

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'enseignement Supérieur et de Recherche Scientifique

Université Ziane Achour de Djelfa

Faculté des sciences de la nature et de la vie

Département de biologie



جامعة الجلفة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم البيولوجيا

Mémoire de Fin d'Etudes

Filière : Sciences de la nature et de la vie

Département : Biologie

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Réalisé par

Abdellaoui Bochra

Amor Kholoud

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

Intitulé

**Microbiote intestinal et probiotiques :
effets sanitaires et nutritionnels chez
l'homme**

Jury composé de :

Rachedi F.Z
Belarbi M.
Mahi M.
Mostefaoui A.

Président de jury
Promoteur
Examineur
Examineur

Université de Djelfa
Université de Djelfa
Université de Djelfa
Université de Djelfa

Année Universitaire : 2020 /2021

REMERCIEMENTS

A mon jury,

A M. BELARBI, directeur de mémoire,

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger et d'encadrer ce mémoire. Pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail, pour sa disponibilité et son aide qui ont permis son aboutissement.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect

Sincères remerciements.

Aux autres membres du jury,

Pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.

Je les remercie pour leur présence.

A mes parents,

Pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions.

A ma famille et mes amis,

Pour leur présence et leurs encouragements.

A tous merci.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Schéma simplifié décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'homme et leurs microflores.

Figure 2 Microflores des différents compartiments de l'appareil digestif

Figure 3 Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des bactéries

Figure 4 Répartition de la quantité des bactéries le long du tractus digestif

Figure 5 Cycle de maturation du microbiote intestinal

Figure 6 Interactions microflores et système immunitaire et orientations de la réponse immune.

Figure 7 Photo d'Elie Metchnikoff

Figure 8 *Lactobacillus acidophilus*

Figure 9 *Bifidobacterium longum*

Figure 10 *Saccharomyces cerevisiae*

Figure 11 *Streptococcus thermophilus*

Figure 12 Représentation schématique de la physiopathologie des MICI

TABLE DES ABREVIATIONS

<u>ADN</u>	Acide désoxyribonucléique.
<u>AGV</u>	Acides gras volatils
<u>ARN</u>	Acide ribonucléique.
<u>BAL</u>	Les bactéries lactiques
<u>CFU</u>	Colony-forming unit.
<u>CTL</u>	Lymphocytes T cytotoxiques.
<u>E. coli</u>	Escherichia coli.
<u>FAO</u>	Food and Agriculture Organization.
<u>GALT</u>	Gut-associated Lymphoid Tissues.
<u>IEL</u>	Lymphocytes intra-épithéliaux.
<u>ITAM</u>	Immuno-receptor Tyrosine Activation Motif.
<u>LT</u>	Lymphocytes T.
<u>MC</u>	Maladie de Crohn.
<u>MICI</u>	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
<u>MUC</u>	Mucines.
<u>OMS</u>	Organisation Mondiale de la Santé.
<u>PCR</u>	Polymerase Chain reaction.
<u>PH</u>	Potentiel hydrogène.
<u>TCR</u>	T cell receptor.
<u>TFI</u>	Troubles fonctionnels intestinaux.
<u>RCH</u>	Recto-Colite Hémorragique
<u>DLUO</u>	Date limite d'utilisation optimale
<u>MetaHit</u>	Metagenomics of the Human Intestinal Tract
<u>FISH Florescence</u>	in situ hybridization

Sommaire

REMERCIEMENTS.....	
TABLE DES ILLUSTRATIONS	
TABLE DES ABREVIATIONS.....	
Introduction	1
Objectif du Travail	2
I. PARTIE 1 : L'ECOSYSTEME GASTRO-INTESTINAL	3
I.1 ANATOMIE DU SYSTEME DIGESTIF	3
I.2 DESCRIPTION GENERALE DU SYSTEME DIGESTIF :.....	3
I.3 LE MICROBIOTE INTESTINAL	5
<i>I.3.1 Qu'est-ce que le microbiote intestinal ?.....</i>	<i>5</i>
<i>I.3.2 Méthodes d'analyse du microbiote intestinal :.....</i>	<i>5</i>
I.3.2.1 La mise en culture :.....	5
I.3.2.2 Biologie moléculaire :.....	6
I.3.2.2.1 Les méthodes d'empreintes :.....	6
I.3.2.2.2 Hybridation in situ couplée à la cytométrie en flux :.....	6
I.3.2.2.3 La PCR quantitative (qPCR) :	6
I.3.2.2.4 Analyse critique des méthodes :	6
I.3.2.2.5 La métagénomique du microbiote intestinal :.....	7
I.4 COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL :	7
I.5 REPARTITION DES BACTERIES DU TUBE DIGESTIF.....	9
I.6 MICROBIOTE DE L'ENFANT	10
I.7 TROUBLES LIES AUX DESEQUILIBRES DU MICROBIOTE.....	12
I.8 FONCTIONS :	12
<i>I.8.1 Rôle de la colonisation bactérienne dans la mise en place du système immunitaire intestinal</i>	<i>13</i>
<i>I.8.2 Fonctions métaboliques du microbiote intestinal.....</i>	<i>14</i>
I.8.2.1 Rôle immunologique :.....	14
I.8.2.2 Le GALT :.....	14
I.9 EFFETS BARRIERE :	15
II. PARTIE 2 : LES PROBIOTIQUES	16
II.1 LES PROBIOTIQUES ET LEURS EFFETS POSITIFS SUR CERTAINES PATHOLOGIES	16
<i>II.1.1 Définition.....</i>	<i>16</i>
II.1.1.1 Les Prébiotiques	16
<i>II.1.2 Historique :.....</i>	<i>16</i>
<i>II.1.3 Production :.....</i>	<i>17</i>
II.1.3.1 Sélection des souches :.....	17
II.1.3.1.1 Propriétés et critères de sélection :.....	17
<i>II.1.4 Conditionnement et contrôles qualité :.....</i>	<i>19</i>
II.2 LES DIFFERENTS TYPES DE MICROORGANISMES :	20
<i>II.2.1 Les lactobacilles :</i>	<i>20</i>

II.2.2	<i>Les bifidobactéries</i> :.....	21
II.2.3	<i>Saccharomyces cerevisiae var boulardii</i> :	22
II.2.4	<i>Les bactéries lactiques</i> :.....	22
II.3	MECANISMES D’ACTION DES PROBIOTIQUES	23
II.3.1	<i>Action sur les fonctions intestinales</i>	23
II.3.1.1	<i>La digestion intestinale</i> :	23
II.3.1.2	<i>La motricité intestinale et transit intra-luminal</i> :	24
II.3.2	<i>L’effet barrière</i>	24
II.3.2.1	<i>Modulation du microbiote intestinal</i>	24
II.3.2.1.1	<i>La production de substances antimicrobiennes</i>	24
II.3.2.1.2	<i>Le blocage de l’adhésion des pathogènes</i>	24
II.3.2.1.3	<i>L’acidification du contenu colique</i>	25
II.3.3	<i>Renforcement de l’obstacle fonctionnel épithélial</i>	25
II.3.4	<i>L’immunomodulation</i>	26
II.4	EFFETS POSITIFS SUR LA SANTE :	26
II.4.1	<i>Diminution des allergies</i>	26
II.4.2	<i>Réduction du risque de diarrhées</i>	27
II.4.3	<i>Troubles fonctionnels intestinaux</i> :.....	27
II.5	CLASSIFICATION DES PROBIOTIQUES :	27
II.6	LES BIENFAITS NUTRITIONNELS :	28
II.6.1	<i>Survie des probiotiques</i> :.....	28
III. PARTIE 3 : PROBIOTIQUES ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES	29	
III.1	LES MICI :	29
III.1.1	<i>Définition de la maladie de Crohn (MC)</i> :	29
III.1.2	<i>Recto-colite hémorragique (RCH)</i> :	29
III.2	ETIOLOGIE DES MICI :	30
III.3	RCH ET PROBIOTIQUE :	31
III.4	MC ET PROBIOTIQUE :	32
III.5	PERSPECTIVES :	33
Conclusion	34	
Références Bibliographiques	35	
Résumé	38	

INTRODUCTION

« Toutes les maladies commencent dans l'intestin. » Hippocrate.

Voilà quelques années que le terme « probiotiques » a fait son apparition dans notre vocabulaire. Même si l'utilisation de micro-organismes aux vertus thérapeutiques ne date pas d'hier, l'engouement pour ces produits n'a jamais été aussi important qu'aujourd'hui. En surfant à la fois sur des allégations de santé et un côté naturel en lien avec les matières premières utilisées, les producteurs ont fait des probiotiques des compléments alimentaires à la mode. Preuve en est le développement exponentiel des laboratoires spécialisés dans ces produits, le nombre grandissant d'aliments proposés enrichis en probiotiques, ainsi que les multiples études confirmant leurs effets bénéfiques pour la santé. Alors que sont-ils exactement ? Et comment agissent-ils sur notre corps ? A qui s'adressent-ils ?

Ainsi, les probiotiques pourraient constituer une alternative thérapeutique à de nombreux troubles gastro-intestinaux, allant de la simple diarrhée associée aux antibiotiques en passant par les troubles fonctionnels intestinaux aux maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Le développement des probiotiques, aussi bien dans certains produits lactés que sous forme de complément alimentaire, ne cesse de croître. Beaucoup de données restent encore à acquérir sur le choix des souches, leurs conditions d'action et les mécanismes par lesquels ils sont opérants.

Les études moléculaires d'exploration du métagénome ont considérablement amélioré les connaissances actuelles du microbiote et ont permis d'en faire la principale cible des probiotiques. Ce dernier joue un rôle primordial dans l'interaction entre l'épithélium intestinal et le système immunitaire présent dans la muqueuse. Une réponse aberrante de ce système immunitaire dirigé contre le microbiote est tout particulièrement incriminée dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Dès lors, essayer de restaurer l'équilibre au niveau de cet écosystème intestinal par le recours aux probiotiques prend tout son sens pour la prévention et le traitement de ces maladies.

Les études se multiplient sur la microflore intestinale et sur son rôle précis aussi la recherche progresse. Les propriétés des probiotiques ne peuvent être considérées en dehors de la flore intestinale. Les consommateurs actuels attendent de leur alimentation qu'elle soit bénéfique pour leur santé, qu'elle les protège contre les maladies. Il est admis que l'équilibre de la population microbienne intestinale peut jouer un rôle capital dans le maintien en bonne santé.

Depuis longtemps, les chercheurs se sont intéressés aux effets bénéfiques des bactéries lactiques sur la santé de l'homme et de l'animal. Les lactiques (BAL) sont des peptides antimicrobiens bactéricides qui inhibent la croissance d'autres bactéries sans affecter le développement de la souche productrice. L'influence des BAL productrices de bactériocines sur le microbiote intestinal est très peu documentée.

Aujourd'hui, il n'y a plus de doute quant au rôle joué par la microflore colique dans la finition de la digestion des glucides (dernière étape du métabolisme) : la fermentation.

Objectif du travail

A la lumière des connaissances actuelles, nous avons fait une synthèse bibliographique pour faire le point sur la relation entre flore intestinale et la place des probiotiques. Cette étude est articulée en trois grandes parties. Dans la première partie, nous avons fait le point sur les connaissances actuelles du microbiote. Après avoir détaillé cet écosystème intestinal (implantation, répartition, mécanismes d'action...), nous verrons en quoi cette interface est avant tout protectrice en insistant sur l'intrication de ce dernier avec le système immunitaire digestif. La flore intestinale, véritable organe, fait l'objet de recherches médicales intenses : de nombreuses inconnues demeurent en effet, quant à son implication dans les mécanismes de déclenchement de certaines tumeurs du tube digestif, de pathologies intestinales ou de maladies auto-immunes. Une brève description du tractus gastro-intestinal et des interactions hôte-bactéries est présentée après avoir donné la définition des probiotiques et de leurs effets sanitaires.

