbiote vaginal, déséquilibre et impact. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(527), 55-63. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(20\)30358-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(20)30358-0)
- (51) Petrova, M. I., Van Den Broek, M., Balzarini, J., Vanderleyden, J., & Lebeer, S. (2013). Vaginal microbiota and its role in HIV transmission and infection. *FEMS Microbiology Reviews*, 37(5), 762-792.
<https://doi.org/10.1111/1574-6976.12029>
- (52) Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G. M., Koenig, S. S. K., McCulle, S. L., Karlebach, S., Gorle, R., Russell, J., Tacket, C. O., Brotman, R. M., Davis, C. C., Ault, K., Peralta, L., & Forney, L. J. (2011). Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(Suppl 1), 4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611108>
- (53) Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderlein. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 31 - N° 5 - p. 485-494. 2008

- (54) Magnan, C., Morsli, M., Gimenez, É., Huberlant, S. & Lavigne, JP. (2024). Influence des facteurs liés au mode de vie sur la composition du microbiote vaginal. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2024(563), 61-70. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(24\)76119-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(24)76119-X)
- (55) Mach, F., Marchandin, H., & Bichon, F. (2020). La mycose vaginale, traiter et éviter la récidive. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(595), 43-46. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.03.013>
- (56) Anane, S., Kaouech, E., Zouari, B., Belhadj, S., Kallel, K., & Chaker, E. (2010). Les candidoses vulvovaginales : Facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. *Journal de Mycologie Médicale*, 20(1), 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2010.01.001>
- (57) Mach, F., Marchandin, H., & Bichon, F. (2020). Prise en charge de la vaginose bactérienne. *Actualités Pharmaceutiques*, 59(601), 44-47. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.10.024>
- (58) Bohbot, J.-M. (2023). Microbiotes génitaux et grossesse. *Actualités Pharmaceutiques*, 62(627), 35-38. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2023.03.046>
- (59) Faure, S., Pubert, C., Rabiller, J., Taillez, J., & Yvain, A.-L. (2013). Que savons-nous des probiotiques ? *Actualités Pharmaceutiques*, 52(528), 18-21. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.011>
- (60) Schlienger, J.-L. (2024). Histoire du microbiote, déterminant des maladies métaboliques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 18(2), 162-169. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2023.09.003>
- (61) Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques : Définitions. (2007). *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 7. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)91313-9](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91313-9)
- (62) Ninane, V., Mukandayambaje, R., & Berben, G. (2009). Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : Le point sur la situation règlementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir. *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.*
- (63) Malbos, D. (2021). Place des pré- et probiotiques dans la stratégie thérapeutique. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(607, Supplement), S12-S14. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.04.004>
- (64) Vandenplas, Y., Huys, G., & Daube, G. (2015). Probiotics: An update. *Jornal de Pediatria*, 91(1), 6-21. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2014.08.005>
- (65) Butel, M.-J. (2014). Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, 16(2), 33-43. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2014.01.010>

- (66) Piquepaille, C. (2013). *Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales, thèse d'exercice*, Limoges, Université de Limoges. Disponible sur : <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-42353>
- (67) World Gastroenterology Organisation (WGO). (2017) (s. d.). Disponible à l'adresse :
<https://www.worldgastroenterology.org>
- (68) PiLeJe (2024) Charte HQM (Haute Qualité Microbiotique). (s. d.). Disponible à l'adresse :
<https://www.pileje.fr/expertises/microbiotes/souches-probiotiques>
- (69) Flourié, B., & Nancey, S. (2007). Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 38-44. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)91320-6](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91320-6)
- (70) Pileje. Expertise des probiotiques. Le Quotidien du médecin. Disponible à l'adresse :
<https://docs.lequotidiendumedecin.fr/operations/pileje/seriepubli/pdf/pileje-expertise-probiotique.pdf>
- (71) Boclé, J.-C. (2005) (s. d.). *Coordination scientifique /Scientific coordination*.
- (72) Dickinson, P. A., Abu Rmaileh, R., Ashworth, L., Barker, R. A., Burke, W. M., Patterson, C. M., Stainforth, N., & Yasin, M. (2012). An Investigation into the Utility of a Multi-compartmental, Dynamic, System of the Upper Gastrointestinal Tract to Support Formulation Development and Establish Bioequivalence of Poorly Soluble Drugs. *The AAPS Journal*, 14(2), 196-205. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9333-x>
- (73) Pharma Inside (2023). Autorisation officielle du terme Probiotiques pour les compléments alimentaires. Disponible à l'adresse : <https://www.pharma-inside.com/autorisation-officielle-du-terme-probiotiques-pour-les-complements-alimentaires/>
- (74) Bermúdez-Humarán, L. G., & Langella, P. (2009). Utilisation des bactéries lactiques comme vecteurs vaccinaux. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2009(417), 79-89. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(09\)70312-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(09)70312-0)
- (75) Laboratoire Nutrixeal (2024) Nutrixeal Info. Ferments lactiques. (s. d.). Disponible à l'adresse :
<https://nutrixeal-info.fr/index/ferments-lactiques/>
- (76) Laura_Exden. (2020, juin 26). Changement de taxonomie du genre Lactobacille, quelles conséquences ? Exden. <https://www.exden.fr/changement-de-taxonomie-du-genre-lactobacille-quelles-consequences/>

