

Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle

Mailys Colarelli

▶ **To cite this version:**

Mailys Colarelli. Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01738857

HAL Id: hal-01738857
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738857

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

LES PROBIOTIQUES, DU CONSEIL OFFICINAL A LA PRISE EN CHARGE MICRONUTRITIONELLE

THESE

Présentée et soutenue publiquement par **Maïlys COLARELLI**

née le 29 octobre 1984 à Lyon 8ème (69)

Le vendredi 10 septembre à 17H00

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Membres du Jury

Président : M. LABRUDE Pierre, Professeur de physiologie, orthopédie, maintien à domicile, Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges : M. PRUNIERES Guillaume, Docteur en Pharmacie

Mme. JOUANDON Emmanuelle, Naturopathe, Responsable formation Scientifique interne, Formatrice nutrithérapie

M. MAYER Bertrand, Docteur en Médecine

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année universitaire 2009-2010.

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Mobilité ERASMUS et Communication

Francine KEDZIEREWICZ

Hygiène Sécurité

Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du CEPH : (Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)	Jean-Michel SIMON
Doyen Honoraire :	Chantal FINANCE Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES :

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne Rovel

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER	Pharmacie clinique
Alain BAGREL	Biochimie
Jean-Claude BLOCK	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.	Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL .	Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER	Microbiologie environnementale
Max HENRY	Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU	Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	Biochimie
Pierre LEROY	Chimie physique générale
Philippe MAINCENT	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	Chimie thérapeutique
Patrick MENU	Physiologie
Jean-Louis MERLIN	Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON	Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	Parasitologie
Mariette BEAUD	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	Chimie Physique
Cédric BOURA	Physiologie
Jean-Claude CHEVIN	Chimie générale et minérale
Igor CLAROT	Chimie analytique
Joël COULON	Biochimie
Sébastien DADE	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	Chimie analytique
Béatrice DEMORE	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ	Biophysique-acoustique
Luc FERRARI	Toxicologie
Stéphane GIBAUD	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	Chimie organique
Frédéric JORAND	Santé et environnement
Olivier JOUBERT	Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	Informatique, Biostatistiques

Faten MERHI-SOUSSI	Hématologie biologique
Christophe MERLIN	Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU	Pharmacognosie
Maxime MOURER	Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS	Informatique
Christine PERDICAKIS	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	Pharmacologie
Virginie PICHON	Biophysique
Anne SAPIN	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY	Santé publique
Gabriel TROCKLE	Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER	Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois

(Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET	Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A notre Président du jury et Directeur de Thèse,

Monsieur Pierre LABRUDE,

Professeur de Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile.

Laboratoire de Physiologie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la direction ainsi que la présidence de notre jury de thèse.

Veuillez trouvez dans cet ouvrage le témoignage de notre sincère reconnaissance.

A nos juges,

Monsieur Guillaume PRUNIERES,

Docteur en Pharmacie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger et guider ce travail.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, vos conseils avisés, et votre expérience mis au service de ce travail.

Madame Emmanuelle JOUANDON,

Naturopathe, Responsable formation scientifique interne, Formatrice nutrithérapie.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger et guider ce travail.

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, votre enseignement, vos conseils avisés, votre expérience mis au service de ce travail.

Monsieur Bertrand MAYER,

Docteur en Médecine, Médecin Généraliste.

Vous nous avez l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Nous nous remercions pour vos conseils avisés, et d'avoir bien voulu assister à cette soutenance pour nous faire part de votre point de vue, en tant que médecin.

SOMMAIRE

INTRODUCTION **1**

GENERALITES **4**

I De la physiologie digestive à sa physiopathologie, un problème d'intestin ? **5**
I.1 La digestion mécanique. (Marieb, 1999) 6
I.1.1 Histologie digestive 7
I.1.1.1 La muqueuse 7
I.1.1.1.1 L'épithélium de revêtement 8
I.1.1.1.2 La lamina propia 8
I.1.1.1.3 La muscularis mucosae 8
I.1.1.2 La sous-muqueuse 8
I.1.1.3 La musculeuse 9
I.1.1.4 Le séreuse ou adventice 9
I.1.2 Vascularisation du système digestif 9
I.1.3 Système nerveux du tube digestif 9
I.1.4 Anatomie physiologique de la bouche à l'anus 10
I.1.4.1 La bouche et l'œsophage 10
I.1.4.2 L'estomac 11
I.1.4.3 L'intestin grêle et ses glandes annexes 12
I.1.4.3.1 *L'intestin grêle* 13
I.1.4.3.2 Le foie 20
I.1.4.3.3 Le pancréas 24
I.1.4.4 Le gros intestin et l'anus 24
I.2 La digestion chimique et l'absorption nutritionnelle. 25
I.2.1 La digestion chimique 26
I.2.1.1 Les Glucides 26
I.2.1.2 Les protéines 27
I.2.1.3 Les lipides 27
I.2.2 L'absorption 28
I.2.2.1 Les glucides 28
I.2.2.2 Les protéines 28
I.2.2.3 Les lipides 29
I.2.2.4 Les vitamines 29
I.2.2.5 L'eau et les électrolytes 29
I.3 Le système immunitaire et sa place dans le tube digestif. 32
I.3.1 La bouche 32
I.3.2 L'estomac 33
I.3.3 L'intestin 33
I.4 « L'intestin grêle, notre maillon faible » (Denis Riché) 35
I.4.1 A l'état physiologique. 36
I.4.1.1 La tolérance orale 36

I.4.1.2 Méthode de mesure de la perméabilité du grêle. 37
I.4.2 A l'état pathologique. 38
I.4.2.1 Causes de l'hyperperméabilité intestinale 39
I.4.2.1.1 Les agents infectieux 39
I.4.2.1.2 *Médicaments* 39
I.4.2.1.3 L'interféron γ et l'interleukine 4 40
I.4.2.1.4 L'alimentation 41
I.4.2.1.5 L'hypoxie intestinale 41
I.4.2.2 Conséquence de l'Hyperperméabilité intestinale. 43
I.4.2.2.1 L'allergie et l'Intolérance alimentaire. 44
I.4.2.2.2 La malnutrition 47
I.4.2.2.3 La dysbiose intestinale 48
I.4.2.2.4 L'endotoxinose 48
I.4.2.2.5 Le passage des protéines antigéniques 49
I.4.2.2.6 Le passage des peptides non antigéniques 49
I.4.2.2.7 Le stress hépatique 49
I.4.2.3 Conclusion 50
I.5 Conclusion 50

II La microflore intestinale, d'une alliée indispensable à notre meilleure ennemie. 51
II.1 Composition et évolution de la flore tant sur le plan qualitatif que quantitatif. 52
II.1.1 Flore Intestinale du nouveau né à l'enfant 55
II.1.1.1 Facteurs endogènes intervenant dans l'établissement de la flore intestinale. 56
II.1.1.2 Facteurs exogènes participant à la colonisation. 56
II.1.1.2.1 Influence du mode d'accouchement. 57
II.1.1.2.2 Influence du terme de naissance. 57
II.1.1.2.3 Influence de l'alimentation. 57
II.1.1.2.4 Influence de l'antibiothérapie. 58
II.1.1.2.5 Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène. 58
II.1.2 La flore intestinale chez l'Homme adulte. 59
II.1.3 Les personnes âgées. 60
II.2 La flore de putréfaction et la flore de fermentation. 61
II.2.1 La fermentation bactérienne de type saccharolytique 62
II.2.1.1 Dégradation des polyosides. 62
II.2.1.2 Dégradation des oses et oligosides 62
II.2.1.3 Trois mécanismes hydrogénotrophes sont décrits dans le côlon (Rambaud, et al., 2004) : 63
II.2.2 La fermentation bactérienne de type protéolytique. 64
II.2.2.1 Dégradation des protéines et peptides. 64
II.2.2.2 Dégradation des acides aminés. 64
II.2.2.3 Danger de l'ammoniaque et des amines 65
II.3 Rôles physiologiques de la flore intestinale. 66
II.3.1 Fonction de protection : effet barrière ou résistance à la colonisation 66
II.3.2 Fonctions métaboliques et nutritionnelles 67
II.3.2.1 Fabrication de vitamines. 67
II.3.2.2 Métabolisation des stérols. 68
II.3.3 Fonction immunitaire ou rôle de dialogue. 70
II.4 La flore microbienne intestinale et ses déboires 72
II.4.1 Les facteurs influençant la flore au cours de la vie 72
II.4.1.1 L'acidité gastrique 72

II.4.1.2 Le péristaltisme 72
II.4.1.3 Les sécrétions digestives : mucus et défensines. 73
II.4.1.4 Le système immunitaire intestinal 73
II.4.1.5 L'alimentation 74
II.4.2 Les conséquences d'une dysbiose intestinale. 74
II.4.2.1 L'inflammation digestive 74
II.4.2.2 L'allergie et la dysbiose intestinale. 75
II.4.2.3 Le leaky gut syndrom 76
II.5 **Conclusion** 76

LES PROBIOTIQUES : 78

III Du concept probiotique aux effets métaboliques. 79
III.1 Le concept probiotique. 80
III.1.1 Découverte et historique des probiotiques. 80
III.1.2 Directives de la consultation FAO /OMS concernant les probiotiques. 83
III.1.2.1 Classification d'un probiotique (FAO/OMS, 2001). 83
III.1.2.2 Sélection des souches probiotiques et évaluation des allégations santés des microorganismes probiotiques sélectionnés. 84
III.1.2.2.1 In vitro 84
III.1.2.2.2 In vivo 84
III.1.2.3 Evaluation du risque sanitaire des probiotiques sur l'homme. 86
III.1.2.3.1 Les infections systémiques. 86
III.1.2.3.2 Les réactions métaboliques délétères 87
III.1.2.3.3 Les réactions immunologiques anormales 88
III.1.2.3.4 Les transferts de gênes et la résistance aux antibiotiques. 88
III.1.2.4 Procédés de fabrication et étiquetage des probiotiques (FAO/OMS, 2002). 89
III.1.2.5 Recommandations 90
III.1.3 Directives de l'AFSSA pour sélectionner un candidat probiotique. 92
III.1.4 Mode d'action des probiotiques. 93
III.1.4.1 Les effets directs 93
III.1.4.1.1 La digestion 93
III.1.4.1.2 L'effet barrière 93
III.1.4.2 Les effets indirects 95
III.1.5 Les effets bénéfiques reconnus des probiotiques. 97
III.1.5.1 Les probiotiques proTh1 97
III.1.5.2 Les probiotiques proTh2 98
III.1.5.3 Figure résumée de tous les effets bénéfiques sur la santé. 99
III.2 Les effets métaboliques des probiotiques. 100
III.2.1 Digestion –absorption intestinale 100
III.2.1.1 Digestion du lactose et saccharose 100
III.2.1.2 Absorption du glucose et des minéraux (Afssa, 2005) 101
III.2.1.3 Absorption des protéines et de l'azote (Afssa, 2005) 101
III.2.2 Motricité intestinale et transit 102
III.2.3 Métabolisme des sels biliaires 102
III.2.4 Diminution des niveaux de réactions toxiques mutagéniques dans l'intestin. 103
III.2.5 Probiotiques et Diabète. 105
III.3 Conclusion 106

II Le rôle des probiotiques dans l'immuno-modulation. 107
II.1 Généralités : l'immunologie en bref. 108
II.1.1 Le système HLA (Seignalet, 2004) 108
II.1.1.1 Du gène à la molécule HLA 108
II.1.1.1.1 Les gènes 108
II.1.1.1.2 Les molécules 108
II.1.1.2 Rôles du système HLA dans l'immunité. 109
II.1.1.2.1 Les molécules HLA de classe I. 109
II.1.1.2.2 Les molécules HLA de classe II. 109
II.1.1.2.3 Le système HLA et l'auto-immunité. 110
II.1.2 La réponse immunitaire (Marieb E. N., 1999) 110
II.1.2.1 Quelques rappels. 110
II.1.2.1.1 Classes des CPA 110
II.1.2.1.2 Catégories des cellules répondant aux antigènes. 111
II.1.2.2 Déroulement de la réponse immunitaire. 113
II.1.3 L'immunité innée 114
II.1.4 L'immunité acquise 115
II.1.5 La tolérance et l'auto-immunité (Seignalet, 2004) 115
II.1.5.1 La tolérance 115
II.1.5.2 L'auto-immunité 116
II.2 Les probiotiques et les réactions allergiques. 117
II.2.1 Les intolérances alimentaires et les réactions anormales aux souches de la flore intestinale. .. 117
II.2.1.1 Les allergies alimentaires 117
II.2.1.2 Les affections digestives 118
II.2.1.3 L'asthme 119
II.2.1.4 La dermatite atopique 119
II.2.1.5 Les hypersensibilités alimentaires de types II et III. 120
II.2.1.6 Les intolérances alimentaires. 120
II.2.1.6.1 Intolérance au gluten (Mouton, 2007) 120
II.2.1.6.2 Intolérance au lactose 121
II.2.1.7 Les intolérances aux souches bactériennes (IEDM, 2003) 122
II.2.2 Les probiotiques et leurs effets dans les allergies 122
II.2.2.1 Renforcement de la réponse IgA : 123
II.2.2.2 Normalisation de la perméabilité intestinale : 123
II.2.2.3 Diminution de la translocation bactérienne : (IEDM(1), 2003) 124
II.2.2.4 Dégradation des antigènes alimentaires : 124
II.2.2.5 Modulation de la sécrétion de cytokines aboutissant à la réduction d'IgE et une diminution de l'inflammation : 125
II.2.2.6 Augmentation de l'activité phagocytaire sanguine : 125
II.2.3 Les probiotiques et la diminution des épisodes infectieux. 125
II.2.3.1 Les infections génito-urinaires. 125
II.2.3.2 Les infections aigües des voies respiratoires. 128
II.3 Les probiotiques et les personnes âgées. 128
II.4 Les probiotiques : quel impact dans la grossesse ? 129
II.4.1 . « Naissons-nous tous allergiques ? » (Vervloet & Magnan, 2003) 129
II.4.2 Rôle de l'environnement microbien et de la flore intestinale : intérêt des probiotiques ? 130
II.4.2.1 Les probiotiques durant la grossesse et l'allaitement. 131
II.4.2.1.1 *Lactobacillus rhamnosus GG* 131
II.4.2.1.2 *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis Bb12* 132

II.4.2.2 Les probiotiques : du nourrisson à l'enfant. 132
II.4.2.2.1 Les probiotiques et les allergies. 133
II.4.2.2.2 Les probiotiques et les diarrhées infantiles. 133

III Les probiotiques, de véritables piliers dans la guérison les pathologies intestinales. 135
III.1 Les infections gastro-intestinales 136
III.1.1 Constipation, ballonnements, flatulences. 136
III.1.2 Les gastro-entérites 137
III.1.3 Les diarrhées 137
III.1.3.1 Diarrhées induite par C.difficile 138
III.1.3.2 Diarrhées induite par *E.coli* 138
III.1.3.3 Diarrhées du voyageur. 138
III.1.4 Les infections par Helicobacter pylori. 139
III.2 Les troubles fonctionnels intestinaux, ou syndrome de l'intestin irritable. 140
III.2.1 Les TFI post-infectieux et/ou diarrhée 141
III.2.2 Les TFI avec constipation 142
III.3 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. 144
III.3.1 La maladie de Crohn. 145
III.3.2 La recto-colite hémorragique. 146
III.4 La pochite. 146
III.5 L'entérocolite nécrosante des prématurés, ECUN. 147
III.6 Le cancer colorectal 148
III.7 Tableau résumé 149
III.8 Conclusion. 150

FICHES PRATIQUES : LE PHARMACIEN, LES PROBIOTIQUES, ET LA MICRONUTRITION. 151

I Correction de l'hyperperméabilité intestinale, ou HPPI. 154

II Syndrome de Fatigue Chronique (SFC), Fibromyalgie et Syndrome de l'Intestin Irritable (SII). 160

III Perte de mémoire, Alzheimer et sa prédisposition génétique. 163

IV Le syndrome prémenstruel, ou SPM. 165

V Le diabète. 167

CONCLUSION GENERALE. 171

ANNEXES 174

BIBLIOGRAPHIE 189

SOMMAIRE

TABLE DES FIGURES.....196

TABLES DES TABLEAUX.....198

RESUME :.....201

INTRODUCTION

Tout a commencé, il y a maintenant un an lors d'un symposium Pileje® (Paris, Mars 2009). Denis Riché débute ainsi sa présentation: « L'homme sage est celui qui nourrit bien son intestin ».

Depuis, cette phrase flotte dans mon cerveau, et j'ai pu, au cours de mes recherches, constater qu'il fallait non seulement bien le nourrir, cet intestin, mais aussi ne pas l'agresser. Un intestin qui souffre est un système digestif en mauvais état. Un système digestif en mauvais état est un organisme en déséquilibre.

Alors, à l'heure où la plupart des médicaments traitant les colopathies fonctionnelles tendent à être soumis à un déremboursement total, où le patient devient de plus en plus un acteur de sa santé et non plus passif, où un certain « ral-le-bol » de la chimie pure et dure se fait sentir au comptoir comme au cabinet médical, l'alimentation santé et la micronutrition prennent de l'ampleur.

Le pharmacien d'officine est l'acteur de santé disponible dans la minute où le patient en ressent le besoin. De la petite pathologie aux grands maux parfois, il dirige en proposant la thérapeutique dont il dispose ou redirige les patients vers les médecins.

Le pharmacien est souvent le premier contact de toute cette population « en mal de ventre ». Malmenée par une vie parfois trop stressante, trépidante, une alimentation désorganisée, pantagruélique ou quasi inexistante, la majorité de la population française souffre de problèmes intestinaux. Le pharmacien doit savoir l'écouter et répondre au mieux à ses doléances.

Des simples troubles abdominaux, intestinaux aux maladies inflammatoires chroniques intestinales, comment le pharmacien d'officine peut offrir un conseil avisé à ses patients ?

De la pathologie hivernale aux diarrhées à *rotavirus*, comment le pharmacien d'officine peut-il diminuer la fréquence des symptômes, « booster » l'immunité et rassurer les mères de famille ?

De l'intolérance au lactose à l'optimisation de l'absorption des micronutriments, comment le pharmacien d'officine peut-il moduler la flore intestinale de ses patients pour tendre vers une optimisation de la santé ?

Les probiotiques semblent être une des réponses les plus adaptées à ces profils en souffrance intestinale. Mais que sont ces bactéries disponibles en compléments alimentaires ?

Sont-elles identiques à celles que l'on trouve dans ces fameux yaourts enrichis en « *Bifidus* ». Sont-elles toutes pareilles, disposent-elles des mêmes indications, des mêmes atouts thérapeutiques ? Sont-elles dangereuses ? Peuvent-elles être données à toutes et à tous ? Comment sont-elles contrôlées ?

Voilà toutes les questions que je me pose depuis que j'ai découvert ces « fameuses bactéries bienfaisantes ». C'est avec passion que j'ai décidé de répondre aux mieux à mes questions, dans un premier temps, puis de réfléchir aux questions que le pharmacien d'officine que je suis, pourrait être à même de se poser. J'ai donc eu envie de réaliser cette thèse dans l'espoir, peut-être, qu'elle puisse servir, ne serait-ce qu'une seule fois, à un de mes confrères.

Cette thèse est articulée en deux grands chapitres. Le premier englobe une partie traitant de manière succincte de la physiologie digestive, puis une partie détaillant le microbiote intestinal. Le deuxième chapitre rentre au cœur du sujet : il est articulé en trois parties. La première définit le concept probiotique et les effets métaboliques de ces derniers, la deuxième détaille leur aspect immunomodulateur, puis la troisième partie s'axe sur les effets positifs des probiotiques dans les pathologies digestives. Enfin, quelques fiches pratiques vous sont proposées pour améliorer au mieux le conseil officinal.

GENERALITES

I De la physiologie digestive à sa physiopathologie, un problème d'intestin ?

Le système digestif prend naissance, dans les premières heures de la vie embryonnaire, à partir de l'endoderme et du mésoderme. L'un donne l'intestin primitif, l'autre constitue le reste de la paroi digestive. Au cours de la huitième semaine, on assiste à un développement du système ; il s'y crée une ouverture buccale (en haut du système) et anale (en bas), et les petits bourgeons situés le long de la muqueuse éclosent pour donner petit à petit les glandes annexes au tube digestif. Au fur et à mesure, le canal alimentaire prend forme et parcourt l'ensemble de l'organisme fœtal. La bouche, le pharynx, l'œsophage, l'intestin grêle et l'anus s'accompagnent de leurs annexes telles que la langue, les glandes salivaires, la vésicule biliaire, le foie, et le pancréas (Marieb, 1999).

L'objectif de cet ensemble n'est pas des moindres, il s'agit de nourrir tout un être vivant, c'est-à-dire toutes ses cellules. Chacun y va donc de son savoir pour assurer le fractionnement des aliments en nutriments disponibles à l'organisme cellulaire. Six activités principales sont à retenir :

- L'ingestion de nourriture qui est volontaire et consciente ;
- La propulsion qui est assurée par la déglutition consciente et volontaire, et le péristaltisme involontaire et inconscient ;
- La digestion mécanique obtenue grâce à la mastication consciente et volontaire (bien souvent négligée), le pétrissage et la segmentation involontaire ;
- La digestion chimique qui est un processus catabolique ;
- L'absorption qui définit le passage des nutriments dans la lymphe ou le réseau sanguin ;
- La défécation qui consiste en l'évacuation des déchets en dehors de l'organisme.

I.1 La digestion mécanique. (Marieb, 1999)

Chaque organe a donc sa place dans la physiologie digestive, à l'exception peut-être de la vésicule biliaire. Effectivement, après ablation, aucune modification du bon fonctionnement digestif n'est notée.

Ce rôle peut être propre ou collectif, réunissant ainsi plusieurs organes à jouer ensemble la même fonction. C'est ainsi qu'histologiquement parlant, il existe un tronc

tissulaire commun, comme des divergences. Il est donc primordial de parler de l'origine des tissus, de leur irrigation aussi bien sanguine que nerveuse afin de mieux intégrer le fonctionnement de chacune des pièces de ce tube digestif.

I.1.1 Histologie digestive

Le tube digestif est un long tube musculeux contenant quatre tuniques différentes après dissection. De la lumière vers l'extérieur, on distingue :

- La muqueuse ;
- La sous-muqueuse ;
- La musculeuse ;
- La séreuse ;

I.1.1.1 La muqueuse

Couche la plus profonde, elle est elle-même divisible en trois sous-couches :

- Un épithélium de revêtement ;
- Un tissu conjonctif lâche aréolaire, « la lamina propia » ;
- Une couche musculeuse, « la muscularis mucosae ».

Comme son nom l'indique, cette muqueuse va synthétiser le mucus, mélange de mucines, glycoprotéines, composées de 85% de glycanes et 15% de peptides. Ces glycoprotéines ont un polymorphisme extrêmement important permettant ainsi une neutralisation parfaite d'un agresseur précis. Elle produit aussi les enzymes digestives et certaines hormones. Elle est capitale dans l'absorption des nutriments, et entre en jeu dans la protection contre les maladies infectieuses.

I.1.1.1.1 L'épithélium de revêtement

C'est un épithélium simple prismatique riche en cellules caliciformes sécrétant du mucus. Le mucus, de nature basique, est un véritable protecteur contre l'autodigestion des organes par l'action de leurs enzymes et l'acidité de leur milieu. Dans l'estomac et l'intestin grêle, l'épithélium de revêtement joue le rôle de glandes endocrines pour fabriquer les fameuses hormones de la digestion.

I.1.1.1.2 La lamina propia

C'est un tissu conjonctif lâche aréolaire richement vascularisé permettant l'absorption des nutriments digérés. La protection contre les infections se fait ici grâce aux nombreux follicules lymphatiques dispersés appartenant à la famille des MALT, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Leur fonction principale est la protection des voies respiratoires et digestives des assaillants extérieurs.

I.1.1.1.3 La muscularis mucosae

C'est une couche musculaire formée de cellules musculaires lisses qui permet le nettoyage complet de la muqueuse grâce à ses petites contractions.

I.1.1.2 La sous-muqueuse

Le tissu conjonctif est beaucoup plus dense. Il se compose de très nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Il contient un réseau de fibres sympathiques, le plexus de Meissner, acteur de la motilité digestive. Enfin, il est riche en follicules lymphatiques appartenant à la famille des MALT tels que les plaques de Peyer situées dans l'iléon. Sa composition de fibres élastiques permet aux organes de restituer leur forme initiale après un repas.

I.1.1.3 La musculeuse

Formée de cellules musculaires lisses disposées de manière spécifique, la musculeuse est le lieu où se réalise péristaltisme et segmentation.

Elle dispose d'une couche interne circulaire s'épaississant à certains endroits pour former des sphincters, sorte de valves anti-reflux qui contribuent à la bonne progression du bol alimentaire, et d'une couche externe longitudinale. Entre ces deux couches naît le plexus d'Auerbach qui assure l'innervation végétative du système digestif.

I.1.1.4 Le séreuse ou adventice

C'est un tissu conjonctif lâche aréolaire recouvert d'une couche unique de cellules squameuses épithéliales, ou mésothélium, feuillet viscéral du péritoine.

I.1.2 Vascularisation du système digestif

La circulation splanchnique permet la nutrition des différents tissus. Au repos, elle reçoit 20 à 25% du débit cardiaque. Ce volume augmente après un repas.

Elle comprend les ramifications de l'aorte abdominale, de haut en bas : le tronc cœliaque, l'artère mésentérique supérieure, les artères rénales, les artères gonadiques et l'artère mésentérique inférieure et le système porte hépatique, recueil le sang veineux riche en nutriments.

Le tronc cœliaque approvisionne en sang oxygéné le foie, l'estomac, le duodénum et le pancréas, grâce aux artères, hépatique commune, gastrique gauche et splénique.

I.1.3 Système nerveux du tube digestif

Le système nerveux entérique assure la digestion. Les phénomènes digestifs sont déclenchés par un ensemble de stimuli mécaniques ou chimiques. Ces stimuli sont perceptibles grâce aux nombreux mécanorécepteurs, osmorécepteurs et chimiorécepteurs. Ce sont eux qui régulent la physiologie digestive.

Les mécanorécepteurs répondent à l'étirement de la paroi de l'organe, les osmorécepteurs sont sensibles à l'osmolarité du milieu et les chimiorécepteurs s'activent face à une variation de pH et à la présence de substrats.

Ces récepteurs agissent par mécanismes réflexes qui stimulent les muscles lisses de la paroi du tube et qui inhibent ou activent les glandes sécrétrices de sucs digestifs ou d'hormones. Il existe deux types de réflexes :

- Les courts dépendants totalement de l'activité des plexus locaux, comme ceux de Meissner et d'Auerbach. Ces plexus sont reliés au système nerveux central par des neurofibres viscérales afférentes et des branches sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. Lorsqu'elles pénètrent dans l'intestin, elles forment des synapses avec les neurones des plexus intrinsèques.
- Les longs déclenchés par des stimuli intrinsèques mais aussi extrinsèques au système digestif.

I.1.4 Anatomie physiologique de la bouche à l'anus

I.1.4.1 La bouche et l'œsophage

La bouche est le lieu de la mastication grâce aux dents présentes dans la mandibule et le maxillaire. Elle possède une muqueuse qui, pour se protéger des centaines de lésions provoquées par l'entrée de corps étrangers, sécrète des peptides antimicrobiens, les défensines.

Dans cette cavité orale, la langue tient une place primordiale, elle est multifonction. Elle amorce la digestion en mélangeant les aliments avec la salive qui commence la dégradation des féculents, en dissolvant les constituants chimiques et enfin, elle pousse le bol alimentaire vers le pharynx. Elle nettoie la bouche évitant ainsi au maximum les phénomènes d'halitose.

Si la langue joue un rôle majeur, la salive tient également une place phare. Elle est produite par deux types de glandes dites salivaires :

- Les glandes salivaires majeures, ou extrinsèques. Ce sont les glandes parotides, submandibulaires et sublinguales. Elles s'activent à l'arrivée de la nourriture.
- Les glandes salivaires mineures qualifiées de glandes orales situées à l'intérieur de la bouche. Elles fabriquent en continu de la salive afin d'humidifier le milieu buccal.

Elles se composent de cellules séreuses, fabricant d'enzymes et d'ions salivaires, et de cellules muqueuses, sécrétrices de mucus. Elles produisent entre 1000 et 1500 ml de salive par jour qui serviront à la digestion chimique. Cette salive est hypo-osmotique, composée essentiellement d'eau ; son pH et son osmolarité varie en fonction des stimuli et des glandes activées.

L'ingestion est donc une étape volontairement établie par l'individu. Plus il va mâcher, plus il va activer sa langue, et ses sécrétions salivaires et commencer une bonne digestion. Puis, la langue amorce le phénomène de propulsion qui sera continué par l'œsophage, long tube musculeux. L'étymologie du mot œsophage « *oisophagos* »= qui porte ce que l'on mange, marque bien son emploi. Lorsqu'il n'y a aucun bol alimentaire à propulser, le tube musculeux s'affaisse !

I.1.4.2 L'estomac

Si la taille de l'œsophage se réduit en l'absence de nourriture, il se dilate en sa présence. C'est de sa dilatation que naît l'estomac. Petite poche de 50ml délimitée en haut par le cardia et en bas par le pylore s'ouvrant sur le duodénum, ou grosse poche après un repas copieux, l'estomac est un réservoir où le bol alimentaire se transforme en chyme.

L'épithélium de revêtement comme il a été dit précédemment joue le rôle d'une glande endocrine. Ces glandes varient selon leur place dans l'estomac, ainsi, les glandes du cardia sécrètent du mucus, celles du pylore produisent l'hormone de stimulation, la gastrine, et les glandes du corps élaborent la majorité des sécrétions gastriques.

Toutes ces productions sont établies grâce à quatre types de cellules sécrétrices :

- Les cellules à mucus du collet ;
- Les cellules pariétales ou cellules bordantes sécrétrices d'acide chlorhydrique, ou HCl, et du facteur intrinsèque. Elles permettent une acidification qui engendre l'activation de la pepsine et l'absorption de la vitamine B_{12} dans l'intestin grêle ;
- Les cellules principales productrices de pepsinogène, forme inactive de la pepsine ;
- Les endocrinocytes fabricants de la gastrine, l'histamine, la sérotonine, la somatostatine et les endorphines.

Si la bouche a développé une muqueuse capable de sécréter des défensines contre ses agresseurs, l'estomac se voit dans l'obligation de posséder une muqueuse ultraprotectrice afin d'éviter l'autodigestion. Il crée ainsi une barrière muqueuse, une couche épaisse riche en bicarbonates avec des jonctions serrées entre les cellules épithéliales qui empêche ainsi le suc digestif de se disperser au sein du système digestif. Si une partie de l'épithélium était endommagée, elle serait automatiquement et rapidement remplacée par des cellules épithéliales indifférenciées.

La particularité fonctionnelle de l'estomac réside dans sa musculeuse ; elle possède une couche musculaire lisse profonde dont les fibres sont disposées obliquement. Cela permet non seulement un déplacement mais aussi un brassage à l'intérieur même du tube digestif.

I.1.4.3 L'intestin grêle et ses glandes annexes

Une fois que le chyme est créé, il se dirige vers l'intestin grêle, en passant par le duodénum via le pylore. L'intestin est l'organe clef de la digestion. Il la termine et commence l'absorption. Cependant, il n'agit pas seul. C'est pourquoi, le pancréas et le foie sont qualifiés de glandes annexes à l'intestin grêle. Ils forment un tout nécessaire au bon fonctionnement digestif.

I.1.4.3.1 *L'intestin grêle*

Long de quatre à six mètre, il prend place du sphincter pylorique à la valve iléo-caecale où il rejoint le gros intestin. Il comprend trois segments, le duodénum, le jéjunum, et l'iléum. Le duodénum reçoit les sécrétions biliaires hépatiques et pancréatiques grâce à l'ampoule de Vater qui s'ouvre par la papille duodénale. Cet écoulement est régulé par le muscle du sphincter d'Oddi.

Ces portions diffèrent par les structures histologiques de la muqueuse.

Tout comme l'estomac, dans le but d'être performant, l'intestin voit sa muqueuse se transformer un peu. La muqueuse du grêle est une barrière entre le milieu intérieur de l'organisme et les facteurs exogènes. Elle présente de nombreuses excroissances appelées villosités intestinales qui lui confèrent un aspect duveteux. Chaque villosité contient un réseau de capillaires sanguins et lymphatiques, le vaisseau chylifère. Cela permet une diffusion nutritionnelle des cellules épithéliales et une bonne circulation lymphatique. L'intestin grêle, réputé pour ses phénomènes de segmentation et de péristaltisme doit ses fonctions aux bandes musculaires lisses contenues dans chacune des villosités. Ainsi le contenu intestinal est brassé et déplacé de manière complète jusqu'à la valve iléo-caecale. Le voyage, du duodénum à l'iléum, dure environ deux heures, et se répète jusqu'à ce que l'intestin soit le plus propre possible. Une fois passé, le chyme par pression referme la valve.

La seconde particularité est la présence de plis circulaires ou valvules conniventes. Ce sont des replis profonds de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Ils contraignent le chyme à tourner sur lui-même à l'intérieur de la lumière intestinale. Le seul objectif de cette manœuvre est de parfaire l'absorption.

Enfin, la dernière originalité de la muqueuse intestinale sont les microvillosités ou bordures en brosse. Ce sont de toutes petites villosités qui en plus d'augmenter la surface d'absorption, possèdent des enzymes qui effectuent les dernières étapes de la digestion des glucides.

Cette disposition permet à l'intestin d'atteindre une surface de 200m². Pour mieux comprendre l'importance du grêle par la suite, quelques images sont à retenir pour marquer les esprits. La surface des poumons équivaut à une piste de bowling, celle de la peau aux deux faces d'un parapluie, et celle de l'intestin grêle à deux terrains de tennis …

Mais les transformations ne s'arrêtent pas là ! Encore une fois, comme son collègue l'estomac, son épithélium devient une glande endocrine formée d'une grande diversité de cellules.

Au niveau des villosités, on rencontre trois types :

- Les cellules absorbantes ou entérocytes sont liées entre elles par des jonctions serrées intermédiaires, les desmosomes.
- Les cellules caliciformes produisent le mucus.
- Les cellules M sont les défenses immunitaires du grêle. Ils forment des replis pour mieux loger les lymphocytes T, lymphocytes B, et les macrophages.

Au niveau des cryptes de Lieberkühn, quatre types de cellules sont réprésentées :

- Les cellules indifférenciées qui migrent petits à petits vers le haut de la crypte pour se spécialiser.
- Les cellules caliciformes dont le nombre augmente le long de l'intestin.
- Les cellules endocrines sécretent les entérogastrones, le GIP, « gastric inhibitory peptide, les cholecystokinine, le peptide Y_y, le GLP_1, et l'entéroglucagon, la motiline et la somatostatine.
- Les cellules de Paneth, gardien des cryptes.

La sous-muqueuse contient comme dit précédemment les plaques de Peyer qui empêchent l'entrée dans la circulation sanguine des bactéries et les glandes de Brunner qui neutralisent l'acidité du chyme stomacal.

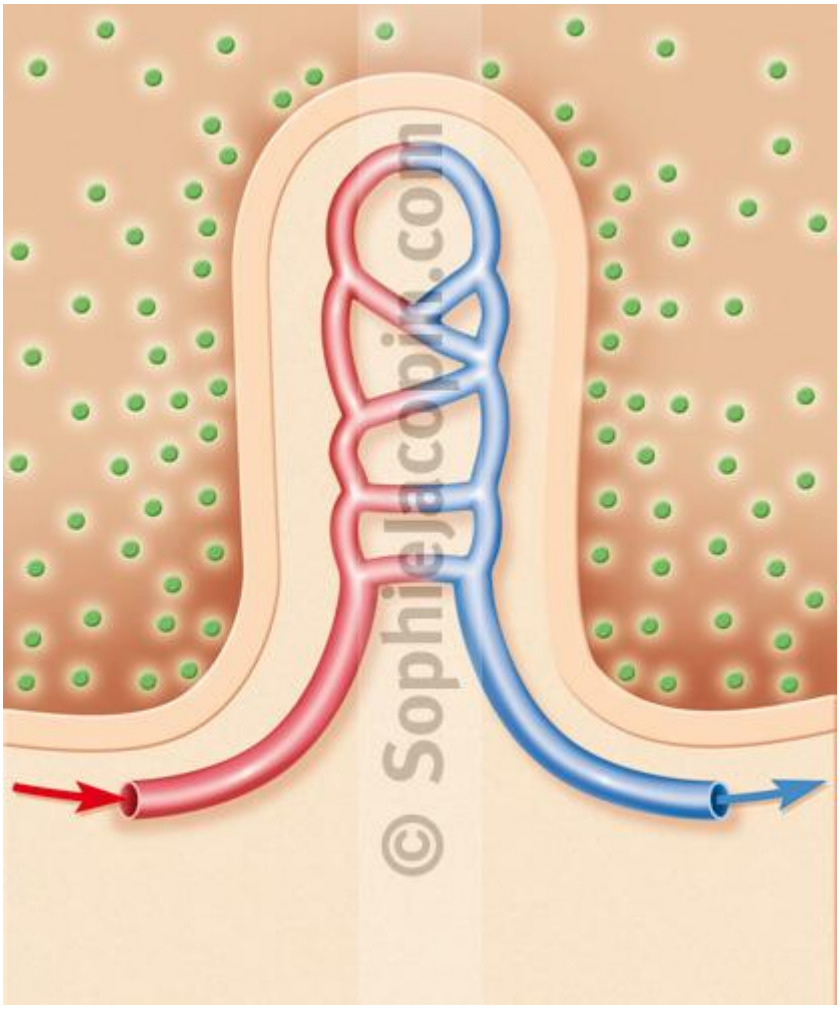


Figure 1 : Villosité intestinale (Jacobin)

- **<u>Les cellules épithéliales</u>**

Elles assurent leur rôle de barrière mécanique grâce aux jonctions serrées, ou desmosomes. L'anatomie de ces jonctions sera développée dans le chapitre III.