La deuxième partie rentre au cœur du sujet en définissant le concept de probiotique et son action métabolique, en examinant son aspect immunomodulateur ainsi que ses effets positifs dans diverses pathologies. L'objectif est de caractériser le potentiel antimicrobien de divers probiotiques.

Dans la troisième partie, nous nous concentrerons sur les maladies inflammatoires chroniques intestinales et tout particulièrement sur l'avancée des recherches en ce qui concerne la place des probiotiques dans le traitement de ce type de pathologie.

I. Partie 1 : L'écosystème gastro-intestinal

I.1 Anatomie du système digestif

Les éléments constitutifs du tube digestif sont les suivants :

- a) L'œsophage qui se termine par le cardia
- b) L'estomac, qui inclut l'antré et le canal du pylore
- c) Les intestins :

L'intestin grêle (6-8 m), comprenant :

- Le duodénum
- Le jéjunum
- L'iléon qui rejoint le cæcum à la jonction iléo-cæcale

Le gros intestin ou côlon (1,5 m), constitué de 3 parties :

- 1) Le cæcum. L'appendice est un organe rudimentaire, reliquat de l'évolution, attaché au cæcum.
- 2) Le côlon qui comprend :
 - Le côlon ascendant
 - Le côlon transversal
 - Le côlon descendant et sigmoïde
- 3) Le rectum qui se termine par l'anus.

I.2 Description générale du système digestif :

Le tractus gastro-intestinal est un écosystème complexe et ouvert aux microorganismes exogènes. Sa muqueuse étant estimée à 200-300 m², il représente la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement. L'écosystème gastro-intestinal est généré par une alliance stable entre l'épithélium gastro-intestinal, le système immunitaire et une importante flore microbienne. Si l'un des trois composants de l'écosystème est défaillant, de pathologies peuvent survenir. Les interactions entre les microorganismes et l'hôte peuvent être de trois types : symbiose, commensalisme ou pathogénicité. L'hôte est protégé contre la microflore intestinale pathogène par les barrières chimiques et physiques formées par l'épithélium gastro-intestinal (Ebel, 2018)

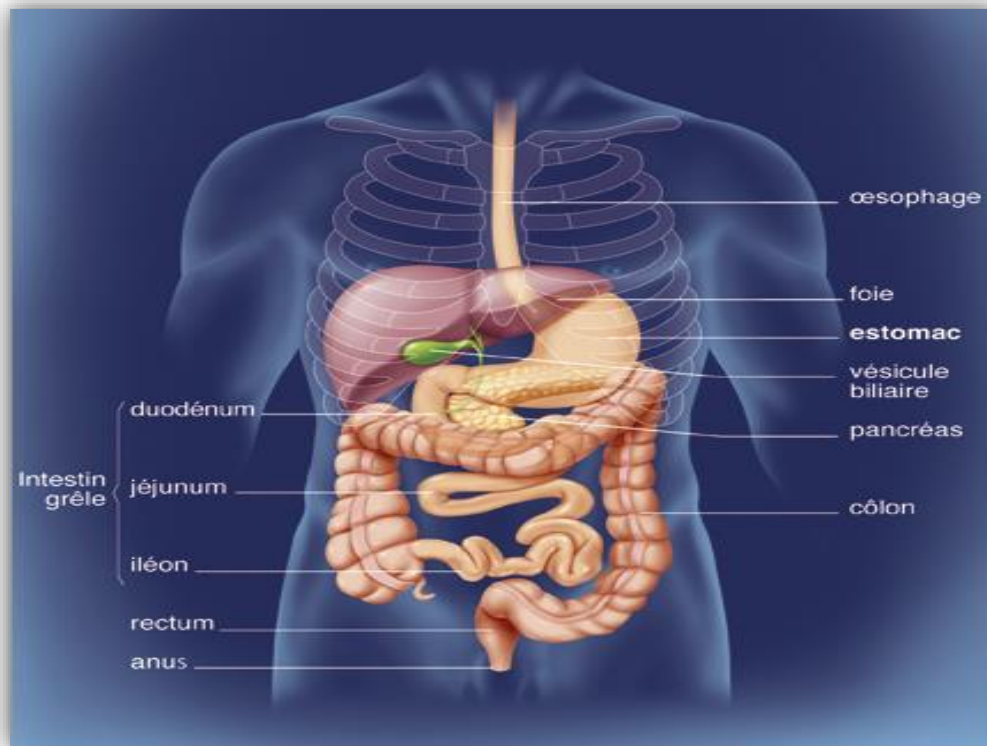


Figure 1 Schéma simplifié décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'homme et leurs microflores. (16)

- Tableau simplifié microflores des différents compartiments de l'appareil digestif :

Œsophage	Microorganismes provenant des aliments ou de la cavité orale sont présents.
Estomac	pH acide (pH<2), O ₂ , enzymes, mucus. Microflore : 10 ⁴ UFC/g : <i>Candida albicans</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> .
Duodénum	Sécrétions pancréatiques et biliaires, mucus, faible O ₂ . Microflore : 10 ³ -10 ⁴ UFC/g : <i>Bacteroides</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> .
Jéjunum	Sécrétions pancréatiques et biliaires, mucus, péristaltisme. Microflore : 10 ⁵ -10 ⁷ UFC/g : <i>Bacteroides</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Streptococcus</i> .
Iléon	Anaérobiose, sels biliaires, enzymes. Microflore : 10 ⁷ -10 ⁸ UFC/g : <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Lactobacillus</i> ,
Colon	Microflore : 10 ¹⁰ -10 ¹¹ UFC/g : <i>Bacteroides</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Streptococcus</i> . Anaérobiose (Eh=-200 à -300 mV), motricité, enzymes bactériennes, acides gras volatiles, ammoniacque...

Tableau : Microflores des différents compartiments de l'appareil digestif

I.3 Le microbiote intestinal

I.3.1 Qu'est-ce que le microbiote intestinal ?

Un microbiote est l'ensemble des microorganismes vivant dans un environnement spécifique. Il existe différents microbiotes associés au corps humain, le plus étudié étant le microbiote intestinal. **(Bertholom, 2017)**

Le microbiote intestinal représente les bactéries qui peuplent notre tube digestif. **(Abadie, 2015)**. La diversité microbienne est estimée à l'heure actuelle à environ 10^3 espèces bactériennes composant le microbiote intestinal dominant d'un individu adulte avec une abondance de 10^{14} bactéries, représentant un génome bactérien d'environ 10^8 gènes soit 100 à 150 fois le génome humain.

La composition du microbiote intestinal est unique à chaque individu et évolue tout au long de la vie. L'ensemble constitue un écosystème qui fonctionne comme un organe à part entière, en étroite symbiose avec notre organisme. C'est un élément indispensable à la digestion des aliments non assimilés par l'organisme et nécessaire pour diverses fonctions physiologiques de l'Homme : effet barrière contre des pathogènes extérieurs, maturation du système immunitaire, fermentation de substrats, production de vitamines...

Dans certaines situations pathologiques, le microbiote est déséquilibré et présente une composition modifiée. Une dysbiose du microbiote intestinal apparaît alors comme un facteur de prédisposition à certaines pathologies.

- Il y a quelques années encore le terme de microbiote était inconnu de la plupart des médecins et a fortiori du grand public, seul le terme de flore intestinale était alors utilisé.

Cependant les connaissances concernant le microbiote intestinal sont encore à approfondir car plus de 70 % des microorganismes qui le composent ne sont pas cultivables par les méthodes classiques. Les techniques de biologie moléculaire ont permis de mieux connaître le microbiote dans sa globalité en s'affranchissant des limites de la culture. **(Bertholom, 2017)**

I.3.2 Méthodes d'analyse du microbiote intestinal :

I.3.2.1 La mise en culture :

Parmi les techniques classiquement utilisées à ce jour afin de caractériser l'ensemble du microbiote intestinal, on distingue la mise en culture.

Cependant, les scientifiques se sont heurtés à un problème : la plupart des bactéries restent difficilement cultivables ; on estime que 80 % du microbiote ne peuvent être exploités en laboratoire. Le système le plus performant à l'heure actuelle est la chambre constituée de dioxyde de carbone, d'azote et d'hydrogène dans laquelle il ne doit pas subsister plus de 5 ppm d'oxygène.

1.3.2.2 Biologie moléculaire :

Les progrès des techniques de biologie moléculaires ont permis une nouvelle approche pour l'étude du microbiote intestinal. La majorité des techniques moléculaires sont basées sur l'utilisation de l'acide ribonucléique ribosomique 16S (ARNr 16S). Cette structure est présente chez toutes les bactéries, elle présente des régions très conservées et d'autres hypervariables, leur comparaison va donc permettre de différencier les espèces.

Grands projets, MetaHit (Metagenomics of the Human Intestinal Tract) en Europe et the Human Microbiome Project (HMP), ont utilisés des nouvelles techniques de séquençage afin de constituer une base de données référençant les gènes du métagénome intestinal humain. En comparant les séquences obtenues à cette base il est possible d'identifier les bactéries en présence.

Le séquençage consiste à extraire l'ADN des bactéries puis à amplifier l'ADNr 16S codant pour l'ARNr 16S et à le séquencer. Deux (**Frayssinhes, 2017**)

1.3.2.2.1 Les méthodes d'empreintes :

Ces méthodes font intervenir en premier lieu la technique PCR (Polymerase Chain Reaction) afin d'amplifier le gène codant l'ARNr 16S. Les fragments issus de cette amplification sont alors séparés par électrophorèse sur gel dénaturant.

1.3.2.2.2 Hybridation in situ couplée à la cytométrie en flux :

La méthode FISH (Florescence in situ hybridization) repose sur la détection des acides nucléiques de brins d'ARNr 16S ciblés (spécifique d'un genre, d'une espèce bactérienne).

Elle utilise pour cela des sondes d'oligonucléotides fluorescentes capables de fusionner exclusivement avec la séquence incriminée.

1.3.2.2.3 La PCR quantitative (qPCR) :

Dans la détection des ADN, ARN, la PCR quantitative est l'une des techniques les plus exploitées. Elle comprend un certain nombre d'étapes dont une de dénaturation de l'ADN, d'hybridation d'amorces spécifiques de la séquence à amplifier ciblant ainsi certains groupes bactériens, et une autre d'élongation par une ADN polymérase.

1.3.2.2.4 Analyse critique des méthodes :

L'ensemble de ces méthodes moléculaires offre une appréciation assez précise de la composition du microbiote, mais demeure cependant non exhaustives. En effet, à partir des observations partiellement récoltées in vitro, il est difficile de définir le rôle exercé par ces communautés bactériennes au sein du tube digestif.

I.3.2.2.5 La métagénomique du microbiote intestinal :

La métagénomique permet de caractériser un ensemble de gènes d'une communauté. (Frayssinhes , 2017)

est une méthode d'analyse basée sur une technique de séquençage capable d'étudier le microbiote, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, champignons, levures) prédominant dans un milieu spécifique. (23) Le résultat obtenu est l'abondance (une quantification relative) et la biodiversité des micro-organismes présents dans un échantillon précis. A savoir que plus de 95% des micro-organismes ne sont pas cultivables. Ainsi, pour la première fois nous sommes capables de connaître la présence et la quantité relative de ces micro-organismes.

Deux méthodes analytiques peuvent être effectuées :

- **16S ARN** (plus ciblée et la plus utilisée) : séquençage complet ou partiel de l'ARN ribosomique bactérien dans un échantillon ou la portion génomique correspondant à la carte d'identité de chaque famille et espèce bactérienne
- **Shot Gun (fusil)** : séquençage complet de l'ADN de tous micro-organismes présents dans un échantillon (virus, champignons, bactérie, parasites, levures)

I.4 Composition du microbiote intestinal :

Pour l'étude du microbiote intestinal, les études s'appuient sur l'analyse biomoléculaire des sous unités 16S des ARN bactériens ainsi que sur l'hybridation in situ des ARNr via des sondes fluorescentes. Celles-ci ont permis de déterminer :

- Une estimation approximative de l'abondance des bactéries.
- La preuve que les bactéries synthétisent des ARNr, donc qu'elles sont biologiquement actives.
- L'identification de plusieurs phylums ou embranchements bactériens.
- La détermination de différents microbiotes : un dominant, un sous dominant et un de passage.