- (77) Optibac Probiotics (2024) *Probiotics Database / Database*. (s. d.). Disponible à l'adresse :
<https://www.optibacprobiotics.com/professionals/probiotics-database>
- (78) Neve, H., Freudenberg, W., Diestel-Feddersen, F., Ehlert, R., & Heller, K. J. (2003). Biology of the temperate *Streptococcus thermophilus* bacteriophage TP-J34 and physical characterization of the phage genome. *Virology*, 315(1), 184-194. [https://doi.org/10.1016/S0042-6822\(03\)00516-6](https://doi.org/10.1016/S0042-6822(03)00516-6)
- (79) CDC (Centers for Disease Control and Prevention) *Public Health Image Library (PHIL)*. Photo credit: Janice Haney Carr (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=258>
- (80) INRAE (Institut national de recherche pour l'agriculture, l'alimentation et l'environnement) / *Une bactérie capable de diminuer la douleur viscérale* (2023) (s. d.). Photo credit : Muriel Mercier-Bonin et Christel Cartier. Disponible à l'adresse : <https://www.inrae.fr/actualites/bacterie-capable-diminuer-douleur-viscerale>
- (81) Duranti, S., Longhi, G., Ventura, M., van Sinderen, D., & Turroni, F. (2020). Exploring the Ecology of Bifidobacteria and Their Genetic Adaptation to the Mammalian Gut. *Microorganisms*, 9(1), 8. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010008>
- (82) Gavini, F., Pourcher, A. M., Bahaka, D., Freney, J., Romond, C., & Izard, D. (1990). Le genre *Bifidobacterium*. Classification, identification, aspects critiques. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 20, 53-62. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)80058-7](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(05)80058-7)
- (83) Pean, Y., & Buisson, Y. (1990). *Bifidobacterium*, connaissances actuelles. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 20, 79-81. [https://doi.org/10.1016/S0399-077X\(05\)80063-0](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(05)80063-0)
- (84) Pharma-Zentrale GmbH. Herdecke, Germany (S. d.). Disponible à l'adresse :
<https://www.mutaflor.com/mutaflor-with-escherichia-coli-strain-nissle-1917-for-human-gut-health/the-discovery-of-mutaflor.html>
- (85) Rampal, P. (1996). Les levures : Classification, propriété, utilisations technologiques et thérapeutiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 9(3), 185-186. [https://doi.org/10.1016/S0987-7983\(96\)80028-4](https://doi.org/10.1016/S0987-7983(96)80028-4)
- (86) Goulet, O. (2009). Un probiotique pas comme les autres : D'une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 22(6), 269-272. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2009.06.002>