Les entérocytes possèdent plusieurs rôles :

- Dans un premier temps, grâce aux systèmes d'absorption paracellulaire et transcellulaire, ils participent à l'absorption des micronutriments indispensables au sein même de la bordure en brosse, tout en empêchant le passage des macromolécules indésirables.

- Dans un deuxième temps, ces cellules absorbantes détiennent un rôle majeur dans l'immunité (ce thème fait l'objet du chapitre III). Elles possèdent des récepteurs, les Toll-like Receptor, capables de distinguer les antigènes bactériens commensaux et pathogènes, et aident à la synthèse des immunoglobulines IgA. En fait, ce sont elles qui vont transformer les IgA dimériques élaborées par les plasmocytes et IgA sécrétoire, sIgA. Ces sIgA n'ont pas qu'un rôle dans l'immunité, elles régulent ainsi la prolifération bactérienne de la flore commensale et son homéostasie. Puis les peptides antimicrobiens, β-défensines, protecteurs de la muqueuse, et les cytokines pro-inflammatoires, IL-6, IL-7, IL-8 et TNFα, sont synthétisés au sein des entérocytes. Ces interleukines jouent le rôle de régulateurs des lymphocytes de la muqueuse. Enfin, les entérocytes modulent l'expression génique de différentes fonctions intestinales, selon la présence ou non de la microflore.

Le carburant de ces entérocytes est un acide aminé, la L-glutamine. Cette dernière active les facteurs de croissance, EGF ou *Epidermal Growth Factor*, et IGF-I, ou *Insulin Growth Factor I*. Grâce à son rôle de donneur d'azote, elle promeut la synthèse des nucléotides. Cette L-glutamine est donc essentielle dans les cryptes de Lieberkühn où l'activité mitotique est prépondérante. Enfin, elle agit comme protectrice à la suite d'un stress oxydatif en stimulant la synthèse de protéines de choc thermique comme la Heme-Oxygenase-I.

Ceci démontre l'importance de se nourrir avec des produits riches en L-Glutamine, c'est-à-dire des viandes, des poissons, des œufs, mais de bonne qualité, afin de bénéficier au mieux des meilleures sources de L-Glutamine, de L-méthionine, L-cystéine et taurine, et des acides aminés branchés, BCAA, L-valine, L-leucine, L-isoleucine.

- **Les cellules Caliciformes**

Comme il a déjà été dit, les cellules caliciformes sont productrices de mucus. Ce mucus tapisse la muqueuse en se fixant sur le glycocalyx, composé de la fraction oligosaccharidiques des glycoprotéines et des glycolipides, présent dans la membrane apicale des entérocytes. Ce mucus permet donc une protection contre l'environnement extérieur à la muqueuse, une lubrification pour la digestion, et constitue une interface entre le contenu de la lumière et le revêtement intestinal.

Cette production de mucus peut-être influencée par plusieurs facteurs (Seignalet, 2004) :

- La stimulation de l'exocytose des mucines par la toxine de *Listeria monocytogenes* provoque une augmentation de la production.
- Au contraire, *Helicobacter Pylori* en diminue sa synthèse, comme *Clostridium difficile.*
- Les espèces commensales produisent aussi du mucus. En effet, les souris axéniques, privées de microflore intestinale, possèdent de toutes petites cellules caliciformes. Ceci est encore une preuve de l'étroite relation qui existe entre la flore et la muqueuse intestinale.

Ces cellules caliciformes synthétisent une famille de trois protéines en forme de trèfle. Ces peptides, SP, pS2 et ITF, sont très résistants à l'action des enzymes protéolytiques et protègent contre les xénobiotiques, les toxines bactériennes et les médicaments. Le peptide ITF détient le rôle primordial de maintenance et de réparation de l'épithélium (Seignalet, 2004).

L'importance des cellules caliciformes n'est plus à démontrer.

- **Les cellules de Paneth**

Elles s'accumulent au fond des cryptes de Lieberkhün. Elles sont grosses et remplies de granules bourrés de peptides antimicrobiens qui sont déchargés dans la lumière en cas d'attaque bactérienne. Ces peptides se distinguent de ceux des entérocytes en se faisant appeler, les *α-défensines* ou *cryptidines*. En plus de ces peptides antimicrobiens, les granules possèdent du lysozyme et une phospholipase A_2 sécrétoire, tous deux de puissants agents antimicrobiens. Enfin, elles régulent l'angiogenèse intestinale sous l'influence des bactéries intestinales.

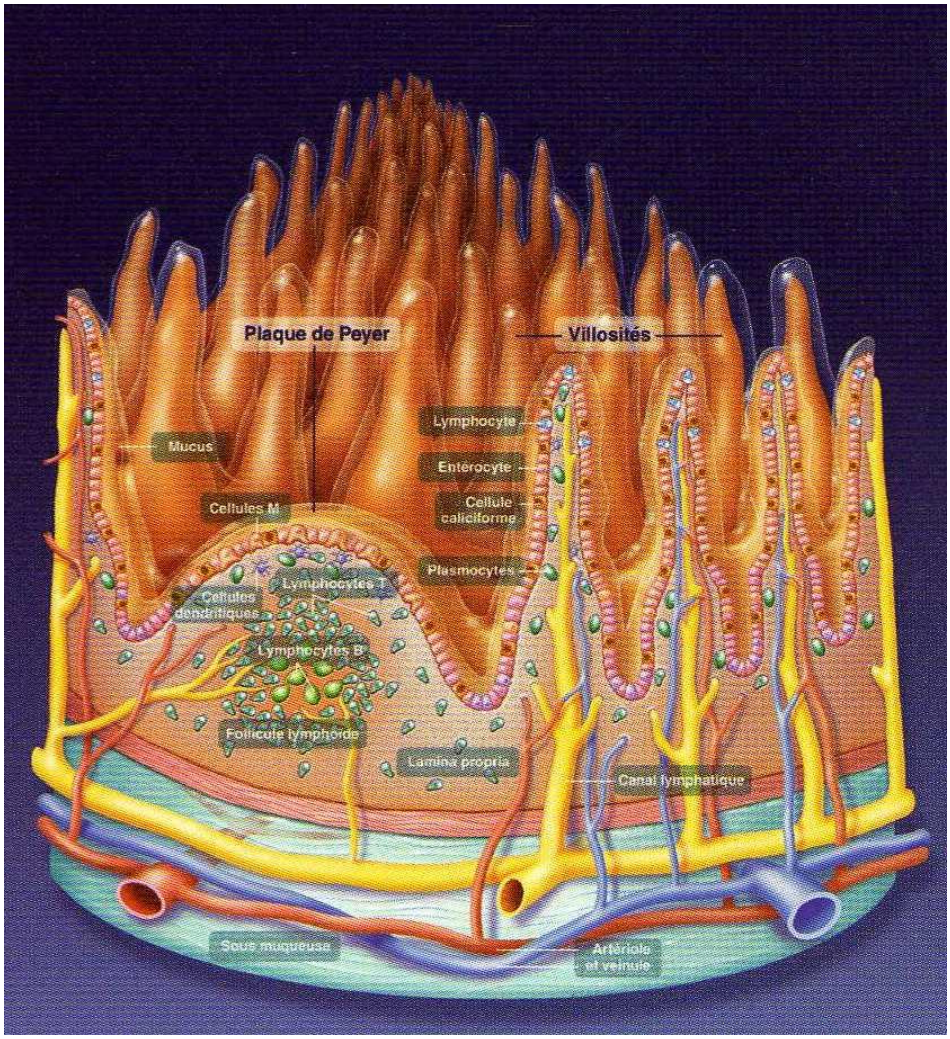


Figure 2 : Coupe transversale de la muqueuse intestinale (Jacobin).

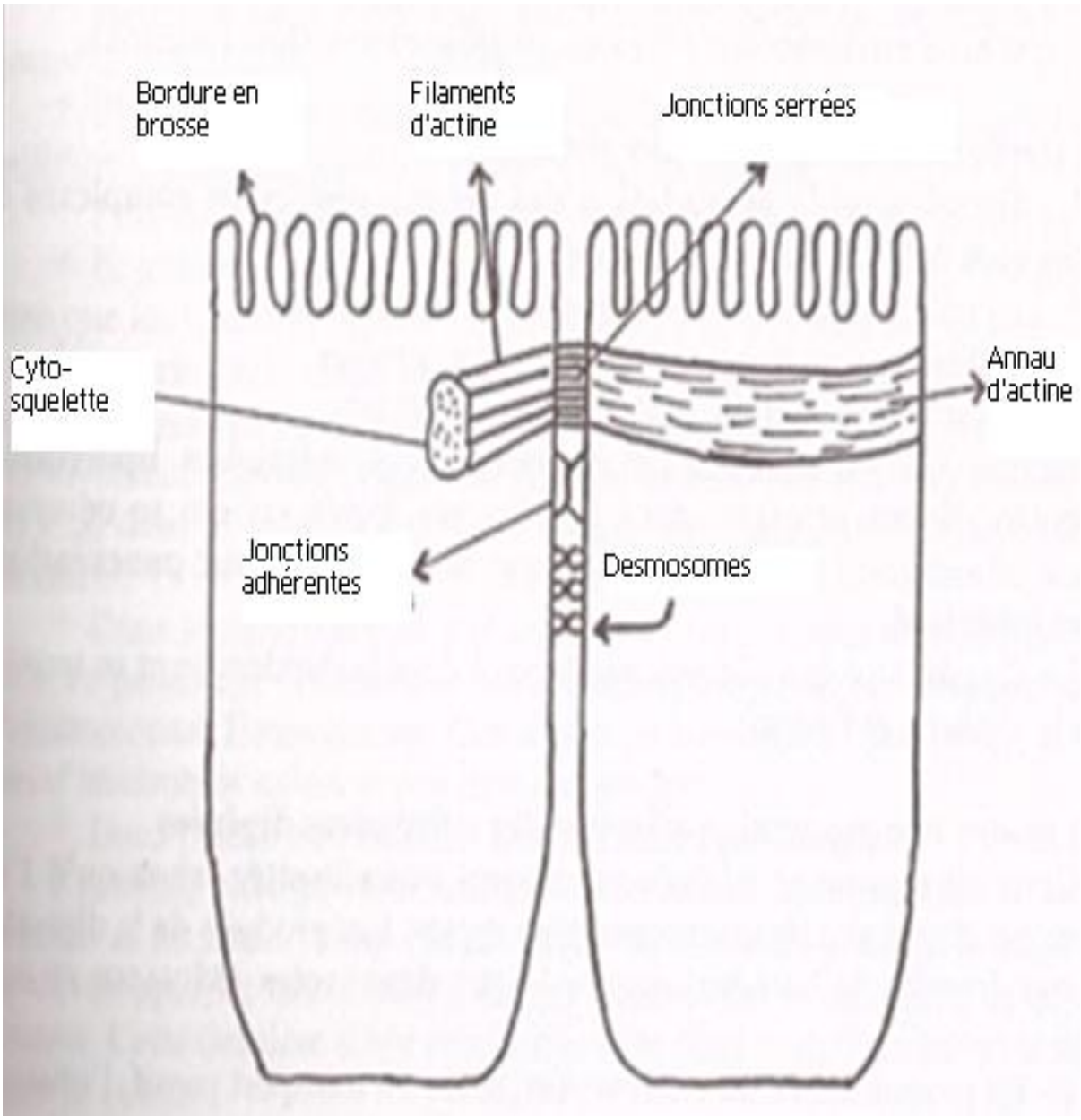


Figure 3 : Anatomie fonctionnelle de deux entérocytes (Seignalet, 2004 p. 71)) .

I.1.4.3.2 Le foie

Le foie est la plus grosse glande de l'organisme pesant jusqu'à 1,4 kg chez l'adulte. Sa fonction principale dans la digestion est la production de bile, servant à émulsionner les graisses.

Il est composé de lobules hépatiques de forme hexagonale constitués eux-mêmes de cellules dites hépatocytes disposées en travées. A l'intérieur de ces travées, des sinusoïdes, capillaires sanguins, frayent leur chemin. Elles détiennent des cellules de Küpffer dont le rôle est de nettoyer le sang des globules rouges abîmés et des bactéries. Chaque lobule contient une veine centrale et à chaque angle de l'hexagone se trouve un espace interlobulaire contenant trois structures, une artériole issue de l'artère hépatique, une veinule porte et un canalicule biliaire. Les hépatocytes produisent jusqu'à un litre de bile par jour.

La production biliaire est bien entendu variable selon la quantité des repas. C'est une solution alcaline dans laquelle se concentrent des sels et des pigments biliaires, du cholestérol et des phospholipides. Une fois utilisée, la bile est recyclée grâce au cycle entéro-hépatique. Ce cycle est dépendant de la capacité des cellules hépatiques à produire des acides biliaires, de la disponibilité du cholestérol et enfin de l'équilibre de la flore intestinale. Enfin, la vésicule biliaire permet le stockage de la bile.

Mais le foie a plusieurs métiers ! Outre sa production de bile, il met en réserve les glucides, forme les corps cétoniques, synthétise des hormones plasmatiques, comme les protéines de l'inflammation ou de la coagulation, des enzymes, l'urée. Il participe au catabolisme des graisses, et enfin il neutralise et élimine toutes les substances s'avérant néfastes pour notre organisme.

Denis Riché qualifie le foie de « véritable éboueur de notre organisme » « Tout ce qu'on respire, ingère, aboutit dans le tube digestif dont le réseau veineux se jette dans la veine porte qui conduit au foie tous les toxiques présents. ». (Riché, 2008)

Ces toxiques sont soit internes à notre organisme, produits par nos tissus comme les hormones, ou externes comme la caféine, les médicaments, la nicotine et l'alcool, on parle alors de xénobiotiques. Ceux-ci nous ennuient par l'interaction qu'ils peuvent engendrer avec les cellules de notre organisme. Cela va de la simple altération de la structure cellulaire, à la mutation d'ADN, à la naissance d'haptène. (Une haptène est une protéine du soi sur laquelle est venue se fixer une molécule étrangère la rendant ainsi antigénique.). Ces xénobiotiques sont pour la plupart lipophile. (Riché, 2008). Ces agents toxiques vont être détoxifiés au mieux afin d'éviter les phénomènes d'altérations génétiques.

La première étape de détoxification a pour but de transformer les composés lipophile en composés hydrosolubles, pour faciliter leur élimination. De manière générale, c'est le groupe des cytochrome P450 qui, grâce à la vitamine PP, cofacteur essentiel, à la vitamine C et au magnésium, catalyseur indispensable, se charge de cet étape. Les cytochromes sont inductibles, ils s'activent en présence de substrats. Cette induction met en jeu plusieurs unités enzymatiques, ce qui améliore le système de neutralisation mais déclenche la formation de radicaux oxygénés.

La deuxième étape consiste à réduire au maximum le potentiel toxique des radicaux libres oxygénés et à terminer la solubilisation des composés lipophiles. Elle est dite « étape de conjugaison ». Elle y ajoute un groupement fonctionnel, (acides aminés, « méthyl », « sulfate », « glucuronate », ou « acétate ») au radical oxygéné pour le neutraliser. Ces groupements fonctionnels sont amenés par l'alimentation : des protéines de bonne qualité pour les acides aminés, des composés soufrés comme l'ail et l'oignon pour les « méthyl ».) Ceci permet de rendre la molécule hydrosoluble en composé facilement éliminable par les urines. Cette étape de conjugaison n'est possible que si les enzymes, comme la GSH-S-Transférase, ou époxy-hydrolase, peuvent fonctionner, c'est-à-dire, si les taux de sélénium et glutathion, cofacteurs primordiaux, sont suffisants.

En conclusion, il est important de rappeler que l'alimentation joue un rôle phare dans le bon fonctionnement de ce système de détoxification afin d'y apporter les cofacteurs essentiels, mais il est aussi bon de se remémorer qu'on ne naît pas tous égaux. En effet, il existe de très grandes différences d'un individu à un autre. Le polymorphisme génétique établit deux groupes, les métaboliseurs faibles et les grands

métaboliseurs. C'est ainsi que Gainsbourg a pu s'intoxiquer pendant tant d'années alors que bien d'autres seraient morts en en ayant fait que le quart (Riché, 2008).

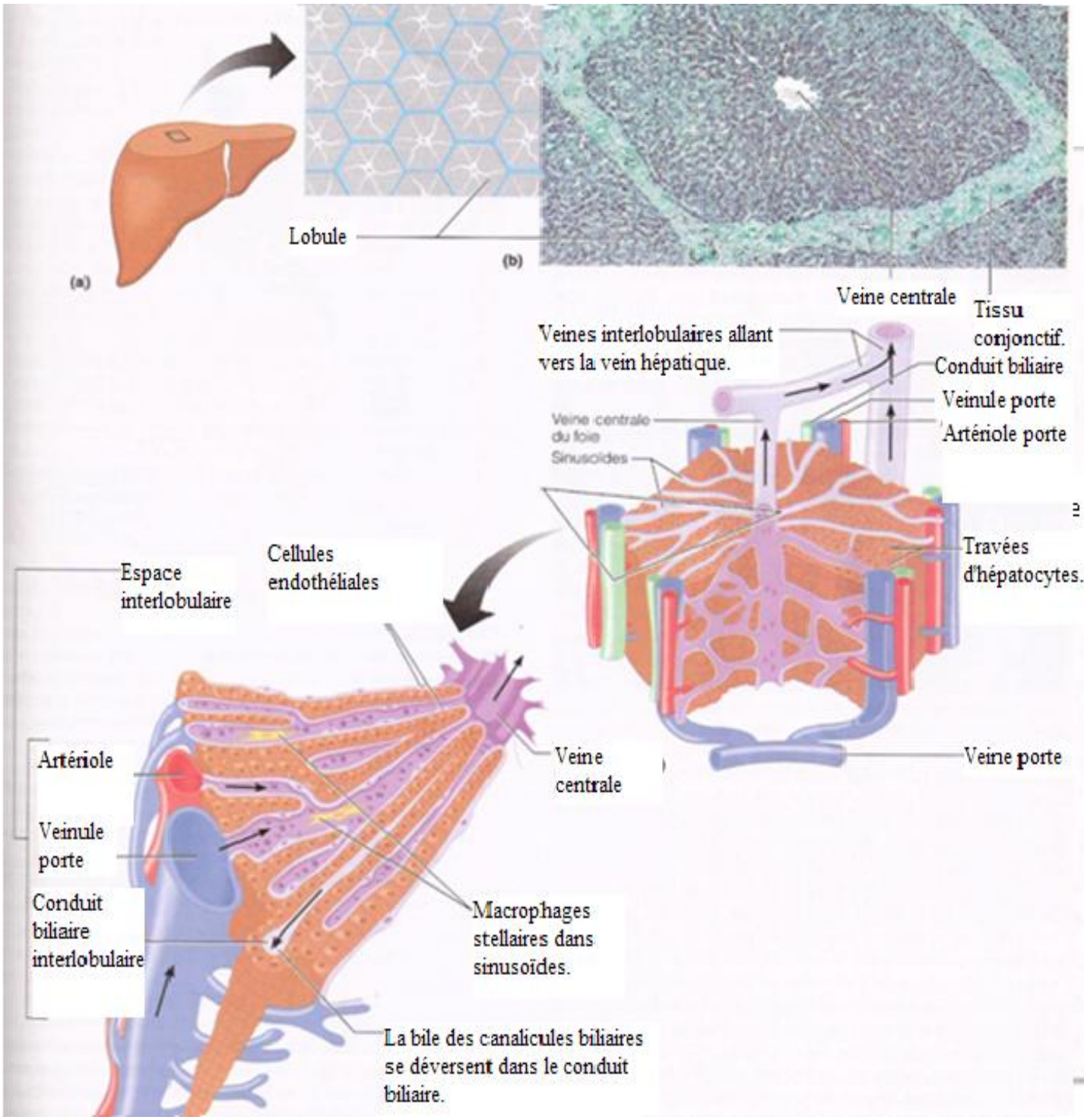


Figure 4 : Anatomie microscopique du foie. (Marieb, 1999 p. 885)

I.1.4.3.3 Le pancréas

C'est une glande mixte, c'est-à-dire qu'elle a une fonction endocrine et exocrine. Dans la digestion, son côté exocrine façonne le suc pancréatique qui est acheminé via le conduit pancréatique au conduit cholédoque avant l'entrée dans le duodénum.

Il est essentiellement composé d'eau, d'électrolytes et d'enzymes libérés sous forme de précurseurs pour éviter le phénomène d'autodigestion. Elles seront activées dans l'intestin grêle pour permettre une dégradation complète du chyme gastrique.

En conclusion, tout ce qui affecte le bon fonctionnement hépatique et pancréatique perturbe considérablement la digestion et l'absorption des nutriments.

I.1.4.4 Le gros intestin et l'anus

Organe entourant l'intestin grêle, il s'étend de la valve iléo-caecale à l'anus. Son rôle est essentiel dans l'absorption de l'eau contenue dans les nutriments non digestibles et dans l'élimination via les fèces. La muqueuse s'est donc transformée afin de devenir beaucoup plus épaisse et de posséder beaucoup de cellules caliciformes. Le mucus va permettre une protection de la paroi des gaz irritants produits par les bactéries et une lubrification de cette paroi afin de faciliter le trajet des fèces jusqu'à la vidange.

La muqueuse du rectum est beaucoup plus riche en fibres musculaires afin de faciliter la défécation. L'odeur des selles est liée à l'activité bactérienne. Cette activité suit l'ingestion alimentaire, ainsi la consommation de glucides induit une fermentation alors que celle des protéines produit une putréfaction.

En effet, les bactéries coliques poursuivent la digestion des nutriments ayant résisté à l'action des sucs digestifs. Elle aboutit à la formation de gaz, comme l'hydrogène, le dioxyde de carbone, le méthane, l'oxygène ou les nitrates, d'acides lactique et acétique. Ces produits finaux de leur métabolisme visent à faire diminuer le pH du contenu intestinal, créant ainsi des conditions défavorables aux bactéries nocives exogènes. Le thème de la flore bactérienne et de sa physiologie est abordé dans la deuxième partie.

Cependant, il est peut-être judicieux de préciser que l'alimentation des entérocytes est essentiellement un acide aminé, la L-glutamine. La L-glutamine est un réel carburant pour toutes les cellules qui se renouvellent rapidement, comme les globules blancs, les cellules de l'arbre bronchique, et les entérocytes. Les colonocytes se nourrissent de butyrate et propionate. Ces acides gras à courtes chaînes sont fabriqués par la microflore intestinale grâce à la métabolisation des fructooligosaccharides, ou *FOS*. Plusieurs genres se disputent la production. Les *Bifidobactérium*, les *Eubacterium*, avec *E. rectale* et *E. ramulus*, les *Clostridium*, et aussi les *Faecalibacterium* avec *F. prausnitzii*. Tout ce mélange appuie le fait qu'une alimentation exclusivement riche en fructanes nourrissant les bactéries fermentantes n'est pas la bonne solution. Il est important de nourrir également les bactéries putréfiantes de protéines de bonne qualité. Le butyrate, en plus d'être un aliment important pour les colonocytes, stimule l'apoptose des cellules néoplasiques, inhibant ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. (Mouton, 2007)

La microflore produit aussi des acides gras à courtes chaînes qui contribuent aux besoins énergétiques humains en étant absorbés par les mitochondries pour produire de l'ATP.

I.2 La digestion chimique et l'absorption nutritionnelle.

La digestion est un processus coordonné et séquentiel. Suite à l'arrivée d'aliments dans le tube digestif, à la distension des viscères ou un changement d'environnement chimique local, des peptides locaux à action hormonale sont libérés.

Mais le tube digestif est aussi sous contrôle du système nerveux végétatif. Le système digestif possède autant de neurones que la moelle épinière, soit 100 millions, et il élabore vingt neuromédiateurs dont la plupart sont retrouvés aussi bien dans le cerveau que dans l'intestin. L'intestin, organe clef de la digestion, est aussi un second cerveau pour l'organisme humain (Marieb, 1999).

I.2.1 La digestion chimique

Les enzymes réalisent un travail de dégradation, on parle d'hydrolyse enzymatique. Ce sont des protéines ; leur niveau d'activité et leur nombre sont sous la dépendance des gènes. Les capacités maximales de digestion sont donc tributaires des enzymes, ce qui prouve qu'en matière de digestion, subsiste une profonde inégalité.

La digestion est spécifique d'un individu à un autre, mais aussi d'un groupe de macro aliments à un autre. En effet, non seulement, il y a des enzymes spécifiques pour chaque classe nutritionnelle, mais ces activités enzymatiques diffèrent également entre elles par leurs conditions réactionnelles particulières.

I.2.1.1 Les Glucides

La digestion chimique des glucides commence dans la bouche grâce à l'amylase salivaire, d'où l'importance de la mastication. Elle se poursuit dans l'intestin grêle avec l'amylase pancréatique. Ces deux amylases ont une action sur l'amidon et le glycogène, le but étant d'obtenir des oligosaccharides afin que les enzymes intestinales de la bordure en brosse, comme la dextrinase et la glucoamylase les dégradent en disaccharides. Enfin, la lactase, la maltase et la sucrase terminent la dégradation des disaccharides en monosaccharides tels que le galactose, le glucose ou le fructose.

Logiquement comme le côlon ne produit pas d'enzymes digestives, la digestion des glucides devrait s'arrêter là. Mais c'est sans compter la présence des bactéries résidentes. Cet écosystème intestinal permet une meilleure tolérance au lactose. Si le lactose n'est pas assimilé, il est retrouvé intégralement dans le côlon et crée un gradient osmotique. Ceci inhibe l'absorption d'eau par l'intestin, ce qui l'attire dans l'espace interstitiel provoquant une diarrhée osmotique, s'accompagnant de crampes, de ballonnements et de gaz émanant de la pullulation bactérienne. L'hydrolyse du lactose met en jeu la lactase entérocytaire mais aussi la lactase bactérienne. Cette dernière contribue réellement à une meilleure digestibilité de lactose. De plus, la lactase entérocytaire est maximale à la naissance et tend à diminuer au cours de la vie. Il est donc capital de préserver cet atout bactérien pour ne pas développer d'intolérance au lactose. (Marteau, et al., 2005)

I.2.1.2 Les protéines

Ce sont de longues chaînes protidiques qui vont être découpées par des endoenzymes, ou exoenzymes, en acides aminés isolés ou en dipeptides.

Les glandes gastriques fabriquent du pepsinogène rendu actif par la présence d'acide chlorhydrique. La pepsine dégrade alors les protéines en fins polypeptides. Elle est ensuite inactivée par le pH élevé du duodénum.

Les aminopeptidases, carboxypeptidases et dipeptidases, enzymes de la bordure en brosse, finissent la transformation des polypeptides en acides aminés et dipeptides.

Ces enzymes n'ont pas de potentiel antigénique en situation normale. Bien qu'une fraction minime de protéines alimentaire diffuse entre les entérocytes à travers la membrane, ce bruit de fond reste inoffensif pour l'organisme humain. Il devient gênant lors d'une hyperperméabilité intestinale ou lors d'un dysfonctionnement digestif rendant l'hydrolyse protéique inefficace et laissant alors une colonie de protéine au milieu du système circulatoire. (Riché, 2008)

I.2.1.3 Les lipides

Les enzymes lipolytiques ne sont efficaces qu'en présence des acides biliaires. Les graisses ont besoin d'être émulsionnées pour être solubilisées.

Les sels biliaires comportent deux parties : une partie hydrophobe, du cholestérol, qui adhère au coté lipidique, et une partie hydrophile qui interagit avec le côté aqueux du chyme. Il n'y a aucune destruction de liaison chimique, seulement une réduction d'une grosse molècule lipidique imperméable aux enzymes en particules plus petites polarisée sensibles à l'action des lipases. Cette émulsion est stable. L'intervention des lipases est durable.

La production d'acides biliaires respecte les lois de la digestion. Elle est séquentielle grâce à la présence des hormones digestives et à la richesse de l'innervation du tube digestif. Dans un premier temps, le cholestérol exogène ou endogène se trouve associé à la choline. Ainsi la fabrication hépatique des acides biliaires est de 2 à 4g par jour en continu : c'est la cholérèse. Ensuite, ils sont stockés dans la vésicule biliaire. Lors d'un repas riche en graisse, la libération d'hormones et de messagers nerveux contracte la vésicule biliaire afin de mettre en circulation des acides biliaires : c'est l'effet cholagogue.

Il se peut que certaines bactéries qualifiées de pathogènes altèrent nos acides biliaires. Leur élimination est donc précoce au détriment de leur absorption, d'où l'importance de préserver la flore intestinale. (Seignalet, 2004)

Enfin, le bon déroulement de la digestion lipidique conditionne le statut en vitamines liposolubles et en micronutriments comme les flavonoïdes ou caroténoïdes.

I.2.2 L'absorption

L'intestin grêle se charge à 80% de l'absorption d'eau et d'électrolytes, laissant ainsi au côlon des milliards de bactéries, un peu d'eau et des matières indigestibles comme les fibres alimentaires.

L'absorption se fait soit par transport actif nécessitant de l'ATP, soit par diffusion appelée transport transépithélial. A cause des jonctions serrées, les nutriments sont obligés de passer à travers les cellules épithéliales et le liquide interstitiel voisin à leur membrane basale.

I.2.2.1 Les glucides

Le glucose et le galactose passent les cellules épithéliales de la muqueuse grâce à une protéine de la membrane plasmique couplée avec les ions sodium, et arrivent dans le flux sanguins par diffusion facilitée.

Le transport du fructose est indépendant et son acheminement vers le réseau sanguin se fait entièrement par diffusion facilitée.

I.2.2.2 Les protéines

Elles sont transportées comme le glucose et le galactose, par une protéine nécessitant un couplage avec les ions sodium puis par diffusion facilitée dans les capillaires.

I.2.2.3 Les lipides

Les lipides sont transportés une foie transformés en micelles. Ils passent des microvillosités vers les cellules absorbantes par diffusion. Les acides gras libres se combinent aux monoglycérides pour former des triglycérides. Ces derniers se lient avec du cholestérol ou des phospholipides. L'ensemble est recouvert de protéines pour former les chylomicrons. Ce sont eux qui pénètrent dans le vaisseau chylifère pour atteindre la circulation sanguine via la circulation lymphatique après avoir été drainés par le conduit hépatique.

Les chylomicrons sont ensuite dégradés par la lipoprotéine lipase pour être soit stockés dans les cellules adipeuses, ou soit utilisées en énergie cellulaire.

I.2.2.4 Les vitamines

Dans l'intestin grêle, s'absorbent les vitamines liposolubles par dissolution dans les graisses, et les vitamines hydrosolubles par diffusion facilitée.

Dans le gros intestin, les vitamines B et K sont élaborées par la flore bactérienne. La vitamine B_{12} se lie avec le facteur intrinsèque et pénètre par endocytose dans le système sanguin.

I.2.2.5 L'eau et les électrolytes

Le fer et le calcium sont absorbés dans le duodénum. Le sodium est cotransporté avec le glucose, le galactose et les acides aminés. Les ions K^+ sont transportés par diffusion simple. La plupart des anions sont transportés suivant le gradient électrochimique du sodium. Les ions Cl^- s'échangent avec les HCO_3^- .

L'eau est absorbée par osmose à 95% dans l'intestin grêle avec un débit de 300 à 400ml/h.

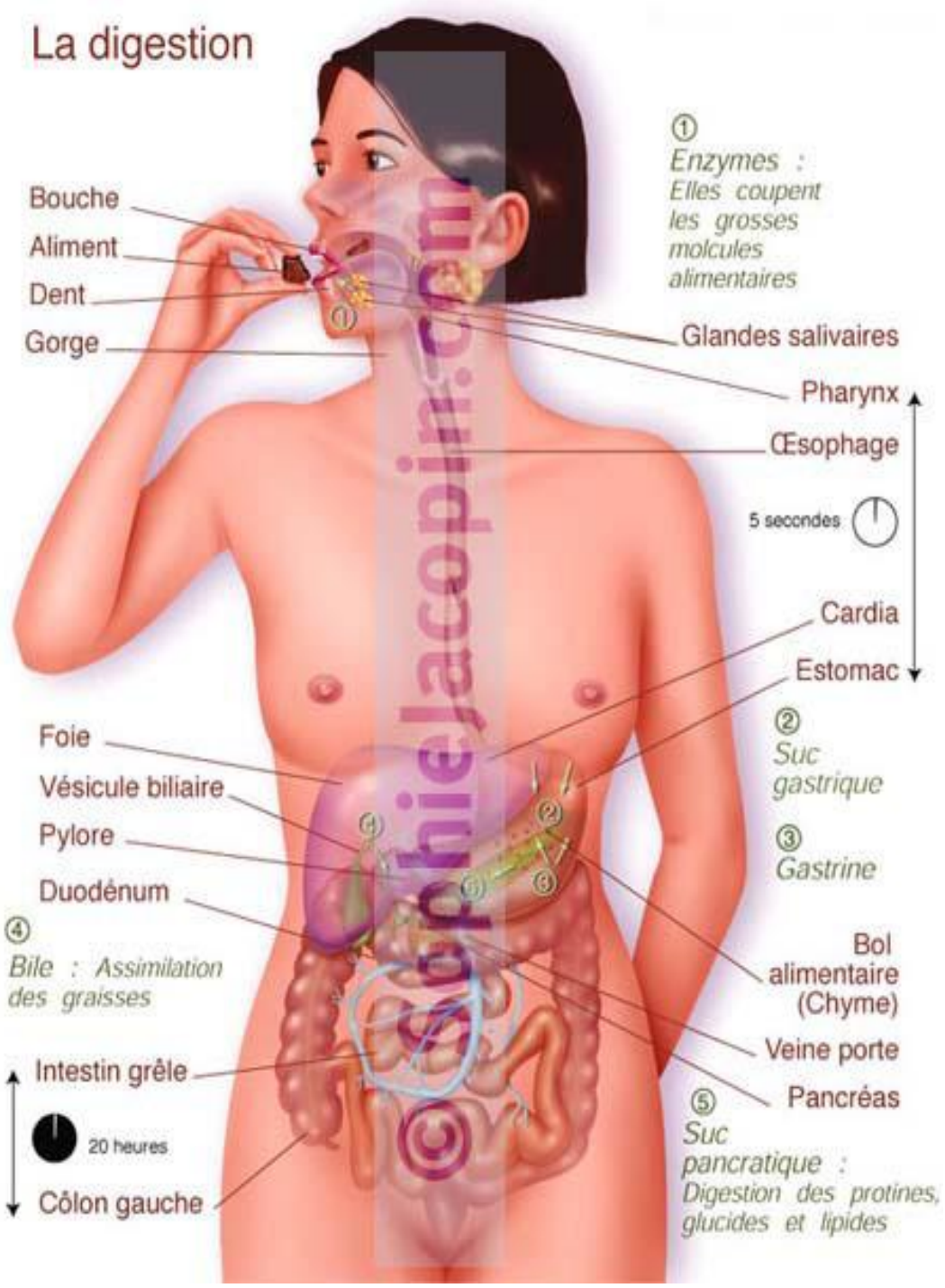


Figure 5 : Résumé des différentes fonctions digestives (Jacobin)

TABLEAU 24.2 Hormones et substances semblables aux hormones qui jouent un rôle dans la digestion*

Hormone	Site de production	Stimulus de la production	Organe cible	Activité
Gastrine	Muqueuse de l'estomac	Aliments (en particulier les protéines partiellement digérées) présents dans l'estomac (stimulation chimique) ; acétylcholine libérée par les neurofibres	Estomac	• Stimule la sécrétion des glandes gastriques ; les effets les plus marqués concernent la sécrétion de HCl • Stimule l'évacuation de l'estomac
			Intestin grêle	• Stimule la contraction des muscles lisses de l'intestin
			Valve iléo-cæcale	• Détend la valve iléo-cæcale
			Gros intestin	• Stimule les mouvements de masse
Sérotonine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	• Déclenche la contraction des muscles lisses de l'estomac
Histamine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	• Stimule la libération de HCl par les cellules pariétales
Somatostatine	Muqueuse de l'estomac ; muqueuse du duodénum	Aliments dans l'estomac ; stimulation par les neurofibres du système nerveux sympathique	Estomac	• Inhibe la sécrétion gastrique de toutes les substances ; inhibe la motilité et l'évacuation gastriques
			Pancréas	• Inhibe la sécrétion
			Intestin grêle	• Diminue la circulation sanguine dans le tube digestif et inhibe ainsi l'absorption intestinale
			Vésicule biliaire	• Inhibe la contraction de l'organe et la libération de la bile
Gastrine entérique	Muqueuse du duodénum	Aliments acides partiellement digérés dans le duodénum	Estomac	• Stimule les glandes et la motilité gastriques
Sécrétine	Muqueuse du duodénum	Chyme acide (aussi protéines partiellement digérées, graisses, liquides hypertoniques et hypotoniques, agents irritants présents dans le chyme)	Estomac	• Inhibe la sécrétion et la motilité gastriques au cours de la phase gastrique de la sécrétion
			Pancréas	• Accroît la sécrétion du suc pancréatique riche en ions bicarbonate ; potentialise l'action de la CCK
			Foie	• Accroît la production de bile
Cholécystokinine (CCK)	Muqueuse du duodénum	Chyme gras en particulier, mais aussi protéines partiellement digérées	Foie, pancréas	• Potentialise l'action de la sécrétine sur ces organes
			Pancréas	• Accroît la production de suc pancréatique riche en enzymes
			Vésicule biliaire	• Stimule la contraction de l'organe et l'expulsion de la bile qui y est emmagasinée
			Muscle sphincter de l'ampoule hépato-pancréatique	• Relâche le sphincter pour permettre l'entrée de la bile et du suc pancréatique dans le duodénum
Peptide inhibiteur gastrique (GIP)†	Muqueuse du duodénum	Chyme gras ou contenant du glucose	Estomac	• Inhibe la sécrétion et la motilité de l'estomac au cours de la phase gastrique
Peptide intestinal vasoactif	Muqueuse du duodénum	Chyme contenant des aliments partiellement digérés	Duodénum	• Stimule la sécrétion de tampons ; dilate les capillaires intestinaux
			Estomac	• Inhibe la production de HCl • Détend les muscles lisses de l'intestin

Tableau 1 : Hormones et susbstances jouant un rôle dans la digestion (Marieb, 1999 p. 878)

I.3 Le système immunitaire et sa place dans le tube digestif.