Comme vu précédemment, la quantité de bactéries augmente de la bouche à l'anus mais elle varie aussi qualitativement en fonction notamment de la teneur en oxygène. En effet, il y a une diminution progressive des bactéries aérobies (dans le haut du tube digestif : estomac, duodénum, jéjunum) au profit des bactéries anaérobies au niveau de l'iléon et du colon. Par conséquent les bactéries présentes tout le long du tube digestif ne sont pas les mêmes .

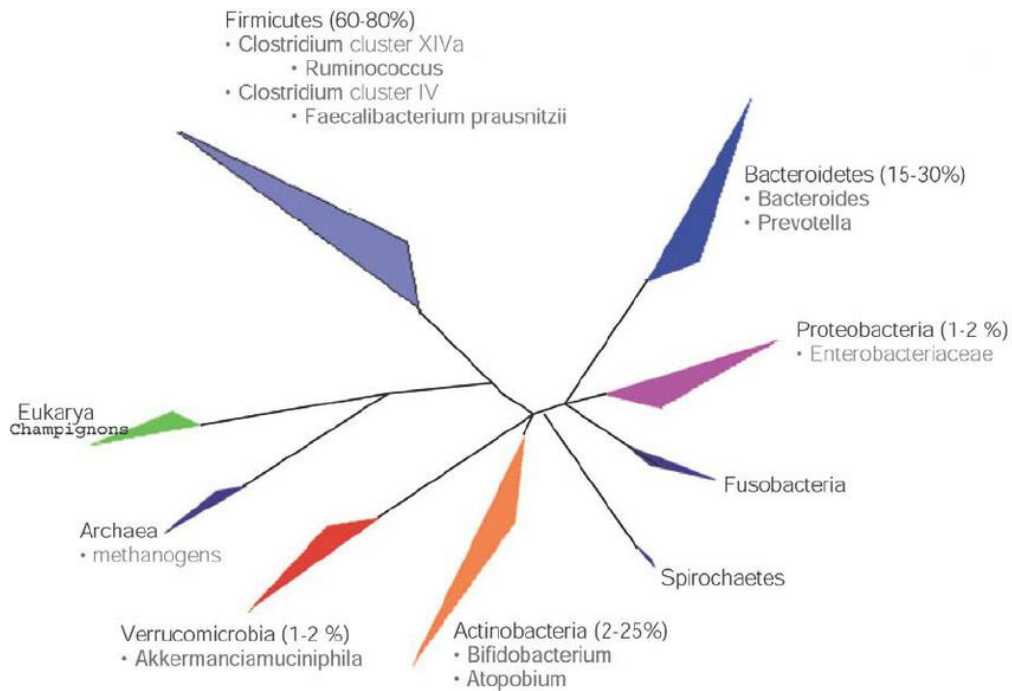


Figure 3 : Représentation schématique de l’arbre phylogénétique des bactéries (24)

A. UNE FLORE DOMINANTE :

($N > 10^9$ UFC/g) qui est stable et qui réalise les fonctions essentielles du microbiote ; elle est composée de 3 embranchements bactériens :

- ***FIRMICUTES*** : il s’agit du phylum le plus présent, représentant entre 60 et 80% du microbiote intestinal et composé de bactéries GRAM positif. (Sayro, 2020)

Ce phylum comprend le groupe parfois dénommé Clostridium cluster XIVa ou Eubacterium rectale-Clostridium coccoides Les Firmicutes comprennent aussi le groupe des Clostridium cluster IV ou le groupe Clostridium leptum auquel appartiennent les espèces Faecalibacterium prausnitzii albus et Ruminococcus . (Joly, 2017)

- ***BACTEROIDETES*** : il s’agit du second grand groupe, représentant environ 15 à 30% de la flore et inclut principalement le genre Bacteroides, comportant des bactéries GRAM négatif anaérobies.

- ***ACTINOBACTERIA*** : ce groupe représente moins de 10% du microbiote intestinal et comporte des bactéries GRAM positif anaérobies notamment du genre Bifidobacterium.

B. UNE FLORE SOUS-DOMINANTE

($10^6 > N > 10^8$ UFC/g), composée de :

- PROTEOBACTERIA avec les genres Escherichia ou Klebsiella qui sont des bactéries GRAM négatif aéro-anaérobies facultatives.

- Trois autres phyla moins représentés : FUSOBACTERIA, VERRUCOMICROBIA ou SPIROCHAETES.

- **UNE FLORE DE PASSAGE** ($N < 10^6$ UFC/g) composée de bactéries lactiques, d'un microbiote fongique (constitué de champignons et de levures) ainsi qu'une virole (microbiote composé de virus). (Sayro, 2020)

I.5 Répartition des bactéries du tube digestif

- L'estomac :

L'estomac se caractérise par sa forte acidité (pH = 1-2) mais aussi par la présence d'oxygène apportée lors de la déglutition. Ainsi face à cette constatation, ce dernier n'offre que très peu de conditions favorables au développement bactérien. Seules les bactéries acidotolérantes telles que les Streptococcus ou les Lactobacillus résident, persistent à ce niveau du tube digestif. (Raphaëlle, 2015)

- L'intestin grêle :

Le petit intestin abrite très peu de bactéries, si ce n'est des microorganismes anaérobies facultatifs. Les facteurs à l'origine de cette déficience sont nombreux ; les sécrétions digestives (sels biliaires, sécrétions pancréatiques ...) et plus particulièrement le péristaltisme constituent les principaux acteurs de cet effet antibactérien. On y trouve donc des Streptococcus, des Lactobacillus, des Enterobacteries (anaérobies facultatives) mais aussi des Bacteroides et Clostridies (anaérobies strictes).

- Le côlon :

Dans ce dernier compartiment, la diversité bactérienne atteint son maximum. L'absence d'oxygène, ainsi qu'un transit plus lent favorise la pullulation microbienne. Ainsi, le microbiote intestinal devient à ce niveau d'une extrême complexité. Une flore anaérobie stricte représentée par Bacteroides, Clostridium, Bifidobacterium prédomine dans ce gros intestin, et ceci est d'autant plus marqué que l'on se rapproche du côlon distal. On note en effet une recrudescence des bactéries d'un facteur 100 du côlon proximal au côlon distal. Les bactéries anaérobies facultatives (Lactobacillus, Streptococcus, ...) sont quant à elles

beaucoup moins représentatives du compartiment colique (environ 25% de la flore dominante)

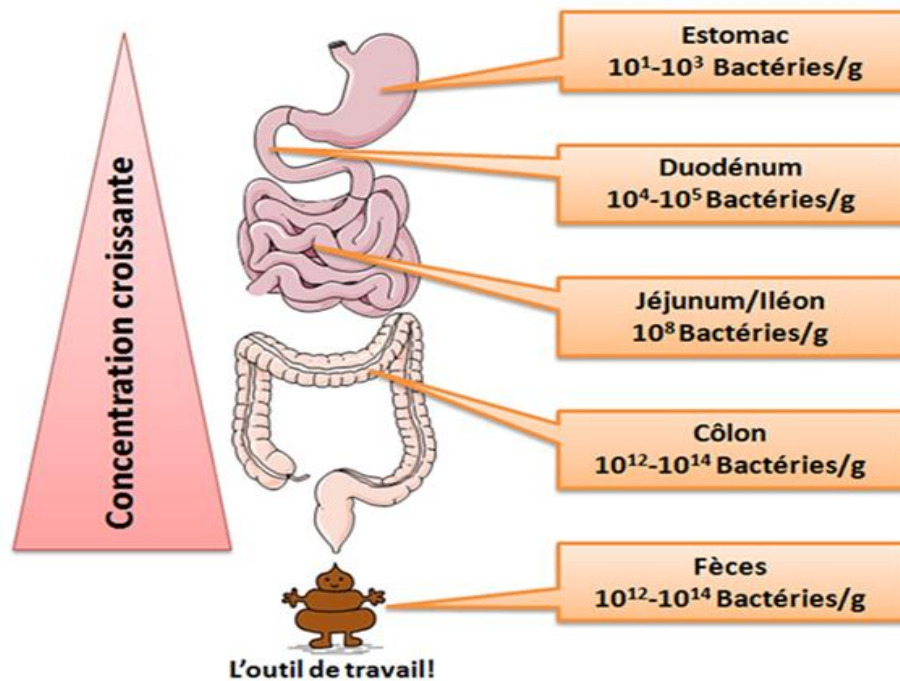


Figure 4 Répartition de la quantité des bactéries le long du tractus digestif (21)

I.6 Microbiote de l'enfant

À la naissance, les bébés sont dépourvus de microorganismes, mais ils deviennent rapidement colonisés par une microflore dense et complexe venant de la mère et du milieu environnant. **(Prioulet, 2003)**

Après la naissance, le microbiote intestinal de l'enfant se met en place très rapidement sous l'influence de nombreux facteurs environnementaux parmi eux, on trouve le mode d'accouchement, l'excès d'hygiène, l'utilisation d'antibiotiques, le type d'allaitement, et la diversification alimentaire, mode de vie et traitements. **(Paul, 2019);(Prioulet, 2003)**

Après une dizaine de jours seulement, l'intestin du nouveau-né contient entre 10^9 et 10^{10} bactéries par gramme de selles.

Dès l'accouchement ; : Les enfants nés par césarienne rencontrent majoritairement en premier lieu les bactéries de leur environnement : air et personnel soignant. L'implantation de leur flore est donc différente de celle des nouveau-nés nés par voie basse. **(Campeotto, 2007)**

Les premières bactéries sont des bactéries aérobies (*Escheichia coli*, entérocoques), puis des anaérobies facultatifs colonisent l'intestin du nouveau-né. Ces espèces consomment l'oxygène présent, faisant du tube digestif un environnement réducteur où l'oxygène disparaît sitôt introduit.

Cela permet par la suite la colonisation par des anaérobies strictes (*Bifidobacterium*, Bactéroïdes, *Clostridium* spp.).

De ce fait, tout se passe comme si l'organisme effectuait un tri parmi les nombreuses espèces qui lui sont présentées. On obtient à l'âge de 2 ans un microbiote stable dont la composition est proche de celui du microbiote d'un adulte

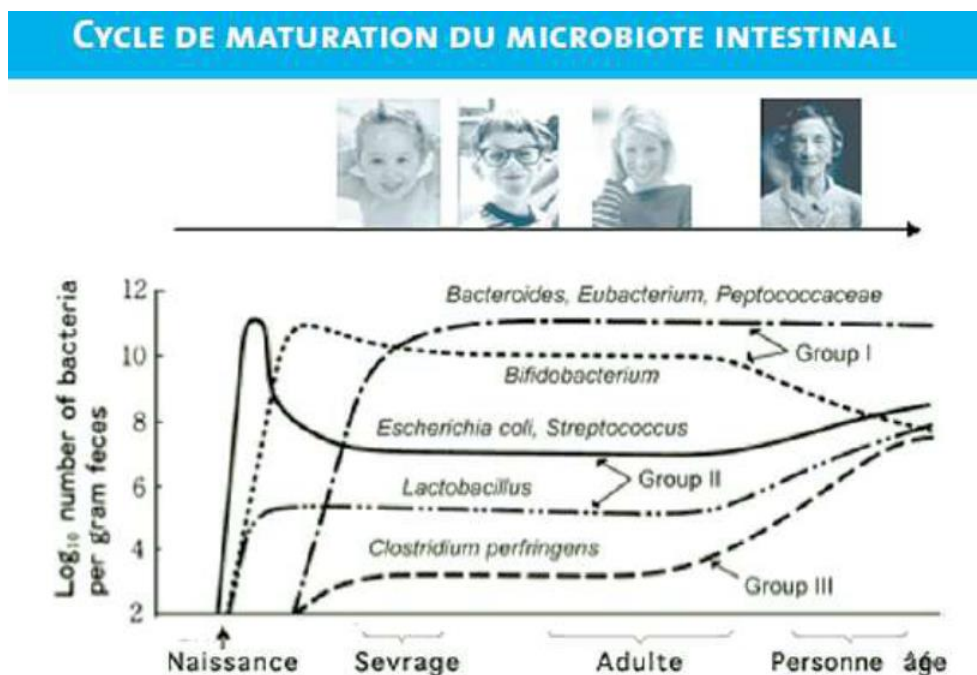


Figure 5 Cycle de maturation du microbiote intestinal (*Raphaëlle, 2015*)

Groupe I : Bactéries anaérobies strictes -> Flore dominante

Groupe II : Bactéries anaérobies facultatives

Groupe III : Bactéries anaérobies strictes potentiellement pathogène

Si le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions dont les répercussions pour l'hôte sont pour la plupart bénéfiques, un microbiote déséquilibré pourrait favoriser le développement d'états pathologiques. Ce déséquilibre est appelé dysbiose. (**Bertholom, 2017**)

I.7 Troubles liés aux déséquilibres du microbiote

Si le microbiote intestinal souffre d'un déséquilibre, on parle alors de dysbiose. Son impact sur la santé varie alors d'une simple dérégulation, à la pathologie voire à la disparition transitoire ou définitive des bienfaits qu'il prodigue habituellement.