- (87) Holzapfel, W. H., Haberer, P., Geisen, R., Björkroth, J., & Schillinger, U. (2001). Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 365s-373s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.365s>
- (88) Heyman, M. (2007). Effets des probiotiques sur le système immunitaire : Mécanismes d'action potentiels. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 69-75. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)91325-5](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91325-5)
- (89) Yakult Science for Health (2024), Le guide ultime des probiotiques pour les professionnels de santé. (s. d.). Disponible à l'adresse : <https://www.scienceforhealth.be/fr/materiaux/le-guide-ultime-des-probiotiques-pour-les-professionnels-de-sante/>
- (90) Carré, D. « Conduite à tenir devant une diarrhée aiguë. Étiologies ». *EMC - Chirurgie* 1, n° 5 (octobre 2004): 493-532. <https://doi.org/10.1016/j.emcchi.2004.05.002>.
- (91) Faure, S., Pubert, C., Rabiller, J., Taillez, J., & Yvain, A.-L. (2013). « Intérêt des probiotiques en préventif au niveau des différentes flores de l'organisme ». *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 528 (septembre 2013): 22-26. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.012>.
- (92) Szajewska, Hania, Roberto Berni Canani, Magnus Domellöf, Alfredo Guarino, Iva Hojsak, Flavia Indrio, Andrea Lo Vecchio, et al. « Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders ». *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 76, n° 2 (2023): 232-47. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003633>.
- (93) Alharbi, B. F., et Abeer, A. A. « Investigating the influence of probiotics in preventing Traveler's diarrhea: Meta-analysis based systematic review ». *Travel Medicine and Infectious Disease* 59 (1 mai 2024): 102703. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2024.102703>.
- (94) Marteau, P., Seksik, P. « Place des probiotiques dans la prévention et le traitement des diarrhées post-antibiotiques ». *Revue Française des Laboratoires* 2004, n° 368 (1 décembre 2004): 73-76. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(04\)80028-3](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(04)80028-3).
- (95) Quévrain, E., Seksik, P. « Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales ». *La Presse Médicale*, Infections et parasitoses intestinales aiguës, 42, n° 1 (1 janvier 2013): 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2012.09.017>.

- (96) Yan, T., Goldman, R.D. « Les probiotiques pour la diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant ». *Canadian Family Physician* 66, n° 1 (janvier 2020): e9-11.
<https://PMC7012121/pdf/06600e9.pdf>
- (97) Seksik, P., Marteau, P. « Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : essais contrôlés et perspectives ». *Therapies* 59, n° 1 (janvier 2004): 83-87.
<https://doi.org/10.2515/therapie:2004017>.
- (98) Ghouri, Y.A., Richards, D.M., Rahimi, E.F., Krill, J.T., Jelinek, K.A., DuPont, A.W. « Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics, and synbiotics in inflammatory bowel disease ». *Clinical and Experimental Gastroenterology* 7 (9 décembre 2014): 473-87.
<https://doi.org/10.2147/CEG.S27530>.
- (99) Ma, Y., Yang, D., Huang, J., Liu, K., Liu, H., Wu, H., Bao, C. « Probiotics for inflammatory bowel disease: Is there sufficient evidence? » *Open Life Sciences* 19, n° 1 (5 avril 2024): 20220821.
<https://doi.org/10.1515/biol-2022-0821>.
- (100) Ruiz-Sánchez, C., Escudero-López, B., et Fernández-Pachón, M.S. « Evaluation of the efficacy of probiotics as treatment in irritable bowel syndrome ». *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed.)* 71, n° 1 (1 janvier 2024): 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2024.01.003>.
- (101) Bungau, S.G., Tit, D.M., Vesa, C.M., Abid, A., Szilagyi, D.V., Radu, A.F., Bungau, A.F., et al. « Non-Conventional Therapeutic Approaches to Acne Vulgaris Related to Its Association with Metabolic Disorders ». *European Journal of Pharmacology* 923 (mai 2022): 174936.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174936>.
- (102) Sánchez-Pellicer, P., Navarro-Moratalla, L., Núñez-Delegido, E., Ruzafa-Costas, B., Agüera-Santos, J., et Navarro-López, V. « Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut–Skin Axis ». *Microorganisms* 10, n° 7 (27 juin 2022): 1303. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071303>.
- (103) Kober, M.M. et Bowe, W.P. « The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging ». *International Journal of Women's Dermatology* 1, n° 2 (1 juin 2015): 85-89.
<https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2015.02.001>.
- (104) Jung, G. W., Tse, J. E., Guiha, I., & Rao, J. (2013). *Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement*