Il est important d'avoir à l'esprit de manière claire et synthétique le rôle du tube digestif dans l'immunité pour pouvoir mieux comprendre tout ce que peuvent entraîner des dysfonctionnements digestifs.

I.3.1 La bouche

La salive produit un ensemble de facteurs de protection agissant sur l'immunité innée. Ces facteurs sont produits par les cellules épithéliales ou gingivales ainsi que par les glandes salivaires. On distingue : (Mouton, 2007)

- Les mucines responsables de la production de mucus, elles attirent les lectines bactériennes et les fixent. C'est une protection biochimique et mécanique.
- Les immunoglobulines sécrétoires A, ou sIgA, sont les anticorps spécialisés de la muqueuse, et agissent dans le cadre de l'immunité adaptative.
- Le lysozyme, enzyme antibactérienne, appartient au système immunitaire inné.
- La peroxydase salivaire, enzyme antibactérienne, nécessitant comme cofacteur le fer et comme substrat l'ion thiocyanate, produite par les glandes salivaires.
- Les cystatines salivaires appartiennent à une superfamille de protéines et protègent contre les peptidases bactériennes.
- Les histatines, petites protéines antibactériennes et antifongiques, ont leur importance dans les infections à *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*.
- Les β-défensines 1 et 2 sont produites suite à un stimulus envoyé par la bactérie commensale *Fusobacterium nucleatum*.
- La cytokine Epidermal Growth Factor, ou EGF, protégée la muqueuse en stimulant la production de mucus.

I.3.2 L'estomac

L'acide chlorhydrique est LE facteur de protection de la muqueuse gastrique face aux agressions extérieures. Il évite la prolifération bactérienne et réduit le risque de mycoses intestinales.

Doit-on soulever la question des conséquences d'une prise continue d'IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) ?

I.3.3 L'intestin

Immunité adaptative et immunité innée se combinent pour en faire le phare de notre défense immunitaire.

L'immunité innée est la première ligne de défense, et ne nécessite aucune exposition préalable à l'agent pathogène. L'identification des micro-organismes est effectuée grâce à des récepteurs non spécifiques. Ce sont des motifs antigéniques microbiens présents dans la plupart des genres qui vont être reconnus. On distingue :

- Les lipopolysaccharides (LPS) propres aux Gram négatives ;
- L'acide lipotéichoïques (LTA) et le peptidoglycan (PGN) propre aux Gram positives ;
- Le lipoarabinomannan (LAM) propre aux mycobactéries ;
- Les mannans et mannoprotéines propres aux levures ;
- L'ADN à motif CpG caractéristiques des bactéries ;
- L'ARN double brin des virus.

Pour reconnaître ces antigènes, l'intestin possède plusieurs atouts.

Dans un premier temps, sa surface est remplie de ***Toll-like Receptors*** dont les ligands sont toujours des motifs antigéniques tels qu'ils ont été décrits ci-dessus. La recherche a permis d'identifier dix protéines désignées par l'appellation TLR. L'activation de ce récepteur déclenche une cascade réactionnelle enzymatique intracellulaire provoquant la synthèse des cytokines pro inflammatoires. Cette activation de cytokines peut entraîner la stimulation de l'immunité acquise. Ce phénomène ne fait que renforcer l'immunité innée.

Ensuite, la protéine **NOD-1** et les protéines **NOD-2**, surtout présentes dans les cellules de

Paneth, sont des analogues aux TLR au niveau du cytoplasme. En plus d'identifier des motifs, comme les lipopolysaccharides ou les peptidoglycans, elles participent à l'apoptose, donc au développement et à l'homéostasie de l'épithélium intestinal.

On rencontre aussi des cellules **MAIT,** *Mucosal Associated Invariant T Cells*, au niveau de la lamina propia. Ce sont des lymphocytes T immuables. Ils régulent l'activité des lymphocytes B, activateurs de l'immunité acquise. Chez les souris axéniques, ces lymphocytes T n'existent pas, et on note une nette diminution de l'activité immunitaire.

Enfin, le **glycocalyx** permet une diffusion des micronutriments sans laisser le passage libre aux macromolécules. Ceci permet passivement une diminution de l'agression des entérocytes par des éléments exogènes.

L'immunité innée n'agit pas seule ! L'immunité acquise prend le relais dans beaucoup de situations afin de parfaire le travail de nettoyage de notre organisme. Elle repose essentiellement sur les lymphocytes T, provenant du thymus, et les lymphocytes B, naissant de la moelle osseuse. Ce sont les organes lymphoïdes primaires. Les organes lymphoïdes secondaires sont la rate, les ganglions, et les MALT, *Mucosal Associated Lymphoid Tissue*, tapissant les faces internes des muqueuses. Le « MALT » de la muqueuse est appelé le GALT, *Gut Associated Lymphoid Tissue*. Il contient plus de lymphocytes que tous les organes lymphoïdes secondaires réunis. Voilà pourquoi, l'intestin représente 80% de l'immunité de l'organisme. Les lymphocytes sont soit isolés, soit unifiés sous forme de plaques de Peyer. Au niveau de ces plaques, les microvillosités sont désordonnées et forment des digitations appelées cellules M. Elles ont un rôle contraire au glycocalyx. Alors que ce dernier empêche la pénétration des macromolécules dans les cellules absorbantes, les cellules M favorisent la captation des antigènes en favorisant leur adhérence, dans le but de mieux les présenter aux lymphocytes et aux cellules présentatrices d'antigènes. Cette fonction est complétée par les cellules dendritiques, tapies dans les poches intraépithéliales des cellules M et de la lamina propia qui envoient de longs filaments à travers les jonctions serrées par mieux capter les motifs antigéniques. Ce processus de captation d'antigènes est contraint de désolidariser les desmosomes, mais une fois, le travail effectué, les cellules dendritiques les restaurent, grâce à la synthèse de toutes les protéines constituant les jonctions serrées. (Seignalet, 2004)

Enfin, l'immunité acquise utilise les immunoglobulines A sécrétoires, essentiellement présentes dans le lait, le colostrum et les muqueuses. Lourdes de 400 000 Da, elles sont

fabriquées par l'intestin lui-même en assemblant deux immunoglobulines A sériques reliées entre elles par une pièce sécrétoire. Cette pièce est une glycoprotéine qui rend le complexe beaucoup plus résistant à la portéolyse effectuées par les protéases. Les sIgA fixent le motif antigénique afin d'éviter toute agression des entérocytes.

En conclusion, une bonne immunité rime avec un bon équilibre intestinal … .

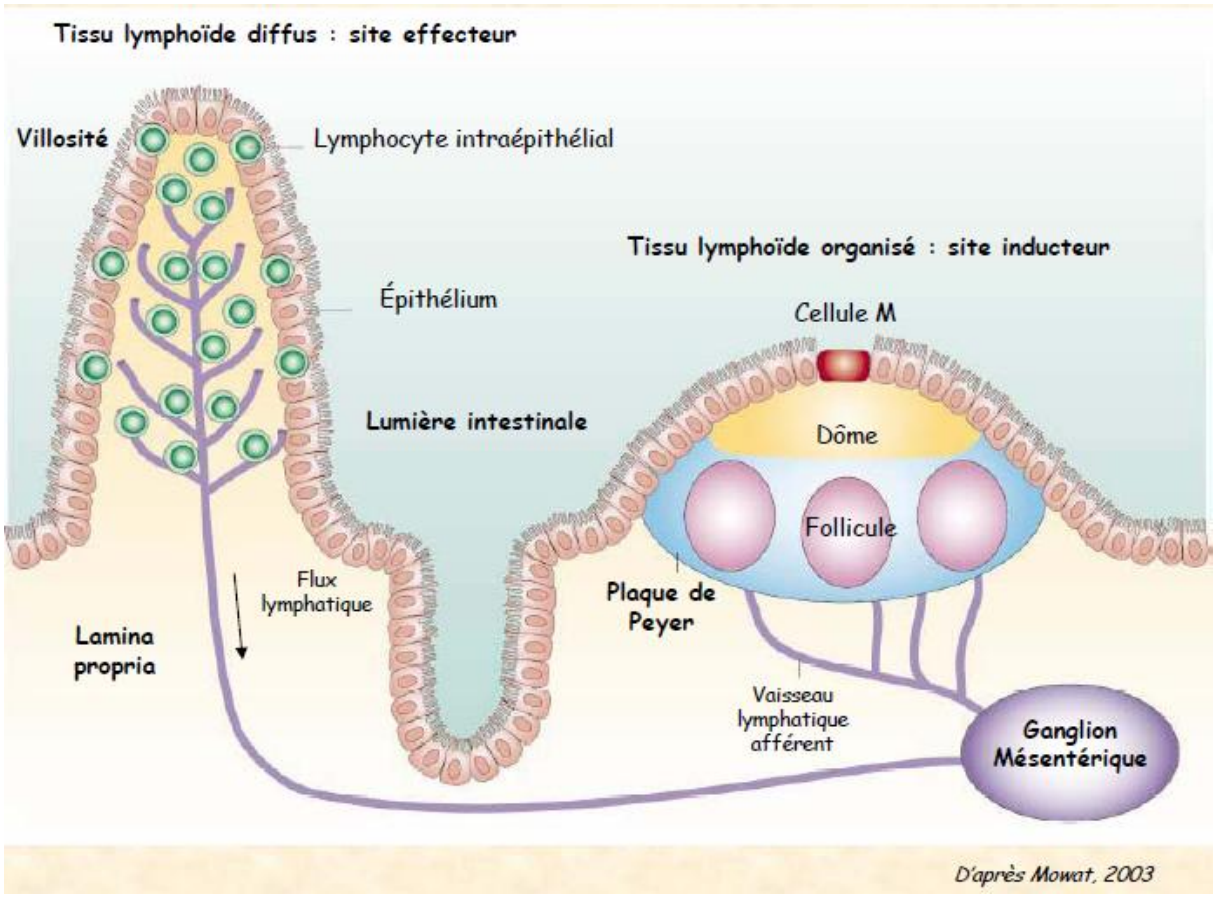


Figure 6 : Système immunitaire intestinale (Mowat, 2003)

I.4 « L'intestin grêle, notre maillon faible » (Denis Riché)

« Classiquement, l'intestin est imperméable aux macromolécules. En fait, on a de plus en plus de preuves que, même chez un adulte normal, des macromolécules traversent la barrière intestinale en quantité insuffisante pour avoir une importance nutritive, mais suffisante pour avoir une activité antigénique ou biologique. »

W .A.Walker et KJ Isselbaker. (Walker, et al., 1974 pp. 531-550)

I.4.1 A l'état physiologique.

La muqueuse intestinale est une barrière entre le milieu intérieur de l'organisme humain et les facteurs dangereux de l'environnement. La jonction serrée régule les capacités d'absorption paracellulaire. Elle est composée de plusieurs protéines, la zonula occludens 1, ZO-1 qui joue un rôle d'échafaudage. L'occludine, les claudines 1 et 2, et la protéine JAM, Junctional Adhesion Molecule, sont des protéines transmembranaires créant la barrière entre les deux cellules.

A l'état physiologique, il existe un bruit de fond minime. Ce bruit de fond consiste au passage d'une petite quantité de macromolécules, lipopolysaccharides, peptides et protéines, à travers les jonctions serrées de deux entérocytes. Walker et Isselbaker (1974) sont les premiers à prouver que 1/1000 des protéines intactes parviennent dans le sang portal. Pourtant, il est reste exceptionnel de détecter des anticorps antibactériens intestinaux ou antiprotéines alimentaires. On parle alors de processus d'acceptation de ces corps étrangers, il est nommé « tolérance orale ».

I.4.1.1 La tolérance orale

C'est un phénomène complexe qui implique l'activation des mécanismes immunitaires de protection localisés au niveau de l'intestin et l'inhibition des réactions immunitaires systémiques (Marx, 1991 pp. 27-28). En fait, la tolérance orale résulte de l'absence de réponse des lymphocytes vis-à-vis des antigènes alimentaires et de l'exclusion de certains antigènes alimentaires dans la lumière intestinale par les immunoglobulines A sécrétoires. Les cellules M participent à la transmission de l'information de la tolérance, les lymphocytes T répondent à la réaction de tolérance (Marx, 1991). Stroebel, en 2002, liste les facteurs dont dépend l'équilibre de la balance de la tolérance alimentaire afin de ne pas plonger l'organisme dans l'intolérance orale. Ces facteurs sont :

- La prédisposition génétique ;
- La nature et la dose de l'antigène présent ;
- La fréquence d'ingestion ;
- L'âge du premier contact avec l'antigène ;

- Le statut immunologique ;
- La transmission d'antigène par le lait maternel ou autres voies ;
- La composition de la flore intestinale ;

I.4.1.2 Méthode de mesure de la perméabilité du grêle.

Cette technique utilise des marqueurs biologiques, en général des sucres. On calcule ensuite le ratio des deux substances inertes qui traversent la muqueuse intestinale.

Les premiers sucres (A) sont choisis selon trois critères :

- Une grande taille qui empêche le sucre de passer de manière physiologique à travers la jonction serrée ;
- L'absence d'un transporteur spécifique dans la bordure en brosse ;
- Une résistance à la métabolisation par les systèmes enzymatiques.

En général, ce sont des sucres dimériques comme le lactulose, le cellobiose,

Les deuxièmes sucres (B) sont sélectionnés selon trois critères également :

- Une petite taille leur permettant de traverser la bordure en brosse ;
- La présence d'un transporteur adapté ;
- La résistance à la métabolisation par les systèmes enzymatiques.

En général, le mannitol et le L-rhamnose sont des sucres de choix.

L'ingestion des sucres dans l'objectif du test se fait le matin à jeun depuis 6 heures au moins. Ce test est simple, non invasif avec une sensibilité et spécificité de 70 à 80%. (Bouhnik, et al., 2008) On dose en général les couples lactulose/rhamnose, lactulose/mannitol par dosage urinaire HPLC, ou lactulose/mannitol par dosage urinaire en chromatographie gazeuse.

La récolte des urines se fait pendant 5 à 6h, le patient est autorisé à boire de l'eau non sucrée au bout de deux heures.

Si le rapport A/B est élevé, ceci démontre l'entrée anormale de molécules entre les entérocytes (facteur tendant à augmenter la récupération urinaire de A) et/ou l'assimilation

réduite des micronutriments par ces entérocytes (facteur réduisant la récupération urinaire de B).

I.4.2 A l'état pathologique.

S'il existe des protéines responsables de la fermeture de l'espace paracellulaire, il existe une protéine, la zonuline, capable de désassembler les desmosomes. Cette zonuline est appelée ainsi car elle ressemble de très près à la ZOT, Zonula Occludens Toxin, toxine produite par le *vibrio cholerae*. Ainsi, dans le cas de l'allergie au gluten par exemple, la gliadine induit la libération de zonuline. Cette induction ouvre la jonction, c'est le phénomène d'hyperperméabilité intestinale.

Cela conduit au passage exagéré de protéines alimentaires, d'endotoxines bactériennes et de polymères membranaires. Cette fuite est responsable de nombreuses pathologies regroupées sous le nom de syndrome d'hyperperméabilité intestinale : (Scott-Mumby, 2010)

- Les maladies infectieuses et inflammatoires ;
- Les rhumatismes inflammatoires chroniques ;
- Les atteintes cutanées telles que le psoriasis, l'acné, la dermatite herpétiforme ;
- Le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie ;
- L'hépatite et pancréatique chronique ;
- La fibrose cystique ;
- Le carcinome pancréatique ;
- L'intolérance alimentaire ;
- Le déficit immunitaire.

L'hyperperméabilité intestinale peut être une étiologie de la pathologie ou une conséquence secondaire créant ainsi un cercle sans fin par déstabilisation du trépied, Flore Muqueuse Système Immunitaire Intestinal (SII).

I.4.2.1 Causes de l'hyperperméabilité intestinale

Seignalet qualifie les desmosomes de « talon d'Achille » de la muqueuse intestinale. Dès qu'il se produit une agression à l'intérieur de la muqueuse intestinale, les desmosomes ont tendance à se déconnecter, augmentant ainsi l'absorption paracellulaire passive.

Il paraît donc primordial de connaître ces agents agresseurs afin de les déceler plus rapidement et de les éliminer, ou de prévenir leur émergence.

I.4.2.1.1 Les agents infectieux

L'adhésion aux cellules épithéliales d'un agent pathogène engendre son développement excessif, générant ainsi des lésions cellulaires et tissulaires en grand nombre. Ces dommages activent la libération des toxines permettant l'inflammation des tissus.

Parmi les nombreux agents pathogènes existants , on retiendra au niveau bactériens, les genres : *Staphylococcus, Streptococcus, Colibacillus, Klebsiella, Shigella, Yersinia, Salmonella, Campylobacter , Aeromonas,* et *Clostidrium.*

Il existe aussi une translocation fongique et amibienne, concernant notamment le *Candida albicans,* véritable problème de santé dans les unités de soins intensifs, et l*'Entamoeba histolytica*, plus situé au niveau du côlon. Enfin, la production excessive de mycotoxines par les levures intestinales peut surcharger les fonctions hépatiques, et placer le foie en souffrance. L'excès de mycotoxines se voit par le déclenchement de pulsions sucrées chez les patients. Les symptômes d'une souffrance hépatique sont des céphalées, des nausées, un état grippal, une intolérance inhabituelle au café, à l'alcool, et des troubles du sommeil. (Seignalet, 2004), (Mouton, 2007), (Riché, et al., Mars 2009)

I.4.2.1.2 *Médicaments*

Leur métabolisation entraîne une augmentation de la quantité d'oxydants, notamment une augmentation des radicaux libres, ayant pour conséquence une élévation de la perméabilité transcellulaire.

Les exemples les plus courants sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, les corticoïdes, les antibiotiques, les cytotoxiques.

Il est intéressant de s'arrêter un instant sur les AINS et salicylés. Médicaments de conseils, très utilisés dans la pratique sportive, en particulier chez les coureurs de fond, ils sont de véritables poisons pour la muqueuse intestinale.

Ils contribuent à : (Gargot, et al., 1993 pp. 485-91)

- L'écartement des entérocytes ;
- La diminution de la production des prostaglandines et tout ce qui s'en suit ; diminution du taux de mucines, phospholipides de surface, de bicarbonates, et abaissement des défenses de la muqueuse ;
- L'inflammation : on retrouve de nombreux granulocytes dans les selles, synonyme d'ulcération ;
- L'inhibition des mitochondries et cyclooxygènases, provoquant un ralentissement des divisions des entérocytes.

Beaucoup d'études se penchent sur le sujet montre que la prise d'anti-inflammatoires en respectant les posologies habituelles altère le métabolisme des PG, phénomène encore plus notable chez le sportif du fait de l'aggravation de la perméabilité intestinale par le phénomène d'ischémie-reperfusion. (Lambert, et al., 2007 pp. 717-806)

Ils traitent la douleur mais disjoignent les desmosomes … Un cercle vicieux … réversible à l'arrêt du médicament (Seignalet, 2004).

Cependant, il parle de « délabrement intestinal » par altération de deux des facteurs (la flore bactérienne et la muqueuse) de l'écosystème intestinal, quand il évoque la prise d'antibiotiques. Cette dernière induit des lésions durables difficilement corrigibles sans aide extérieure.

I.4.2.1.3 L'interféron γ et l'interleukine 4

Des études ont mis en évidence les effets néfastes de l'interféron γ et de l'interleukine 4 sur la résistance électrique transépithéliale intestinale (reflétant l'étanchéité de l'organe) , normalement égale 30Ω/cm². En fait, ils se fixent sur les récepteurs membranaires au pole basale des entérocytes. Après un jour d'exposition seulement, la résistance électrique chute pendant 5 jours puis il y a un retour à la normale. Aucune altération cellulaire n'est observée,

seule une disjonction des entérocytes est notée. (Adams, et al., 1993 pp. 2356-2363) (Colgan, et al., 1994 pp. 2122-2129)

I.4.2.1.4 L'alimentation

« Sous prétexte de survie, on détruit l'humus, source irremplaçable de toute vie végétale et animale. »Burger.

Du néolithique à l'époque moderne, l'homme est passé de chasseurs-cueilleurs à cultivateurs de supermarchés. Le productivisme a pris le dessus, en peu de temps sur l'échelle de la génétique. La pollution alimentaire, les grandes quantités de laits animaux ingérées, les cuissons à plus de 110degrés écartent l'homme de ce qui était son environnement naturel. Le blé né il ya 10 000 ans, répondait au nom de *Triticum Monococcum* et ne possédait alors qu'un génome AA à 7 paires de chromosomes, puis au fil des années par mutation, par recombinaison, on forme le blé tendre ou froment, hexaploïde, à 21 paires de chromosomes. Ces modifications opérées sur le blé sont monnaie courante dans le monde de l'alimentation. Celles-ci provoquent un changement protéique que bien des enzymes et mucines de l'organisme humain n'arrivent pas à dégrader, ou deviennent nuisibles après cuisson trop élevée !

Ces déficits enzymatiques, ou la toxicité produite par la cuisson sont à la base de nombreuses pathologies nutritionnelles, des réactions allergiques, des troubles gastro-intestinaux. Tous ces signes nourrissent la perméabilité intestinale. (Seignalet, 2004)

I.4.2.1.5 L'hypoxie intestinale

Les chirurgies à cœur ouvert, les états de choc, ou l'ischémie mésentérique chez le sportif génère une hypoxie intestinale.

Pendant l'effort, l'afflux de sang est augmenté très nettement dans les groupes musculaires concernés. Des études montrent que le taux est multiplié par 20 et la consommation d'oxygène varie entre 40 et 50 fois plus que le taux basal ! Puis, la température extérieure se fait de plus en plus grande au cours de l'effort, la thermorégulation devient difficile.

Pour irriguer au mieux les tissus cutanés, il se produit un détournement circulatoire au détriment de l'intestin (Rehrer, et al.). (2001).

La conséquence est :

Diminution de l'absorption glucidique

↓

Perturbation des systèmes énergétiques

Stress cellulaire

↓

Diminution de l'oxygène au sein des cellules intestinales

↓

Augmentation du stress cellulaire

↓

Diminution du ratio ATP/ADP

↓

Nécrose tissulaire => **Sang dans les selles.**

Les coureurs détiennent la première place sur ce podium là, phénomène accru lors des longues distances. Les ondes de choc entretiennent cette hypoxie.

A l'arrêt de l'effort, le débit viscéral se restaure, c'est la reperfusion.

Augmentation brutale de l'apport d'oxygène

↓

Forte augmentation des radicaux

↓

Disjonction des entérocytes => **Hyperperméabilité intestinale**

En conclusion**,** toutes ces causes peuvent être freinées par l'ingestion en début de traitement anti-inflammatoires, chimio ou radiothérapiques, lors de la prise en charge des grands brûlés, ou à la suite d'une opération chirurgicale, de **L-glutamine** ou du peptide **alanyl-glutamine** plus biodisponible et nutriments de prédilection pour les entérocytes.
Ces causes entraînent quatre grandes conséquences. On parle d'engrenage vicieux.

I.4.2.2 Conséquence de l'Hyperperméabilité intestinale.

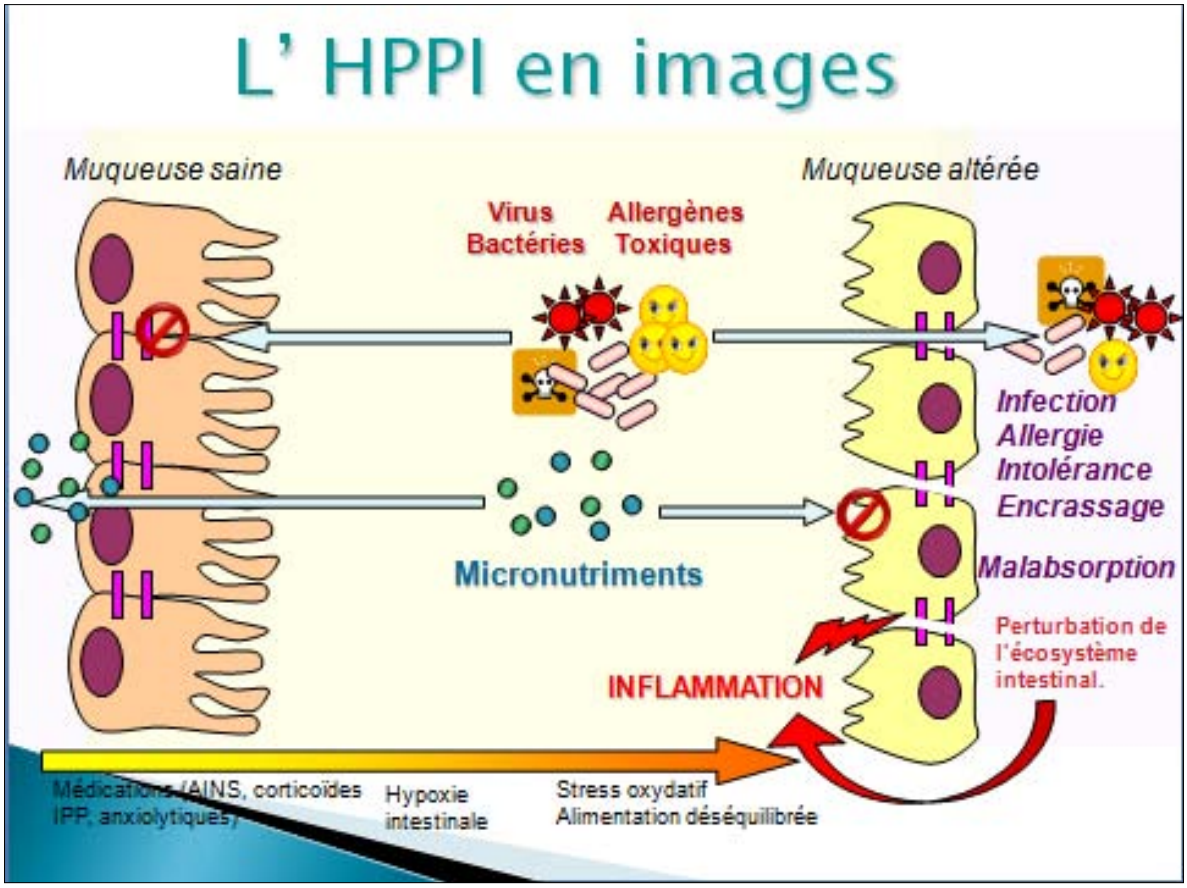


Figure 7 : Schéma montrant la relation à double sens qui existe entre l'hyperperméabilité, ses causes, et ses conséquences.

I.4.2.2.1 L'allergie et l'Intolérance alimentaire.

I.4.2.2.1.1 Les mécanismes immunologiques.

Les aliments peuvent provoquer deux types de réactions immunologiques selon la libération d'immunoglobulines qu'ils induisent. Quand les IgE sont majoritaires, on parle d'allergie alimentaire, alors que l'hypersensibilité induit une augmentation de la quantité d'IgG. Les mécanismes immunologiques sont la manifestation de réactions immunes en absence d'infection dirigées contre des substances habituellement inoffensives. Vanderhoof en 1998 décrit quatre types selon la chronologie des symptômes et des mécanismes impliqués :

- **L'hypersensibilité de type I**

Synonyme de l'allergie, elle engendre une forte réaction de l'organisme. Elle se manifeste à la suite d'une petite quantité d'antigène. Elle est induite par les IgE et ses conséquences sont l'atopie (asthme, rhinite allergique) et l'anaphylaxie. Elle libère donc des neuromédiateurs tels que la sérotonine et l'histamine.

Les hypersensibilités suivantes sont dites tardives parce qu'elles évoluent « à bas bruit ». L'aliment consommé va de plus en plus provoquer des réactions inflammatoires un peu partout dans l'organisme.

- **L'hypersensibilité de type II**

L'allergène est présent sur la surface cellulaire. Les IgG et IgM se fixent dessus, ce qui active le complément.

Dans ce cas, l'aliment est l'allergène, son taux d'IgG est donc mesurable.

- **L'hypersensibilité de type III**

L'allergène est soluble. La pathologie se manifeste par des dépôts de complexes immuns dans certains sites cellulaires. Si l'allergène n'est pas présent longtemps, les complexes immuns sont digérés par des macrophages ou solubilisés par le complément.

- **L'hypersensibilité de type IV**

Elle est indépendante des anticorps. Elle dépend des LT_4 (système Th_1) et T_8C qui engendrent une production de cytokines. Ces dernières activent les macrophages qui provoquent des lésions tissulaires.

L'aliment étant un complexe protéique, il existe donc un mélange des réactions immunologiques. L'une n'exclut pas l'autre. Il est aussi possible de trouver un fort taux d'IgG chez certains individus sans aucune symptomatologie. L'activation des cytokines, la libération de neuromédiateurs, le passage de protéines alimentaires entières ou endommagées à travers la muqueuse sont autant de facteurs générateurs de la perméabilité intestinale. Et vice et versa, la perméabilité intestinale induit un passage accru d'antigènes alimentaires dans le sang. Depuis quelques années, les chercheurs s'interrogent beaucoup sur la corrélation entre le taux d'IgG dirigés contre certaines protéines alimentaires et des pathologies telles que la maladie cœliaque, la schizophrénie, le syndrome de Menière , la polyarthrite rhumatoïde et les migraines. Même si Dohan clame il y a 40 ans que « le problème majeur de la schizophrénie consiste en une perturbation biologique ou une anomalie génétique au niveau de l'intestin », il faut conserver l'idée que certaines pathologies sont la résultante d'un terrain génétique et de facteurs environnants. L'excès d'allergène ne provoque pas coup sur coup des maladies autoimmunes ou neurologiques ! Le monde de l'hypersensibilité n'est pas noir ou blanc, il sait être gris !

I.4.2.2.1.2 Les mécanismes non immunologiques

Ce sont les mécanismes d'intoxications, infectieux ou non, et d'intolérances par déficience enzymatique, par mécanisme pharmacologique (tyramine) ou d'intolérance aux additifs (sulfites).

Deux grandes intolérances sortent du lot : celle du lactose et celle du gluten. Le pharmacien d'officine doit être sensibilisé à ces deux intolérances beaucoup plus répandues dans la population qu'il n'y paraît. Pierre Weill répète souvent « Dis moi ce que tu manges et je te dirai pourquoi tu changes. ». (Weill, 2009)Le changement peut appartenir au lexique de la pathologie.

La synthèse de la lactase est sous contrôle hormonal et nutritionnel. On distingue deux phénotypes, les gens dites « lactase persistant » et « lactases non persistant ». Ce dernier groupe voit sa production enzymatique diminuer au cours de la vie , mais aussi au prorata de leur consommation de protéine de lait de vache. 80% de la population mondiale adulte fait partie du phénotype « lactase non persistant ». Les symptômes sont variés : ballonements, borborygme, diarrhées, douleurs abdominales, migraines … tout autant de facteur perturbant l'écosystème intestinal.

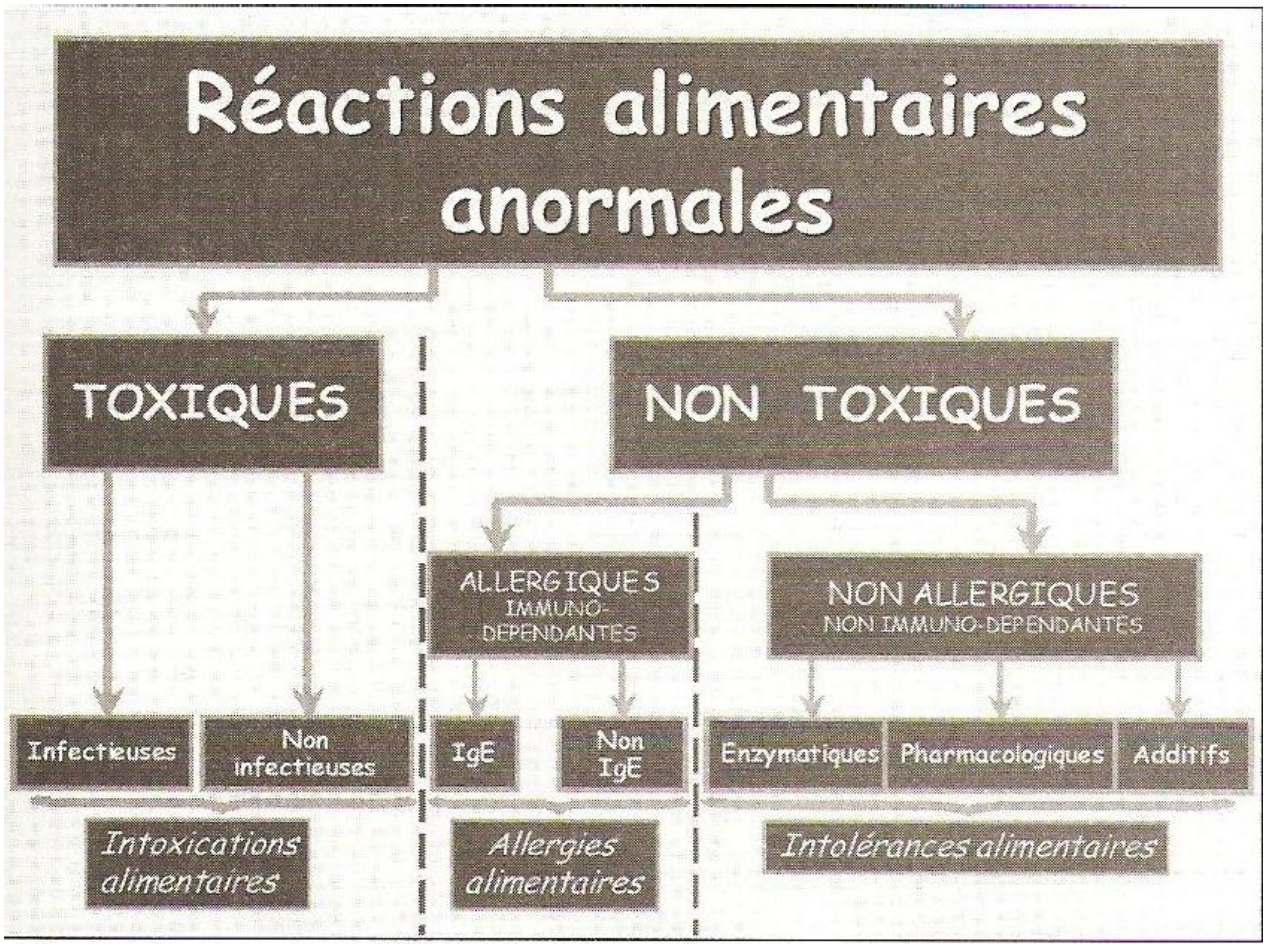


Figure 8 : Résumé des réactions alimentaires anormales, immunologique ou non. (Mouton, 2007 p. 215)

I.4.2.2.2 La malnutrition

L'épithélium intestinal se régénère tous les trois à six jours, il a la fréquence mitotique la plus grande de l'organisme. La dépense énergétique au niveau cellulaire est donc grande. La demande métabolique exige une certaine rigueur. Si la muqueuse intestinale est perméable, l'absorption transcellulaire des micronutriments diminue entraînant ainsi une malnutrition, perturbant la structure et les fonctions cellulaires. Le déficit de L-glutamine conduit de manière indéniable à l'atrophie de la muqueuse de l'intestin grêle. Il existe un réel lien entre malnutrition, disjonction pancréatique et hyperperméabilité intestinale. La dénutrition entraîne également une diminution de la production d'immunoglobulines sécrétoires, du fait de son incapacité, au niveau du cytosquelette et à transformer les immunoglobulines A en sIgA.