- Plusieurs perturbations sont aujourd'hui corrélées d'une dysbiose :
- Troubles fonctionnels digestifs, notamment syndrome de l'intestin irritable
- Allergies (notamment chez l'enfant)
- MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)
- Infections
- Obésité et Maladies métaboliques (22)

- Quelles sont les principales causes de dysbiose ?

Beaucoup d'événements extérieurs peuvent perturber l'équilibre de notre microbiote intestinal, entraînant une dysbiose. (Marteau, 2012)

Causes de dysbiose

- Les infections virales, bactériennes ou parasitaires.
- Un changement brutal d'environnement, d'alimentation.
- Un déficit immunitaire.
- Certains médicaments et, en premier lieu, les antibiotiques.
- Des maladies diverses.

I.8 Fonctions :

Le microbiote intestinal est en association symbiotique avec son hôte, c'est-à-dire que chacune des parties tire un bénéfice de cette association : les bactéries profitent d'un environnement favorable à leur survie et elles interviennent dans certaines fonctions physiologiques. (Sayro, 2020)

I.8.1 Rôle de la colonisation bactérienne dans la mise en place du système immunitaire intestinal

Il existe un lien formel entre la flore bactérienne, la muqueuse intestinale et le système immunitaire, notamment par l'intermédiaire du système immunitaire inné dont les toll-like receptors (TLR) sont les principaux acteurs. La muqueuse intestinale, avec une surface de plus de 300 m², est en permanence exposée à une quantité très importante d'antigènes, qu'ils soient d'origine alimentaire ou bactérienne. La flore bactérienne intestinale joue des rôles essentiels au niveau des systèmes immunitaires intestinal et périphérique : rôle d'activation, rôle de modulation des réponses spécifiques, par exemple au niveau intestinal sur la réponse

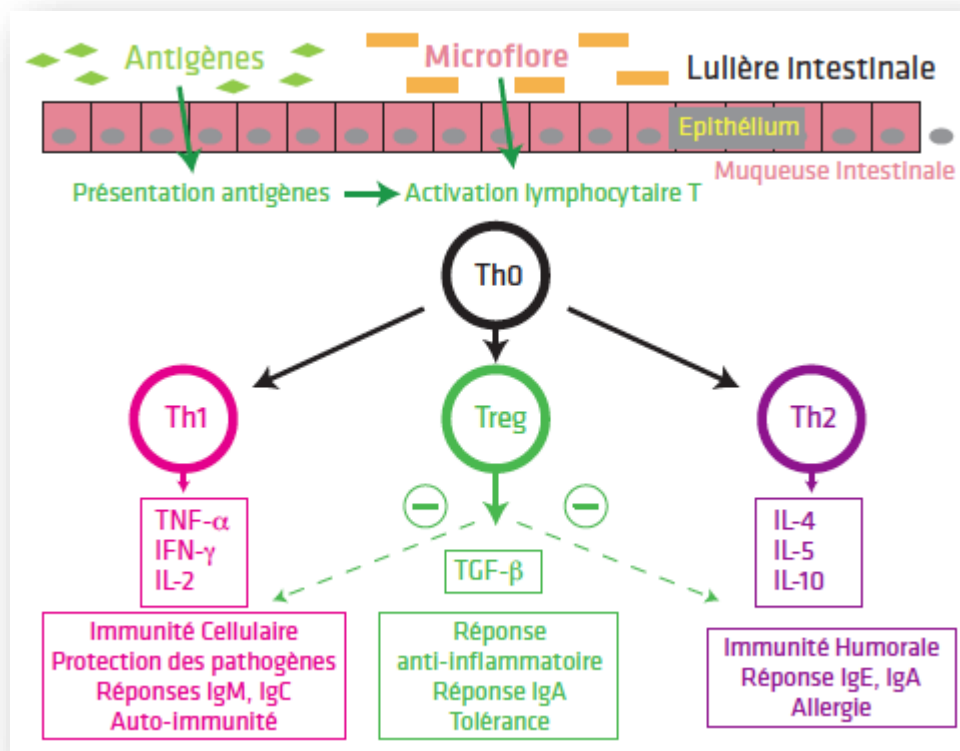


Figure 6 : Interactions microflores et système immunitaire et orientations de la réponse immune. (20)

Vaccinale ou sur la réponse protectrice IgA antirotavirus. La flore joue enfin un rôle de régulation du système immunitaire. Celui-ci est immature et caractérisé par une réponse déséquilibrée des lymphocytes T helper 2 (Th2) supérieure à celle des Th1 de même qu'une insuffisance de T régulateurs. La colonisation bactérienne progressive du tube digestif est, à cet égard, essentielle pour établir un équilibre entre les Th2 et les autres types de lymphocytes (Th1 et Th3). La flore intestinale joue donc un rôle dans l'acquisition de tolérance et par conséquent dans la prévention de l'allergie (Fig. 6). (Goulet, 2009)

I.8.2 Fonctions métaboliques du microbiote intestinal

▪ Fonctions métaboliques :

Les principales sources d'énergie du microbiote intestinal sont les glucides et les protéines contenues dans les fibres alimentaires non digérées par l'hôte dans le tractus digestif supérieur et qui parviennent dans le côlon. La nature et la quantité des substrats disponibles dépendent donc des individus et de leur régime alimentaire qui constitue un facteur environnemental susceptible d'influencer l'équilibre du microbiote. **(Landman et Quévrain , 2015)**

La biotransformation de ces différents substrats par le microbiote colique, d'une part, permet aux bactéries d'obtenir l'énergie nécessaire à leur croissance et, d'autre part, génère la production d'une diversité de métabolites qui sont pour la plupart absorbés et utilisés par l'hôte

Les interactions entre le microbiote, l'alimentation et l'hôte jouent alors un rôle capital dans le maintien de l'homéostasie de la flore intestinale et dans la genèse d'un quelconque désordre voire d'une situation pathologique. **(Raphaëlle, 2015)**

I.8.2.1 Rôle immunologique :

Le système immunitaire est un ensemble complexe de mécanismes interactifs dont la fonction consiste à :

- Identifier les substances étrangères
- Neutraliser et détruire les micro-organismes envahisseurs
- Eliminer les débris ou agents pathogènes après destruction
- Générer des « cellules mémoire » en vue d'une attaque ultérieure par les mêmes agents pathogènes

Ce système immunitaire est représenté par le tissu lymphoïde associé au tractus digestif, ou GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) et du système immunitaire général. Ces 2 systèmes génèrent chacun 2 types de réponse immunitaire : une réponse spécifique et une réponse non spécifique

I.8.2.2 Le GALT :

La muqueuse intestinale est dotée d'un système immunitaire complet appelé GALT qui représente ≈25% de la masse de la muqueuse. Il secrète des anticorps spécifiques, IgA, qui ont pour rôle de piéger les agents infectieux avant que ces derniers n'adhèrent aux cellules de la muqueuse et y pénétrer. C'est ce qu'on appelle « tolérance immunitaire ».

Grâce aux informations transmises à l'entérocyte et à la cellule M (microfold = microplissements), les bactéries interviennent dans le développement du GALT « Gut-associated Lymphoid tissue » système d'une extrême complexité, constitué de plaques de Peyer, ganglions mésentériques, et d'appendices, structures organisées où s'initie la réponse immunitaire. En effet, l'entérocyte et la cellule M communiquent avec des cellules présentatrices d'antigènes : les cellules dendritiques du chorion.

Une véritable défense du milieu digestif : l'immunité innée et adaptative. Elles correspondent d'une part, à la mise en place de l'ensemble des mécanismes de défense contre les pathogènes faisant intervenir l'immunité cellulaire (Lymphocyte Th1), l'immunité humorale (Lymphocyte Th2) ainsi que d'autres lymphocytes tels que le profil Th17 ou les effecteurs CD4+.

Et d'autre part, à l'instauration de lymphocytes régulateurs (Th3, CD4+...) intervenant dans le contrôle de toute réponse immunitaire en excès. La flore intestinale apporte sa contribution par la pression permanente qu'elle exerce sur l'épithélium digestif. Elle joue un rôle déterminant dans la stabilisation immunitaire. En effet, une tolérance aux bactéries commensales et aux antigènes alimentaires va progressivement se mettre en place.

I.9 Effets barrière :

Le microbiote de l'intestin joue un rôle de barrière protectrice contre des pathogènes ingérées comme l'avait très tôt suspecté la fréquence des infections d'origine intestinale au cours des traitements le déséquilibrants. Un excellent exemple est la fréquence des infections à *C.difficile* quand une antibiothérapie altère le microbiote endogène dominant

Plusieurs mécanismes participent à cet effet :

- L'exclusion compétitive de micro-organismes entre eux (on consommant les mêmes substrats , occupant les mêmes sites d'adhésion, ou par la sécrétion des métabolites comme des acides ou des bactériocines
- La stimulation des défenses innées ou immunomodulation avec renforcement des sécrétions de défensines ou d'immunoglobulines par exemple
- La modulation de sécrétion de mucus . Les cellules humaines ont en effet des récepteurs aux molécules microbiennes (familles des récepteurs *toll-like* et *nod-like*) qui reconnaissent des signaux microbiennes des micro-organismes pathogènes et non pathogènes et régulent les réactions inflammatoires et immuns , via entre autres la voie NFkB (Martteau, 2017)

Des travaux expérimentaux et des études cliniques randomisées chez l'homme ont montré que la fonction de barrière peut être renforcée par des micro-organismes exogènes thérapeutiques. par exemple *Saccharomyces boulardii* diminue le risque de rechute de *C.difficile*.

II. Partie 2 : Les Probiotiques

II.1 Les Probiotiques et leurs effets positifs sur certaines pathologies

II.1.1 Définition

L'interaction normale entre les bactéries de l'intestin et leur hôte est une relation de symbiose qui peut être optimisée par une intervention pharmacologique ou nutritionnelle en utilisant des probiotiques (**Petrache, 2018**)

Selon la définition de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), « sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels ».

Les probiotiques sont naturellement présents dans les aliments fermentés comme les laits et les yaourts fermentés, ou encore la choucroute. « Ils existent aussi sous forme de compléments alimentaires, ou beaucoup plus rarement de médicaments », rappelle le Pr Thierry Piche, gastro-entérologue au CHU de Nice. (**Prigent, 2019**)

II.1.1.1 Les Prébiotiques

Le terme de prébiotique a été récemment introduit par Gibson et Roberfroid en 1995 (Gibson, 1995). Il désigne un ingrédient alimentaire non digestible par l'hôte mais stimulant sélectivement la croissance et / ou l'activité de certaines bactéries du côlon comme par exemple les bifidobactéries. (**Favre, 2004**)

II.1.2 Historique :

Elie Metchnikoff a été un des premiers à suggérer que la modification de la flore microbienne intestinale pouvait permettre d'éviter « l'auto-intoxication intestinale ».