- and minocycline in subjects with mild to moderate acne.* Journal of Cutaneous Medicine and Surgery, 17(2), 114-122.
- (105) Min, M., Dulai, A.S., Ahmad, N. et Sivamani, R.K. « Review of Integrative Medical Therapies for Psoriasis: The Microbiome, Probiotics, Diet, and Mindfulness ». *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*® 9, n° 3 (1 juillet 2024): 108-14. <https://doi.org/10.1177/24755303241236386>.
- (106) Atabati, H., Esmaeili, S.A., Saburi, E., Akhlaghi, M., Raoofi, A., Rezaei, N. et Momtazi-Borojeni, A.A « Probiotics with Ameliorating Effects on the Severity of Skin Inflammation in Psoriasis: Evidence from Experimental and Clinical Studies ». *Journal of Cellular Physiology* 235, n° 12 (2020): 8925-37. <https://doi.org/10.1002/jcp.29737>.
- (107) Vijayashankar, M., & Raghunath, N. « Pustular Psoriasis Responding to Probiotics – a New Insight ». *Our Dermatology Online* 3, n° 4 (1 octobre 2012): 326-29. <https://doi.org/10.7241/ourd.20124.71>.
- (108) Anania, C., Brindisi, G., Martinelli, I., Bonucci, E., D'Orsi, M., Ialongo, S., Nyffenegger, A et al. « Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children ». *International Journal of Molecular Sciences* 23, n° 10 (12 mai 2022): 5409. <https://doi.org/10.3390/ijms23105409>.
- (109) D'Elios, S., Trambusti, I., Verduci, E., Ferrante, G., Rosati, S., Marseglia, G.L., Drago, L. et Peroni, D.G « Probiotics in the Prevention and Treatment of Atopic Dermatitis ». Édité par Gian Luigi Marseglia. *Pediatric Allergy and Immunology* 31, n° S26 (novembre 2020): 43-45. <https://doi.org/10.1111/pai.13364>.
- (110) Wang, Y., Liu, Z., et Chen, T. « Vaginal Microbiota: Potential Targets for Vulvovaginal Candidiasis Infection ». *Heliyon* 10, n° 5 (15 mars 2024): e27239. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27239>.
- (111) Han, Y et Ren, Q-L « Does probiotics work for bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis ». *Current Opinion in Pharmacology* 61 (1 décembre 2021): 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.09.004>.
- (112) Webb, L. « Probiotics for Preventing Recurrent Bacterial Vaginosis ». *JAAPA* 34, n° 2 (février 2021): 19. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000731484.81301.58>.

Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2024/2025

Nom : Lefebvre

Prénom : Elise

Titre de la thèse : La place des probiotiques dans le conseil officinal

Mots-clés : Microbiote/ Probiotiques/ Dysbiose/ Pathologies/ Conseils à l'officine/ Pharmacien

Résumé :

Les découvertes récentes en microbiologie ont mis en lumière le rôle central des microbiotes dans le maintien de la santé de l'être humain. Parmi les pistes thérapeutiques émergentes, les probiotiques apparaissent comme une solution prometteuse pour restaurer et maintenir l'équilibre des écosystèmes microbiens, notamment en cas de dysbiose. Cette thèse s'intéresse à l'usage des probiotiques dans la prise en charge de pathologies courantes telles que les diarrhées et certains troubles gynécologiques et dermatologiques. À travers l'analyse des données scientifiques disponibles et des exemples concrets de conseils au comptoir, ce travail met en lumière le rôle du pharmacien dans l'accompagnement et le bon usage des probiotiques. Malgré des résultats cliniques encourageants, des incertitudes persistent quant aux souches à privilégier, aux posologies, à la durée des traitements et à leur encadrement réglementaire. Dans ce contexte, le pharmacien joue un rôle clé en tant que professionnel de santé de proximité, garant d'un conseil personnalisé, éclairé et actualisé.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel Hermann, Maître de conférences des Universités, Département de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Benoît Foligné, Professeur des Universités, Département de Pharmacie, UFR3S Université de Lille

Assesseur : Madame le Professeur Anne Rogel, Maître de conférences des Universités, Département de Pharmacie, UFR3S, Université de Lille

Membre extérieur : Madame le Docteur Nathalie Herman, Pharmacienne d'officine