Cette diminution immunitaire nourrit l'hyperperméabilité intestinale.

La complémentation nutritionnelle et enzymatique a fait ses preuves dans les syndromes d'hyperperméabilité intestinale. De très bons ouvrages parlent de nutrithérapie.

I.4.2.2.3 La dysbiose intestinale

La dysbiose est un désordre de la flore intestinale qui provoque un dysfonctionnement métabolique ou immunologique chez l'hôte. Ainsi, la sensibilisation immunitaire envers la flore serait impliquée dans l'étiologie de la maladie de Crohn ou la spondylarthrite rhumatoïde, corrélée à une perméabilité intestinale. ((Wyatt, et al., 1990 pp. 1891-6)

Les médicaments vus précédemment affectent également de manière négative la flore bactérienne en créant ainsi un déséquilibre entre flore pathogène et flore dominante.

La restauration de la flore et son maintien dans le temps est donc primordial.

I.4.2.2.4 L'endotoxinose

Elle est tout simplement une conséquence extradigestive de l'hyperperméabilité intestinale.

L'endotoxinose résulte du passage dans la circulation systémique de fragments de parois de bactéries détruites dans l'intestin. Ces molécules sont sous forme de lipopolysaccharides. Ce passage extra-luminale entraîne la sécrétion de cytokines impliquées dans la réponse pro-inflammatoire, soit IL-1α et TNFα et provoque une surconsommation des acides gras essentiels, via le système de lipolyse où ils deviennent un substrat d'excellence. Ces deux réactions sont le reflet d'une cascade de réaction d'alerte.

L'endotoxinose est fortement impliquée dans la détresse respiratoire, la perte de connaissance, l'insuffisance rénale et le choc septique et se voit aggravée lorsqu'elle est couplée au phénomène d'ischémie-reperfusion.

I.4.2.2.5 Le passage des protéines antigéniques

Le passage de protéines alimentaires intactes ou non à potentiel antigéniques aboutit à deux cas de figures.

En absence de mutation favorisant l'expression du système HLA classe II à la surface des cellules somatiques, on assiste seulement à un développement d'une symptomatologie pluri-fonctionnelle, qui peut-être extra-digestives.

En cas de surexpression du système HLA classe II à la surface des cellules somatiques, il se produit une captation de l'antigène en question par l'organe concerné, puis une reconnaissance par les CD4 qui s'oriente ensuite soit vers une réponse auto-immune de type Th1, polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaque, ou de type Th2, de type lupus, ou sclérodermie.

I.4.2.2.6 Le passage des peptides non antigéniques

Obtenus par lyse enzymatique au cours de la digestion, à partir des protéines, ils sont normalement absorbés par l'intestin. En cas d'hyperperméabilité intestinale, ils gagnent la circulation systèmique. Trop petits pour attirer les foudres du système immunitaire, ils agissent à distance via les récepteurs cellulaires des organes, tendons, muscles, neurone, oreille interne, engendrant des pathologies telles que les migraines, la fibromyalgie, l'autisme, la schizophrénie, le syndrome de Menières.

Certains peptides présentent une forte analogie avec les opiacées endogènes, ou endorphines. On les qualifie d'exomorphines. L'arrivée de ces peptides au niveau cérébral entraîne un phénomène d'addiction qui se traduit par une consommation excessive de l'aliment en question. Cette surconsommation aggrave la symptomatologie.

I.4.2.2.7 Le stress hépatique

Un patient souffrant d'hyperperméabilité met son foie à rude épreuve ! Le métabolisme hépatique croît pour traiter et dégrader le plus de déchets possibles. La production de radicaux libres provoquée par l'activité du cytochrome P450 augmente.

Ces radicaux endommagent les hépatocytes ; la bile produite devient de mauvaise qualité. Le foie se bat pour récupérer une fonction normale, il finit par épuiser ses réserves en acides aminés soufrés. Il s'intoxique ce qui exacerbe la déconnection des desmosomes.

I.4.2.3 Conclusion

De la cause à la conséquence de l'hyperperméabilité intestinale, il n'y a qu'un pas, et la conséquence peut très vite devenir l'étiologie. L'écosystème intestinal est fragile : « Le sage est celui qui nourrit bien son intestin » (Riché, et al., Mars 2009) prend tout son sens. Ce trépied doit être préservé pour garantir un organisme proche d'un état de santé optimale.

I.5 Conclusion

Comment préserver un état de santé optimal ? Comment restaurer un écosystème qui souffre ? De quoi se compose la flore dominante ? Quel est réellement son rôle, et comment le joue-t-elle ? Est-il réellement possible de la moduler pour arriver à des fins thérapeutiques ? Comment le pharmacien d'officine peut-il jouer, avec la plus grande importance, son rôle de professionnel de santé face à ces pathologies de bas grade ?

La fameuse exclamation de Pierre Weill « 40 ans de mensonges, 10 kilos de surpoids » se creuse. Le surpoids est un fait visible, mais qu'en est-il de toutes les pathologies dites d'encrassages qui évoluent doucement, mais sûrement depuis une cinquantaine d'année... ? (Weill, 2007)

Toutes ces questions trouveront des réponses au fil de mots qui suivent.

II La microflore intestinale, d'une alliée indispensable à notre meilleure ennemie.

« La vie n'est pas possible sans bactéries. » Pasteur, 1895.

L'intestin est l'unique organe qui détient une symbiose active entre cellules eucaryotes et procaryotes. C'est une symbiose fonctionnelle essentielle à l'histologie intestinale et à la physiologie. Elle permet à l'intestin d'assurer ses fonctions immunologiques, endocriniennes et cérébrales, ainsi que de diminuer le risque de maladies chroniques majeures (obésité, diabète et cancer). (Mouton, 2007)

La microflore intestinale est donc une flore au sein de laquelle les microorganismes capables d'exercer des activités bénéfiques sont plus nombreux et plus actifs que les microorganismes capables d'exercer des effets délétères pour la santé. (Riché, 2008)

Cette symbiose est primordiale pour la santé humaine, il est donc nécessaire d'en préserver le bon état. Cette microflore, qualifiée de « microbiote intestinal », doit être maintenue sur le plan quantitatif par l'apport de substrats, et sur le plan qualitatif par l'équilibre de sa composition.

L'alimentation quotidienne doit être une nutrition équilibrée pour les cellules eucaryotes, mais également une nutrithérapie bénéfique aux procaryotes (Seignalet, 2004).

II.1 Composition et évolution de la flore tant sur le plan qualitatif que quantitatif.

Le corps humain héberge plus de bactéries saprophytes que de cellules. On estime à environ deux kilogrammes la totalité de ces micro-organismes, soit 10^{14} cellules procaryotes (contre 10^{13} cellules eucaryotes) (Rambaud, et al., 2004). Ces bactéries représentent la moitié de la masse fécale. Ainsi, on comprend mieux la perte significative de poids, qui est à associer à la perte d'eau, lors des épisodes diarrhéiques**.** Il s'agit donc d'une biomasse importante dont les activités physiologiques sont multiples.

La composition de la flore varie tout au long du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal (Seignalet, 2004)**.**

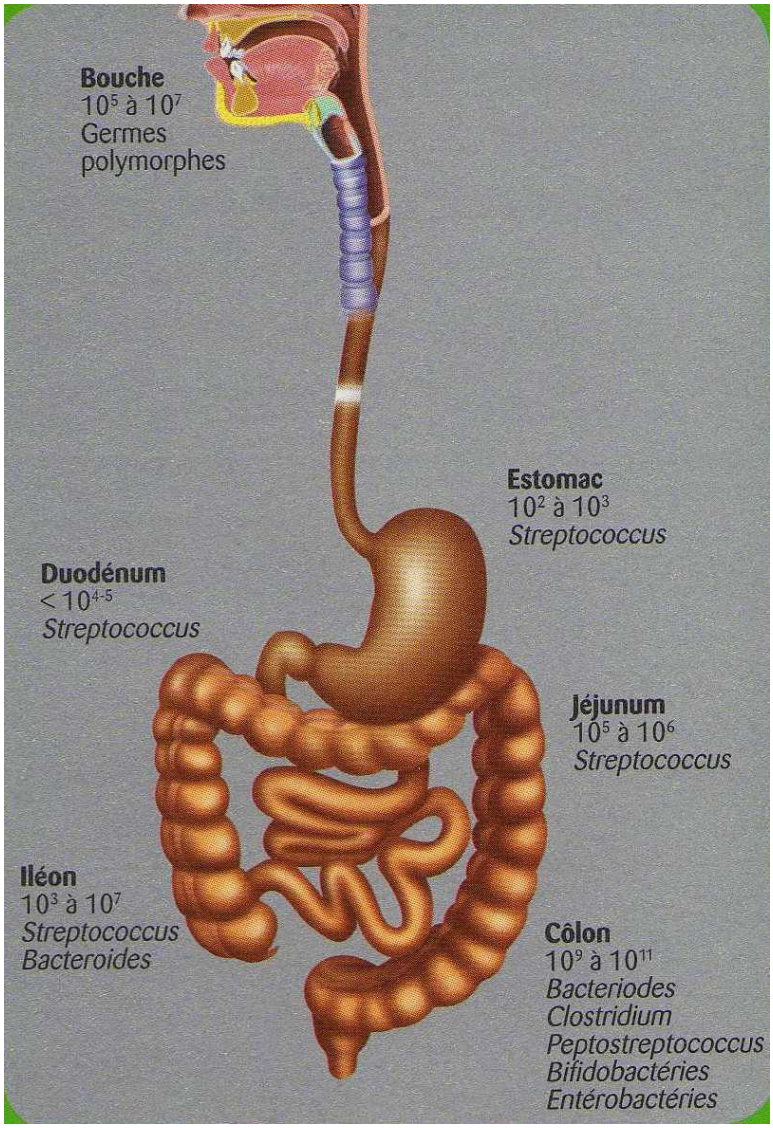


Figure 9 : Microbiote intestinal au fil du tractus digestif. (Mouton, 2007)

La flore intestinale est constituée par une flore endogène résidente, ou autochtone, et une flore de transit ou allochtone. (Rambaud, et al., 2004)

La flore autochtone est présente de manière permanente dans l'écosystème intestinal, elle est capable de coloniser des sites spécifiques et de s'y multiplier. La flore autochtone est divisée en deux sous-groupes, la flore dominante qui correspond à 1% ou plus des bactéries totales et la flore sous-dominante. Cette flore, de part son tropisme cellulaire et tissulaire spécifique et son isolement répété au sein de la flore sur une longue durée, est caractéristique de l'individu. On parle de « carte d'identité bactérienne ». Effectivement, on se plaît à dire qu'un Homme devrait être identifiable grâce à sa microflore intestinale ! (Riché, 2008)

La flore allochtone ou fluctuante possède un pouvoir d'implantation transitoire. Elle voyage tout au long du tube digestif en restant dans l'intestin qu'un laps de temps court. Elle reflète les infections, les changements d'environnement. Cette flore est non pathogène car constamment contrôlées par les flores citées au-dessus (Seignalet, 2004).

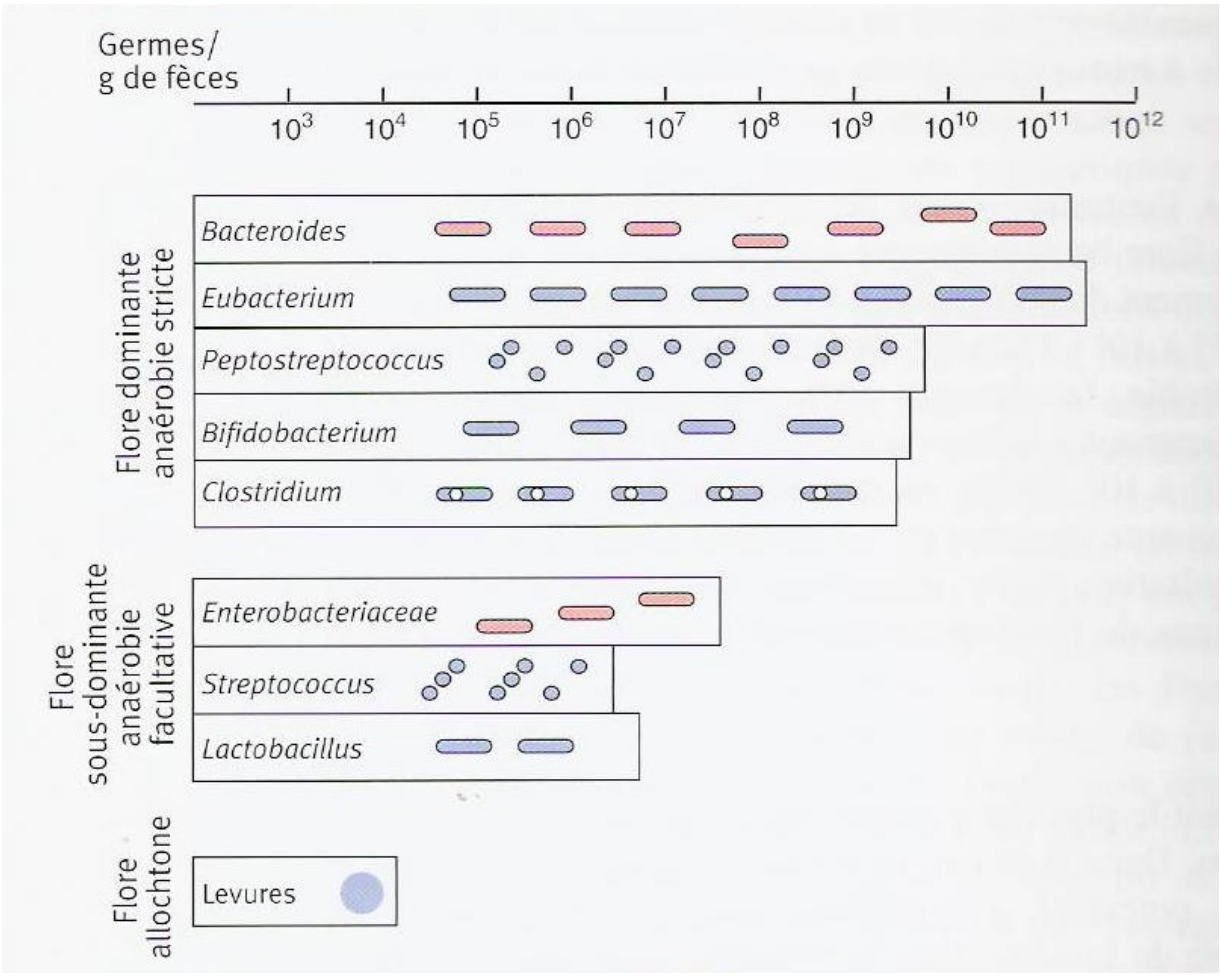


Figure 10 : Flore fécale cultivable (Rambaud, et al., 2004).

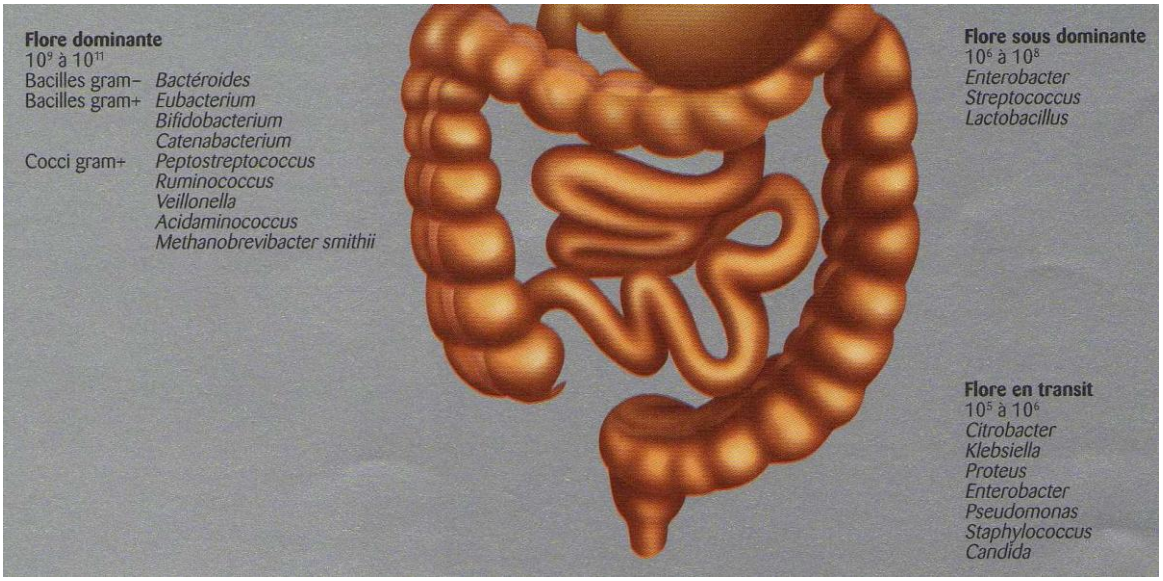


Figure 11 : Répartition qualitative et quantitative de la flore intestinale (Jacobin).

II.1.1 Flore Intestinale du nouveau né à l'enfant

A la naissance, le tube digestif, stérile *in utero*, est colonisé par contamination maternelle et environnementale. En effet, le nouveau-né absorbe les bactéries fécales, vaginales, cutanées de la mère lors de l'accouchement, ainsi que toutes les bactéries du milieu environnant.

La première souche qui s'implante a un avantage considérable. Non seulement, il n'y a aucune concurrence vis-à-vis d'autres souches bactériennes pour la niche écologique, les nutriments et les facteurs de croissance mais ils s'implantent derrière elle une barrière contre l'installation de nouvelles souches. Cette capacité bactérienne à coloniser le milieu colique et à persister réside dans sa compétence à adhérer au mucus intestinal, aux cellules entérocytaires et à son aptitude à dégrader des substrats nécessaire à sa survie dans l'écosystème intestinal. Mais cela ne s'arrête pas là ! Des nombreux travaux démontrent le talent des bactéries colonisatrices à dialoguer avec leur hôte ! En effet, Hooper et Gordon ont démontré la relation de communication entre la microflore et l'épithélium intestinal sous forme de micro signaux moléculaires (Hooper, 2001).

Cette faculté aboutit à la modulation de l'expression de gênes de l'hôte afin de créer un environnement favorable à l'implantation bactérienne. La communication bactérie-hôte et

les interactions bactéries-bactéries sont le point de départ des vagues de colonisations successives au sein du tube digestif, avec création de niches écologiques spécifiques et apport de substrats appropriés, qui aboutit à un complexe microbien endosymbiotique stabilisé vers l'âge de deux ans (Affsa, 2005).

La composition de la flore diffère d'un nourrisson à un autre, selon le mode d'accouchement, selon la prise d'antibiotique ou d'antifongique par la mère juste avant l'accouchement, selon le lieu de naissance, et par la suite selon le mode d'alimentation, allaitement maternel ou lait maternisé, et le lieu de vie, ou plutôt le niveau d'hygiène du milieu de vie (Affsa, 2005).

II.1.1.1 Facteurs endogènes intervenant dans l'établissement de la flore intestinale.

Toutes les bactéries en contact avec le nouveau-né ne colonisent pas son tube digestif. Il existe des interactions hôte-bactéries et bactéries-bactéries.

Les bactéries aérobies-anaérobies facultatives, comme les staphylocoques, entérocoques et entérobactéries, sont les premières colonisatrices, préparant ainsi l'écosystème intestinal. Effectivement, le potentiel d'oxydoréduction colique ne permet pas encore le développement des bactéries anaérobies strictes. Quand la quantité de bactéries aérobies-anaérobies facultatives atteint 10^{11} UFC/g de contenu colique, leur consommation d'oxygène entraîne une diminution du potentiel redox, ce qui permet l'implantation dès les premières semaines de vie, des genres anaérobies stricts tels que Bifidobacterium, Bacteroides et Clostridium. Inversement, les genres aérobies régressent (Mackie R., 1999).

II.1.1.2 Facteurs exogènes participant à la colonisation.

L'établissement de la microflore intestinale commence donc dès les premières minutes de la vie extra-utérine, mais nombreux sont les facteurs exogènes qui influencent cette mise en place (Harmsen HJ., 2000).

II.1.1.2.1 Influence du mode d'accouchement.

Les premières bactéries que rencontre l'enfant né par césarienne sont principalement celles de son environnement : l'air et le personnel soignant. On ne note aucune modification des espèces anaérobies facultatives qui sont toujours les premières colonisatrices. Le changement réside dans l'implantation de la flore anaérobie stricte. Cette dernière se met en place beaucoup plus tardivement que chez l'enfant né par voie naturelle. Ce retard de plusieurs mois ne porte que sur les genres Bifidobacterium et Bacteroides, bactéries d'origine entérique, et non sur les genres Clostridium, bactéries capables de sporuler, donc présentes dans l'environnement (Harmsen HJ., 2000).

II.1.1.2.2 Influence du terme de naissance.

Chez les enfants nés prématurés, il existe non seulement un retard de colonisation par les bactéries anaérobies strictes du genre *Bifidobacterium* et *Bacteroides*, mais aussi un nombre plus réduit d'espèces bactériennes, le tout étant plus accentué plus l'âge gestationnel est faible. Les bifidobactéries apparaissent alors vers dix jours et ne sont dominantes qu'au bout de deux à trois semaines de vie. L'explication pourrait résider dans le simple fait que la plupart des enfants prématurés sont nés par césarienne, puis sont placés dans un environnement très aseptisés et soumis à une antibiothérapie à large spectre (Mackie R., 1999). Il n'y aurait donc aucun contact avec la flore entérique et vaginale de la mère et très peu de bactéries environnantes.

II.1.1.2.3 Influence de l'alimentation.

Il n'est plus à prouver que l'allaitement maternel favorise l'implantation du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Cependant, le microbiote intestinal de l'enfant allaité voit l'implantation des genres *Clostridium* et *Bacteroides* retardée et en nombre moins élevé (Heavey PM., 1999). Dès que la diversification alimentaire se fait, le profil de la flore devient quasi-identique à celui de l'enfant nourri par lait maternisé.

Cette divergence est due, en partie, à l'absence du pouvoir tampon du lait maternel, le

pH colique est donc faible et permet la croissance des bifidobactéries et lactobacilles.

Mais, il n'y a pas que le pouvoir tampon du lait maternel qui explique cette divergence de population bactérienne. L'étude réalisée par Perez et al. en 2007 montre comment les bactéries de la flore intestinale de la mère se retrouvent dans les selles de l'enfant allaité. En effet, durant la grossesse et l'allaitement, la translocation bactérienne devient un phénomène physiologique qui permet aux bactéries de la flore intestinale de la mère de se retrouver dans les glandes mammaires. Les bactéries se trouvent englobées dans les monocytes, macrophages, sans se faire phagocyter. Ces derniers auraient comme connaissance que les bactéries ne sont pas des agents pathogènes mais des agents bénéfiques. Et, c'est à l'intérieur des monocytes que les bactéries sont transportés jusque dans les glandes mammaires, puis se retrouvent dans le lait maternel et enfin, dans les selles du nourrisson allaité (Perez, Doré, Leclerc, Levenez, & Benyacoub, 2007).

II.1.1.2.4 Influence de l'antibiothérapie.

Que ce soit une antibiothérapie per partum ou post-natale, elle va soit modifier la flore barrière, soit sélectionner des germes résistants à l'antiobiotique. Tout ceci entraînant une diminution de la résistance à la colonisation par des bactéries pathogènes (Harmsen HJ., 2000), notamment des entérobactéries résistantes (Rambaud, et al., 2004).

II.1.1.2.5 Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène.

Si la microflore intestinale des enfants nés dans des pays développés diffère de celle des enfants nés dans les pays en voie de développement, le microbiote intestinal diverge selon que l'enfant est né en milieu rural ou en milieu urbain au sein d'un même pays, et selon le lieu de naissance, à la maison ou en milieu hospitalier.

Les études qui sont menées depuis une dizaine d'années montrent un retard d'implantation de la flore microbienne intestinale normale ainsi qu'une certaine évolution de ce microbiote. Ce retard serait expliqué par des conditions d'hygiène trop strictes, on parle de « syndrome d'hyper-hygiène » (Sepp, 2000). Ce syndrome commence dès l'accouchement avec un nettoyage du périnée maternel et des mesures drastiques d'asepsie prises par le

personnel soignant, puis se poursuit dans les pays industrialisés au sein même du foyer. Ceci réduit l'exposition de l'enfant à la flore microbienne maternelle et environnementale. L'équipe des laboratoires Guigoz® montre aussi que la colonisation bactérienne d'origine entérique est retardée et ne contient aussi que deux à quatre genres bactériens à plus d'un mois de vie (Butel, 2001).

Ce syndrome d'hyper-hygiène serait en partie responsable de l'augmentation des infections néonatales à germes résistants et un facteur-clé dans l'augmentation des allergies dans nos pays suite à une mauvaise orientation du système immunitaire (Bjorksten, 1999).

II.1.2 La flore intestinale chez l'Homme adulte.

Etablie autour des deux premières années de vie, la flore intestinale se densifie de l'intestin grêle à motricité importante au côlon à motricité réduite.

Une fois que le microbiote a traversé le pH acide de l'estomac, il s'installe petit à petit dans le duodénum et le jéjunum où l'oxygène devient rare. Cette flore microbienne n'excède pas les 10^4 à 10^6 UFC/g de contenu intestinal et est composée essentiellement de bactéries aérobies-anaérobies, Streptococcus, Lactobacillus, Enterobacteriaceae, appartenant plutôt à la flore de passage (Seignalet, 2004).

Ensuite, l'oxygène devenant quasi-inexistant, les bactéries anaérobies strictes, appartenant au genre Bacteroides, se développent dans l'iléon. Cette population iléale est beaucoup plus importante, atteignant 10^5 à 10^7 UFC/g de contenu intestinal. A cette population anaérobie stricte se mélange une flore anaérobie facultative (Seignalet, 2004).

La flore du grêle, en condition physiologique, ne dépassant pas 10^7 UFC/g de contenu colique, n'assure pas de fonctions majeures.

Le côlon est la partie la plus riche en bactéries, les quantités varient de 10^9 à 10^{11} UFC/g de contenu colique. Les populations anaérobies sont majoritaires du fait de l'existence du potentiel redox très bas et du transit très ralenti. C'est le seul endroit où la flore une fois installée, réside de manière permanente : c'est un « véritable organe microbien » (Rambaud, et al., 2004) assurant de nombreuses fonctions physiologiques.

La flore fécale représente 10^9 à 10^{11} UFC/g de fèces. C'est la flore la plus étudiée pour des simples raisons : c'est la flore la plus facilement cultivable ! Comme nous l'avons vu

précédemment, on distingue de types de flores, la flore autochtone et la flore allochtone.

La flore dominante, 10^9 à 10^{11} UFC/g de selles, est essentiellement composée de bactéries anaérobies strictes, des bacilles Gram négatif du genre Bacteroides, des bacilles Gram positif des genres Eubacterium, Bifidobacterium, Clostridium, ainsi que des cocci Gram positif comme les Peptostreptococcus, et Ruminococcus (Affsa, 2005).

La flore sous-dominante, 10^6 à 10^8 UFC/g de selles, est composée de bactéries aéro-anaérobies facultatives. Diverses espèces de la famille de Enterobacteriaceae sont présentes, notamment Escherichia Coli, ainsi que les genres Streptococcus, Enterococcus, et Lactobacillus (Mouton, 2007).

La flore de passage ou allochtone ne s'implante dans le tube digestif qu'en situation pathologique. Elle ne dépasse pas 10^6 UFC/g des fèces. Elle est caractérisée par son polymorphisme et comprend des entérobactéries du genre Citrobacter, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas, mais aussi des staphylocoques et levures du genre Candida.

II.1.3 Les personnes âgées.

Saunier et al. (Affsa, 2005) analysent la flore des personnes âgées et des jeunes adultes. La conclusion est sans équivoque : au fil du temps, la flore évolue et devient plus complexe. Ce phènomène est étroitement lié à la modification de pH des fèces. Les Bifidobacterium et Ruminococcus deviennent sous-dominantes au profit des entérobactéries, des lactobacilles, des clostridies et des Bactéroides. La flore de putréfaction prend l'avantage sur la flore de fermentation (Mouton, 2007) (Figure 12).

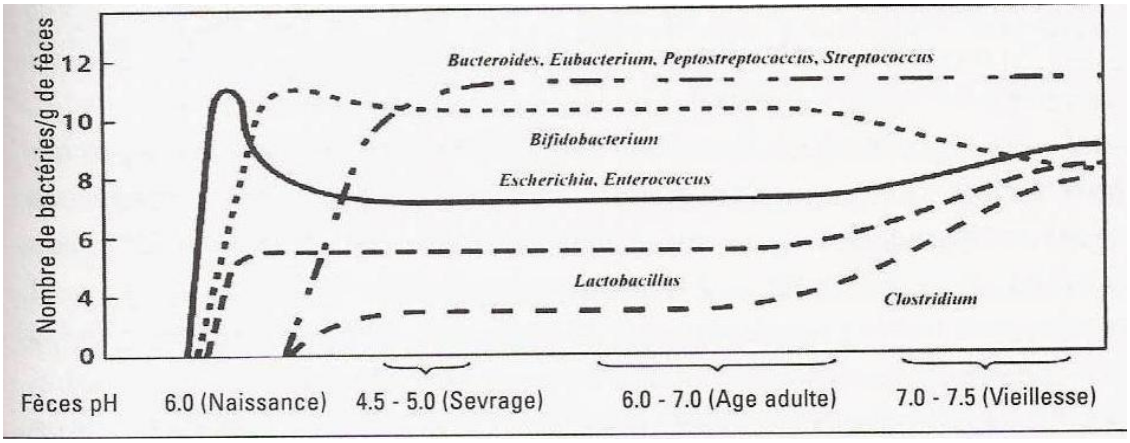


Figure 12 : Microbiote intestinal, évolution au cours du temps. (Mouton, 2007)

II.2 La flore de putréfaction et la flore de fermentation.

La microflore intestinale se distingue par deux types de flore :

- la flore de putréfaction ou espèces protéolytiques
- la flore de fermentation ou espèces saccharolytiques.

La première utilise des substrats tels que les protéines, les peptides et les acides aminés, la seconde se nourrit essentiellement d'hydrates de carbone, comme les fibres insolubles, amidon résistant, et inuline. Cependant, les deux voies biochimiques aboutissent à la formation d'acides gras organiques à courtes chaînes ou SFCA (*Short Chain Fatty Acids*) et de gaz.

Ces deux flores sont accompagnées d'espèces méthanogènes, comme le genre *Methanobrevibacter*, pour qui les substrats sont l'hydrogène, les lactates, le succinate et l'éthanol, ainsi que d'espèces sulfato-réductrices, comme le genre *Desulfovibrio,* qui utilise les dérivés sulfates et nitrates pour sa survie.

II.2.1 La fermentation bactérienne de type saccharolytique

Elle prédomine dans la première partie du côlon à droite. On y répertorie les genres suivants :

- *Bacteroides*
- *Eubacterium*
- *Bifidobacterium*
- *Ruminococcus*
- *Lactobacillus*
- *Propionobacterium*
- *Actinomyces*
- *Streptococcus*

La dégradation anaérobie des polyosides se fait de manière complexe et en plusieurs étapes.

II.2.1.1 Dégradation des polyosides.

La formation des oses et oligosides se fait par un groupe de bactéries. Ce groupe est composé de bactéries hydrolytiques telles que les genres *Bacteroides*, avec les espèces *Bacteroides ovatus* et *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium* et *Ruminococcus*, et quelques espèces des genres *Clostridium* et *Eubacterium*. Grâce à leurs glucosidases et polysaccharidases, elles hydrolysent les polyosides et utilisent les fragments osidiques libérés comme alimentation.

II.2.1.2 Dégradation des oses et oligosides

Elle met en jeu une compétition entre les bactéries hydrolytiques et les bactéries dites glycolytiques, c'est-à-dire incapables d'hydrolyser les polymères complexes et donc utilisant des fragments oligosidiques libérés par les espèces hydrolytiques. La survie des espèces glycolytiques dépend de l'activité des bactéries hydrolytiques. Quelle que soit la dégradation effectuée, il se produit des molécules intermédiaires comme le lactate, le succinate ou le

formate, puis des produits définitifs : des acides gras à courtes chaînes, l'acétate, le propionate, le butyrate, rapidement absorbés par l'intestin, et des gaz, le dioxyde de carbone, l'hydrogène, et le sulfate excrétés ou réutilisés par la flore hydrogénotrophes.

II.2.1.3 Trois mécanismes hydrogénotrophes sont décrits dans le côlon (Rambaud, et al., 2004) :

La méthanogènèse effectuée par *Methanobrevibacter smithii* en particulier, transforme le dioxyde de carbone et l'hydrogène en méthane et eau par réduction. Le méthane produit est excrété par les voies pulmonaires ou dans les flatulences.

$$CO_2 + 4H_2 \longrightarrow CH_4 + 2H_2O$$

Il est à noter qu'il existe deux phénotypes différents : les individus non méthano-excréteurs, *i.e.* qui ne possèdent pas d'espèces d'archae méthanogènes, et les sujets méthano-excréteurs.

La sulfato-réduction mise en œuvre principalement par le genre *Desulvibrio,* aboutit par réduction du sulfate et de l'hydrogène à la formation de sulfure et d'eau. La formation de sulfure est couplée à la génération de l'ATP.

$$SO_4^- + 4H_2 \longrightarrow S^- + 4H_2O$$

L'acétogenèse réductrice est une voie empruntée par la population de phénotype non méthano-excréteurs. On y voit les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Streptococcus*. Ils permettent l'excrétion de l'hydrogène après réduction du dioxyde de carbone par l'hydrogène, formant ainsi le groupement méthyle de l'acétate.

$$2CO_2 + 4H_2 \longrightarrow CH_3COOH + 2H_2O$$

II.2.2 La fermentation bactérienne de type protéolytique.

Elle est prépondérante dans le côlon gauche. On y trouve les genres suivants :

- *Peptostreptococcus*
- *Peptococcus*
- *Clostridium*
- *Escherichia*
- *Fusobacterium*

Le danger avec cette flore est la formation de métabolites toxiques comme les phénols, les groupements indols, ammoniaques et amines par dégradation des protéines et dérivés protéiques.

II.2.2.1 Dégradation des protéines et peptides.

Dans un premier temps, les bactéries dotées d'une activité protéolytique appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, entrent en jeu. Les protéines et les peptides sont hydrolysés en acides aminés par des protéases. Les protéases bactériennes nécessitent un pH proche de la neutralité, elles sont donc très actives dans la partie distale du côlon (Mouton, 2007) et sont des sérine-, cystéine-, ou métallo- protéases, c'est-à-dire qu'elles n'utilisent que la partie libre des acides aminés ou la partie azote du peptide.

II.2.2.2 Dégradation des acides aminés.

Les espèces des genres *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium* utilisent les acides aminés comme substrats énergétiques ne pouvant d'aucune manière dégrader les polyosides. Cependant, certaines bactéries glycolytiques sont capables d'utiliser les acides aminés comme source d'azote (Macfarlane, et al., 1991). La principale voie de dégradation est une voie de désamination aboutissant à la formation d'acides gras à courtes chaînes et d'ammoniaque.

Ainsi,

Clostridium fermente la thréonine en propionate ;

Fusobacterium nucleatum métabolise la lysine en acétate et butyrate ;

Bacteroides sp. produit de l'acétate et du succinate en dégradant l'aspartate.

Une autre voie de dégradation existe, il s'agit d'une voie de décarboxylation concernant les acides aminés aromatiques, tels que la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine. Ce processus donne naissance aux composés phénoliques et indoliques qui sont détoxifiés au sein même de la muqueuse colique. Elle concerne essentiellement les genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et les entérobactéries.

II.2.2.3 Danger de l'ammoniaque et des amines

Est-il nécessaire de rappeler que l'ammoniac est un composé potentiellement toxique ? A partir de 5 à 10 nM, il altère la morphologie et le métabolisme des cellules intestinales et augmente la synthèse de l'ADN (Rambaud, et al., 2004) pouvant initier le cancer colique. Il est ainsi primordial de conserver un équilibre entre la biosynthèse de l'ammoniac et son utilisation par les bactéries intestinales. La fermentation des glucides augmente la protéosynthèse bactérienne, diminuant par conséquent la concentration intraluminale d'ammoniac.

Comme nous l'avons vu précédemment, la dégradation des acides aminés aromatiques aboutit à la formation de composés phénoliques et indoliques. Une augmentation de ces molécules au sein de la muqueuse serait également impliquée dans la genèse du cancer colique.