De son vrai nom Ilya Ilitch Metchnikov, ce biologiste est né le 6 mai 1845 à Ivanovka dans l'actuelle Ukraine et est décédé le 15 juillet 1916 à Paris. En 1887, il obtient un poste à

L'Institut Pasteur grâce à Pasteur lui-même et sera en 1908 lauréat du prix Nobel de physiologie avec Paul Ehrlich grâce à leur découverte de la phagocytose (**Simon, 2016**)

Par la suite il a pour objectif de remplacer les bactéries potentiellement nuisibles par des bactéries utiles. C'est pourquoi il développa un régime alimentaire à base de lait, fermenté par

Une bactérie nommée « le bacille bulgare » et qui correspond à *Lactobacillus delbrueckii* sp *bulgaricus*.

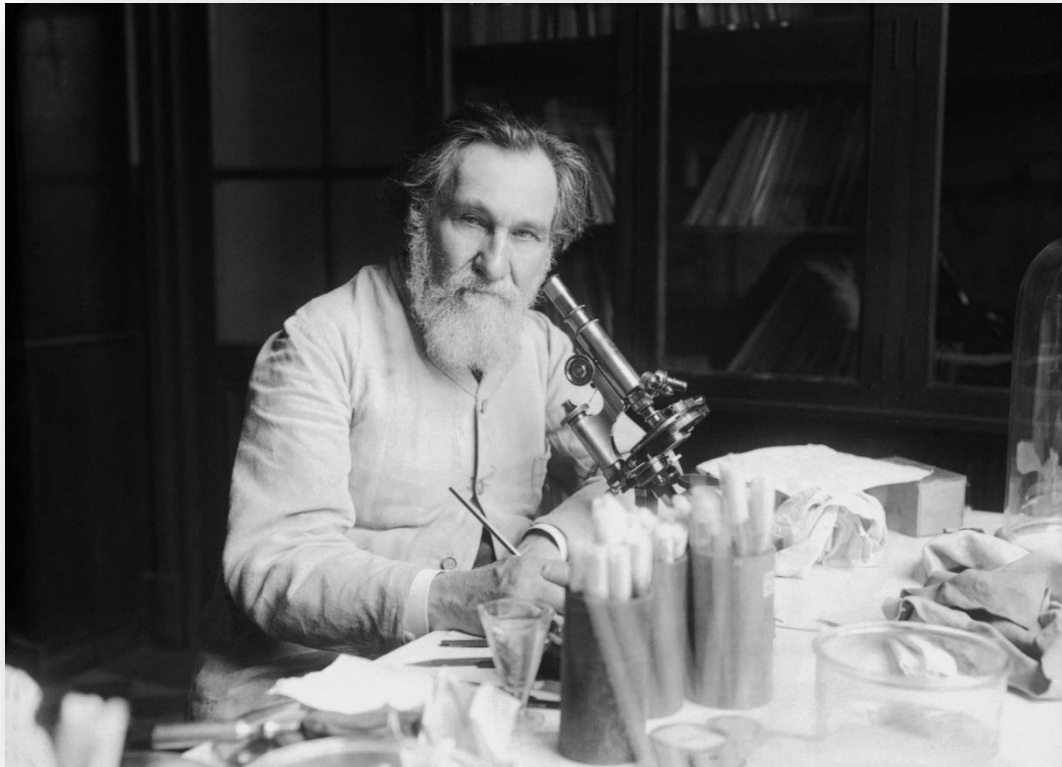


Figure 7 Photo d'Elie Metchnikoff (17)

En 1935, Minoru Shirota commercialise au Japon et pour la première fois une souche de probiotique *Lactobacillus casei* Shirota dans une boisson nommée Yakult. Néanmoins, c'est seulement en 1953 qu'on rencontre pour la première fois le terme probiotique utilisé par Werner Kollath

II.1.3 Production :

Un bon probiotique ne doit présenter aucun risque pour la santé du consommateur, rester vivant de la production jusqu'à l'arrivée dans son site d'action et avoir prouvé son efficacité.

La cuisson est à bannir, car les bactéries vont mourir à des températures supérieures à 60 à 70°C. A l'inverse, elles se conservent très bien au réfrigérateur et peuvent même être congelés pour une conservation plus longue. (Camille, 2014)

- Les différentes étapes : Il y a plusieurs étapes dans la production des probiotiques :

II.1.3.1 Sélection des souches :

II.1.3.1.1 Propriétés et critères de sélection :

Les souches probiotiques doivent présenter plusieurs caractéristiques pour être utilisées chez l'homme sous forme de complément alimentaire. Elles sont rappelées dans le rapport de l'AFSSA en 2005. (**Lardeur, 2018**)

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

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

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

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

Elles doivent également avoir une activité antimicrobienne.

Au contraire, elles doivent présenter une parfaite innocuité pour le consommateur et l'environnement. Les souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures reconnues à l'échelon international.

Du point de vue technologique, les souches probiotiques doivent posséder plusieurs qualités telles que la facilité à être cultivée à de hautes densités cellulaires tout en conservant leurs propriétés biologiques et leur stabilité au cours des procédés de production et d'entreposage). À ce titre, de nouvelles technologies permettant de produire des souches probiotiques à haute viabilité et fonctionnalité sont actuellement disponibles (**Gagnon, 2007**)

- Une fois que la souche est choisie, il faut l'isoler et la conserver à une température très basse de l'ordre de -80°C afin de garantir sa stabilité génétique c'est-à-dire d'empêcher toute possibilité de mutation sur de longues périodes.

Pour chaque souche, un milieu de culture a été développé pour soutenir la croissance de la bactérie. Ce milieu de culture doit contenir toutes les sources d'énergie : les sucres, les protéines, et les minéraux nécessaires à la croissance de la bactérie. Les ingrédients nutritifs ajoutés au milieu de culture sont préalablement stérilisés.

- **Fermentation**

La fermentation se fait dans un appareil appelé préfermenter. Il estensemencé par les bactéries et leur milieu de culture. Durant la culture les paramètres de température, acidité, aération, et agitation peuvent être modifiés pour obtenir une concentration optimale dans la cuve. On mesure le trouble du milieu de culture pour évaluer le nombre de bactéries. En effet, plus le milieu de culture se trouble, plus il y a de bactéries.

Une fois que la culture est satisfaisante, onensemence des appareils plus grands : les gros fermenteurs. En général la fermentation dure moins de 24 heures.

- **Centrifugation**

Dès que la concentration visée est atteinte, les milieux de culture fermentés sont ensuite concentrés par centrifugation afin de réduire le volume. La centrifugeuse va séparer les bactéries de leur milieu de culture et enlève 75% d'eau.

Les bactéries concentrées sont récupérées dans une cuve où sont ajoutés des agents cryoprotecteurs naturels spécifiques afin de préparer les micro-organismes à la phase la plus stressante et critique du processus, la lyophilisation.

Un agent cryoprotecteur est un composé prévenant l'altération des cellules lors des congélations et des décongélations successives. La cryoprotection va donc aider les bactéries à survivre et rester stable après la lyophilisation.

- **Lyophilisation**

La lyophilisation est une méthode de séchage par sublimation (passage d'un composé solide à la forme gazeuse sans intermédiaire liquide). Cette phase peut durer d'un à trois jours.

Le mélange sorti de la centrifugation est sous forme de pâte. Ce concentré de bactéries est d'abord congelé entre -60°C et -70°C . Une fois que le produit est congelé, un vide partiel est créé dans le but d'abaisser la pression et ensuite suffisamment de chaleur est appliquée pour que l'eau se transforme en vapeur. Cela donne une croûte solide prête à broyer.

- **Broyage**

La croûte obtenue après la lyophilisation est ensuite broyée en une fine poudre qui a une concentration bactérienne élevée. Le résultat est la culture pure et chaque souche produit une concentration différente. Elle peut être expédiée telle quelle dans une autre usine ou mélangée avec des excipients et encapsulée.

- **Mélange**

Plusieurs cultures pures peuvent être mélangées ensemble selon une formule bien précise. C'est à cette étape que les excipients sont ajoutés pour obtenir une concentration standardisée selon le rendement voulu. Un excipient désigne toute substance autre que le principe actif destinée à conférer une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières au produit final, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif.

D'autres principes actifs peuvent aussi être ajoutés comme des prébiotiques, des enzymes digestives, des vitamines, des minéraux, des extraits de plantes ...

II.1.4 Conditionnement et contrôles qualité :

A partir de la poudre obtenue après le mélange, la galénique et le conditionnement peuvent être de nombreuses sortes. On peut trouver des probiotiques sous blisters encapsulés, en comprimés, ou en gélules, en poudre dans des sachets, en pots en verre ou plastique, ...

Bien souvent, les étapes de production sont séparées dans deux industries différentes ; une usine fait les étapes depuis la sélection des souches jusqu'au broyage, la deuxième usine

réalise le produit commercial prêt à être vendu et fait les étapes depuis le mélange jusqu'au conditionnement.

- Pour satisfaire à l'exigence de sécurité des produits, les industriels doivent effectuer des contrôles stricts et répétés au cours de la production. Il s'agit de s'assurer de l'innocuité des souches de micro-organismes utilisées.
-

II.2 Les différents types de microorganismes :

II.2.1 Les lactobacilles :

Les lactobacilles sont des bactéries à Gram positif, anaérobies facultatives, pléomorphes (capable de revêtir des formes différentes dans certaines conditions ou sous des influences déterminées), asporogènes et immobiles (sauf *Lactobacillus agilis*). Ce sont des bacilles plus ou moins allongés et même parfois de



Figure 8 *Lactobacillus acidophilus (18)*

Il a été démontré que les lactobacilles avaient des effets bénéfiques sur la santé. Les meilleures preuves existent pour le traitement et la prévention des infections entériques et les syndromes post-antibiotiques. Plusieurs méta-analyses ont établi l'efficacité de certains lactobacilles dans les diarrhées infectieuses aiguës et la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques. (**Routier, 2019**)

Les lactobacilles existent naturellement dans le tractus gastro-intestinal, la bouche et le vagin de l'espèce humaine. Rarement pathogènes, ils ont néanmoins été mis en cause dans des endocardites et des suppurations buccales ou pulmonaires. (**Malbezin, 2017**)

De nombreuses espèces sont utilisées comme probiotiques, dont les plus courantes sont :

- *Lactobacillus acidophilus*, nom provenant du latin *acidus* (acide) et *philus* (aimer). C'est une bactérie à métabolisme homofermentaire (fermentation sans gaz du glucose avec production exclusive d'acide lactique), naturellement présente dans le tractus digestif de l'homme et dans certains laits fermentés traditionnels tels que le yaourt et le kéfir.
- Le groupe *Lactobacillus casei*, composé de plusieurs bactéries lactiques mésophiles (croissance optimale à une température entre 34 et 40°C), anaérobies facultatives et Hétérofermentaires

Cette souche est d'ailleurs retrouvée dans la composition du produit probiotique bien connu Actimel de Danone.

II.2.2 Les bifidobactéries :

Les bactéries du genre *Bifidobacterium* sont des bacilles à Gram positif, anaérobies strictes (sauf quelques espèces pouvant tolérer l'oxygène), non sporulées, non acidorésistantes, très polymorphes, immobiles et non capsulées. Elles sont capables de fermenter de nombreux sucres comme le lactose, le galactose, le fructose (...)

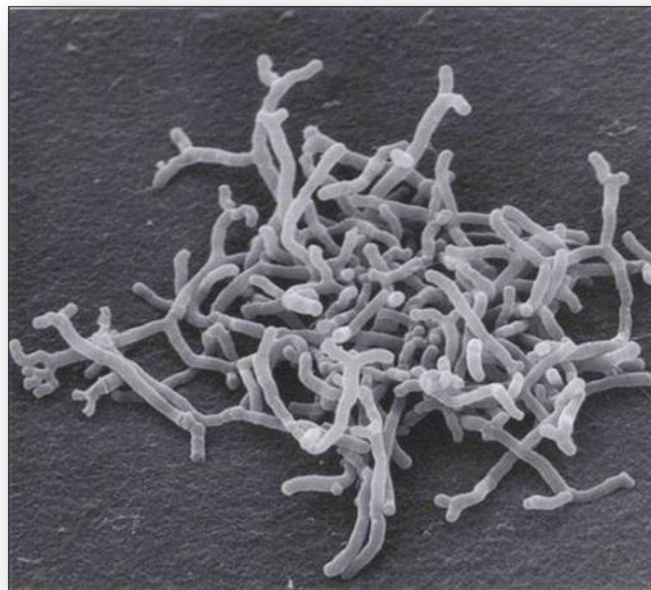


Figure 9 *Bifidobacterium longum* (19)

- Elles représentent 95% du microbiote de l'enfant et 3% de l'adulte.

Ces bactéries sont utilisées comme probiotiques dans plusieurs régions du monde, comme l'Amérique du nord, l'Europe et l'Asie. De nombreuses espèces sont utilisées comme probiotiques (Malbezin, 2017),(CGBio, 2010)

Plus particulièrement les espèces *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve*.

II.2.3 *Saccharomyces cerevisiae* var *boulardii* :

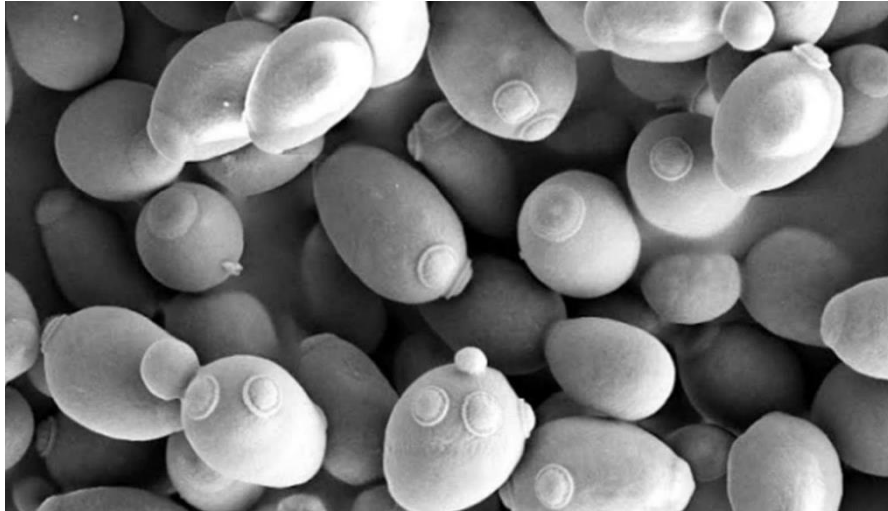


Figure 10 *Saccharomyces cerevisiae*

Saccharomyces cerevisiae var *boulardii* est une levure d'origine naturelle, isolée à partir de l'écorce de lychées en Indochine dans les années 1920 par un microbiologiste français, Henri Boulard.

Cette levure est utilisée comme médicament pour le traitement et la prévention de diverses affections digestives, notamment le traitement d'appoint de la diarrhée en complément d'une réhydratation orale

II.2.4 Les bactéries lactiques :

La bactérie *Streptococcus thermophilus*, retrouvée dans les yaourts, survit plus difficilement au transit digestif et est peu retrouvée dans les fèces



Figure 11 *Streptococcus thermophilus*

II.3 Mécanismes d'action des probiotiques

On sait aujourd'hui que l'intervention pharmacologique ou nutritionnelle de probiotiques sur l'écosystème gastro-intestinal contribue à optimiser la symbiose entre la flore endogène et son hôte.

Malgré le nombre grandissant de souches probiotiques disponibles sur le marché, les scientifiques demeurent cependant encore beaucoup trop dubitatifs quant aux réels effets bénéfiques des probiotiques sur la santé.

En effet, la complexité et la multiplicité des mécanismes d'action attribués aux probiotiques, leur activité très souvent souche-spécifiques ainsi que la diversité des situations cliniques ne font que renforcer ce scepticisme.

On attribue aux probiotiques un certain nombre de propriétés correspondant à une modulation directe ou indirecte de la flore bactérienne résidente, de la muqueuse intestinale ou encore du système immunitaire.

II.3.1 Action sur les fonctions intestinales

II.3.1.1 La digestion intestinale :

Les études sur le sujet sont nombreuses. Ce sont plus particulièrement celles réalisées sur des patients présentant un déficit enzymatique qui ont permis de mieux appréhender l'impact des probiotiques sur la digestion.

Les sujets hypolactasiques, par exemple, ont grâce aux bactéries du yaourt (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaris* et *Streptococcus thermophilus*) montré une meilleure absorption et tolérance au lactose. Ces bactéries sont en effet dotées d'une lactase, enzyme libérée sous l'influence des sels biliaires au niveau de l'intestin grêle, qui favorise l'hydrolyse du lactose.

De même, l'utilisation de *Saccharomyces cerevisiae*, levure riche en saccharase, chez des enfants présentant une carence congénitale en saccharase-isomaltase, favorise la digestion du saccharose et supprime les signes cliniques d'intolérance. Grâce à la stimulation exercée sur les enzymes digestives et à leur propre « capital » enzymatique déversé dans le tractus digestif, les probiotiques améliorent ainsi la digestion.

II.3.1.2 La motricité intestinale et transit intra-luminal :

Une étude réalisée chez des volontaires sains de 21 à 42 ans a montré que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *Bifidobacterium animalis* DN-173010 pendant une dizaine de jours réduisait le temps de transit colique d'environ 20% comparé à l'apport du même yaourt dépourvu de probiotiques sur une période d'ingestion identique. Et ceci était d'autant plus marqué chez les femmes pour lesquelles le transit était initialement ralenti.

Cette étude a ensuite été appliquée à deux cents volontaires sains âgés de 50 à 75 ans. *B. animalis* DN 173010 diminuait à nouveau le temps de transit oro-fécal de façon dose dépendante avec un effet pouvant persister jusqu'à 6 semaines après l'arrêt du probiotique

II.3.2 L'effet barrière

Cet effet barrière est le résultat avant tout d'une modulation favorable du microbiote intestinal mais aussi d'un renforcement de l'« obstacle » fonctionnel intestinal. **(Raphaëlle, 2015)**

II.3.2.1 Modulation du microbiote intestinal

Les probiotiques sont capables d'expulser les micro-organismes pathogènes grâce à leurs propriétés antagonistes. Ils garantissent ainsi l'équilibre intestinal. Parmi leurs propriétés antagonistes, on retrouve :

II.3.2.1.1 La production de substances antimicrobiennes

Les probiotiques secrètent comme les bactéries de la flore endogène des substances inhibitrices au fort potentiel bactériostatique ou bactéricide. Parmi ces dernières, on retrouve le peroxyde d'hydrogène, les acides organiques ou encore les bactériocines.

Leur spectre d'action reste malheureusement relativement étroit. Leur activité est essentiellement dirigée contre les bactéries Gram positives taxonomiquement proches de la souche productrice.

II.3.2.1.2 Le blocage de l'adhésion des pathogènes

C'est encore à ce niveau une propriété très similaire au microbiote intestinal. Les bactéries probiotiques sont en effet capables d'inhiber l'adhésion des pathogènes et de leurs toxines.

Elles rentrent pour cela en compétition au niveau des mêmes sites d'adhésion sur les cellules épithéliales intestinales.

Cette propriété reste toutefois limitée. L'inhibition compétitive est proportionnelle à la quantité de probiotiques utilisés

II.3.2.1.3 L'acidification du contenu colique

Les acides organiques issus des probiotiques tels que l'acide lactique, l'acide acétique, l'acide propionique...sont responsables de l'acidification du milieu. Cet abaissement du pH intraluminal colique renforce l'effet antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, grâce à cette propriété, l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles est inhibée et leur croissance réduite.

En revanche, les bactéries résidentes présentent une croissance accrue en présence de ces acides organiques et sont par ailleurs elles-mêmes responsables de la production de ces derniers

II.3.3 Renforcement de l'obstacle fonctionnel épithélial

a) La perméabilité intestinale

L'utilisation de *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus plantarum* par exemple, chez le rat dans un modèle de colite expérimentale entraîne une réduction de la perméabilité intestinale. Les probiotiques assurent le maintien structural des protéines du cytosquelette et des jonctions intracellulaires, ce qui augmente la résistance électrique transépithéliale.

L'utilisation des souches *Lactobacillus acidophilus* et *Streptococcus thermophilus* illustrent cette propriété. Ils préviennent en effet les modifications de perméabilité engendrée par

Escherichia coli entero-invasifs en empêchant la déphosphorylation des protéines constituant les jonctions du cytosquelette.

Ainsi, grâce à ces deux effets, les probiotiques garantissent la sauvegarde de l'intégrité de la barrière intestinale.

b) Stimulation des défenses

Les travaux effectués à partir de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 ont permis de comprendre l'influence des probiotiques sur ces peptides antimicrobiens.

Le probiotique *E. coli* Nissle 1917 communique avec l'épithélium intestinal et la flore intestinale. Grâce à ce dialogue étroit, les études montrent que 300 gènes sont régulés au sein des entérocytes.

Cette souche est non seulement capable d'inhiber la formation et la libération de cytokines pro-inflammatoires dans l'épithélium mais aussi de stimuler les défenses non spécifiques en favorisant la synthèse et l'activité des défenses

Outre la sécrétion de bactériocines, certains probiotiques sont aussi capables de renforcer la fonction de barrière grâce à leur influence sur ces peptides antimicrobiens.

c) Production de mucus

Les probiotiques peuvent également augmenter l'expression de gènes responsables des mucines (MUC) prédominantes au niveau du côlon, comme *Lactobacillus plantarum* 299v et *Lactobacillus rhamnosus* GG. Ces deux probiotiques stimulent plus particulièrement les gènes de MUC2 et MUC3

Cette activité pourrait en partie expliquer l'inhibition d'adhérence de certaines bactéries pathogènes telles que *E coli* entéroinvasif

II.3.4 L'immunomodulation

Les organismes probiotiques produisent plusieurs composés qui peuvent influencer le système immunitaire de l'hôte comme des composantes de la paroi, l'ADN et différents métabolites.

Tout comme ceux produits par les bactéries pathogènes, ces produits sont reconnus par le système immunitaire comme étant nuisibles ce qui engendre une réponse immune. Cependant, contrairement à la réponse provoquée par les pathogènes, la présence des probiotiques provoque l'activation de lymphocytes T et B, mais ne cause pas d'inflammation ou d'infiltration des neutrophiles. Des effets sur l'immunité innée et sur l'immunité adaptative ont été décrits à maintes reprises dans la littérature. (Hasnaoui, 2019)

II.4 Effets positifs sur la santé :

II.4.1 Diminution des allergies

« L'hypothèse hygiéniste » est une théorie qui stipule que l'excès d'hygiène, le recours aux antibiotiques dès le plus jeune âge favoriseraient l'essor des maladies allergiques, autoimmunes, inflammatoires...

Cette dernière pourrait ainsi aider à mettre en lumière l'influence des éléments microbiens et plus particulièrement la flore endogène sur le développement des allergies.

En se référant à cette hypothèse, l'utilisation des probiotiques dans la prévention de la maladie allergique prend alors tout son sens. (Raphaëlle, 2015)

- Une étude clinique menée chez des enfants nourris au sein et souffrant d'eczéma atopique montre qu'après quelques mois de traitement par *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* Bb12, l'état atopique de ces enfants s'améliore en comparaison au groupe placebo
- Les essais récents rapportent tous des effets bénéfiques vis-à-vis de la prévention de la dermatite atopique. La prévention des allergies respiratoires apparaît également possible. Les différences observées entre les études sont sûrement dues à divers

facteurs tels que le type d'allergie, le stade de la maladie, l'environnement, le terrain génétique mais aussi la souche probiotique utilisée, la dose utilisée, ainsi que la durée de suivi...