Tout acide aminé métabolisé donne une ou plusieurs amines. Un grand nombre d'amines est donc produit dans le côlon, de l'histamine à la tyramine, en passant par la pipéridine ou la cadavérine. Normalement, elles sont rapidement réabsorbées et oxydées. Mais de plus en plus d'études se penche sur l'effet toxique de ces molécules qui seraient impliquées dans les pathologies suivantes : migraines, schizophrénie, gastro-entérites infantiles (Macfarlane, et al., 1991).

En conclusion, l'importance majeure de ces flores réside dans le simple fait qu'il faut qu'elles soient en équilibre. Une prolifération des bactéries de fermentation entraîne un développement de levures (du genre *Candida albicans*) ou autres micro-organismes « adorant » les glucides, alors qu'une prolifération anormale de la flore de putréfaction provoque une diminution de la protection cellulaire et aggrave la toxicité de certaines substances. Il a été prouvé à de nombreuses reprises que l'inoculation de probiotiques ou de bactéries de fermentation à un organisme ayant une flore de putréfaction surdéveloppée contrait les effets iatrogènes délétères (Mouton, 2007).

Un déséquilibre mène par conséquent à une dysbiose intestinale, dont nous verrons les conséquences à la fin de ce chapitre.

II.3 Rôles physiologiques de la flore intestinale.

Les rôles de cette microflore intestinale sont nombreux. De la protection à l'immunité en passant par ses fonctions métaboliques, le microbiote intestinal n'a plus de preuve à nous donner, il fait partie intégrante de notre physiologie.

II.3.1 Fonction de protection : effet barrière ou résistance à la colonisation

La plupart des espèces bactériennes pathogènes doivent se fixer sur la muqueuse pour exercer leur action délétère. L'occupation des sites d'attachement par les bactéries « bienfaisantes » de la flore intestinale, la monopolisation de toute la nourriture disponible par le microbiote intestinal empêche les bactéries « agresseurs » de se fixer et de se multiplier au sein de l'écosystème intestinal.

Outre son occupation territoriale et sa consommation des ressources énergétiques, sa fonction de protection est exercée également par la synthèse de molécules spécifiques : les bactériocines, à actions bactéricides. Les bactéries lactiques en fabriquent en quantité importante, une espèce pouvant aller jusqu'à synthétiser trois « antibiotiques bactériens » à elle toute seule. Il est à noter tout de même que les bactéries de fermentation lactique ne sont pas les seules productrices ; par exemple, *Bacteroides fragilis* fabrique la fragiciline. Nous reverrons toutes ces molécules quand nous aborderons le thème principal de cette thèse, les probiotiques.

On parle donc de réel « effet barrière » : le microbiote intestinal empêche la fixation des agents pathogènes sur son territoire, exerçant ainsi une réelle protection chez son hôte.

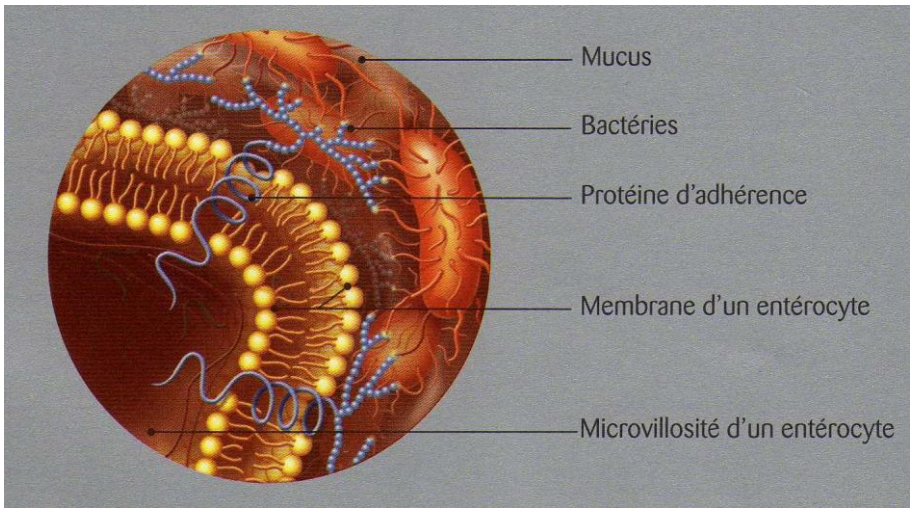


Figure 13 : Flore intestinale et effet barrière (Jacobin).

II.3.2 Fonctions métaboliques et nutritionnelles

La flore intestinale imposante par sa présence devient quasi irremplaçable par ses nombreux rôles de synthèses (*cf* la fermentation saccharolytique et protéolytique) et fonctions de détoxification.

II.3.2.1 Fabrication de vitamines.

Le microbiote intestinal participe très largement aux synthèses des vitamines K et B. Il a été prouvé que les patients âgés sous antibiotiques voient leur hémostase perturbée, et on voit apparaître une subcarence chez les patients ayant une altération de leur microflore (Hill, 1997).

Certaines personnes souffrant du syndrome de l'intestin irritable (*SII*) peuvent voir leur taux de vitamine B_{12} sérique fortement augmenté s'il est associé à une prolifération bactérienne de l'intestin grêle ou SIBO (*Small Intestine Bacterial Overgrowth*). Dans une telle pathologie, la microflore du grêle se surdéveloppe qualitativement et quantitativement ressemblant ainsi à celle du côlon. Cette surpopulation se compose essentiellement de bactéries telles *Pseudomonas* et *Klebsiella*, caractérisées pour le rôle de synthèse en B_{12}. Cette synthèse accrue peut rester asymptomatique ou devenir l'élément déclencheur de nombreux symptômes, comme une diarrhée chronique, un syndrome de malabsorption puis de pathologies sérieuses, comme le SII, la cirrhose hépatique, la fibromyalgie, la maladie coeliaque latente, si cette de vitamine est très largement réabsorbé et augmente considérablement au niveau sanguin (Karsenti, 2001). Le rééquilibrage de l'écosystème intestinal, avec un nettoyage intestinal, un régime hypotoxique et l'apport de probiotiques, rétablit les taux de vitamines supprimant ainsi toutes plaintes chez les patients.

II.3.2.2 Métabolisation des stérols.

*Le cholestérol : un gramme de cholestérol par jour arrive au côlon où il est métabolisé par la microflore intestinale. Cette transformation mène à la synthèse de deux produits : le coprostanol et la coprostanone, retrouvés dans les selles. Ces processus sont la conséquence des genres *Eubacterium, Clostridum, Bifidobacterium* et *Bacteroides*. (Rambaud, et al., 2004). L'équipe Pereira et Gibson démontre que *Lactobacillus fermentum KC5b* métabolise de grandes quantités de cholestérol (Pereira, et al., 2002). Les réactions sont décrites comme des β-hydroxydations, une isomérisation et des réductions.

*Les acides biliaires : synthétisés dans le foie à partir du cholestérol, ils sont conjugués à la glycine ou à la taurine grâce à une liaison amide. Cette conjugaison aboutit à la formation des acides biliaires primaires : les acides choliques et chénodésoxycholique. Cinq pour cent des sels biliaires échappent au cycle enterohépatique et arrivent au côlon. Le microbiote intestinal les prend alors en charge, et effectue une déconjugaison, et forme ainsi, si on se base sur l'analyse de selles humaines, plus de vingt acides biliaires secondaires. (Mackie, et al., 1997). Les réactions les plus étudiées sont : (Rambaud, et al., 2004)

- L'hydrolyse de la glycine et de la taurine par les genres suivants :
    - *Bacteroides*
    - *Bifidobacterium*
    - *Fusobacterium*
    - *Clostridium*
    - *Lactobacillus*
    - *Streptococcus*

- L'oxydation et l'épimérisation des groupements α et β-hydroxyle par les genres :

    - *Clostridium*
    - *Eubaterium*
    - *Fusobacterium*
    - *Ruminococcus (Ruminococcus productus)*

- La 7-déshydroxylation des acides cholique et chénodésoxycholique en acides désoxycholique et lithocolique par les genres :

    - *Clostridium*
    - *Eubacterium*

- L'estérification des acides biliaires par les genres :

    - *Bacteroides*
    - *Eubacterium*
    - *Citrobacter*
    - *Lactobacillus*
    - *Ruminococcus (Ruminococcus productus)*

- La désulfatation par une sulfatase spécifique : le groupement sulfate doit être en position C-3, par les genres :

    - *Clostridium*
    - *Fusobacterium*
    - *Peptococcus*

*Les hormones stéroïdiennes : présentes dans les acides biliaires sous forme conjuguée, glucuronide ou sulfate, elles sont métabolisées par la flore intestinale. Deux milligrammes de ces hormones stéroïdiennes subissent donc des hydrolyses de leur groupements sulfate ou glucuronide grâce à des sulfatases et glucuronidases bactériennes. Les genres bactériens responsables de ces réactions enzymatiques sont :

- *Clostridium*
- *Lactobacillus*
- *Eubacterium*
- *Bacteroides*
- *Peptococcus*

Eubacterium lentum deshydroxyle le groupement C-21 des corticostéroïdes, *Eubacterium desmolans* et *Clostridium scindens* possèdent une activité desmolase qui clive les chaînes latérales des glucocorticoïdes. *Bacteroides fragilis* et *Bifidobacterium adolescentis* se chargent des réactions d'oxydoréductions pour transformer les groupements hydroxyle ou oxo en positions 16, 17, 20 des stéroïdes.

II.3.3 Fonction immunitaire ou rôle de dialogue.

Cette fonction est le reflet de l'effet immunomodulant que joue la flore intestinale sur le GALT, Gult-Associated Lymphoid Tissue. Le microbiote possède trois rôles primordiaux sur les systèmes immunitaires intestinal et périphérique :

- Un rôle d'activation du système immunitaire ;
- Un rôle de modulation des réponses immunes ;

- Un rôle de régulation des réponses permettant à court et long termes une bonne adaptation de celles-ci par rapport à leur environnement.

Cette mise en place se fait très tôt, en période postnatale, et est cruciale. Beaucoup de mécanismes semblent impliqués dans les maladies atopiques.

La flore, en se fixant sur l'intestin grâce à sa surface riche en mucines et en ligands, entre en communication avec les cellules sensibles, les cellules M, sous forme de microsignaux. Les macrophages spécialisés décèlent la présence des antigènes des bactéries intestinales. Ils envoient des signaux qui permettent une différenciation au sein du système sous-muqueux.

Les lymphocytes T *Helper (Th)* agissent sur la synthèse d'anticorps par les cellules B, via la production de cytokines.

Les cytokines IL-12 permettent la différenciation des cellules ThO en Th1. Les Th1, activateur de défense, sécrètent essentiellement des cytokines pro-inflammatoires, les IFNγ, TNFα et IL-2. Ils provoquent une faible quantité d'anticorps. La réponse est une réponse cellulaire.

Les cytokines IL-4 activent les cellules Th2 qui synthétisent des cytokines anti-inflammatoires, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 et aboutit à une grande quantité d'anticorps de la classe des IgG_1, IgA ou IgE. Les Th2 sont impliqués dans les phénomènes de tolérance.

L'activation d'une population inhibe celle de l'autre. Il est donc là aussi primordial que la balance Th1/Th2 soit en équilibre pour permettre une réponse immune adaptée à chaque type d'antigène.

L'environnement bactérien joue un rôle primordial dans cette régulation pro- ou anti-, inflammatoire chez l'enfant. A la naissance, l'enfant est dans un environnement immunologique Th2 nécessaire à sa survie durant la gestation. Le nouveau-né doit rétablir un équilibre rapidement du système Th1/Th2. L'équilibrage de la balance se fait durant les deux premières années de vie. On qualifie ce phénomène de *switch* Th2 vers Th1. Si le *switch* se fait mal, si l'enfant reste dans un terrain Th2, il se crée une prédisposition à développer des réactions allergiques (Seignalet, 2004)

Toutes les études épidémiologiques qui ont été faites sur le sujet appuient l'importance de l'environnement microbien durant la première année de vie. Ainsi les enfants citadins développent beaucoup plus de pathologies atopiques que les petits ruraux (Riedler, et al., 2001).

II.4 La flore microbienne intestinale et ses déboires

II.4.1 Les facteurs influençant la flore au cours de la vie

Si de nombreux facteurs influencent son installation au cours des premières années de la vie, de nombreux éléments peuvent perturber son état d'équilibre au cours de la vie.

II.4.1.1 L'acidité gastrique

En cas d'apochlorhydrie ou hypochlorhydrie, la prolifération bactérienne s'accroît au niveau de l'intestin grêle. Cette prolifération conduit à un nombre important de bactéries d'origines fécale et orale, créant ainsi un *SIBO* avec ou non toutes les pathologies en découlant.

Il faut donc être vigilant quant à la prise médicamenteuse d'antiacides, de type inhibiteur de la pompe à protons, véritable « bombe » au sein de l'écosystème intestinal (Mouton, 2007).

II.4.1.2 Le péristaltisme

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe une réelle différence de motricité entre l'intestin grêle et le côlon. Les ondes motrices à l'intérieur même de l'intestin grêle endossent le rôle d'*housekeeper* (Rambaud, et al., 2004), *i.e.*, de « nettoyeurs » qui poussent les germes vers l'extrémité inférieure du tube digestif.

En cas de diminution du péristaltisme, il se crée une colonisation bactérienne composée d'une flore partagée entre celle de l'oropharynx et celle du côlon dans des niches digestives où elle n'a pas lieu d'être.

Les lactobacilles et les bifidobactéries aident aux péristaltismes en acidifiant le milieu environnant du côlon, notamment *Bifidobacterium longum*.

II.4.1.3 Les sécrétions digestives : mucus et défensines.

Le mucus forme une réelle barrière physique entre la lumière et les cellules épithéliales de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon, mais concentre aussi de nombreuses substances antimicrobiennes comme les immunoglobulines, IgA, la lactoferrine, la lactoperoxidase et le lysozyme. Il a cette capacité également de fixer les micro-organismes grâce à ses sucres qui miment les récepteurs bactériens. La diminution de la sécrétion de ces polymères de mucopolysaccharides, par le jeûne et l'alimentation parentérale totale, entraîne une prolifération microbienne.

Les défensines synthétisées par les cellules de Paneth sont des peptides antimicrobiens. Leur action se base sur la destruction des membranes bactériennes des espèces suivantes : *Escherichia Coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* et *Candida albicans* (Affsa, 2005).

II.4.1.4 Le système immunitaire intestinal

La diminution des IgA provoque un important développement d'infections intestinales récurrentes. Les IgA sont connues non seulement pour inhiber la prolifération bactérienne, mais aussi pour empêcher son adhésion à l'épithélium de la muqueuse.

Cela prouve encore une fois le lien fort qui existe entre le GALT, la muqueuse intestinale et la flore résidente (Rambaud, et al., 2004).

II.4.1.5 L'alimentation

Deux principaux types de flores existant au sein de l'écosystème intestinal ont été décrits. Un régime carné augmente la flore de putréfaction, entraînant une augmentation de volume de la partie distale du côlon, alors qu'un régime sucré surdéveloppe la flore de fermentation, gonflant la partie proximale du côlon (Seignalet, 2004).

Les risques encourus par un déséquilibre de ces deux flores ont été vus précédemment.

II.4.2 Les conséquences d'une dysbiose intestinale.

Elles ne sont pas des moindres ! Effectivement, une perturbation de la flore intestinale entraîne une perturbation du système immunitaire intestinal, qui perturbe l'équilibre de la muqueuse intestinale, ou vice versa, ce bouleversement en d'autres termes se traduit par un dysfonctionnement immunitaire, une inflammation digestive et une hyperperméabilité digestive.

II.4.2.1 L'inflammation digestive

Thompson et al., déclarent que la prévalence des maladies inflammatoires intestinales dépasse cinquante pour cent de la population jeune, de 25 à 43 ans (Thompson, et al., 2002). La cause est simple. L'absence d'allaitement maternel, les régimes riches en graisses animales souvent associés aux protéines de même origine, le syndrome d'hyper hygiène des pays occidentaux, les traitements antibiotiques instaurés intempestivement, favorisent le développement de la flore de putréfaction au détriment de celle de fermentation.

Sartor en 1995 est le premier à avoir mis en relation la perte de tolérance des bactéries de notre microflore et l'augmentation des pathologies inflammatoires digestives. Il incrimine l'espèce suivante : *Bacteroides vulgatus*, pour qui il souligne l'effet préventif du métronidazole, et les genres *Peptrostreptococcus*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Escherichia* sont tous aussi dangereux en surnombre.

Le risque de survenue d'une recto-colite quadruple sous l'effet d'un régime carné et la maladie de Crohn montre une augmentation des concentrations des genres suivants, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* alors que les genres appartenant à la flore de fermentation, tels que, *Bifidobacterium* diminuent fortement (Linskens, et al., 2001).

Par conséquent, les facteurs stimulants la putréfaction sont un véritable danger pour l'homéostasie intestinale.

II.4.2.2 L'allergie et la dysbiose intestinale.

L'augmentation de la prévalence des maladies atopiques ne cesse d'augmenter au cours de ces dernières années. Les manifestations sont claires : asthme, rhinite allergique, eczéma, urticaire, allergies alimentaires.

Le laboratoire Nestlé® a publié en 2002 un résultat d'étude attestant de l'étroite relation entre le statut allergique du nourrisson et l'équilibre de sa flore intestinale entre les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium* (Weid, et al., 2002). Les bébés allergiques présentent trois fois plus de *Clostridium* et trois fois moins de *Lactobacillus*.

L'allaitement maternel, en privilégiant le développement de la flore de fermentation, les *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Streptococcus* diminue le risque de maladies allergiques, alors que la nutrition des nouveaux-nés par lait maternisé amène à une répartition équilibrée entre la flore de putréfaction et la flore de fermentation (Weid, et al., 2002).

Les antibiotiques, l' hyper vaccination et le syndrome d'hyper-hygiène sont fortement incriminés également ! Le GALT pour mûrir et se développer, a besoin de stimuli microbiens ! « Donnez-nous aujourd'hui nos germes de ce jour » et « Laissez-les manger la poussière » sont les têtes d'affiche en 1998 de la revue New Scientist ! Tout y est dit : les mycobactéries de la poussière stimulent le système Th1, immunitaire cellulaire, alors que la vaccination stimule le système Th2, immunité humorale . De nombreuses études reprennent le flambeau pour creuser l'hypothèse : la conclusion est sans équivoque ! L'augmentation de la prévalence des maladies atopiques est clairement due à une augmentation de l'immunité humorale. Mais attention, une augmentation du système Th1 multiplie les affections auto-immunes. La conclusion est simple : c'est l'état d'équilibre qui reste primordial.

Enfin, le stress mal géré au cours de la grossesse, ou durant les premiers instants de vie, affecte la population des *Lactobacillus* au profit de celle de la flore de putréfaction.

II.4.2.3 Le leaky gut syndrom

Un déséquilibre bactérien au sein de l'écosystème entraîne une hyperperméabilité intestinale. Le phénomène de dysbiose intestinale favorise la prolifération bactérienne, avec le SIBO, les infections bactériennes, fongiques, virales, à parasitaires,…, répétées, les épisodes atopiques fréquents par diminution d'un système immunitaire sans faille (Ahmed, et al., 1997).

Il a été démontré que les infections bactériennes dues au genre *Yersinia*, responsable de diarrhées aigües, et les gastroentérites à *rotavirus*, sont plus fréquentes chez les patients souffrant de dysbiose intestinale et entraînent une augmentation de la perméabilité intestinale. (Mouton, 2007)

Au cours de ces épisodes qui maltraitent l'intestin, ce dernier devient une sorte de « papier buvard troué ». Ces « trous » résultants d'une disjonction des desmosomes laissent passer les macromolécules et causent des affections digestives, des troubles digestifs (gaz, ballonnement, douleur) des pathologies digestives (maladies inflammatoires chroniques intestinales), mais provoquent également des affections extradigestives qui peuvent aller de la simple migraine jusqu'au syndrome de Menière, à la fibromyalgie, aux maladies auto-immunes ou au choc septique… (*cf*. partie I chapitre IV).

II.5 **Conclusion**

Plus de cinquante pour cent de la flore microbienne intestinale dominante de l'Homme sain adulte n'est pas cultivable en condition normale d'anaérobiose à ce jour et quatre-vingts pour cent des espèces bactériennes qui composent la flore dominante ne sont pas répertoriées encore. On compte sur les progrès de la biologie moléculaire et l'élargissement des outils de la biologie intégrative pour découvrir le reste de cette flore encore non cultivées et ses nombreux rôles (Affsa, 2005).

Le microbiote intestinal est un allié fragile en vue bon développement des fonctions de l'organisme. Facilement influençable par ses modes de vie, il ne tient qu'à l'Homme de le protéger, de le préserver, afin qu'il se comporte comme une aide et non comme un véritable ennemi, causant des dommages quelquefois irréversibles.

Alors comment défendre notre microflore quand, par mégarde ou non, nous l'avons maltraitée ? Comment la restaurer au mieux ? L'alimentation est un atout majeur dans le rééquilibrage de l'écosystème intestinal, comme il a été dit précédemment, grâce à certains acides aminés comme la L-glutamine, à l'apport de fibres indigestibles ou de vitamines par exemple. Mais si les troubles sont trop importants et que l'alimentation seule peine, est-il possible d'ingérer des bactéries vivantes afin de ré-ensemencer directement la muqueuse intestinale ? Si oui, existe-t-il plusieurs souches bactériennes et comment les choisir ?

Les probiotiques :

III Du concept probiotique aux effets métaboliques.

III.1 Le concept probiotique.

Selon l'encyclopédie Encarta, le mot concept vient du participe passé latin « *conceptus* » du verbe « *concipere* » qui veut dire « contenir entièrement ». Par extension, le concept définit entre autre, une idée générale, directive.

Le concept probiotique est réellement né en 1960, suite à de nombreuses années de découvertes scientifiques. Le principe est simple : améliorer la trophicité de la muqueuse intestinale, engendrant ainsi une cascade de réactions positives dans l'organisme tout entier.

III.1.1 Découverte et historique des probiotiques.

Dans les années 1900, deux chercheurs découvrent, en observant des microorganismes, que ces derniers ont le pouvoir de moduler la flore intestinale.

Eli Metchnikoff, chercheur à l'Institut Pasteur et Prix Nobel en 1908, s'interroge sur l'effet bénéfique procuré sur le corps humain ou animal par la simple ingestion de certains aliments enrichis en microorganismes. Il suggère une dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis de l'alimentation, ce qui rend possible une modification de la flore intestinale. Il suffit de « remplacer les microbes dangereux par les microbes utiles » (FAO/OMS, 2001).

A l'époque, sa théorie est essentiellement basée sur l'observation de paysans bulgares. Metchnikoff lie leur longévité à leur consommation pantagruélique de lait fermenté. Il identifie deux bactéries bienfaisantes *: Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*.

Parallèlement, Henry Tissier, pédiatre français, remarque que les bactéries trouvées dans les selles des enfants sains présentent une morphologie particulière, en Y, elles sont dites bifides. Lors d'un épisode infectieux tel que la diarrhée, le nombre de ces bactéries diminue dans les selles des enfants malades.

Il suggère d'administrer ces bactéries positives en quantité importante chez les jeunes patients souffrant de diarrhées afin de restaurer la flore microbienne intestinale.

Metchnikoff et Tissier sont donc les premiers à émettre l'idée d'administrer des micro-organismes exogènes afin de pallier un éventuel dysfonctionnement de notre écosystème intestinal. Le concept « probiotiques » est né.

Mais il faudra attendre 1954 pour réellement voir apparaître le terme de « probiotique » dans la revue *Hippokrates* 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 (Vergin, 1954) . Il nomme alors les bactéries capables de synthétiser ces substances positives pour l'hôte « probiotiques ». Selon l'étymologie grecque du mot, « *pro* » qui signifie « pour » et « *bios* » « la vie », Vergin montre bien l'opposition entre les termes **antibiotiques** et **probiotiques**. Il cherche à souligner l'importance des effets bénéfiques qu'apportent ces microorganismes sur la flore intestinale (Vergin, 1954).

Ensuite, jusqu'en 2002, chaque groupe de scientifique y va de sa définition dans le but de rendre le terme probiotique le plus précis possible.

En 1965, Lilly et Stilwell, dans la revue *Science,* définissent les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes (EM Consult, 2007).

En 1989, Fuller souligne la nature microbienne des probiotiques en redéfinissant le terme comme un « complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal » (FAO/OMS, 2001).

En 1992, Havenaar et Huis in't Velt affinent un tout petit peu plus le terme en « une culture viable composée d'une ou d'un mélange de bactéries qui, lorsqu'elle est appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène. » (Klaenhammer, 2000).

En 1998, Guarner et Schaafsmaa précisent que les probiotiques sont « des microorganimes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (Klaenhammer, 2000).

Il est donc clair que toutes ces définitions soulignent que les probiotiques sont un concept **positif**, **vivant**, améliorant le microbiote intestinal, si la **concentration** consommée est **optimale**.

Trois éléments ont aussi contribué à approfondir la définition. A force d'observer les effets des probiotiques sur l'hôte, les scientifiques s'aperçoivent que certains microorganismes ont des effets positifs sur l'organisme hôte mais sans pour autant modifier sa flore, on parle alors d'effets indirects par immunomodulation. Le second élément est qu'il fallait au plus vite labelliser le terme probiotique pour éviter les termes génériques et que le terme « probiotique », avec tout ce que cela implique (concentration optimale, sélection précise des souches, bactérie vivante …), ne soit utilisé pas comme lobbying commercial, et ne soit pas dévalorisé. Ainsi, un yaourt enrichi en *Bifidobacterium* ne sera pas appelé yaourt probiotique. Enfin, le dernier élément est que les chercheurs tiennent absolument à ce qu'il soit retenu qu'un probiotique est un microorganisme vivant (Rambaud, Buts, Corthier, & Flourié, 2004).

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé se penche sur le sujet afin d'officialiser la définition et d'éviter toute dérive. Les probiotiques sont donc définis comme « organismes vivants (appelés bactéries ou ferments) qui, ingérés en quantité suffisante, procurent un bénéfice sur la santé de l'hôte » (Afssa, 2005).

La recherche évoluant sur le sujet, il devenait primordial de déterminer également des directives pour l'évaluation des microorganismes probiotiques et pour justifier les allégations santés liées à leur consommation.

III.1.2 Directives de la consultation FAO /OMS concernant les probiotiques.

La consultation d'experts FAO /OMS établit en 2001 une première liste de directives concernant l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des microorganismes probiotiques dans l'alimentation. Ces directives seront reprises en 2002 par un autre groupe de travail de la FAO / OMS afin de dresser un véritable guide universel pour l'évaluation des probiotiques. L'AFSSA se sert de ces directives pour valider les allégations des microorganismes probiotiques en France.

III.1.2.1 Classification d'un probiotique (FAO/OMS, 2001).

La classification d'un probiotique est organisée en **genre** bactérien composés lui-même d'**espèce** puis de **souche**.

Ex : ***Lactobacillus acidophilus LA 401***

L'identité de la souche demeure très importante car elle crée un lien direct avec l'effet « santé » du microorganisme probiotique.

Ex : ***Lactobacillus acidophilus LA 401*** possède une grande capacité d'inhibition de la croissance du *Candida albicans*. (graphique DU)

Lactobacillus acidophilus LA 201 détient en priorité une véritable fonction protectrice que l'on appelle « effet barrière » ou résistance à la colonisation.

L'identification de la souche bactérienne se fait selon des méthodes précises : les tests phénotypiques doivent être réalisés avant l'identification génotypique. Une fois l'identification terminée, la Consultation exige que les probiotiques soient nommés selon le Code international de nomenclature pour une compréhension universelle. Les souches doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international.

III.1.2.2 Sélection des souches probiotiques et évaluation des allégations santés des microorganismes probiotiques sélectionnés.

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

III.1.2.2.1 In vitro

Les tests *in vitro* visent à établir leur aptitude à rester viables sur le site cible et à être efficaces dans leur spécificité d'action. Ces tests sont réalisés de manière à ce qu'ils correspondent au mieux aux résultats *in vivo* que l'on souhaite avoir. En clair, on teste *in vitro* la résistance de la souche probiotique à l'acidité des sels biliaires. Si le test est positif, on considère qu'*in vivo*, cette même souche résistera à l'acidité gastrique.

Les principaux tests réalisés sur les souches probiotiques sont :

- La résistance à l'acidité gastrique,
- La résistance aux sucs biliaires,
- L'adhérence à la muqueuse intestinale,
- L'activité antimicrobienne contre les bactéries pathogènes,
- La capacité à réduire l'adhésion des agents pathogène sur la muqueuse,
- La capacité à hydrolyser les sels biliaires,
- La résistance aux spermicides pour les probiotiques vaginaux.

III.1.2.2.2 In vivo

La Consultation reconnaît qu'il faut entreprendre des essais cliniques sur l'Homme. Il existe deux grandes méthodes. On peut réaliser une étude comparative ou une étude randomisée ou une étude comparative randomisée.

- L'étude comparative consiste en l'analyse des résultats d'un groupe « essai » du produit par rapport à un groupe dit « témoin » avec un produit déjà existant ou un placebo.
- L'étude randomisée met en jeu un tirage au sort pour déterminer les groupes « témoins » et « essai » afin de gommer au maximum toute subjectivité et tout effet placebo.

En France, ces études cliniques dite « loi Huriet » sont soumises à un certain nombre de règles :

- Un protocole doit être rédigé avec description du déroulement de l'étude, critère d'exclusion, d'inclusion, nombre de patients etc.
- Ce protocole doit être soumis et approuvé par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes ou **CCPPRB** se prêtant à des Recherches Biomédicales. Ce comité à pour mission de valider l'éthique de l'étude clinique.
- Ensuite, ce protocole est envoyé vers la Direction Générale de la Santé ou **DGS**.
- Une information est envoyée à la Commission Nationale Informatique et Libertés ou **CNIL** et une assurance doit être souscrite afin d'indemniser le patient en cas d'accident.

Une fois ce protocole établi, et validé, il faut :

- Obtenir le consentement éclairé, après information, des patients,
- Puis, fournir gratuitement tout le matériel nécessaire à l'étude.

La validité de l'étude clinique et des résultats dépende de plusieurs paramètres :

- L'étude doit être menée sur une population qualifiée d'échantillon représentatif, soit des individus différents, pour pouvoir généraliser les résultats obtenus.
- Les phénomènes observés doivent être statistiquement significatifs. On utilise la valeur *p* dit seuil de significativité, calculée par un test statistique. Ainsi, un seuil de significativité à 5%, $p<0.05$, signifie que l'on prend au maximum 5% de risque de se tromper en affirmant que deux résultats sont différents. Dès que $p<0.05$, la différence est significative.

III.1.2.3 Evaluation du risque sanitaire des probiotiques sur l'homme.

Il a longtemps été considéré que ces bactéries bienfaisantes étaient sans danger pour l'Homme. Cependant, depuis 2001, on connaît aux probiotiques, quatre effets secondaires (Marteau, 2001) (Marteau & Shanahan, 2003) :

- La survenue d'une infection systémique,
- Une stimulation anormale, excessive, du système immunitaire chez les personnes à risque,
- Un possible transfert de gènes,
- La survenue d'activités métaboliques délétères.

III.1.2.3.1 Les infections systémiques.

Les probiotiques ne sont pas sélectionnés parmi des agents pathogènes. Par conséquent, le risque d'infections est quasiment nul. Cependant, le risque de leur passage dans le sang par translocation existe.

On définit la translocation bactérienne par le passage de microorganismes du tractus gastro-intestinal aux sites « extra-intestinaux » comme les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie, la rate ou le système sanguin. Normalement, les bactéries indigènes sont continuellement en translocation, mais rapidement détruites par les organes lymphoïdes.

Mais, chez les patients atteints de traumatismes graves ou immunodéficients, la translocation est une des causes principales des infections systémiques. Trois mécanismes sont incriminés :

- L'augmentation de la perméabilité intestinale, ou la création de nombreuses lésions sur la muqueuse intestinale,
- L'augmentation de la croissance bactérienne,
- L'immunodéficience.

Les études montrent que les entérocoques et les saccharomyces sont les principaux responsables de ces infections. *Enterococcus faecium et E. faecalis* sont reconnues comme agents étiologiques de certaines maladies nosocomiales et de résistance à la vancomycine. Quant aux saccharomyces, la « bactérie noire » par abus de language n'est autre que *Saccharomyces boulardii*. Cette dernière a été rendue responsable de fongémies chez des patients hospitalisés par passage dans le sang via un cathéter. Il est bien important de mentionner que ce n'est pas l'ingestion qui est à l'origine de la fongémie mais bien la contamination du site d'injection, et par conséquent le passage systémique de la levure ,qui est responsable de l'infection.

La contamination de l'air, de l'environnement, du personnel soignant constituent de véritable facteur de risque. Il est donc recommandé aux patients hospitalisés consommant des probiotiques de les ingérer hors de leur chambre et, si le personnel soignant doit aider à l'ingestion, de mettre des gants pour la prise et de quitter ces mêmes gants si un geste médical doit être effectué pour éviter tout risque de passage systémique.

Saxelin et coll. (Marteau & Shanahan, 2003) ont étudié la prévalence des bactériémies dans le sud de la Finlande et ils comparent les cultures sanguines isolées et les souches probiotiques laitières. Dans la première étude, 8 cultures sur 3317 contiennent des lactobacilles mais, dans les 8 cultures, aucune ne présente des souches probiotiques d'origine laitière. Dans la seconde étude, 12 cultures sur 5912 possèdent des lactobacilles, mais aucune d'elles ne met en évidence la présence de lactobacilles commercialisés.

L'OMS et la FAO indiquent que, historiquement, les lactobacilles et les bifidobactéries utilisés dans les compléments alimentaires présentent une bonne tolérance. En effet, ces deux types de flores sont présents naturellement dans la flore commensale, et aucune infection aux bifidobactéries n'a été rapporté.

III.1.2.3.2 Les réactions métaboliques délétères

Bien que les probiotiques induisent des réactions métaboliques positives dans le tractus digestif, ils peuvent promouvoir des réactions métaboliques délétères chez l'hôte.

Pendant la colonisation bactérienne de l'intestin grêle, les microorganismes présents en surnombre peuvent induire des diarrhées et des lésions intestinales via les voies de déconjugaison et de deshydroxylation des sels biliaires. Il a été montré que les patients porteurs d'une iléostomie consommant des probiotiques augmentaient la transformation des acides biliaires primaires conjugués en acides biliaires secondaires libres.

Pour éviter ces réactions exagérées de déconjugaison, et de deshydroxylation, il est primordial de réaliser de bons tests *in vitro*.

III.1.2.3.3 Les réactions immunologiques anormales

Administrés par voie parentérale, les composants de la paroi cellulaire bactérienne comme les glycan-polysaccharides des Gram + (Lactobacilles) peuvent induire de la fièvre, des poussées d'arthrite et de maladies auto-immunes.

Ces effets secondaires sont médiés par des cytokines. Or, la surconsommation des bactéries lactiques n'entraîne pas ce genre d'effets secondaires.

III.1.2.3.4 Les transferts de gênes et la résistance aux antibiotiques.

La probabilité d'un transfert de gènes dépend de la nature du matériel génétique transféré, de la nature du donneur, des concentrations bactériennes et de l'environnement, de la présence ou non d'antibiotiques. Les infections causées par des organismes résistants à la vancomycine comme les staphylocoques et les entérocoques sont un véritable problème clinique.

La situation n'est pas la même pour les bactéries lactiques en dépit du fait que la plupart d'entre elles soit naturellement résistantes à la vancomycine. En effet, cette résistance naturelle des lactobacilles, des leuconostoques et des pédiococcus est codée dans les chromosomes et non inductible ni transférable.

En conclusion de cette partie sur l'évaluation du risque sanitaire des probiotiques sur l'Homme, le groupe d'experts de la commission FAO / OMS recommande que les souches probiotiques soient testées afin d'assurer la sécurité sanitaire de la population. Il recommande donc (FAO/OMS, 2002) :

- De déterminer les modèles résistants aux antibiotiques,
- D'évaluer certaines activités métaboliques des souches,
- D'évaluer les effets secondaires durant les études *in vivo*,
- D'effectuer une surveillance épidémiologique des réactions secondaires survenues chez les consommateurs des produits probiotiques après leur mise sur le marché, et les effets à long terme de ces consommations,
- De contrôler les souches qui peuvent produire des toxines,
- De déterminer l'activité hémolytique de certaines souches,

Tout cela dans le but de qualifier les souches probiotiques de *« Generally Recognized as Safe »* (GRAS), c'est-à-dire, de non pathogène.

III.1.2.4 Procédés de fabrication et étiquetage des probiotiques (FAO/OMS, 2002).

La viabilité et l'activité du probiotique doivent être maintenues pendant toutes les opérations de transformation, de manipulation et de stockage et être vérifiées à la fin de la durée de conservation de ce produit.

Les méthodes de production de poudres probiotiques séchées doivent être telles qu'un nombre suffisant de bactéries probiotiques viables y soit maintenus après fabrication.

La viabilité du probiotique doit donc être assurée par :

- Une bonne méthode de dessiccation,
- Un emballage assurant la protection,
- Des conditions de stockage adéquates : la stabilité des probiotiques durant le stockage est inversement liée à la température,

- De bons procédés de réhydratation.