Les résultats encore contradictoires ne permettent aujourd'hui aucune recommandation en ce qui concerne l'utilisation des probiotiques dans la prévention et le traitement de l'allergie mais les perspectives sont prometteuses

II.4.2 Réduction du risque de diarrhées

▪ Diarrhée aiguë infectieuse

Les diarrhées infectieuses (gastro-entérites) constituent la pathologie la plus représentée chez le nourrisson et l'enfant dans le monde. L'agent étiologique le plus souvent mis en cause est incontestablement le rotavirus. Mais, l'infection peut être tout aussi bien virale, bactérienne mais aussi parasitaire. **(Raphaëlle, 2015)**

Très peu d'études se sont consacrées au microbiote au cours des diarrhées infectieuses, cependant quelques-unes d'entre elles ont tout de même montré une diminution des Eubacteria et des Bacteroides au cours de la phase aiguë de diarrhées.

Ceci a conduit à envisager le recours aux probiotiques dans la prévention et le traitement de la pathologie.

II.4.3 Troubles fonctionnels intestinaux :

Les troubles fonctionnels intestinaux (TFI), également appelés colopathie spasmodique ou syndrome du côlon irritable correspondent à une association de symptômes gastro-intestinaux chroniques pour lesquels les examens complémentaires ne mettent pas en évidence d'anomalie structurale du tube digestif.

Ils affectent entre 4 à 20% de la population générale avec une prédominance féminine et constituent le motif de consultation le plus fréquent en gastroentérologie.

Parmi les symptômes ressentis, on retrouve les douleurs abdominales chroniques associées à des troubles du transit (diarrhée, constipation, alternance de diarrhée et de constipation) ainsi que d'autres symptômes tels que la dyspepsie, les ballonnements... **(Raphaëlle, 2015)**

II.5 Classification des probiotiques :

La classification d'un probiotique est stricte et organisée : elle dépend de son genre, de son espèce et de sa souche .Par exemple, pour les Lactobacilles, on retrouve le Lactobacillus rhamnosus GG, le Lactobacillus casei DN-114 001 ainsi que le Lactobacillus acidophilus LA 401. Cette classification est importante car les effets décrits dépendent de la souche et non de l'espèce ou du genre. En revanche, malgré cette classification, aucune réglementation n'existe quant aux noms commerciaux ou de marques : les laboratoires peuvent donc les commercialiser sous le nom qu'ils souhaitent (par exemple : LGG pour Lactobacillus rhamnosus GG). **(Laffargue, 2015)**

II.6 Les bienfaits nutritionnels :

L'action métabolique dans l'intestin, en particulier par les cultures bénéfiques, a été montrée pour améliorer la biodisponibilité, la quantité et la digestibilité de certains nutriments

L'ingestion des probiotiques est associée à une production accrue de riboflavine, de niacine, thiamine, les vitamines b6, b12 et acide folique. Les probiotiques jouent un rôle dans la biodisponibilité de plus en plus le calcium, fer, manganèse, cuivre, en phosphore et augmenter la digestibilité des protéines et de matière grasse dans le yaourt. L'hydrolyse enzymatique des protéines et de matière grasse conduit à une augmentation d'acide aminé et d'acide gras à chaîne courte. Les acides organiques tels que l'acétate et la lactase produit pendant la fermentation par les bactéries lactiques abaissent la PH de l'intestin .**(Bouridane, 2012)**

II.6.1 Survie des probiotiques :

Les probiotiques doivent être non seulement capables de résister à leur passage dans le tube digestif mais aussi avoir la capacité de proliférer dans l'intestin pour exercer leurs effets bénéfiques sur l'hôte.

La quantité de probiotiques survivant lors du transit dans l'intestin humain dépend de la souche, de la dose ingérée, des facteurs liés à l'hôte (acidité, sels biliaires, etc ...) mais aussi de l'aliment vecteur ; en effet, une grande partie des souches de Bifidobactéries et de Lactobacilles survivent dans le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. A contrario, les souches Lactococcus lactis résistent mal au transit et peu de souches sont récupérées après ingestion (1% dans les fèces environ) . Actuellement, les souches Streptococcus thermophilus ou encore Lactobacillus bulgaricus utilisées dans les yaourts meurent en grande partie dans la partie haute du tube digestif **(Laffargue, 2015)**

De plus, comme le précise la définition de l'OMS, les bactéries vivantes seraient plus efficaces en termes d'immunomodulation que l'ADN bactérien ou encore que leur paroi cependant, d'autres études ont montré que même des probiotiques tués par la chaleur pouvaient être efficaces.

III. Partie 3 : Probiotiques et Les Maladies Inflammatoires chroniques intestinales

III.1 Les MICI :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui comprennent la recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) et la maladie de Crohn, se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif. Les MICI sont le plus souvent observées chez des sujets jeunes, âgés de 20 à 30 ans mais elle peut parfois survenir chez l'enfant. **(Manuri-Germanier et al ; 2020) ;(Alicia, 2017)**

Elles sont retrouvées à des taux les plus importants dans les pays industrialisés mais aussi en pleine augmentation dans les pays en voie de développement. **(Alicia, 2017)** On observe aussi des symptômes extra-digestifs comme des troubles musculo-articulaires, maladies cutanées.

Dans les MICI , on observe une rupture de la tolérance du système immunitaire vis-à-vis de la flore intestinale et on y observe un déséquilibre entre les bactéries pro-inflammatoire et anti-inflammatoires. Il apparait clairement que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique sont dues, chez des sujets génétiquement prédisposés, à une activation du système immunitaire muqueux intestinal inappropriée associée à une diminution de la barrière intestinale et que son stimulus est le contenu bactérien intestinal bien que son étiologie reste encore inconnue.

III.1.1 Définition de la maladie de Crohn (MC) :

Définition

C'est une maladie inflammatoire qui peut toucher n'importe quel segment du tube digestif (de la bouche à l'anus) et qui va provoquer un épaississement de la paroi de l'intestin. **(Poli, 2020)** Elles débutent souvent entre 15 et 30 ans et touchent autant les hommes que les femmes. **(Dray et Marteau, 2007)**

En effet, les phases de rémission alternent avec les manifestations cliniques de la maladie : douleurs abdominales, diarrhées sanglantes ou non, atteinte de la région anale (fissure, fistule, abcès), asthénie, manque d'appétit, amaigrissement, fièvre. Les complications possibles sont une hospitalisation, une sténose pouvant aboutir à une occlusion, un abcès, voire une perforation intestinale dans de rares cas

III.1.2 Recto-colite hémorragique (RCH) :

Définition

La Recto-Colite Hémorragique (RCH) touche environ une personne sur 1000. Comme la MC, il s'agit d'une maladie inflammatoire intestinale chronique mais qui reste localisée au niveau du côlon et du rectum. Autre similarité avec la MC, on retrouve des phases de rémission et des phases de poussées.

La cause de cette pathologie reste inconnue mais il existe un facteur de prédisposition génétique, des facteurs environnementaux et des facteurs immunologiques. **(Poli, 2020)**

Les symptômes de la RCH sont des émissions de sang rouge par l'anus, des douleurs abdominales, une fièvre, un amaigrissement. Il faut savoir que la RCH augmente le risque de cancer du côlon chez les patients atteints de RCH pancolique évoluant depuis plus de 10 ans.

III.2 Etiologie des MICI :

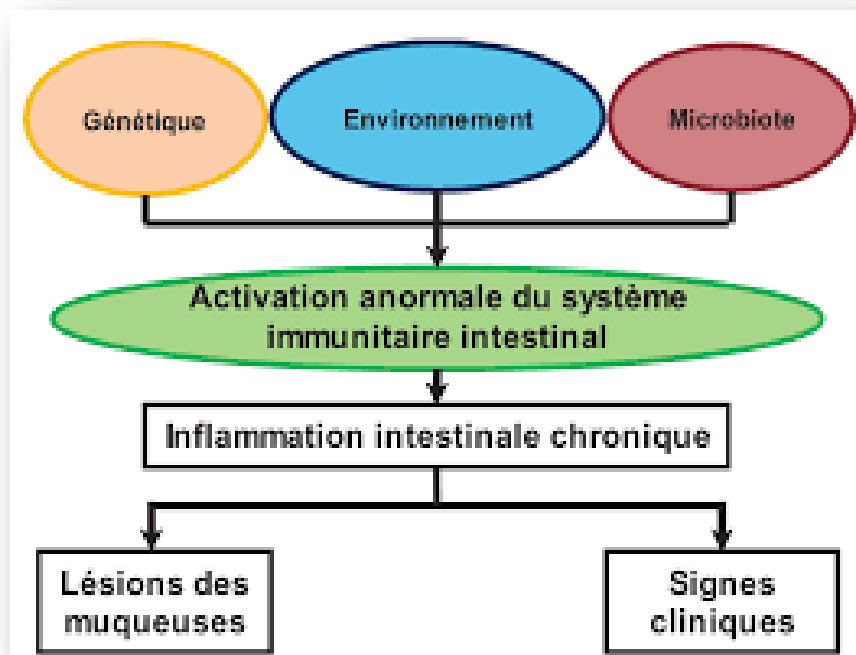


Figure 12 Représentation schématique de la physiopathologie des MICI

Aujourd'hui encore, l'étiologie des MICI reste inconnue. Il est communément admis que ce sont des pathologies multifactorielles complexes. Différentes études ont démontré l'implication, en proportions variables, de facteurs génétiques, environnementaux et un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de ces pathologies. L'hypothèse étiologique actuelle décrit ces pathologies comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés **(Kökten et al 2016)**

Le tabagisme a des effets contradictoires pour chacune des entités pathologiques. Ainsi, il paraît protecteur pour la RCH et délétère pour la MC. Dans le cas de la RCH, l'effet protecteur du tabac paraît être en lien avec une augmentation de l'épaisseur de la couche du

Mucus au niveau du côlon, une diminution du flux vasculaire et une diminution de la perméabilité membranaire.

La relation entre le tabac et les MICI soit clairement établie, plusieurs éléments montrent que le tabac serait avant tout un facteur modulant l'inflammation intestinale mais ne peut en aucun cas être un facteur déclenchant

Le deuxième facteur environnemental dont le rôle a été clairement établi dans les MICI est l'appendicectomie. Des études ont démontré qu'une intervention chirurgicale pour une appendicite aiguë avant l'âge de 20 ans avait un effet protecteur vis-à-vis de la RCH en réduisant d'environ 70 % le risque d'apparition de cette pathologie. En revanche dans le cas de la MC, la mise en évidence de son effet direct reste difficile à prouver mais il pourrait augmenter le risque de survenue de la maladie

De nombreux autres facteurs environnementaux, tels que les antibiotiques, les contraceptifs oraux, la sédentarité, la vaccination, l'alimentation, ont été envisagés pour expliquer l'émergence des MICI dans les pays développés

- De nombreuses études ont également constaté que les probiotiques multi-souches à haute concentration, qui modulent le microbiote intestinal, peuvent être efficaces pour le traitement du SII (**Echinard, 2016**)
-

III.3 RCH et probiotique :

Tout comme dans la maladie de Crohn, les patients atteints de RCH connaissent une perte de la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii*, souche dont on connaît les propriétés anti inflammatoires. Cette dernière serait d'ailleurs un facteur prédictif des poussées de la RCH et un rétablissement de la population de *F. prausnitzii* après une rechute semble être associé au maintien de la rémission clinique comme le montre une étude réalisée en 2013

- Les probiotiques ont démontré leur efficacité dans la RCH notamment à travers le produit VSL#3 qui est un mélange de différentes souches connues dans le traitement de
- La pochite. Le VSL#3 est composé de 4 lactobacilles (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*), 3 bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) et de *Streptococcus thermophilus*. Ce mélange de probiotiques est capable de réduire les indices d'activité de la colite ulcéreuse, de réduire l'inflammation active, d'améliorer

les saignements rectaux, d'obtenir des rémissions cliniques chez les adultes et également chez des enfants (**Poli, 2020**)

- Les effets du lait fermenté par les bifidobactéries ont également été testés : une vingtaine de patients a permis de comparer les scores d'activités cliniques et endoscopiques mettant en évidence un résultat positif dans la gestion de la maladie
- Une autre souche qui semble être intéressante dans la prévention des rechutes de la RCH est Lactobacillus GG. Un essai sur 187 patients comparant l'apport du probiotique et le traitement à base de mésalazine a permis à la souche de faire ses preuves dans la thérapeutique de cette maladie

III.4MC et probiotique :

Une méta-analyse de 8 essais cliniques évaluant l'efficacité de différentes souches dans la rémission de la MC a permis d'étudier Lactobacillus GG, Escherichia coli, Saccharomyces boulardii et Lactobacillus johnsonii. La conclusion tirée est que les probiotiques (L. GG et L. johnsonii) ne sont pas plus efficaces que les placebos dans le maintien de la rémission et n'empêchent pas les rechutes endoscopiques et cliniques alors que E. coli et S. boulardii auraient, quant à eux, un véritable impact. Il est donc proposé d'utiliser des mélanges de probiotiques toujours associés à E. coli ou S. boulardii (**Poli, 2020**)

III.5 Perspectives :

Les travaux menés sur la flore intestinale ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses. Une analyse approfondie de la flore intestinale pourrait conduire à l'élaboration de nouveaux traitements, qui pourraient être personnalisés en fonction

Mieux comprendre le fonctionnement des interactions entre le microbiote et son hôte devrait donc permettre d'améliorer les traitements de maladies métaboliques (probiotiques, prébiotiques, bactériothérapie fécale, etc.). L'exploration du métagénome (association du génome humain de l'hôte et de celui, bien plus riche du génome du microbiote) pourrait y contribuer

Malgré l'avancée des recherches, le microbiote intestinal est un écosystème sur lequel il y a encore beaucoup à découvrir. D'autres recherches, y compris des études randomisées à grande échelle et des études de cohorte à long terme, sont nécessaires pour confirmer ces conclusions

Conclusion

Les probiotiques participent à une meilleure santé de l'être humain et de nouvelles avancées scientifiques devraient prochainement aboutir à une meilleure connaissance des mécanismes de régulation intime de la flore intestinale.

Mais les résultats sont dépendants des souches, et ne sont pas extrapolables aux autres probiotiques. De plus, la méthodologie des études est discutée, ce qui fait que pour le moment, la prise de probiotiques n'est pas officiellement recommandée contre l'eczéma

Tous les effets positifs des probiotiques dépendent de l'espèce voire de la souche spécifique du probiotique. Il est donc important de bien choisir ceux qu'on prend et encore plus de les prendre sur la durée car tous ces effets ne sont bien présents qu'à partir d'un certain temps et cessent dès son arrêt. En effet, ces bactéries ne restent pas dans l'intestin et doivent donc être consommées quotidiennement pour être efficaces durablement.

Les probiotiques ont besoin des prébiotiques pour bien fonctionner. Les premiers se nourrissent des seconds.

La métagénomique est le séquençage et l'analyse de l'ADN des microorganismes présents dans les échantillons de divers environnements (océan, sols, air, corps humain...) sans que la culture de ces microorganismes soit requise. Cette technique représente une avancée majeure dans la compréhension du microbiote intestinal humain, environnement dans lequel 75 % des bactéries ne sont pas aujourd'hui considérées comme cultivables en laboratoire. Donc, il est utile de lancer un projet national coordonné par l'INRA et les services de la santé, pour but d'étudier le génome de l'ensemble des bactéries constituant la flore intestinale humaine afin de caractériser ses fonctions et ses implications sur la santé (Étude du microbiote par l'approche métagénomique).

Références bibliographiques

- 1- Abadie, A. (2015), Microbiote intestinal et diabète de type II. Thèse de Doctorat. Université Toulouse III Paul Sabatier.
- 2- Alicia, B. (2017), Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ? , Université de Lille 2
- 3- Bertholom, C. (2017), Transplantation de microbiote fécal : de la théorie à la pratique, École nationale de physique-chimie-biologie – Paris.
- 4- Bouridane, A. (2012), Effets probiotiques des bifidobactéries , Université de Jijel .
- 5- Camille, R. (2014) Intérêt du Microbiote Intestinale et Probiotiques Université Toulouse III Paul Sabatier.
- 6- Campeotto, F. (2007), Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né,
- 7- CGBio_écrit , (2010) , les probiotiques
- 8- Dray,X. Pr Marteau, P .(31 Décembre 2007), Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique ; La revue du praticien , Vol .57
- 9- Ebel, B. (2012), Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, Bifidobacterium bifidum, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. L'Université de Bourgogne
- 10- Echinard, F. (2016), Microbiote et troubles fonctionnels de l'intestin, « Hegel »
- 11- Frayssinhes, L. (2017) Implication du microbiote intestinale dans la sante et enjeux thérapeutiques, Thèse de Docteur en pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier.
- 12- Favre, G. (2004),Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine, Université Joseph Fourier Faculté de Pharmacie de Grenoble.
- 13- Gagnon, M. (2007), Rôle des probiotiques lors d'infections entériques d'origine bactérienne et virale : ANALYSES IN VITRO ET ÉTUDES IN VIVO CHEZ DES MODÈLES MURINS, Université Laval Québec.
- 14- Goulet, O. (2009), La flore intestinale : un monde vivant à préserver, Journal de pédiatrie et de puériculture.
- 15- Hasnaoui, M. (2019), les différentes microbiotes, Université Mohamed7 Rabat.
- 16- <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-estomac/L-estomac>
- 17- https://en.wikipedia.org/wiki/File:Professeur_Metchnikoff,_portrait_du_scientifique_dans_un_laboratoire_de_recherche.jpg
- 18- <https://esenco.fr/ingredient/lactobacillus-acidophilus/>
- 19- <https://www.indiamart.com/proddetail/bifidobacterium-longum-19237967948.html>

- 20- <https://www.lamedecinedusport.com/nutrition/sports-immunite-interets-des-probiotiques/>
- 21- <https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>
- 22- <http://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-intestinal-acteur-sante>
- 23- <https://www.resalab.fr/biologie-moleculaire/la-metagenomique/>
- 24- <https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-larbre-phylogenetique-des-bacteries->
- 25- Joly, F. (2017), Link between probiotics and microbiota: perspective from a clinician , cahier de nutrition et de diététique .
- 26- Kökten, T. F.Hansmannel, H.Melhem, L. Peyrin-Biroulet.(2016) Physiopathologie des Maladies Inflammatoires Chroniques de L'intestin (MICI) « Hegel »
- 27- Laffargue , C. (2015), Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine , Université Toulouse.
- 28- Landman, C et E. Quévrain, (2015), « Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique », La Revue de Médecine Interne.
- 29- Lardeur, D. (2018), L'intérêt de l'utilisation des probiotiques dans certaines affections de la petite enfance , Université de Lille.
- 30- Malbezin, C. (2017), Place des probiotiques dans la prise en charge de pathologies humaines , Université de Picardie Jules Verne.
- 31- Manuri-Germanier , F . Descloux , C .S. Bucher Della Torre, (2020). Quels probiotiques recommander chez l'adulte présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? Filière Nutrition et diététique, Haute école de santé Genève, HES-SO, F. Genève, Suisse
- 32- Marteau, P. (2012) Le microbiote intestinale en 20 questions, le soutien de laboratoire BIOCODEX .
- 33- Martteau, P. (2017), Le microbiote Intestinale, EMC Gastro-entérologie Elsevier Masson
- 34- Paul, B. (2019), Implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable et perspectives thérapeutique, Thèse de docteur en pharmacie Université de Rouen Normandie.
- 35- Petrache, A. Homeopathy could be the solution ? p98
- 36- Poli. J. (2020), Les probiotiques : Leurs mécanismes d'action et leur place dans L'arsenal thérapeutiques du conseil officinale associés dans les troubles digestifs, Thèse Université Marseille.
- 37- Prigent, A. (2019), Les probiotiques, de « bonnes » bactéries dont les bénéfiques restent à prouver, lefigaro.fr santé

- 38-** Prioulet. G. (2003), Effet des probiotiques sur l'induction et le maintien de la tolérance orale à L β LACTOGLOBULINE chez les souris et étude de leurs mécanismes d'action Université Laval Québec.
- 39-** Raphaëlle, MS. (2015), Les probiotiques VENI VIDI MICI Thèse de Docteur en pharmacie Université de Lille 2.
- 40-** Routier, A. (2019), Mécanismes d'action des probiotiques dans des modèles, parodontaux in vitro, revue de littérature, université de Lille
- 41-** Sayro, A. (2020), Probiotiques : Quels liens entre microbiote et neurologie ? Thèse de Docteur en Pharmacie, Université de Bordeaux.
- 42-** Simon, J. (2016), le microbiote intestinale « un organe » méconnu, Thèse d'exercice / Université de Rennes 1.

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, se définit par l'ensemble des micro-organismes peuplant le tube digestif. Constitué principalement de bactéries, auxquelles s'ajoute la présence de virus, de levures et de protozoaires, cet écosystème complexe occupe une place importante et reconnue dans la santé de l'homme. Sa composition est globalement stable dans le temps pour un même individu. Cependant, certains facteurs peuvent induire des modifications de la flore intestinale et entraîner un déséquilibre, que l'on observe dans plusieurs maladies (intestinales, allergiques, neurologiques...). C'est dans ce cadre qu'est née l'idée d'utiliser des micro-organismes vivants, appelés aujourd'hui "probiotiques", pour restaurer le microbiote intestinal. L'utilisation de souches probiotiques dans le but de rétablir la flore intestinale, est une option thérapeutique de plus en plus étudiée !

Mots-clés : Microbiote intestinal - Souche probiotique – Microbiota - Complément alimentaire – الميكروبات المعوية .

ملخص

يتم تعريف الميكروبات المعوية ، التي كانت تسمى سابقا النباتات المعوية ، من قبل جميع الكائنات الحية الدقيقة التي تسكن الجهاز الهضمي. يتكون هذا النظام البيئي المعقد بشكل رئيسي من البكتيريا ، والتي تضاف إليها وجود الفيروسات والخمائر والبروتوزوا ، ويحتل مكانا مهما ومعتزفا به في صحة الإنسان. تكوينها مستقر عموما مع مرور الوقت لنفس الفرد. ومع ذلك ، يمكن لبعض العوامل أن تحفز على حدوث تغييرات في النباتات المعوية وتؤدي إلى اختلال التوازن ، والذي لوحظ في العديد من الأمراض (الأمعاء والحساسية والعصبية...). وفي هذا السياق ولدت فكرة استخدام الكائنات الحية الدقيقة، التي تسمى الآن "البروبيوتيك"، لاستعادة الميكروبات المعوية. استخدام سلالات بروبيوتيك من أجل استعادة النباتات المعوية هو خيار علاجي درس على نحو متزايد!

Abstract

The intestinal microbiota, formerly called intestinal flora, is defined by all the microorganisms inhabiting the digestive tract. Consisting mainly of bacteria, to which is added the presence of viruses, yeasts and protozoa, this complex ecosystem occupies an important and recognized place in human health. Its composition is generally stable over time for the same individual. However, certain factors can induce changes in the intestinal flora and lead to an imbalance, which is observed in several diseases (intestinal, allergic, neurological ...). It was in this context that the idea of using living microorganisms, now called "probiotics", was born to restore the intestinal microbiota. The use of probiotic strains in order to restore the intestinal flora is a therapeutic option increasingly studied!