L'étiquetage doit être clair ! La Consultation recommande que l'espèce microbienne soit indiquée sur l'étiquette. Il est indispensable d'énumérer avec soin les bactéries probiotiques présentes dans les produits alimentaires et de les mentionner sur l'étiquette.

La concentration de chaque probiotique viable présent à la fin de la durée de conservation doit être indiquée de manière précise.

La Consultation devrait rendre également obligatoire l'identité de la souche utilisée puisque c'est celle-ci qui est, dans la majorité des cas, responsable de l'effet thérapeutique.

III.1.2.5 Recommandations

D'après le rapport de la Consultation Mixte d'experts FAO/OMS, (FAO/OMS, 2001) les douze recommandations établies par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation mondiale de la Santé sont :

1. Les souches probiotiques potentielles doivent être identifiées par des méthodes comprenant des techniques moléculaires internationalement acceptées et nommées selon le Code international de nomenclature, et les souches devraient être de préférence déposées dans une collection de cultures fiable reconnue internationalement.

2. Pour être appelé probiotique, le microorganisme doit être capable d'exercer des effets bénéfiques précis sur la santé de l'hôte ;

3. Il est nécessaire de perfectionner les tests *in vitro* et *in vivo* afin de mieux prévoir l'aptitude des microorganismes à fonctionner chez l'homme ;

4. Il faudrait disposer de données plus significatives sur le plan statistique concernant l'efficacité chez l'homme ;

5. De bonnes pratiques de fabrication doivent être appliquées avec une assurance de qualité, les conditions de durée de conservation doivent être établies, et l'étiquetage doit être clair afin d'inclure une dose minimale et des allégations santé vérifiables ;

6. La situation réglementaire des probiotiques en tant que composants d'un aliment doit être établie à un niveau international ;

7. La Consultation recommande qu'un cadre réglementaire soit mis en place afin de mieux traiter les questions liées aux probiotiques, y compris l'efficacité, la sécurité, l'étiquetage, les fraudes et les allégations ;

8. Les produits probiotiques qui s'avèrent exercer des effets bénéfiques établis sur la santé de l'hôte devraient pouvoir décrire ces effets bénéfiques spécifiques ;

9. Des systèmes de surveillance, y compris le retraçage et la surveillance après la mise sur le marché, devraient être mis en place afin d'enregistrer et d'analyser tout fait négatif associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient aussi être utilisés pour surveiller les effets bénéfiques à long terme des souches probiotiques ;

10. Des efforts devraient être entrepris pour rendre les probiotiques plus largement disponibles, en particulier pour les travailleurs de l'humanitaire et les populations à haut risque de morbidité et de mortalité ;

11. Il est nécessaire de poursuivre les travaux concernant les critères et les méthodologies pour les probiotiques.

III.1.3 Directives de l'AFSSA pour sélectionner un candidat probiotique.

En février 2005, l'Agence Française de la Sécurité Sanitaire des Aliments, AFSSA, publie un rapport sur les 'Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte » (Afssa, 2005). Ce rapport reprend également quelques directives du groupes de travail FAO /OMS. Ce chapitre peut être utilisé comme un guide pour le pharmacien d'officine. Il permet de bien choisir les souches probiotiques et de faire la différence entre un laboratoire sérieux commercialisant des bons probiotiques et un laboratoire un peu moins scrupuleux commercialisant des produits dits probiotiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'efficacité d'un probiotique est **souche dépendante,** car chaque souche a des caractérisations propres, et **dose dépendante**. L'AFSSA définit la quantité minimale de bactéries vivantes pour garantir un effet bénéfique à :

- $\geq 10^6$ UFC/ml dans l'intestin grêle ;
- $\geq 10^8$ UFC/ml dans le côlon.

Pour sélectionner un probiotique, il est important de se baser sur les six critères de qualité reconnus par l'AFSSA (Afssa, 2005).

1. « Certifiés G.R.A.S » et déposés à la COLLECTION NATIONALE DE CULTURES DE MICROORGANISMES à l'Institut Pasteur de Paris,
2. Positivité du test de survie dans l'estomac, la bile, et l'intestin artificiel,
3. Pourcentage élevé d'adhésion de la souche sur cellules $CaCO_2$,
4. Modulation des réponses immunitaires : profil des cytokines produites par la souche,
5. Etudes cliniques à méthodologie scientifique ; depuis janvier 2010, les effets sur la santé doivent être documentés.
6. Etude de stabilité des souches dans le produit fini. On teste la résistance du produit de 12 à 24 mois, à 4 et 20 degrés, les bactéries probiotiques ne doivent pas être tuées.

Le pharmacien d'officine est donc dans son droit d'exiger du laboratoire le détail de ces six critères. Le laboratoire doit être à même de fournir toute la documentation nécessaire afin de prouver la quantité efficace, l'innocuité, les effets bénéfiques, et la qualité de conservation des souches probiotiques.

III.1.4 Mode d'action des probiotiques.

Les probiotiques peuvent exercer des effets directs sur le chyme, la flore, ou la muqueuse intestinale, et des effets indirectes liés aux modifications de l'écosystème microbien.

III.1.4.1 Les effets directs

III.1.4.1.1 La digestion

Les effets des probiotiques sur la digestion sont les plus faciles à étudier. La lactase des bactéries du yaourt participe à la digestion du lactose chez les sujets déficients en lactase, l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae* contenant une saccharase aide à la digestion du saccharose chez des enfants déficients en saccharase. Les d'études sur le sujet sont nombreuses, le but n'étant pas de faire un catalogue, mais de comprendre que les probiotiques aident à la digestion grâce à leur capital enzymatique qu'ils déversent dans le tractus digestifs (Rambaud, Buts, Corthier, & Flourié, 2004).

III.1.4.1.2 L'effet barrière

Plusieurs souches probiotiques présentent *in vitro* et *in vivo* un effet favorable sur la fonction barrière de l'intestin, augmentant ainsi la résistance transépithéliale et diminuant la perméabilité intestinale.

L'effet des probiotiques sur la résistance transépithéliale est généralement accompagné par un maintien de l'intégrité fonctionnelle du cytosquelette des cellules épithéliales intestinales, régulée par les jonctions serrées (FAO/OMS, 2002).

Les souches probiotiques se fixent sur les sites d'ancrage situés sur la muqueuse

intestinale, évite la fixation des bactéries pathogènes et le relarguage des bactériotoxines. Cela empêche une disjonction des desmosomes, une hyperperméabilité intestinale et des pathologies liées aux toxines bactériennes. (Nutergia, 2010)

Les effets des probiotiques sur l'inhibition de la croissance des bactéries pathogènes Gram négatif, et sur la stabilisation de la barrière épithéliale sont également associés à une diminution de la translocation bactérienne (FAO/OMS, 2002).

Cette activité antimicrobienne est due en fait à trois facteurs :

- **La diminution du pH par la production des acides gras à courtes chaines** (AGCC). L'acidification du contenu colique par ces AGCC favorise la croissance des bactéries endogènes, en particulier les acido-résistantes, elles-mêmes responsable de la production d'AGCC d'une part. D'autre part, les AGCC semblent moduler la sécrétion de mucus dans le côlon, permettant le maintien d'un pH constant au voisinage des cellules épithéliales. Ils réduisent également la prolifération et/ou l'adhésion à la muqueuse colique de certains germes entéropathogènes, comme *Salmonella typhi murium*, et la production de toxine de *Clostridium difficile.*
- **La production de bactériocines** agit comme un véritable antibiotique. Ce fait est déjà connu depuis longtemps dans le monde agroalimentaire. La nisine, produite par *Streptococcus lactis,* est utilisée comme agent de conservation des fromages fondus grâce à ses capacités d'inhibition de la germination des spores (Mouton, 2007). Les bactéries lactiques en fabriquent une large variété et certaines espèces en fabriquent jusqu'à trois différentes.
- **La production de peroxyde d'hydrogène** sert également d'agent bactéricide.

Bactériocines	Probiotiques
acidoline	*L.acidophilus*
acidophiline	*L.acidophilus DDS-1*
bifidine	*Bifidobacterium bifidum*
bulgaricine	*L.bulgaricus*
Lactacine F	*L. johnsonii*
lactocidine	*L. fermentum*
lactococcine	*Lactococcuslactis cremoris*
nisine	*Lactococcus lactis*
plantaricine	*Lactococcus plantarum*
reuterine	*Lactobaillus reuteri*
sakacine	*Lactobacillus sake*
subtiline	*Bacillus subtilis*

Tableau 2 : d'après Mouton, quelques bactériocines et leurs origines (Mouton G. , 2007).

III.1.4.2 Les effets indirects

Ces effets indirects sont dus à une modification de l'écosystème intestinal. L'interaction hôte-flore n'est encore pas très bien connue. Les signaux moléculaires identifiés sont des peptides formylés, des lipopolysaccharides, des peptidoglycanes composants de la paroi cellulaire et des nucléotides.

L'hôte distingue les signaux émis par les microorganismes grâce aux récepteurs *Toll-like receptors* (TLR) présents dans les cellules épithéliales et sur les cellules périphériques présentatrices d'antigènes. Les cellules utilisent plusieurs TLR pour détecter simultanément différents signaux d'un même microorganisme (AIT BELGNAOUI, 2006) :

- Les TLR 2 reconnaissent les lipoprotéines et les peptidogyclanes et déclenche la réponse vis-à-vis de bactéries Gram positives et des levures,
- Les TLR 4 médient la réponse aux lipopolysaccharides des bactéries Gram négatives,

- Les TLR 1 et 6 participent à l'activation des macrophages par les bactéries Gram positives alors que les TLR 5 et 9 reconnaissent respectivement la flagelline et de l'ADN CpG bactérien. L'ADN bactérien stimule les lymphocytes. La stimulation des cellules dendritiques par l'ADN CpG est associée à la production de cytokines de type Th1.

Enfin, les probiotiques influencent le développement des cellules T régulatrices, ce qui permet d'expliquer leur efficacité dans les maladies immunologiques impliquant la réponse Th2 ET Th1.

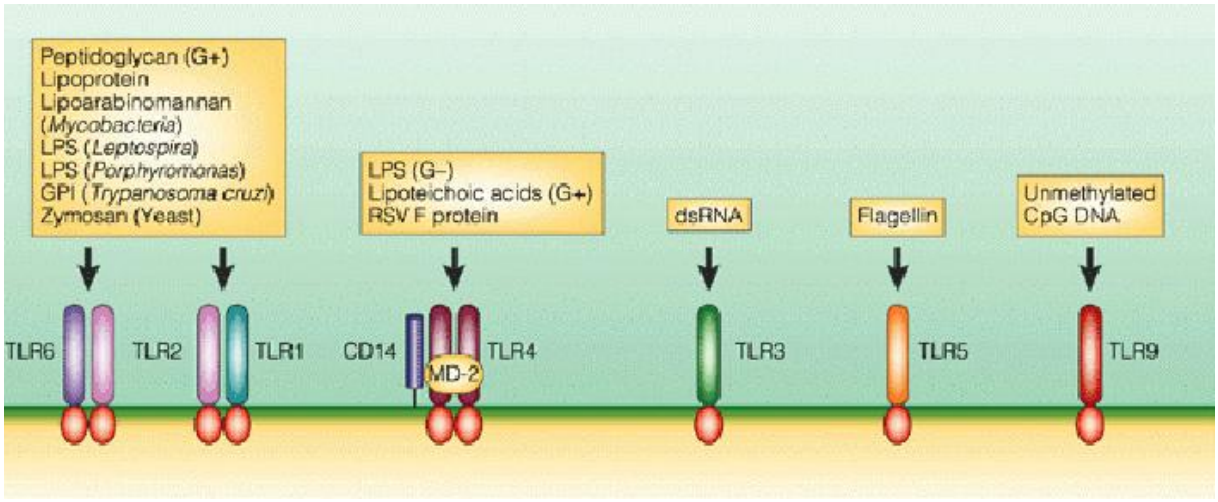


Figure 14 : Récepteurs Toll-like receptors et signaux moléculaires bactériens (Rambaud, Buts, Corthier, & Flourié, 2004).

III.1.5 Les effets bénéfiques reconnus des probiotiques.

III.1.5.1 Les probiotiques proTh1

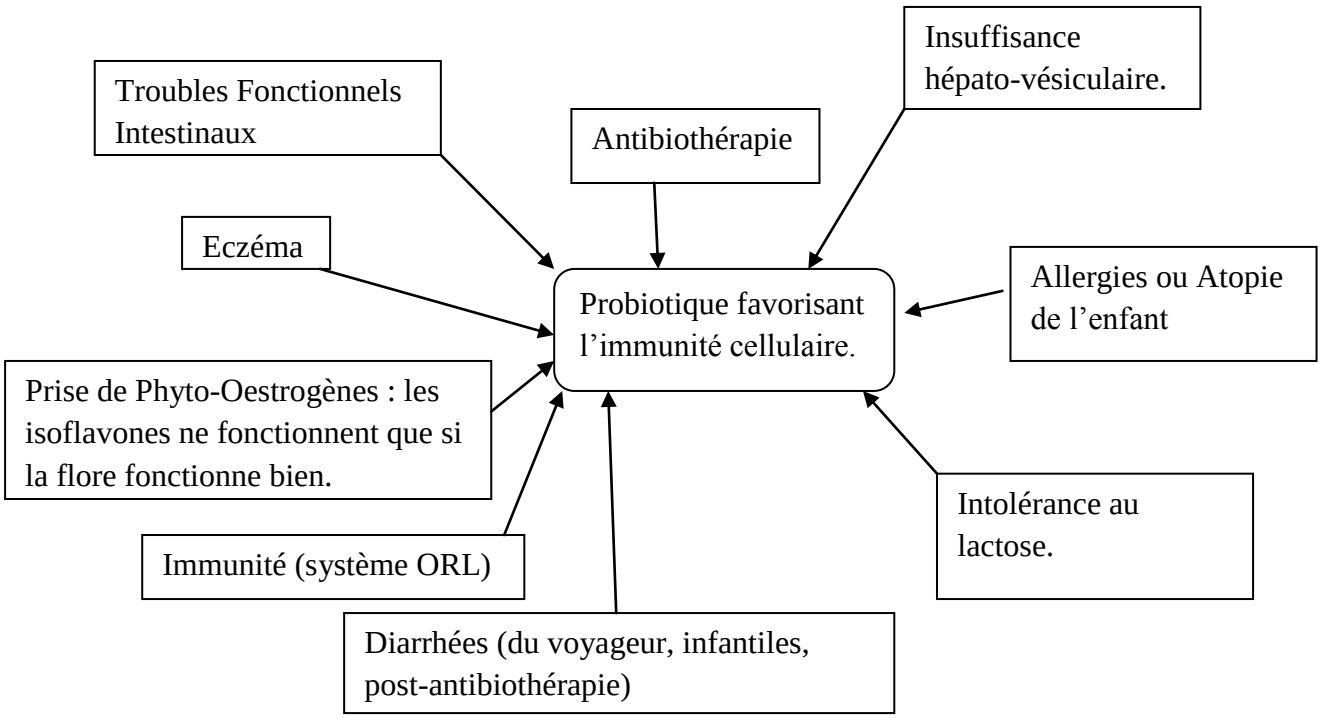


Figure 15 : Effets bénéfiques des probiotiques proTh1.

III.1.5.2 Les probiotiques proTh2

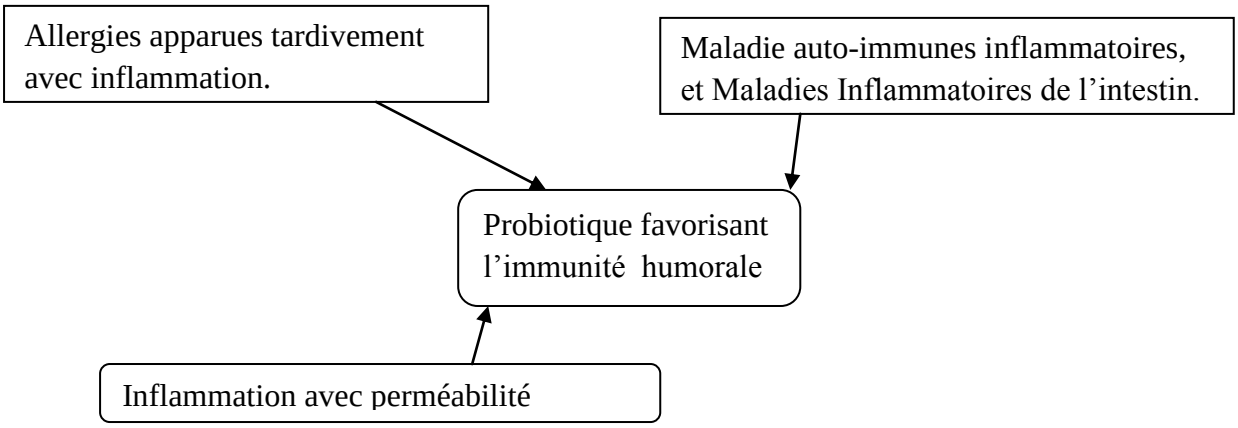


Figure 16 : Effets bénéfiques des probiotiques proTh2.

III.1.5.3 Figure résumée de tous les effets bénéfiques sur la santé.

Cette figure a pour but de bien visualiser les trois grandes catégories sur lesquelles les probiotiques agissent :

- Au niveau métabolique,
- Sur l'immunomodulation,
- Sur la composition de la flore intestinale.

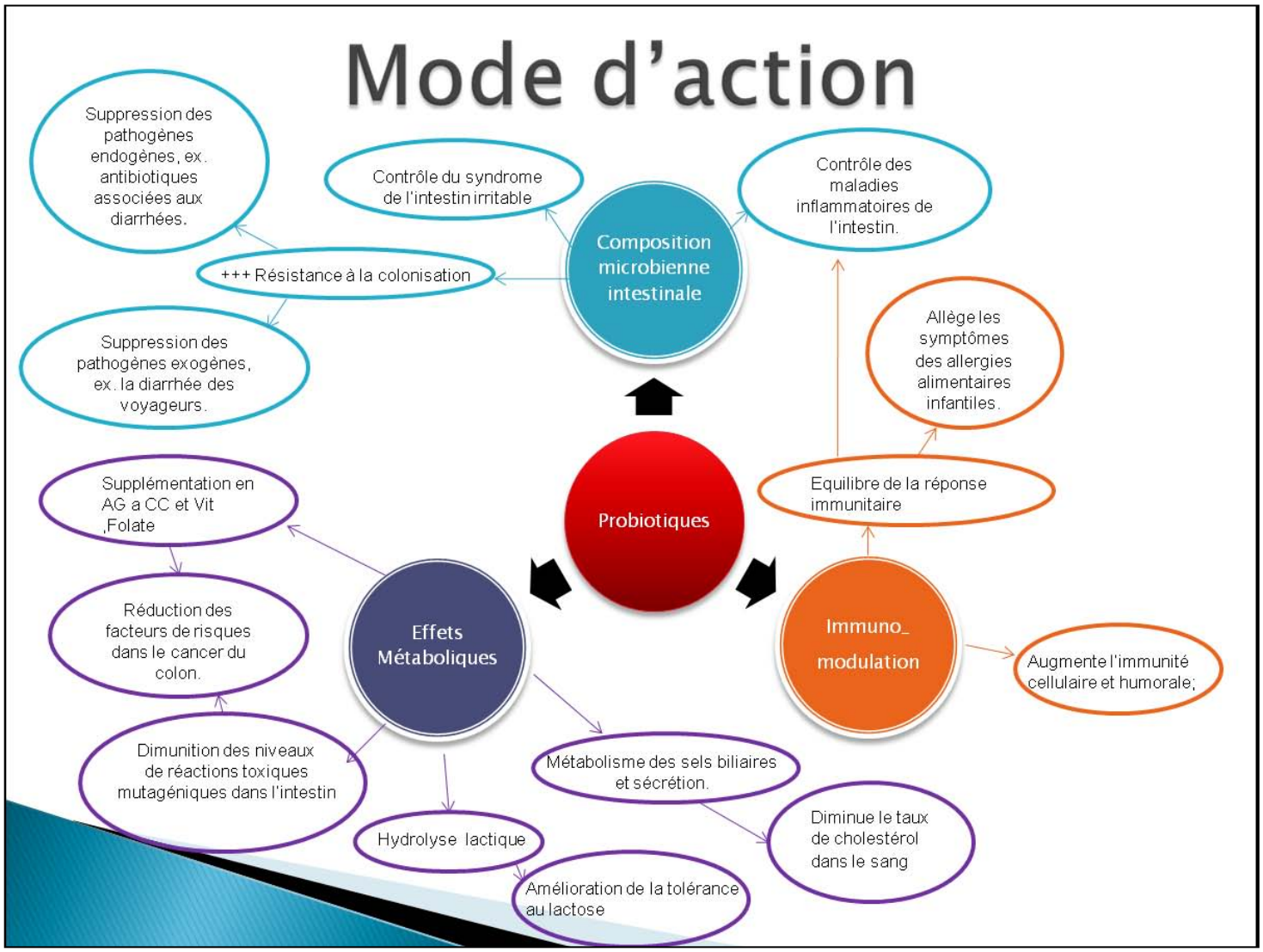


Figure 17 : Résumé des effets sur la santé des probiotiques.

III.2 Les effets métaboliques des probiotiques.

Les bactéries commensales et probiotiques produisent beaucoup d'enzymes différentes de celles produites par nos voies métaboliques. C'est ainsi que les prébiotiques sont digérés par les bifidobactéries, que le lait est mieux digéré, le glucose mieux absorbé, la cholestérolémie diminuée et le transit accéléré.

III.2.1 Digestion –absorption intestinale

Les probiotiques stimulent les enzymes digestives et permettent donc une meilleure assimilation des aliments. Les acides aminés essentiels, le calcium, le fer, le zinc, le manganèse, le cuivre et le phosphore sont mieux absorbés et utilisés. Certaines bactéries sont également capables de synthétiser des vitamines du groupe B comme la thiamine (B1), la riboflavine (B2), la niacine (B3), l'acide pantothénique (B5), la pyridoxine (B6), l'acide folique (B9) et la cyanocobalamine (B12), indispensables pour l'utilisation totale des glucides, lipides et protéines, pour le bon fonctionnement du système nerveux et musculaires.

III.2.1.1 Digestion du lactose et saccharose

Les probiotiques agissent grâce à plusieurs mécanismes dans la digestion du lactose : (Afssa, 2005)

- La lactase bactérienne libérée par lyse cellulaire sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires dans le grêle proximal est ajoutée au milieu intra-luminal,
- Cette lactase peut aussi être directement produite par les bactéries vivantes sur le site d'action,
- L'activité de la perméase bactérienne permet l'entrée du lactose dans la cellule et son hydrolyse lactasique.

De nombreux autres probiotiques, classés par ordre décroissant au test d'excrétion respiratoire d'hydrogène, ont cet effet favorable :

- *Lactobacilli delbruecklii subsp Bulgaricus* présent dans les yaourts (Foucaud-Scheunemann, 2006),
- *Streptococcus salivarius subsp thermophilus* présent dans les yaourts (Foucaud-Scheunemann, 2006),
- *Lactobacillus acidophilus* (Afssa, 2005).

Les probiotiques aident à la digestion du saccharose en augmentant l'activité de la saccharase dans l'iléon (Afssa, 2005) :

- *Saccharomyces boulardii,*
- *Saccharomyces cerevisiae* .

III.2.1.2 Absorption du glucose et des minéraux (Afssa, 2005)

Il a été remarqué *in vitro* que *Saccharomyces boulardii* stimule fortement l'absorption sodium-dépendante du D-glucose par la bordure en brosse.

De nombreux probiotiques peuvent inhiber ou prévenir la sécrétion entérocytaire de chlore d'origine bactérienne ou toxinique responsable des diarrhées infectieuses. *Lactobacillus acidophilus* ATCC (American Type Culture Collection) 4356 et *Streptococcus thermophilus* ATCC 19258 bloquent la sécrétion induite par *Escherichia coli* entéropathogène. L'effet anti sécrétoire de *Saccharomyces boulardii* vis-à-vis des toxines cholériques et d'*E. coli* s'avère efficace.

III.2.1.3 Absorption des protéines et de l'azote (Afssa, 2005)

La consommation d'un lait fermenté ou d'un yaourt retarde la vidange gastrique de l'azote sans modifier le taux d'hydrolyse des protéines ni le taux d'absorption de N^{15}, ni la sécrétion endogène intestinale d'azote.

III.2.2 Motricité intestinale et transit

La souche DN-173 010 de *Bifidobacterium animalis* et les souches bactériennes du yaourt *Lactobacilli delbruecklii subsp Bulgaricus* et *Streptococcus salivarius subsp thermophilus* améliorent considérablement le transit oro-anal de façon d'autant plus prononcée que le temps de transit initial est plus long.

L'effet a été jugé dose-dépendant et prolongé jusqu'à 6 semaines après l'arrêt des probiotiques (Afssa, 2005) .

III.2.3 Métabolisme des sels biliaires

Mann et Spoerry sont les premiers à avoir mis en évidence un taux sérique bas de cholestérol et une surconsommation de lait fermenté chez les guerriers Massaï. Ces derniers consommaient jusqu'à cinq litre de lait fermenté par jour et possédaient une prévalence basse des maladies cardiovasculaires et une cholestérolémie très diminuée par rapport aux populations voisines (Mann, G.V ; Spoerry, A , 1974).

En 1977, Mann et al. affirment que le yaourt abaisse la cholestérolémie chez l'homme. Cet effet est associé à une diminution de l'incorporation d'acide acétique dans le cholestérol sanguin. Ceci apparaît doucement et persiste ensuite après l'ingestion du yaourt. L'agent responsable semble être l'hydroxyméthylglutarate qui inhibe la régulation de l'enzyme hydroxyméthyl CoA reductase (Mann, 1976).

Hepner et al. mènent une étude sur des volontaires sains, âgés de 21 à 55 ans, sans aucune pathologie. Le but est de confirmer l'effet des produits laitiers enrichis en ferments lactiques du genre *Lactobacillus.* La conclusion est sans équivoque : la supplémentation par 240 ml de yaourt après pasteurisation, trois fois par jour réduit de 5 à 10% le taux de cholestérol sérique (Hepner, Fried, St Jeor, Fusetti, & Morin, 1979).

Dans les années 1980, Pulusani et Rao analysent deux populations de rats : le groupe A est nourri au lait maternel enrichi en lait fermenté en *Lactobacillus* et le groupe B est nourri au lait maternel mais mélangé à du lait écrémé. Le groupe A possède une cholestérolémie plus basse que le groupe B.

Les études récentes de médecine à l'Université Shinshu au Japon constatent que les bactéries *Lactobacillus acidophilus* peuvent supprimer la réabsorption dans le foie des acides biliaires transportant le cholestérol et améliorer l'élimination du cholestérol du sang par l'excrétion dans les selles.

L'effet est dû à l'enzyme bactérienne *Bsh* ou hydrolase des sels biliaires. Déconjugués, les sels bilaires sont moins solubles et donc plus facilement éliminés via les selles. Cela diminue leur réabsorption et leur recirculation des sels bilaires vers le foie. Par conséquent, l'organisme a besoin de plus de cholesterol pour la synthèse *de novo* des sels biliaires. L'activité *Bsh* dépend de la capacité des probiotiques à survivre dans le milieu acide des sécrétions digestives et de coloniser l'intestin. Cependant, cette activité *Bsh* n'est pas sans effet secondaire : une formation excessive d'acides biliaires déconjugués aboutit à une stéatorrhée et à la formation d'acides biliaires secondaires toxiques (Vizoso Pinto, 2006).

Neufs souches semblent avoir un potentiel positif dans l'assimilation du cholestérol : *Lactobacillus fermentum* F53 et KC5b, *Bifidobacterium infantis* ATCC 15697, *Sreptococcus bovis* ATCC 43143, *Enterococcus durans* DSM 20633, *Enterococcus gallinarum*, e*Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus* LA5 et *Bifidobacterium* BB12. Une étude a été réalisée *in vivo* sur 17 patients diabétiques. Ils prenaient 200ml de lait fermenté enrichi en *L.acidophilus* LA5 et *B.*BB12 pendant 4 semaines. Une réduction de plus de 20% du cholestérol total a été constatée (. Pereira & Gibson, 2002).

III.2.4 Diminution des niveaux de réactions toxiques mutagéniques dans l'intestin.

Certains microorganismes peuvent prévenir ou réduire l'apparition d'agents cancérogènes. L'administration de lactobacilles et de bifidobactéries réduit les taux de β-

glucuronidase et des cancérogènes (Afssa, 2005).

Rappelons qu'un excès de bactéries productrices de β-glucuronidase, c'est-à-dire des bactéries appartenant aux genres *Bacteroides, Clostridium et Escherichia*, donc des bactéries responsables des phénomènes de putréfaction, entraîne une libération des molécules oestrogéniques préalablement prisonnières de l'acide glucuronique, en lysant la liaison conjuguée. Ces molécules oestrogéniques seront réabsorbées par la muqueuse intestinale pour entrer dans le cycle entéro-hépatique. Ce cycle « infernal » contribue à un climat hyperoestrogénique responsable des cancers du sein, de la prostate et du côlon (Mouton, 2007) .

Des études *in vivo* ont montré que les souches *Lactobacillus rhamnosus GG* et *LC-705* ainsi que *Propionibacterium sp* diminuent la biodisponibilité d'aflatoxines cancérigènes dans la lumière intestinale (Afssa, 2005) .

De très nombreux produits alimentaires destinés à l'homme ou aux animaux peuvent contenir des aflatoxines en quantité parfois importante : graines d'arachides, maïs (en grain, ensilage, …), blé, céréales diverses, amandes, noisettes, noix, pistaches, figues, dattes, cacao, café, manioc, soja... . Les aflatoxines B1 et B2 (AFB1 et AFB2) sont les plus couramment rencontrées dans les aliments. Métabolisées par diverses enzymes microsomiales les aflatoxines sont éliminées par voie urinaire, sous forme glycurono et sulfo conjuguées par le lait ou la bile. Lors de la métabolisation des aflatoxines, certains dérivés époxydés hautement réactifs peuvent apparaître. Fortement électrophiles ils réagissent avec les groupements nucléophiles de l'ADN en s'intercalant entre les bases ou des protéines.

Les aflatoxines ont de ce fait un fort effet tératogène et peuvent à hautes doses entraîner la mort en quelques heures à quelques jours selon la dose et la sensibilité de l'animal. Elles ont par ailleurs un rôle sur les phosphorylations et la lipogenèse, ainsi que des propriétés immunosuppressives. Enfin, elles sont reconnues comme étant les plus puissants cancérigènes naturels. L'intoxication aiguë par les aflatoxines se traduit par la mort en général avec parfois des symptômes de dépression, anorexie, diarrhée, ictère ou anémie. Les lésions essentiellement hépatiques (nécroses, cirrhose) évoluent à long terme en hépatome ou carcinome (Jouve, 1998).

La souche *Lactobacillus casei* du fameux Actimel® est capable de se lier et de métaboliser les amines hétérocycliques cancérigènes. En effet, selon la littérature scientifique, la liaison de ces toxiques carcinogènes aux probiotiques est la majeure voie d'élimination du corps. On note que l'étude n'a fait aucune comparaison quant aux autres souches bactériennes. Rappelons que *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium sp* ont aussi des propriétés de détoxifications des amines hétérocycliques (Nowak, 2009)

III.2.5 Probiotiques et Diabète.

La flore d'un sujet diabétique tout comme celle d'un sujet obèse, ou malade, n'a pas la même flore qu'un individu sain. .La flore d'un individu diabétique de type II contient moins de *Bacteroides* et plus de *Firmicutes*. Une corrélation positive a été trouvée entre le ratio de ces deux familles et la tolérance au glucose (Larsen & al., 2010).

Des scientifiques ont étudié un modèle de souris génétiquement modifié. Les souris, mutées sur le gène du récepteur TLR-5, sont 20% plus lourdes que des souris normales et leur taux de triglycérides et cholestérol est beaucoup plus important ainsi que leur tension artérielle. Ces souris sont amenées à consommer plus de 10% de nourriture en plus que les souris ayant un TLR-5 normal. La flore de ses souris est également différente de celle des souris dites normales. Le taux des familles *Firmicu*tes et *Bactéroides* sont identiques, ce qui différent sont les espèces au sein de ces familles (Vijay Kumar & al., 2010).
Ces souris TLR-5 déficientes présentent aussi une inflammation « bas-bruit » (Vijay Kumar & al., 2010) : l'inflammation, l'immunité et notre flore intestinale sont intiment liée et possèdent des répercussions sur le métabolisme glucidique et lipidique.

III.3 Conclusion

De la création du concept aux effets métaboliques, l'idée principale est l'efficacité des probiotiques et la véritable aide qu'ils peuvent être capables d'apporter au sein de l'organisme humain.

Il est maintenant proposé de s'attarder sur les effets immunologiques de ces fameuses bactéries bienfaisantes.

II Le rôle des probiotiques dans l'immuno-modulation.

II.1 Généralités : l'immunologie en bref.

II.1.1 Le système HLA (Seignalet, 2004)

Le système HLA , découvert en 1965, joue un rôle important dans la réponse immunitaire et dans le développement des maladies auto-immunes.

II.1.1.1 Du gène à la molécule HLA .

II.1.1.1.1 Les gènes

Les gênes HLA, extrêmement polymorphes, se rassemblent sur une région unique du bras court du chromosome 6. Chacun de nous possède deux chromosomes, donc deux haplotypes HLA, un provenant de la mère, l'autre du père. On note deux groupes de gènes différents : les gènes HLA de classe I, et les gènes HLA de classe II.

Les gènes de classe I voient leur expression augmentée par les interférons α, β, et γ mais seul l'interféron γ augmente l'expression des gènes de classe II, et exprime les molécules des gènes HLA de classe II sur des cellules ne l'exprimant pas normalement.

II.1.1.1.2 Les molécules

Les molécules HLA sont des glycoprotéines à l'intérieur même de la membrane des cellules. Elles se déplacent dans la cellule.

Les molécules HLA de classe I sont ubiquitaires, alors que les molécules de classe II ne sont présentes que sur les cellules qui participent à la réponse immunitaire : les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), monocytes et macrophages, sur les lymphocytes B et T activés.

Les molécules HLA de classe I ont un site fixateur bloqué à chacune de leur extrémités : elles ne se lient qu'à de petits peptides, contrairement aux molécules de classe II qui ont un site fixateur ouvert à chaque extrémité, ce qui leur permet une fixation de peptides beaucoup plus longs. Il est à noter que la structure du site fixateur ainsi que sa forme varie d'une molécule HLA à une autre : l'affinité pour un même peptide varie considérablement.

II.1.1.2 Rôles du système HLA dans l'immunité.

II.1.1.2.1 Les molécules HLA de classe I.

Elles se lient à des peptides endogènes provenant des protéines du soi ou des protéines virales. Une fois que les protéines sont dégradées en petits peptides, ces derniers sont transportés par les molécules TAP, codées par les gènes TAP1 et TAP2 de la région HLA, jusqu'au réticulum endoplasmique.

Dans le réticulum, une molécule HLA de classe I va s'associer avec un peptide et une protéine, la β2-microglobuline, qui sert à stabiliser le couple précédent et à activer la reconnaissance par les lymphocytes T CD8.

II.1.1.2.2 Les molécules HLA de classe II.

Par opposition aux molécules HLA de classe I, les molécules de classe II se lient avec des peptides dits exogènes, et donc du non soi (bactéries, aliments, médicaments, pollen,… .).

Après endocytose des protéines et leur dégradation en peptides longs, ces derniers viennent se fixer sur le site fixateur sans aucune protéine annexe. Le transport des couples HLA classe II et peptide se fait jusqu'à l'extérieur de la surface cellulaire. Les lymphocytes T

CD4 reconnaissent alors le couple antigénique.

II.1.1.2.3 Le système HLA et l'auto-immunité.

La grande majorité des états auto-immuns est due à des associations entre HLA. Une association signifie que la fréquence d'un ou plusieurs antigènes HLA est nettement plus élevée chez un malade que chez un sujet sain. Ainsi, dans la narcolepsie, l'antigène DR 15 est détecté 95 fois sur 100 chez les malades, et l'antigène B 27 est reconnu 90 fois sur 100 dans la spondylarthrite ankylosante (Seignalet, L'alimentation ou la troisième médecine, 2004).

Ensuite, il peut arriver que chez certains individus, les molécules HLA de classe II s'expriment en grands nombres sur la cellule de l'organe cible de la réponse auto-immune, où elles n'ont aucunement leur place. Le seul médiateur capable de faire apparaître à notre connaissance, les molécules HLA de classe II sur des cellules qui ne les possèdent pas est l'interféron γ. Ce phénomène d'expression aberrante se retrouve, entre autres, dans les cellules β des îlots de Langherans du pancréas dans le diabète juvénile.

II.1.2 La réponse immunitaire (Marieb E. N., 1999)

II.1.2.1 Quelques rappels.

La réponse immunitaire fait intervenir des cellules présentant les antigènes, les CPA, et des cellules répondant à ces antigènes.

II.1.2.1.1 Classes des CPA .

Les CPA peuvent être de deux classes :

- Les cellules présentant l'antigène de manière passive, comme les cellules cancéreuses, greffées ou infectées par un virus.
- Les cellules présentant l'antigène de manière active, comme les lymphocytes B, les

cellules de Langerhans, les cellules endothéliales, les cellules dendritiques et les macrophages.

II.1.2.1.2 Catégories des cellules répondant aux antigènes.

Les cellules répondant aux antigènes sont de plusieurs catégories :

- Les lymphocytes B, produits dans la moelle osseuse, sont présents dans le sang et les organes lymphoïdes périphériques. Ils peuvent se différencier en plasmocytes afin de produire de très grandes quantités d'immunoglobulines.

- Les lymphocytes T, produits dans la moelle osseuse, mûrissent dans le thymus avant de gagner le sang et les organes lymphoïdes périphériques. On en distingue deux groupes :

    - **Les lymphocytes T CD4 ou *T helper*,** sont des intermédiaires de la réponse immunitaire. Ils prolifèrent pour activer en quantité d'autres types de cellules qui agiront de manière plus directe sur la réponse. Ce sont de véritables chefs d'orchestre, on les classe en deux catégories (figure 17.) :
        - Les TH1 qui sécrètent les facteurs TNFβ, IL-2 et IFNγ et amplifient la réponse immunitaire cytotoxique, la production des IgM et IgG, ainsi que la production de cytokines inflammatoires.
        - Les TH2 qui sécrètent IL-4, IL-5 et IL-10 et amplifient la réponse IgE et IgA et ont une action inhibitrice de IL-2 et des TH1.

L'allergène ou l'agent infectieux extracellulaire induit la production d'IL-4 et IL-13 par différentes cellules (mastocytes, basophiles, éosinophiles …) ce qui aboutit à la différenciation des Th0 en Th2, productrices des IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13, responsables de l'immunité humorale

On sait qu'elles sont la cible de l'infection à VIH; le SIDA entraîne la chute de leur population.

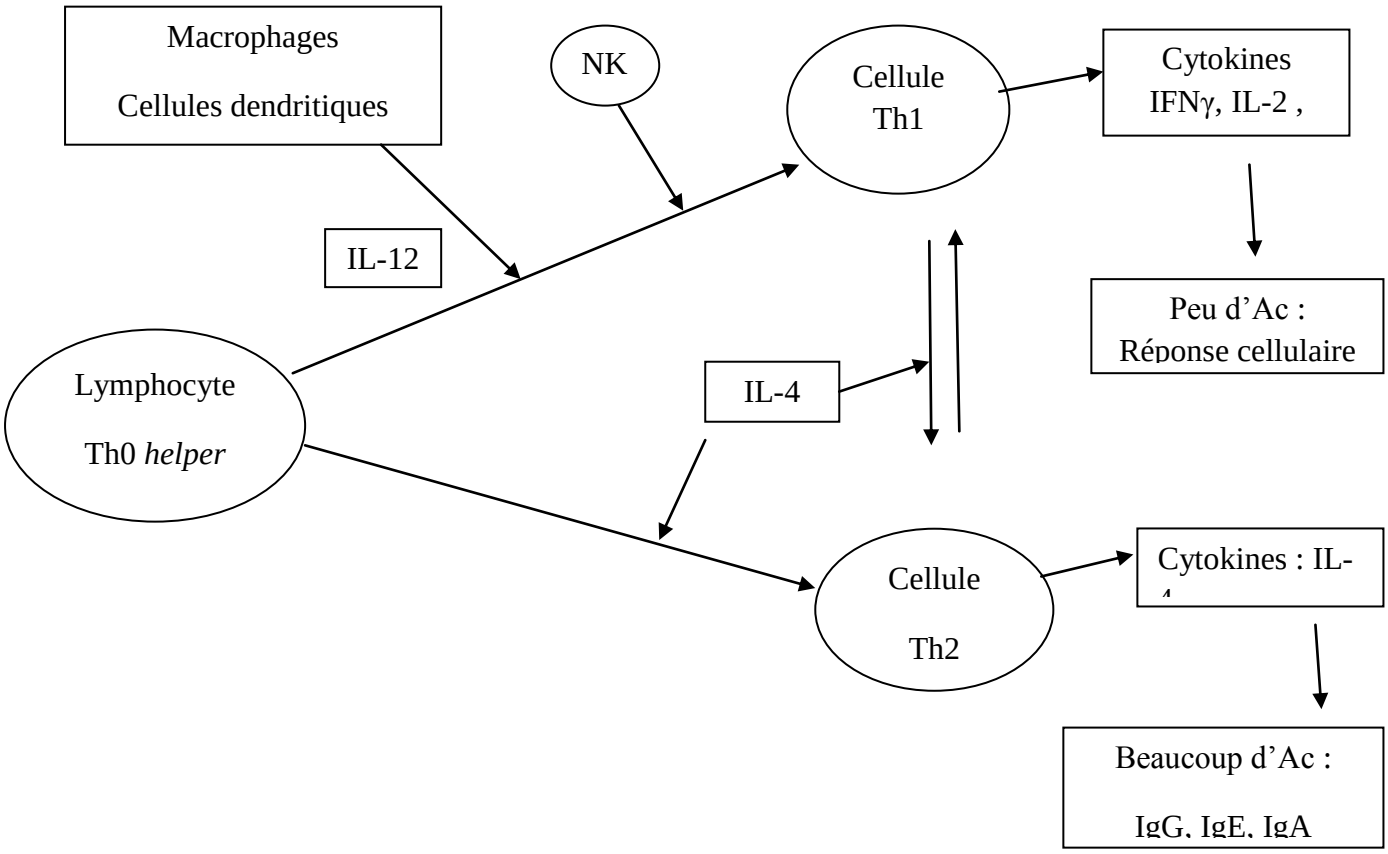


Figure 18 : Représentation de la balance Th1/Th2.

- **Les lymphocytes T CD_8 ou *T killer***, détruisent les cellules infectées. Ces cellules fonctionnent comme des cellules cytotoxiques car elles sont à même de détruire des cellules cibles qui expriment des antigènes spécifiques qu'elles reconnaissent. Il existe également deux types de T CD8 :
    - Les T CD8 de type 1 qui inhibent les TH2 et les lymphocyte B.
    - Les T CD8 de type 2 qui inhibent les TH1.

  Un lymphocyte T peut donc activer ou inhiber une réponse immune.

- **Les lymphocytes T suppresseurs** aident à prévenir l'activation des lymphocytes auto-immuns qui détruisent les cellules de leur propre organisme. Auparavant appelés « T suppresseurs », ils sont très importants pour le maintien de l'homéostasie. Leur rôle principal est de réprimer l'activité des cellules de l'immunité. Ils se distinguent facilement des autres lymphocytes T : ils portent à leur surface les marqueurs CD4 et CD25.

- Les cellules *natural killer*, dites cellules NK, sont des lymphocytes à grosses granulations présents essentiellement au niveau des zones de contact avec l'extérieur : épiderme et muqueuse intestinale.

II.1.2.2 Déroulement de la réponse immunitaire.

La réponse immunitaire se déroule en quatre stades successifs :

- La reconnaissance de l'antigène se fait par des récepteurs membranaires qui diffèrent selon le type de cellule mobilisée.

- L'activation des cellules et la coopération cellulaire se font grâce à des signaux qui partent de la membrane dès la fixation du ligand sur le récepteur, vers le noyau.

- Les cytokines, les interleukines (IL), les interférons (IFN), ou le facteur nécrosant tumoral (TNF) peuvent être ces médiateurs sécrétés par une cellule pour en activer d'autres. Il existe une grande coopération cellulaire entre les macrophages, les lymphocytes T CD4 , T CD8, les lymphocytes suppresseurs, les lymphocytes B et les cellules NK.

- L'action effectrice signifie la neutralisation de l'agresseur et emprunte deux voies :
    - La réponse humorale qui fait intervenir des anticorps ou immunoglobulines Ig : IgG et IgD, immunoglobulines transmembranaires, et IgM, IgG, IgA et IgE, immunoglobulines circulantes. Les IgM ont une affinité assez faible pour l'antigène et sont fabriquées lors de la réponse immunitaire initiale, les IgG ont une forte affinité pour l'antigène, elles remplacent progressivement les IgM. Les IgA sont abondantes au niveau des muqueuses digestives et respiratoires. Les IgE sont élaborées en grandes quantités au cours des allergies.

    Les anticorps ne détruisent pas l'agresseur directement, c'est leur fragment Fc qui leur permet l'accrochage de divers éléments, comme les facteurs du complément, ou des macrophages, ou encore les cellules NK, qui vont lyser l'antigène.

    - La réponse cellulaire fait appel aux lymphocytes cytotoxiques, aux cellules NK, aux macrophages ou aux lymphocytes T CD4.

- L'arrêt de la réponse immunitaire se fait quand l'agresseur est détruit ou neutralisé par les lymphocytes T suppresseurs.

II.1.3 L'immunité innée

La première ligne de défense est assurée par les cellules de l'immunité innée, monocytes/macrophages, cellules dendritiques, les cellules NK, et les polynucléaires neutrophiles. Les organismes bactériens sont reconnus grâce à certains récepteurs exprimés à

la surface des cellules comme les *Toll-like receptor* (TLR). La liaison de ces récepteurs avec l'agent bactérien conduit à l'activation du facteur nucléaire NκB permettant la synthèse de différentes interleukines dont IL-8, IL-1 et IL-6 ainsi que le facteur nécrosant TNFα.

Ceci entraîne les polynucléaires neutrophiles vers le site de l'inflammation, puis active les lymphocytes B et T meneurs de la réponse immunitaire acquise et provoque la synthèse de IL-12 responsable de l'orientation ThO vers Th1 dans la réponse immunitaire acquise. Les cellules NK participent à l'activité anti-tumorale par la synthèse de interférons IFNγ et orientent aussi la réponse ThO vers Th1.

L'immunité innée est donc non spécifique et n'a aucune mémoire mais elle joue un rôle important dans l'immunité acquise par la présentation de l'antigène aux lymphocytes T.

II.1.4 L'immunité acquise

L'immunité acquise concerne les réponses immunes humorales et cellulaires spécifiques de l'antigène. La réponse immunitaire acquise possède deux caractéristiques :

- Elle est spécifique : l'antigène est capté, présenté et reconnu, puis suscite une action effectrice dirigée contre lui. L'antigène est presque toujours une protéine.
- Elle est dotée d'une mémoire : l'activation des lymphocytes T et B mémoires. Cela explique qu'après des années, la réponse à l'antigène soit toujours effective.

II.1.5 La tolérance et l'auto-immunité (Seignalet, 2004)

II.1.5.1 La tolérance

On distingue trois catégories d'antigènes :

- Les antigènes dits normaux appartenant à l'individu qui sont dits autoantigènes.
- Les antigènes anormaux appartenant à l'individu qui sont les antigènes « soi altéré », comme les antigènes tumoraux.

- Les antigènes n'appartenant pas à l'individu, qui sont les antigènes « non soi » :
    - Les alloantigènes présents chez d'autres individus de la même espèce,
    - Les hétéroantigènes présents chez des individus d'une autre espèce, ou sur des molécules venues de l'environnement.

Un organisme doit tolérer les autoantigènes. La tolérance est essentiellement obtenue grâce aux lymphocytes T.

II.1.5.2 L'auto-immunité

La maladie auto-immune est caractérisée par une réponse immunitaire cellulaire et/ou humorale dirigée contre diverses cellules ou constituants de l'organisme. C'est une réponse agressive, susceptible de créer des lésions ou des anomalies de fonctionnement de divers organes.

Ce sont, à l'origine, des autoanticorps IgM, puis des IgG ayant une spécificité précise et une forte affinité pour les autoantigènes. Ces autoanticorps peuvent provenir de la destruction des cellules par le processus auto-immun. Ce dernier libère en premier les antigènes qui induisent la production d'anticorps. Ils ne sont alors non pas la cause, mais la conséquence de la maladie.

Les autoanticorps peuvent être la cause de la maladie et se lier à des récepteurs comme aux récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow ou à l'acétylcholine dans la myasthénie, ou par exemple, induire la phagocytose et détruire les hématies dans les anémies hémolytiques auto-immunes.

Enfin, ils peuvent former des complexes immuns et se déposer dans la synovie dans la polyarthrite rhumatoïde ou dans les capillaires des glomérules rénaux dans le lupus

érythémateux disséminé.

II.2 Les probiotiques et les réactions allergiques.

II.2.1 Les intolérances alimentaires et les réactions anormales aux souches de la flore intestinale.

La masse antigénique, habituellement inoffensive, à laquelle sont soumis le système immunitaire intestinal et les muqueuses intestinales, n'est pas toujours très bien tolérée. Cela engendre des intolérances à certains aliments et aux souches de la flore bactérienne de l'hôte (Mouton, 2007) qui se traduisent par des réactions d'hypersensibilité et/ou auto-immunes.

Ce phénomène pathologique s'exprime par des déséquilibres au sein de l'écosystème intestinal ayant comme conséquence majeure une inflammation plus ou moins intense via les médiateurs de l'inflammation tels que le TNFα ou IFN-γ et une hyperperméabilité intestinale (Afssa, 2005). En effet, les polynucléaires sont capables, en petit nombre, d'ouvrir les jonctions serrées de la muqueuse intestinale, et les facteurs de l'inflammation peuvent moduler l'expression des protéines constituant les jonctions serrées et perturber le cytosquelette d'actine (IEDM, 2003), entraînant ainsi une hyperperméabilité.

II.2.1.1 Les allergies alimentaires

La fréquence des allergies alimentaire en France est de 3% sur la population générale et de 8% si l'on se restreint à la population pédiatrique (IEDM, 2003) ! Les allergènes varient au cours des âges de la vie.

De 6 mois à 15 ans, les protéines de l'œuf, du poisson, de la cacahuète et du lait de vcahe sont incriminées dans 75% des cas recensés, les autres protéines allergisantes étant celles du soja, des lentilles, du bœuf et des crustacés. Chez l'adulte, ce sont les protéines végétales qui sont en cause (IEDM, 2003). Il faut distinguer l'allergie alimentaire de l'enfant

que l'on peut éventuellement prévenir et qui est en général transitoire, et celle de l'adulte qui elle, a tendance à persister !

En effet, chez le nourrisson ou l'enfant, l'hyperperméabilité intestinale a tendance à favoriser les phénomènes d'intolérance alimentaires : l'induction de la tolérance orale a besoin d'une muqueuse intestinale en parfait état. L'intolérance alimentaire chez l'enfant se détermine souvent par des symptômes digestifs, alors que chez l'adulte, les conséquences de l'allergie sont dites extra-digestives (figure 18.).

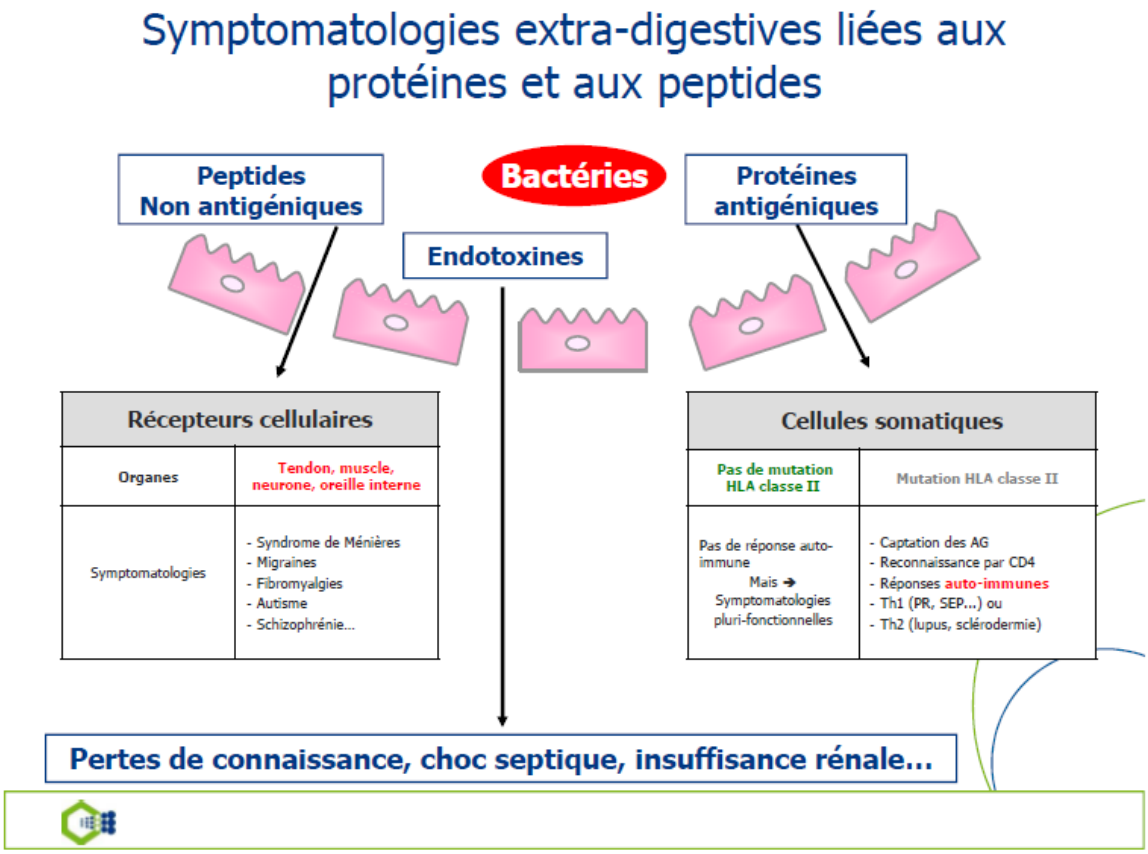


Figure 19 : Schéma montrant la symptomatologie extra-digestive. (Riché, 2008)

II.2.1.2 Les affections digestives

Lors des manifestations allergiques alimentaires, on retrouve de manière fréquente

l'œdème et le prurit des lèvres, de la muqueuse buccale et du pharynx, des douleurs abdominales, des ballonnements et des diarrhées.

On observe également au long terme des syndromes pseudo-coeliaques, des saignements et anémies, des colites ou des stéatorrhées (Mouton, 2007) .

II.2.1.3 L'asthme

La pénétration de l'allergène alimentaire jusqu'aux bronches s'effectue soit par inhalation, soit par ingestion. Plusieurs hypothèses ont été émises quant à l'action des allergènes alimentaires sur la réaction asthmatique (IEDM, 2003) :

- Les antigènes alimentaires franchissent la muqueuse digestive et accèdent aux bronches par le biais de l'hyperperméabilité intestinale. Les endotoxines « remontent » grâce à une muqueuse intestinale atrophiée.
- Une dysrégulation immunitaire identique observée au niveau intestinal et bronchique suggère un système commun de défense/tolérance des muqueuses.

Il existe aussi un lien entre inflammation et maladies allergiques. Effectivement, au cours des maladies inflammatoires chroniques et des allergies, on assiste à une modification de l'appareil respiratoire : accumulation de lymphocytes au niveau du lavage broncho-alvéolaire, et existence d'une hyperréactivité bronchique (IEDM, 2003).

II.2.1.4 La dermatite atopique

La dermatite atopique (DA) ou eczéma constitutionnel ou atopique serait initiée par la survenue au niveau cutané de certains allergènes alimentaires due à une hyperperméabilité intestinale (Seignalet, 2004). Un des facteurs de risque de survenu de la DA est la présence d'un terrain atopique chez un membre familiale du 1er degré.

De plus, l'étude des cellules intestinales chez les patients souffrant de DA montre des anomalies morphologiques, témoins d'une dysrégulation de l'unité fonctionnelle cellules intestinales-mucines (IEDM, 2003).

Enfin, la libération des facteurs pro-inflammatoires par les mastocytes intestinaux et les basophiles circulants induit des lésions cutanées (IEDM, 2003).

II.2.1.5 Les hypersensibilités alimentaires de types II et III.

Alors que les allergies alimentaires font appel aux IgE, les hypersensibilités alimentaires font intervenir les IgG, marqueurs d'un contact prolongé ou d'un second contact avec un allergène.

Les anticorps cytotoxiques, lors de l'hypersensibilité de type II, et la formation des complexes immuns-antigène/anticorps, lors de l'hypersensibilité de type III, sont impliqués dans la genèse des lésions au cours des maladies inflammatoires de l'intestin et de certaines intolérances alimentaires. (IEDM, 2003)

II.2.1.6 Les intolérances alimentaires.

II.2.1.6.1 Intolérance au gluten (Mouton, 2007)

L'intolérance au gluten peut se traduire par des inconforts digestifs : reflux gastro-oesophagiens, ballonnements, constipation, et peut aller jusqu'à une symptomatologie exprimant le syndrome du colon irritable et la maladie cœliaque.

La maladie cœliaque résulte d'une allergie grave véhiculée par des IgA et IgG vis-à-vis du gluten. Les nombreuses protéines constituant le gluten sont classées en albumines, globulines et prolamines, protéines de réserve riche en acide glutamique.

Parmi les prolamines, on distingue la gliadine présente dans le blé, l'hordéine présente dans l'orge et la sécaline présente dans le seigle.

Elle est considérée comme une pathologie auto-immune. La phase active de la maladie est associée à la production d'anticorps anti-gliadine et d'auto-anticorps contre la transglutaminase tissulaire tTg. La liaison covalente de l'enzyme à la gliadine permet sa

reconnaissance par le système immunitaire et induit la production d'auto-anticorps, ceux-ci disparaissant sous le régime d'exclusion. (Seignalet, 2004)

Les lésions de la muqueuse intestinale grêle sont typiques de la maladie, à savoir, une atrophie des villosités et une hyperplasie des cryptes. Elles sont la conséquence de la réaction inflammatoire résultant du processus auto-immun de la réaction allergique.

De plus, la gliadine entraîne une libération de zonuline dans les entérocytes. Rappelons que la zonuline possède la capacité de désassembler les jonctions serrées et induit une hyperperméabilité intestinale.

Les conséquences de la maladie cœliaque sont nombreuses :

- Des syndromes carenciels, comme l'ostéoporose, l'anémie l'asthénie et l'hypo-fertilité. Ces pathologies sont la résultante d'une mauvaise absorption intestinale de calcium, vitamine D, fer, acide folique, vitamine C et d'autres micronutriments.
- Des troubles immunitaires, comme la dermatite herpétiforme qui génère à long terme des cancers digestifs et des lymphomes, l'augmentation des pathologies auto-immunes, comme le diabète de type I et la thyroïdite auto-immune, l'augmentation des pathologies inflammatoires, comme la maladie de Crohn, l'arthrite psoriasique, la polyarthrite rhumatoïde et la recto-colite ulcéro-hémorragique, la dépression qui est due, non seulement, à un syndrome carenciel mais également à un fort taux d'anticorps IgA antigliadine qui réagissent avec les structures vasculaires cérébrales (Mascart, 2008).
- Des perturbations digestives, la jéjunite ulcérative, l'insuffisance pancréatique exocrine, l'augmentation des transaminases hépatiques, des complications réunies sous le nom de syndrome du côlon irritable et des cancers (lymphomes non hodgkiniens à lymphocytes T surtout, et autres cancers : bouche, œsophage, pharynx et mélanome).

II.2.1.6.2 Intolérance au lactose

L'hypolactasie peut apparaître dès l'âge de 3 ans. Elle est courante chez presque tous les mammifères après sevrage. Le niveau de l'activité de la lactase diminue en vieillissant.

L'ingestion du lactose mal absorbé occasionne des symptômes digestifs tels que les borborygmes, les ballonnements, les douleurs, l'excès de gaz dû à un excès de fermentation dans le côlon ou des diarrhées dues à son activité osmotique (Riché, 2008).

II.2.1.7 Les intolérances aux souches bactériennes (IEDM, 2003)

En étudiant la muqueuse intestinale de l'homme sain, on remarque que les cellules mononucléées sont normalement tolérantes vis-à-vis de la flore homologue mais réagissent en proliférant à une flore hétérologue.

Dans la maladie de Crohn, les cellules mononucléées extraites des zones lésées du côlon s'activent en présence d'une flore homologue. Cette activation est due à la production d'IL-2 et d'IFN-γ et traduit une rupture de la tolérance vis-à-vis de la flore bactérienne endogène.

On note aussi une fréquence accrue des entérobactéries et des bactéroïdes, espèces pro-inflammatoires, et une diminution des lactobacilles et bifidobactéries, espèces protectrices. *E.coli* est plus fréquemment retrouvé également chez les malades que chez les sujets sains, et sa forte adhésion lui permet de pénétrer, d'engager toutes les voies d'une réaction inflammatoire et de créer des lésions sur la muqueuse intestinale.

II.2.2 Les probiotiques et leurs effets dans les allergies

La composition de la flore intestinale joue un rôle déterminant dans l'induction de la tolérance. Les souches probiotiques peuvent donc participer à la restauration de la flore bactérienne, et à la tolérance vis-à-vis de certains allergènes. (Mouton, 2007). Ils ont alors un effet dit immunomodulant. Mais les probiotiques peuvent avoir un effet dit immunostimulant sur les sujets sains.

L'idée d'incorporer des probiotiques dans le traitement d'une personne souffrant

d'allergie est basée sur le fait que ces pathologies peuvent être associées à une dysrégulation des réponses lymphocytaires Th1/Th2 vis-à-vis des antigènes exogènes.

Certains probiotiques ont la capacité d'induire une réponse Th1 qui inhibe la réponse Th2.

Les effets des probiotiques sur les mécanismes de l'allergie sont « souches-dépendants » (IEDM, 2003) , c'est-à-dire que toutes les souches appartenant à un même genre bactériens n'ont pas le même pouvoir immunomodulant, d'où l'intérêt de combiner plusieurs souches.

Les souches probiotiques modulent les réponses immunitaires aux antigènes alimentaires au cours du processus de l'inflammation allergique à plusieurs niveaux :

II.2.2.1 Renforcement de la réponse IgA :

- *Lactobacillus johnonii LA1et Bifidobacterium animalis subsp. Lactis Bb12* , *Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium bifidum MF 20/5* et *Bifodobacterium longum SP 07/3* (Merck, 2009), *Lactobacillus rhamnosus GG* (Nutergia, 2010) augmentent les concentrations des IgA sériques contre l'antigène.
- *Lactobacillus acidophilus LB* augmente les taux d'IgA localement (Ducrotté, 2008).
- *Bifidobacterium lactis* B_L permet une augmentation des IgA totales et des IgA antipoliovirus.

Lorsque des antigènes infectieux (bactéries, virus) pénètrent par voie orale, une réponse IgA sécrétoire est induite, visant à bloquer les agents pathogènes dans la muqueuse. L'administration des probiotiques induit l'apparition rapide de plasmocytes à IgA dans la *lamina propia* intestinale. Cela active donc l'immunité sécrétoire en cas d'infection et diminue la durée et la sévérité des manifestations des rhumes et épisodes pseudo-grippaux.

II.2.2.2 Normalisation de la perméabilité intestinale :

- *Lactobacillus plantarum 299v* (Marteau P. , 2009) et *Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium bifidum MF 20/5* et *Bifodobacterium longum SP 07/3*

(Merck, 2009) permettent une augmentation des lactobacilles qui induisent une production des IL-10 , ce qui permet une diminution de la perméabilité intestinale aux macromolécules, de la production basale d'IFN-γ et de TNFα par les cellules

intestinales.

- *Lactobacillus rhamnosus GG* grâce à son pili, adhère parfaitement à la muqueuse intestinale et empêche toute adhésion pathogène : il préserve ainsi l'intégrité de la muqueuse intestinale (Nutergia, 2010).
- *Lactobacillus acidophilus LA 201* augmente également l'imperméabilité intestinale en se fixant parfaitement bien sur les glyprotéines situés à la surface de la muqueuse intestinale. En saturant ainsi les sites, les agents pathogènes ne peuvent adhérer à la muqueuse et exercer leurs effets néfastes (Pileje, 2009).

II.2.2.3 Diminution de la translocation bactérienne : (IEDM(1), 2003)

Lactobacillus reuteri R2LC Lactobacillus plantarum DSM 9843 inhibent la translocation bactérienne d'*E.coli* de façon dose-dépendante ainsi que son adhésion aux cellules épithéliales en augmentant l'expression des deux mucines MUC2 et MUC3. Cela empêche l'adhésion du pathogène à la muqueuse et limite ainsi toute augmentation de la perméabilité intestinale. Malheureusement, par leur complexité, ces études n'ont pu être réalisées pour le moment qu'*in vitro*.

II.2.2.4 Dégradation des antigènes alimentaires :

Certaines souches ont des effets protéolytiques qui ont la capacité de dégrader les lactoprotéines en peptides et en acides aminés de moindre poids moléculaires.

Bifidobacterium animalis subsp. Lactis Bb12 possède la capacité d'hydrolyser la caséine (IEDM(1), 2003).

II.2.2.5 Modulation de la sécrétion de cytokines aboutissant à la réduction d'IgE et une diminution de l'inflammation :

- *Lactococcus lactis LA 103* stimule, *in vitro,* la production d'IL-12 et IFN-γ, ce qui inhibe les lymphocytes Th2, renforçant ainsi les réponses des lymphocytes Th1. L'IFN-γ agit également comme un inhibiteur de la synthèse d'IL-4 impliqué dans la production d'IgE et les réactions allergiques. Les souches *Streptococcus thermophilus LA 104, Bifidobacterium longum LA 101* et *Lactobacillus acidophilus LA 102* aussi mais en moindre quantité (Pileje, 2009).

- *Lactobacillus salivarius LA 302* (Pileje, 2009) et *Lactobacillus rhamnsus GG* (Nutergia, 2010) induisent, *in vitro,* la production d'IL-10 aux propriétés régulatrices vis-à-vis des lymphocytes Th1 et Th2, diminuant les phénomènes allergiques.

- *Bifidobacterium lactis HN019* augmente, *in vitro*, la sécrétion d'IFNα, la phagocytose par les polynucléaires, l'activité tumoricide des NK et de l'activité bactéricide (Afssa, 2005).

II.2.2.6 Augmentation de l'activité phagocytaire sanguine :

Bifidobacterium lactis B_L (Nestlé, 2009)

II.2.3 Les probiotiques et la diminution des épisodes infectieux.

II.2.3.1 Les infections génito-urinaires.

La flore vaginale est composée d'un ensemble de micro-organismes ayant

progressivement colonisé le vagin pour s'y établir et former un biofilm protecteur sur la muqueuse. Elle est majoritairement composée de germes saprophytes qui empêchent la prolifération des germes pathogènes. Elle contient 10^8 à 10^9 germes par ml de sécrétion. La flore prédominante, à 95%, est constituée par le Bacille de Döderlein, ou *Lactobacillus acidophilus vaginalis* (Merck L. , 2009).

La proximité anatomique avec la région périnéo-anale et la transpiration sont les sources physiologiques de colonisation. Le pH de la transpiration, 3 à 5, favorise ainsi la migration ano-vaginale des germes issus de l'alimentation et présents dans le côlon (Merck L. , 2009).

La flore lactobacillaire joue un rôle très important dans l'inhibition de la croissance des germes pathogènes, de leur adhésion sur la surface de la muqueuse vaginale (Merck L. , 2009):

- Maintien d'un pH adapté : les lactobacilles transforment le glycogène des cellules vaginales et de l'exocol en acide lactique, contribuant à maintenir la cavité vaginale en milieu acide avec un pH avoisinant 4,5, ce qui empêche toute prolifération pathogène. La plupart des pathogènes sont sensibles au pH sauf *Candida albicans*, acteur principal des mycoses vaginales. La production de glycogène est oestrogéno-dépendante.
- Sécrétion de peroxyde d'hydrogène : les lactobacilles produisent du peroxyde d'hydrogène, puissant inhibiteur de germes pathogènes anaérobies stricts. La toxicité du peroxyde d'hydrogène est due à son effet oxydatif qui inhibe l'implantation des germes.
- Sécrétion de bactériocines
- Rôle de l'arginine désaminase : les lactobacilles sont porteurs de l'enzyme ariginine désaminase qui métabolise l'arginine, acide aminé nécessaire à la prolifération pathogène.
- Production de biosurfactants : les lactobacilles produisent la surfactine qui participe à la création d'une barrière compétitive vis-à-vis de l'adhésion des agents pathogènes.
- Co-agrégation : les lactobacilles se co-agrègent dans le milieu vaginal, empêchant ainsi l'accès des pathogènes aux tissus récepteurs et leur adhésion à l'épithélium.

La muqueuse vaginale possède aussi son système MALT.

De multiples facteurs peuvent perturber la flore vaginale (Reid & al, 2003) :

- L'âge : avant la puberté, le pH vaginal se situe entre 6 et 7. Au moment de la puberté, par imprégnation oestrogénique, la muqueuse vaginale devient mature et la flore change. A l'âge adulte, l'imprégnation oestrogénique favorise l'accumulation de glycogène et donc un pH de 4,5.
- Le cycle mentruel : en diminuant la production de glycogène, le pH augmente à 6 pendant les menstruations puis, lorsque la muqueuse se reconstitue, le pH diminue à nouveau.
- La grossesse : la diminution des lactobacilles est notable, leur disparition totale est possible.
- La ménopause : par carence oestrogénique, le glycogène se fait rare, entraînant ainsi une diminution de la population des lactobacilles. Le pH augmente à nouveau et la flore redevient comme celle de l'enfance.
- Les traitements médicamenteux : les antibiothérapies, les corticoïdes et les dispositifs intra-utérins modifient la flore vaginale et le pH.
- Les douches vaginales : les produits d'hygiène inadaptés, souvent trop alcalins, modifient l'équilibre vaginal.
- Les pratiques sexuelles : le pH du sperme, égal à 7, contribue à la perturbation de la flore.
- Le stress, le tabac altèrent la muqueuse vaginale.

L'association de deux souche,s *Lactobacillus rhamnosus GR-1* et *Lactobacillus reuteri RC-14*, administrée par voie orale, survit au passage intestinal et a démontré sa capacité de migration vers le tractus génital après une prise orale. Une telle prise pendant deux mois, d'une gélule contenant 10^9 *L.rhamnosus GR-1* et *L.reuteri RC-14* entraîne de façon significative une amélioration des vaginoses bactériennes et une restauration de la flore lactobacillaire (Reid & al, 2003). En phase d'attaque, il est conseillé d'ingérer $2x10^9$ CFU pendant 14 jours, puis en phase d'entretien, 10^9 CFU suffisent pendant 2 à 3 mois. L'effet subsiste ensuite.

Lactobacillus acidophilus LA 401 permet de limiter d'un facteur de dix la croissance de *Candida albicans*, de limiter sa prolifération au niveau intestinal, et d'empêcher son adhésion sur les muqueuses.

Il est conseillé d'effectuer une cure d'attaque à 10 milliards CFU si besoin pendant 14 jours, puis de diminuer la posologie à 5 milliards CFU pendant 20 jours à 3 mois selon l'état chronique de la pathologie.

II.2.3.2 Les infections aigües des voies respiratoires.

L'association de trois souches *Lactobacillus grasseri PA 16/8*, *Bifidobacterium bifidum MF 20/5*, *Bifidobacterium longum SP 07/3* à 5 x 10^7 CFU par jour pendant trois mois réduit la durée et la sévérité des symptômes du rhume et des épisodes pseudo-grippaux (Marteau P. , 2005). Une stimulation significativement plus importante des lymphocytes T auxiliaires, $CD4^+$, et des lymphocytes cytotoxiques et suppresseurs, $CD8^+$, a été observé (Marteau P. , 2005).

Lactobacillus cidophilus NCFM, en prise quotidienne pendant 6 mois, diminue l'incidence de la fièvre de 53%, l'incidence de la toux de 41% et celle des rhinites de 28%. La durée des troubles est aussi significativement réduite chez les enfants traités ainsi que l'incidence de l'utilisation des antibioiques (on remarque une diminution de 68%). L'association de *Lactobacillus acidophilus NCFM* avec *Bifidobacterium animalis* améliore encore plus ces résultats (Leyer & al., 2009).

II.3 Les probiotiques et les personnes âgées.

La consommation quotidienne régulière d'un gouda enrichi en probiotiques, *Lactobacillus rhamnosus HNOO1* et *Lactobacillus acidophilus NCFM*, améliore l'immunité acquise et naturelle, avec en particulier une augmentation des NK et des phagocytes (Ouwehand & al., 2010).

II.4 Les probiotiques : quel impact dans la grossesse ?

L'épigénétique nous apprend que la grossesse est un phénomène qui se prépare huit semaines avant la conception, chez l'homme, comme chez la femme. Le but étant de corriger au maximum tous les déficits présents dans le couple au niveau macronutritionnel, micronutritionnel, afin d'éviter les épimutations irréversibles défavorables, de favoriser la croissance du fœtus et de protéger la mère comme l'enfant des phénomènes atopiques ou de surpoids.

II.4.1 . « Naissons-nous tous allergiques ? » (Vervloet & Magnan, 2003)

Le fœtus est exposé *in utero* aux allergènes. La réponse aux allergènes est visible dès la 22ème semaine de gestation. Les lymphocytes de nouveau né prolifèrent d'autant plus que les parents sont atopiques. Des études épidémiologiques démontrent que le risque d'allergies est de plus de 20% dans les pays industrialisés : 20% quand un des deux parents est atopique, 60% quand les deux parents souffrent d'atopie (Molkhou, 2004) . Or, cela ne peut être dû à un changement génétique, car il faudrait plusieurs milliers d'années pour intégrer ce changement. Cette augmentation de la prévalence est donc la preuve d'une perturbation environnementale.

Au cours de la grossesse, le profil immunitaire de la mère est Th2 prédominant, situation immunologique particulière, afin de tolérer cette « semi-greffe » que sont les cellules fœtales. Les interleukines IL-10, IL-4, et IL-5 créent alors un environnement fœtal propice à une orientation Th2, dite de tolérance. (Molkhou, 2004)

Mais cet environnement Th2 du fœtus, conjugué à l'exposition de celui-ci aux allergènes, prédispose le nouveau-né à l'allergie tout en protégeant la mère d'un rejet précoce. Chez les enfants non atopiques, on remarque un retour de la balance Th1-Th2 (figure 19) vers six mois, contrairement à la persistance de la polarisation Th2 chez les atopiques.

L'environnement maternel et celui du nourrisson jouent un rôle très important dans l'établissement de cette balance: les probiotiques, le lait maternel et le surplus d'hygiène évoqués dans le premier grand chapitre aideraient à établir la flore autochtone du nouveau-né, et à stimuler le système Th1 pour un retour à la normale plus rapide (Molkhou, 2004).

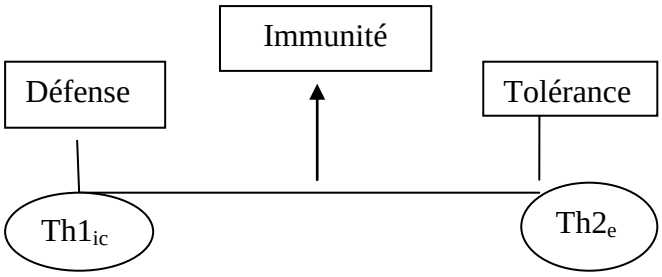


Figure 20 : Défense et Tolérance, un équilibre à rétablir au plus vite.

II.4.2 Rôle de l'environnement microbien et de la flore intestinale : intérêt des probiotiques ?

Dans le premier grand chapitre, nous avons développé la composition de la flore du nourrisson et son évolution selon les facteurs environnants. La flore des enfants allaités est plus riches en bifidobactéries et lactobacilles, alors que celle des enfants nourris au lait industrialisé, est non seulement trois fois moins riche en lactobacilles mais contient un pourcentage élevé (trois fois plus important) de clostridies. L'antibiothérapie de la 1er enfance et le syndrome d' « hyper-hygiène » modulent également la composition de la flore autochtone. Il a d'ailleurs été montré que l'exposition précoce à certaines souches comme *Acinobacter* et *Lactobacillus lactis* favorise une orientation de l'équilibre immunologique

(Chouraqui, 2008). Enfin, les enfants atopiques ont une flore beaucoup plus riche en clostridies et pauvre en bifidobacteries.

L'allaitement maternel est donc à favoriser, si possible, jusqu'à au moins 6 mois, le contact du nouveau-né avec « l'environnement naturel », sans trop asepsie, et avec d'autres enfants, est à privilégier afin d'établir au mieux une flore intestinale équilibré. Mais peut-on optimiser le développement de la flore chez les nouveau-nés pour éviter au mieux les phénomènes allergiques ? Faut-il supplémenter la mère durant la grossesse, et l'enfant nouvellement né ?

II.4.2.1 Les probiotiques durant la grossesse et l'allaitement.

II.4.2.1.1 *Lactobacillus rhamnosus GG*

Une supplémentation chez des futures mères en *Lactobacillus rhamnosus GG* à 10^{10} CFU pendant deux à quatre semaines avant l'accouchement, puis pendant six mois lors de l'allaitement, a montré une expression beaucoup plus importante de cytokines anti-inflammatoire TGF-β2 (2885 pg/ml) dans le lait de ces mères. La fréquence de l'eczéma atopique diminue de moitié pour les enfants de ces mères supplémentées au cours des deux premières années de la vie (Chouraqui, 2008). Une seconde étude étudie 62 mères de famille qui ont toutes allaité leurs enfants jusqu'au troisième mois, un groupe de mères reçoit en supplémentation 2 x 10^9 CFU de *Lactobacillus rhamnosus GG*, l'autre groupe non. Le taux de TGF-β_I et TGF-β_2 dans le lait maternel pendant le traitement sous probiotiques est significativement augmenté, et la prévalence de dermatite atopique chez les enfants nourris avec ce lait est beaucoup plus faible (Chiaverini, 2005) .

Ces études montrent, sans équivoque, qu'il existe un intérêt à donner du *Lactobacillus rhamnosus GG,* à la concentration de 10^9 au minimum par jour, 1 mois avant l'accouchement et 6 mois après la naissance, surtout chez des enfants ayant des parents atopiques.

II.4.2.1.2 *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis Bb12*

Un lien entre la flore intestinale de la future maman et sa prise de poids a été établi dans une étude sur 50 femmes enceintes. Les femmes ayant pris un excès de poids au cours de la grossesse présentent dans leur flore plus d'*Escherichia coli* et moins de bifidobactéries. La supplémentation avec *LGG* et *B.lactis Bb12* associés entraîne une diminution de l'obésité définie par un IMC ≥ 30 et un tour de taille ≥ 80 cm (Santacruz & al., 2010).

La prise de probiotiques pourrait aider également la maman à reprendre son poids d'équilibre après la naissance (Santacruz & al., 2010).

Une autre étude sur l'impact des souches probiotiques *Lactobacillus rhamnosus GG* et *Bifidobacterium lactis Bb12* pendant la grossesse a été réalisé. 256 mères enceintes ont été suivies du premier trimestre de leur grossesse ainsi que leurs nouveau-nés de la naissance jusqu'à leur 2 ans. Les 256 mamans ont été séparées en deux groupes, un groupe recevant un placebo et une diète établie par un nutritionniste, l'autre groupe recevant l'association probiotique *LGG/B.lactis Bb12* et la même diète que dans le groupe placebo. Les résultats sont significatifs : le groupe probiotiques voit une très nette réduction de la fréquence du taux de diabète gestationnel, la grossesse se passe normalement sans aucun effet délétère chez la maman, comme chez l'enfant, enfin, les mamans sous probiotiques ont pris moins de poids que les mamans du groupe placebo, ainsi que les enfants des mamans sous probiotiques sont moins gros à 24 mois que les enfants nés des mamans du groupe placebo (Luoto, Laitinen, Nermes, & Isolauri, 2010).

II.4.2.2 Les probiotiques : du nourrisson à l'enfant.

La flore intestinale s'implante durant les premiers mois de vie. Il est important qu'elle soit bien équilibrée pour prévenir au mieux les terrains allergiques : un bon équilibre de la flore intestinale doit orienter les lymphocytes T *helper* vers un phénotype Th1, inhibant les réactions allergiques de type Th2 (Nutergia, 2010). Le but des probiotiques est d'assurer le bien-être de l'enfant en diminuant le risque des maladies intestinales ainsi que les risques d'allergies au cours de l'allaitement et au-delà.

II.4.2.2.1 Les probiotiques et les allergies.

Lactobacillus rhamnosus GG a réellement fait ses preuves dans la diminution de l'inflammation intestinale, et l'amélioration de la symptomatologie clinique de la dermatite atopique chez les nourrissons à la concentration minimum de 10^9 CFU par jour (Cibik, Marcille, Corthier, & Dore, 2004). La persistance de cet effet a été retrouvée chez ces enfants à l'âge de quatre ans (Afssa, 2005).

Il a été démontré également que *Bifidobacterium lactis Bb12* améliore la symptomatologie des enfants allergiques aux protéines de lait de vache souffrant de dermatite atopique (Afssa, 2005).

Ces deux souches sont d'autant plus efficaces qu' elles ont été administrées *in utero via* la mère.

Pour sa part, *Lactobacillus paracasei-33* induit une amélioration des symptômes et de la qualité de vie chez l'enfant souffrant de rhinite allergique (Afssa, 2005).

II.4.2.2.2 Les probiotiques et les diarrhées infantiles.

II.4.2.2.2.1 Les diarrhées à rotavirus.

Les infections à *Rotavirus* sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez les enfants. Une comparaison a été établie entre les enfants nourris au sein et ceux recevant une alimentation infantile industrialisée pendant une épidémie à *Rotavirus* : la maladie est plus modérée chez les enfants nourris au sein. Les bifidobactéries feraient donc barrière de manière efficace. La supplémentation des laits avec *Lactobacillus helveticus* et *Streptococcus thermophilus*, ou *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei GG* a permis une réduction nette du nombre d'épisodes diarrhéiques et de la durée de ces épisodes. L'association *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus* engendre une baisse significative de la survenue de diarrhées à *Rotavirus* : 7% contre 31% chez les enfants recevant une complémentation en probiotiques (Dupont, 2001).

La souche *Lactobacillus rhamnosus GG* a montré en 2009 que l'ingestion quotidienne d'au moins 6.10^8 CFU diminue significativement le développement du virus *Rotavirus* (Fang, Lee, Hu, Hou, Liu, & Fang, 2009).

II.4.2.2.2.2 Les diarrhées du nourrisson non induites par des rotavirus.

Chouraqui et al. ont publié en 2004 les résultats d'une étude multicentrique en double aveugle versus groupe contrôle étudiant les effets du *Bifidobacterium lactis BB12* sur la prévention des diarrhées du nourrisson. L'ingestion de la souche bactérienne à une concentration de 1.5×10^8 CFU pendant 137 jours a montré une réduction du nombre de jours avec diarrhées chez le groupe sous probiotiques, ainsi qu'une réduction d'un facteur de 1.9 de souffrir d'un épisode diarrhéique (Chouraqui, Van Egroo, & Fichot, 2003).

II.4.2.2.2.3 Les diarrhées du nourrisson et de l'enfant sous antibiothérapie.

On utilise aussi le *Lactobacillus casei souche GG* pour réduire le nombre d'épisodes diarrhéiques chez les enfants sous antibiothérapie (Dupont, 2001).

III Les probiotiques, de véritables piliers dans la guérison les pathologies intestinales.

Le microbiote intestinal dirige l'état de santé de l'hôte. Désormais, il n'est plus à prouver qu'un individu 'en bonne santé' possède une flore autochtone différente d'un individu souffrant d'allergies, d'intolérances, et d'affections diverses. Il en est de même pour une souffrance intestinale, la composition du microbiote intestinale diffère selon les pathologies.

C'est cette différence de composition qui peut aboutir aux simples symptômes d'inconfort digestifs, aux troubles fonctionnels intestinaux, ou TFI, voire aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, MICI, et aux cancers.

Les probiotiques sont-ils à même de moduler la flore de l'hôte afin de diminuer la symptomatologie digestive ?

III.1 Les infections gastro-intestinales

Le stress, un rythme de vie trépidant, la prise d'antibiotiques, une alimentation déséquilibrée perturbent l'écosystème intestinal et notamment la flore endogène. La conséquence de ces modifications du microbiote est des troubles digestifs dits inconfortables : ballonnements, flatulences, distension abdominale, diarrhées.

70% des Français souffrent d'inconforts digestif (Dapoigny, 2007) .

III.1.1 Constipation, ballonnements, flatulences.

Latobacillus rhamnosus GG apporte un soulagement chez les sujets souffrant de constipation chronique (Mouton, 2007).

L'association des souches *Bifidobacterium longum LA 101*, *Lactobacillus acidophilus LA 102*, *Lactococcus lactis LA 103* et *Streptococcus thermophilus LA 104* a fait ses preuves également dans la diminution des douleurs abdominales et la régulation du transit à raison de1 x 10.10^9 CFU par jour pendant un mois, puis un jour sur deux pendant deux mois (Pileje, 2010).

Le traitement probiotique de la constipation peut être associé à des prébiotiques. Cependant chez les sujets souffrant de ballonnements et de météorismes, les prébiotiques devront être instaurés avec minutie (½ dose par jour pour commencer, puis augmenter le traitement progressivement.).

III.1.2 Les gastro-entérites

Les probiotiques ont une place majeure dans l'accompagnement des traitements contre les gastro-entérites. Ils vont permettre de restaurer les propriétés de la flore intestinale, d'éviter la colonisation de germes pathogènes grâce à leur effet barrière. Tout cela afin d'éviter le déséquilibre de l'écosystème intestinal.

Les souches *Bifidobacterium longum LA 101*, *Lactobacillus acidophilus LA 102*, *Lactococcus lactis LA 103* et *Streptococcus thermophilus LA 104*, réunies dans une seule spécialité, ont fait leur preuve dans l'accompagnement de la gastro-entérite. On préconise 3 x 10.10^9 CFU par jour pendant 2 jours du mélange des trois souches, puis 2 x 10. 10^9 CFU pendant 2 jours (Pileje, 2010).

III.1.3 Les diarrhées

Black et al, en 1991, ont étudié l'apport de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum*, contenues dans une capsule contenant 4 x 10^9 CFU des deux souches, sur la flore intestinale au cours d'un traitement antibiotique avec de l'ampicilline, dans une étude en double aveugle versus placebo chez 20 volontaires sains. Les patients ayant reçu les bactéries probiotiques ont présenté une recolonisation plus rapide de leur flore intestinale qui semble être directement liée à une meilleure tolérance du traitement antibiotique (Black, Einarsson, Lidbeck, Orrhage, & Nord, 1991).

Une étude clinique, en 2001, a été réalisée pour prouver l'efficacité d'une supplémentation avec 12 x 10^9 CFU de *Lactobacillus rhamnosus GG* sur les troubles gastro-intestinaux liés à la prise d'antibiotiques. Le résultat est probant : une réduction d'un facteur de 8 de l'incidence de la diarrhée est notée versus placebo (Armuzzi, et al., 2001).

III.1.3.1 Diarrhées induite par C.difficile

L'infection par *Clostridium difficile* engendre des colites pseudomembraneuses, et constitue une complication commune d'une antibiothérapie, plus particulièrement chez les personnes âgées (Plummer, Weaver, Harris, Dee, & Hunter, 2004).

Plummer et al. en 2002 ont étudié en double aveugle versus placebo l'effet de la prise de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium bifidum* réunis dans une capsule à la concentration de 2 x 10^{10} CFU par jour pendant 20 jours chez des sujets âgés sous antibiothérapie (Plummer, Weaver, Harris, Dee, & Hunter, 2004).

L'incidence des diarrhées induite par *C.difficile* chez les personnes du groupe « probiotiques » est de 2,9% contre 7,2% chez les personnes du groupe « placebo », et 46% des patients sous probiotiques sont toxine-positifs contre 78% dans le groupe « placebo » (Plummer, Weaver, Harris, Dee, & Hunter, 2004).

La levure *Saccharomyces boulardii* a largement son indication en cas de diarrhées récidivantes (Rambaud, Buts, Corthier, & Flourié, 2004). Une méta-analyse de six essais cliniques a permis de conclure que *S.boulardii* est efficace pour prévenir la colite à *C.difficile* induite par les antibiotiques avec un risque relatif à 0,59 (Ruemmele & Goulet, 2007).

III.1.3.2 Diarrhées induite par *E.coli*

La souche *Lactobacillus acidophilus LB* protège la bordure en brosse de l'intestin de l'invasion par *E.coli* entéro-toxinique (Mouton, 2007).

Saccharomyces boulardii retarde, dans la lignée colique, l'apoptose induite par *E.coli* entéropathogène (Afssa, 2005).

III.1.3.3 Diarrhées du voyageur.

20 à 50 % des visiteurs des régions dites à risques, d'Asie, Amérique Latine, Afrique ou bassin méditerranéen, subissent des manifestations intestinales, appelées communément, la *Turista*. Ce sont principalement des crampes intestinales, suivies de diarrhées gênantes.

Les probiotiques ont des propriétés particulièrement intéressantes puisqu'ils contribuent au maintien de la flore intestinale :

- en renforçant son effet barrière pour limiter au mieux la colonisation par les pathogènes,
- en augmentant la motricité intestinale, ils évitent la stagnation des germes pathogènes,
- par leur action anti-microbienne directe par la sécrétion d'enzymes et de bactériocines.

Pour un effet optimal, on conseille la prise des probiotiques au moins deux jours avant le départ et de poursuivre la prise pendant tout le séjour, et au moins deux jours après.

Les souches *Lactobacillus acidophilus LA-5*, *Bifidobacterium lactis BB-12*, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbruecki ssp bulgaricus* ont fait leur preuve ensemble dans la préparation et la protection de l'intestin du voyageur. En se fixant sur la muqueuse intestinale, ils empêchent la pénétration des agents pathogènes (Merck S. F., 2009).

On retrouve également *Lactobacillus acidophilus LA 201* grâce à son pouvoir « barrière » important associé avec *Lactobacillus plantarum LA 301* et *Lactobacillus casei LA 205* (Pileje, 2009).

III.1.4 Les infections par Helicobacter pylori.

Sheu et al. étudient la prise de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, contenues dans un yaourt, sur la compliance au traitement de l'éradication de *Helicabacter pylori (Hp)* et sur le taux d'*H.pylori* éradiqué dans une étude randomisée versus groupe contrôle. Les patients ayant reçu les bactéries présentent une amélioration significative de l'observance et de la tolérance de la trithérapie anti-*Hp* par rapport au groupe contrôle. Le taux d'éradication d'*Hp* est significativement supérieur dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle (Sheu, et al., 2002).

En plus de ce mélange étudié par Sheu et al., les probiotiques efficaces individuellement sur l'éradication de *Hp* sont *Lactobacillus casei DN-114 001*, et *Lactobacillus acidophilus LB* (Schneider & Giudicelli, 2007).

III.2 Les troubles fonctionnels intestinaux, ou syndrome de l'intestin irritable.

Jusqu'à présent l'inflammation intestinale était l'apanage des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI. Depuis peu, elle s'est étendue aux troubles fonctionnels intestinaux ou TFI. L'inflammation est de bas grade pour les TFI, et de haut grade lors des poussées pour les MICI (Nérat, Lacroix, & Burckel, 2009).

Cette inflammation chronique de bas grade est peut-être à l'origine d'autres pathologies digestives sur des terrains prédisposés et / ou sous la pression d'éléments environnementaux majeurs, MICI, cancers, …, on parle de continuum inflammatoire (Nérat, Lacroix, & Burckel, 2009). On différencie les TFI du Syndrome de l'Intestin Irritable (SII) par les douleurs. Les patients atteints de TFI ne souffrent pas. Pour le SII, les patients souffrent et sont diagnostiqués grâce aux critères de Rome III.

Les critères de Rome III sont définis tels que (Colon irritable, 2010) :

Douleurs ou inconforts abdominal récurrent présent au moins 3 jours par mois au cours des 3 derniers mois, associés à au moins 2 des 3 caractéristiques suivantes :

- Amélioré par la défécation,
- Début associé à une modification de la fréquence des selles,
- Début associé à une modification de la forme des selles.

Les marqueurs spécifiques ont permis d'identifier chez les personnes souffrant de TFI une perméabilité intestinale accrue aux macromolécules. On note parmi ceux-ci les endotoxines, les β2-défensines, l'activité sérine-protéase ou les calprotectines.

Les probiotiques et les prébiotiques ont fait leur preuve dans le traitement des TFI et du SII. Leur association permet une augmentation de l'efficacité de la thérapeutique pré/probiotiques. Cependant, il est important de ne pas les ingérer ensemble. Les fibres prébiotiques fermentescibles potentialisent les gaz formés par les bactéries et accentuent les ballonnements.

Les prébiotiques, fibres solubles fermentescibles de type fructo-oligosaccharides, inuline ont des propriétés anti-inflammatoires et régulatrices vis-à-vis de la perméabilité intestinale. Les Français consomment 2 à 10 g de fructanes avec une part majoritaire située dans la zone des 2 à 3 g. Les effets santé des fructanes se font ressentir qu'à partir de 5 g pour l'effet bifidogène pour culminer à 10 g pour l'effet anti-inflammatoire, trophique et réparateurde la muqueuse intestinale, d'où la nécessité des compléments alimentaires (Nérat, Lacroix, & Burckel, 2009).

Quant aux probiotiques, l'effet ne peut être obtenu qu'en les ingérant sous forme de gélules ou de poudre à diluer dans l'eau. Même si les fabricants de produits laitiers s'amusent à utiliser les termes savants bactériens, les yaourts ne contiennent pas la quantité minimale demandée par l'AFSSA pour être efficaces. Alors quelles sont les souches les plus adéquates aux TFI, ou Syndrome de l'Intestin Irritable, *SII*?

III.2.1 Les TFI post-infectieux et/ou diarrhée

Une des enzymes responsables de l'hyperperméabilité intestinale chez les personnes souffrant de TFI à prédominance de diarrhée est l'enzyme protéolytique sérine-protéase, capable de « digérer » certaines protéines des jonctions serrées au niveau de la muqueuse épithéliale.

Le traitement s'axera donc sur au moins deux composantes : diminuer la perméabilité intestinale et diminuer les douleurs intestinales et la fréquence des selles.

O'Mahony et al. en 2005 (O'Mahony, McCarthy, Kelly, Hurley, & Luo, 2005) étudient deux souches *Lactobacillus salivarius subsp salivarius UCC4331* et *Bifidobacterium infantis 35624*. Les patients souffrant de TFI à prédominance diarrhée sont divisés en trois groupes :

- Un groupe recevant chaque jour 1 x 10^9 probiotiques *Lactobacillus salivarius* dans un grand verre de lait.
- Un groupe recevant chaque jour 1 x 10^9 probiotiques *Bifidoacterium infantis* dans un grand verre de lait.
- Un groupe ne recevant aucune souche probiotique dans son grand verre de lait.

Le résultat de l'étude montre que la souche *Bifidobacterium infantis 35624* diminue très largement les douleurs abdominales et la fréquence des selles chez les patients souffrant de TFI. Cette souche augmente aussi le profil des cytokines anti-inflammatoires, en augmentant le rapport IL-10 / IL-2 de manière très significative par rapport au *L. salivarius subsp salivarius UCC4331* (O'Mahony, McCarthy, Kelly, Hurley, & Luo, 2005).

III.2.2 Les TFI avec constipation

Les souches *Lactobacillus acidophilus* LA 102, *Bifidobacterium longum* LA 101, *Lactococcus lactis* LA 103, *Streptococcus thermophilus* LA 104 ont été étudiées ensemble en 2008 dans une étude randomisée. Les patients ont reçu pendant quatre semaines le mélange probiotique à la concentration de 1×10^{10} CFU par jour. La diminution des douleurs abdominales est significativement importante dans le groupe ayant reçu le mélange dès la première semaine, et l'augmentation de la fréquence des selles se fait elle aussi dès la première semaine de traitement (Drouault-Holowacz, Bieuvelet, Burckel, Cazaubiel, Dray, & Marteau, 2008).

Bifidobacterium longum est capable de stimuler la sécrétion IL-10, anti-inflammatoire, par les cellules dendritiques, et de diminuer la production IL-2, pro-inflammatoire (Seksik, 2007).

Lactobacillus plantarum 299V fait beaucoup parler. En 2001, une étude polonaise montre les effets bénéfiques de cette souche chez des patients souffrant de SII à prédominance de constipation (Niedzielin, Kordecki, & Birkenfeld, 2001). Les vingt patients reçoivent chaque jour deux fois par 5×10^{7} CFU de probiotiques pendant quatre semaines. Le résultat est là : non seulement les patient se sentent soulagés au niveau des douleurs mais en plus la motilité intestinale est rétablie et la fréquence des selles augmente (figure 20.) (Niedzielin, Kordecki, & Birkenfeld, 2001).

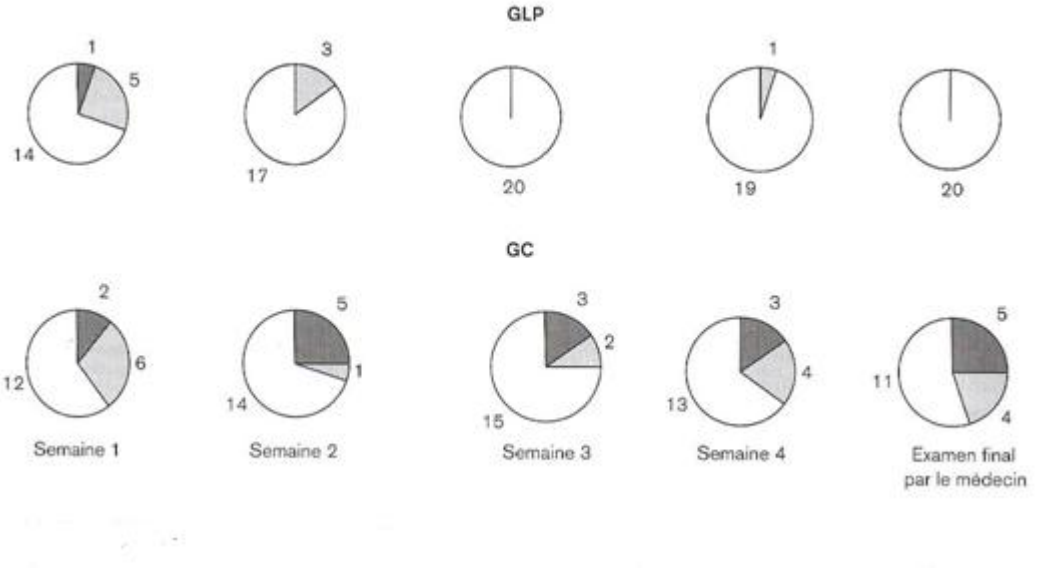


Figure 21 **: Changement de l'intensité de douleur par rapport aux valeurs initiales au cours des semaines consécutives. Groupe contrôle : GC, et Groupe sous probiotiques, GLP. En gris foncé : aggravation des symptômes, en gris clair : aucun changement ; en blanc : nette amélioration (Niedzielin, Kordecki, & Birkenfeld, 2001).**

Lactobacillus plantarum 299V, Lp 299V, a de nombreuses propriétés pharmacologiques (Johansson & al., 1998) :

- Il a la capacité d'augmenter le taux d'acides gras à chaînes courtes dans les selles, en particulier, les acides, propionique et acétique, source d'énergie pour la muqueuse intestinale.
- Il permet l'augmentation de la population des lactobacilles et une réduction des bactéries gram négatif. Dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle , 20 volontaires sains ont reçu *Lp 299V* 2 x 10.10^9 CFU / jour, contre placebo, les effets sont visibles dès la première semaine.
- Il stimule la production de mucus intestinal, via une stimulation de l'expression des gênes MUC par les lactobacilles.

- Il a la capacité d'inhiber la croissance d'agents potentiellement pathogènes. Lp 299V a montré une activité antibactérienne vis-à-vis des agents potentiellement pathogènes, tels que *Listeria moncytogenes, Bacillus cereus, Escherichia coli, Yersinia enterolytica, Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae* et *Enterococcus faecalis* (Jacobsen & al., 1999).

Johansson et al. ont aussi démontré la persistance de *Lp299V* dans le tractus digestif, pour l'AFSSA : « cette étude est l'un des rares cas démontrés de persistance de bactéries lactiques ingérées par l'homme (Afssa, 2005).

III.3 Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

L'équilibre entre flore de fermentation et de putréfaction est fragile. Rappelons que la flore de fermentation est située au niveau du côlon droit et utilise les fibres fermentescibles, et la flore de putréfaction tient sa place dans le côlon gauche et dégrade les protéines engendrant ainsi la production de toxines.

Une prolifération de la flore de putréfaction entraînant un déséquilibre de la barrière muqueuse intestinale, engendre une inflammation de l'écosystème intestinal.

Les probiotiques semblent avoir tout leur intérêt dans l'accompagnement de ces pathologies inflammatoires.

Les MICI regroupent deux grandes pathologies, la Maladie de Crohn, et la Recto-colite hémorragique. Ce sont deux maladies qui se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, liée à une hyperactivité du système immunitaire digestif,, source de lésions destructrices de type ulcération (afa, 2008)

Des groupes de bactéries sont diminués lors de ces maladies notamment au sein du phylum firmicutes, particulièrement les *Faecalibacterium* (Marteau P. , 2009).

Enfin, au cours des MICI , une nette déficience de la barrière muqueuse implique au premier chef une production accrue de cytokines pro-inflammatoires et une augmentation marquée de l'apoptose des cellules intestinales (Afssa, 2005).

III.3.1 La maladie de Crohn.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire pouvant atteindre n'importe quel segment du tube digestif. Elle a été décrite pour la première fois par Burril B. Crohn, médecin américain, en 1932.

Cette pathologie évolue en alternant les phases d'activité, dites poussées, avec les phases de rémissions plus ou moins prolongées. Elle peut intéresser simultanément ou successivement un ou plusieurs segments du tube digestif. Cependant elle siège le plus souvent sur le côlon que sur l'iléon, ou sur les 2 segments (afa, 2008).

Les chercheurs de l'Institut National de la Recherche Agronomique, INRA, et de l'Université de Mac Gill à Montréal, Canada, ont isolé une protéine à la surface des cellules intestinales de 35% des patients souffrant de la maladie de Crohn. Cette protéine permet la fixation et la prolifération anormale des bactéries *E.coli* et par voie de conséquence, l'inflammation caractéristique de cette pathologie. Une réaction en chaîne se produit : *E.coli* induit elle-même la surexpression de la dite protéine qui permet son adhésion à la muqueuse intestinale (Juste, 2009).

Lactobacillus rhamnosus GG améliore considérablement le profil des malades souffrant de la maladie de Crohn. Sa particularité est d'augmenter l'activité des T $CD4^+$ par la flore fécale. Cependant, la sécrétion des cytokines TNF_α , IL-6, IFN-γ est moins importante en présence de *Lactobacillus rhamnosus GG* alors que les sécrétions IL-10 et IL-4 sont augmentées. Ceci induit une diminution de l'effet pro-inflammatoire au profit de l'effet anti-inflammatoire (Afssa, 2005). Cette souche possède également un effet anti-apoptotique : elle active la protéine kinase B anti-apoptotique et inhibe l'activation de la MAP-kinase pro-apoptotique par diverses cytokines pro-inflammatoires (Afssa, 2005).

Saccharomyces boulardii a été étudié avec la mésalazine dans les rechutes de la MC. Deux groupes sont réalisés, un avec de la mésalazine seule, l'autre avec de la mésalazine et la souche probiotique. Les auteurs ont observé 6 rechutes sur 16 dans le groupe « mésalazine seule» contre 1 sur 16 dans le groupe « mésalazine+placebo ». *S.boulardii* peut donc être utilisé dans la MC afin d'éviter les rechutes.

III.3.2 La recto-colite hémorragique.

La recto-colite hémorragique, RCH, est une maladie inflammatoire pouvant atteindre le rectum et le côlon. Elle évolue aussi entre poussées et phases de rémission. On distingue trois types de RCH (afa, 2008) :

- Les RCH distales (60 %) atteignant le rectum (rectite) et le rectum et le sigmoïde (recto-sigmoïdite),
- Les RCH pancoliques (15 %) atteignant le rectum et la totalité du côlon,
- Les formes intermédiaires (25 %) entre les formes précédentes.

Laake et al. en 2005 étudient la supplémentation de 4 semaines en probiotiques sur les symptômes et l'aspect endoscopique muqueux chez 6 sujets ayant eu une anastomose iléo-anale avec réservoir iléal pour recto-colite hémorragique. Les probiotiques, *Lactobacillus acidophilus LA-5 et Bifidobacterium lactis Bb-12*, sont consommés dans une boisson lactée de 500ml. Leur concentration est de 10^8 CFU/ml pour chaque souche. Une amélioration significative de l'incontinence fécale, des crampes abdominales, des anomalies de la fréquence et consistance des selles, des impériosités et de l'inflammation endoscopique est observée après quatre semaines de supplémentation (Laake & al., 2005).

La souche *Escherchia coli Nissle 1917,* commercialisée en Allemagne, sous le nom de Mutaflor®, peut être utilisée grâce son pouvoir thérapeutique dans la prévention de la rechute des RCH , mais les résultats doivent être confirmés (Seksik, 2007).

III.4 La pochite.

Après une coloprotectomie totale pour RCH, un réservoir est confectionné par le chirurgien pour permettre une anastomose fonctionnelle entre l'iléon terminal et l'anus. Ce réservoir peut être le siège d'une inflammation, appelée pochite (Seksik, 2007).

Les probiotiques s'avèrent efficaces dans cet état inflammatoire. Un mélange, appelé VSL#3, de quatre souches de lactobacilles, *Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus,* avec trois souches de bifidobactéries, *B.longum, B.breve, B.infantis,* et *Streptococcus salivarius thermophilus* a été testé pendant 9 mois sur 20 malades, les 20 autres recevant un placebo. Le groupe probiotique a obtenu 15%

de rechute seulement contre 100% dans le groupe placebo (Seksik, 2007). Les auteurs de cette étude, Gionchetti et al., ont alors proposé de réaliser un autre essai : administrer des probiotiques dès la fin de la réalisation du réservoir iléo-anal. Un traitement de 12 mois est entrepris, avec deux groupes, un groupe recevant le mélange de probiotiques, l'autre un placebo. Une pochite aigüe est survenue chez 10% du groupe « probiotiques » contre 40% chez les sujets « placebo ». Ce mélange de probiotiques est capable d'induire la sécrétion d'IL-10 par des cellules dendritiques isolées du sang périphérique et de la muqueuse intestinale. Dans un modèle expérimental, le mélange inhibe l'orientation Th1 de la réponse immune induite par les cellules dendritiques. (Seksik, 2007)

III.5 L'entérocolite nécrosante des prématurés, ECUN.

Les prématurés, surtout d'un poids inférieur à 1500g, sont particulièrement vulnérables au risque d'entérocolite nécrosante. C'est une infection nosocomiale néonatale se présentant sous la forme d'une atteinte intestinale sévère conduisant, dans certains cas, à une perforation intestinale, voire au décès. Le taux de mortalité lié à cette pathologie est de 15 à 30% (Institut Danone, 2007).

L'immaturité des défenses et de la muqueuse digestive favorise ce risque infectieux. La calprotectine fécale peut être utilisée comme marqueur non invasif de cette souffrance digestive durant le 1er mois de vie avec un taux corrélé à l'activité de la maladie intestinale (Campeotto, et al., 2008).

Une étude japonaise a confirmé que la prise de *Bifidobacterium breve* chez des nouveaux-nés de très petits poids de naissance, pendant les 24 premières heures après la naissance, entraîne une mortalité nulle, contrairement au groupe placebo où la mortalité s'est élevée à 13,5% (Ruemmele & Goulet, 2007).

Ensuite, de nombreuses études ont montré l'intérêt d'un mélange des souches *Bifidobacterium infantis* et *Lactobacillus acidophilus* en plus du lait maternel, contenant *Lactobacillus fermentum CECT5716*, sur des enfants prématurés jusqu'à leur sortie de l'hôpital. L'incidence des décès par ECUN était significativement réduite dans le groupe probiotique : 5% contre 27% (Ruemmele & Goulet, 2007).

Le mélange, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*, et *Bifidobacterium bifidum* valide également l'effet positif des probiotiques. L'incidence de l'ECUN a été réduite à 4% chez les enfants traités contre 16% (Ruemmele & Goulet, 2007).

Bifidobacterium infantis atténue l'intestité de la colite par une diminution des cytokines pro-inflammatoires, TNFα, IL-12, IFNγ , (Seksik, 2007).

Il n'y a pas de doute, la supplémentation en probiotiques chez des enfants prématurés, donc, à très hauts risques, réduit la mortalité et l'incidence de l'ECUN. Ceci bien sûr en complément du protocole médical qui consiste à administrer à la mère qui présente une MAP (menace d'accouchement prématuré), avant le travail, 2 doses de dexaméthasone, à 24h d'intervalle, afin de prévenir la survenue de la maladie des membranes hyalines et l'entérocolite nécrosante.

III.6 Le cancer colorectal

Le cancer colorectal est le deuxième cancer en termes d'incidence et de mortalité en Europe, avec 381 000 cas et 203 700 décès par an (Schneider & Giudicelli, 2007).

Une étude japonaise a montré que l'ingestion de *Lactobacillus casei Shirota* chez des patients ayant déjà eu des polypectomies est associée à un moindre nombre d'adénomes en dysplasie modérée ou sévère (Schneider & Giudicelli, 2007).

Bacteroides fragilis sécrète une toxine capable de décliver une protéine indispensable à l'étanchéité de la barrière digestive. Cette perméabilité intestinale provoquée est associée à une inflammation chronique avec implication des lymphocytes Th17, une nouvelle sous population de lymphocytes inflammatoires. Selon l'étude *Bifidobacterium fragilis* pourrait coloniser de façon asymptomatique près de 35% de la population (Wu & al., 2009).

III.7 Tableau résumé

Ne pouvant tout traiter, j'ai choisi d'établir un tableau résumé de cette partie(Tableau 3.).

Greffe de foie	***L.plantarum 299*+ fibre d'avoine**	**13%**	**34%**	**0.017**	**Rayes**	**2002**
Greffe de foie	*P.pentoseceus 5-33 :3, L.mesenteroides 32-77 :1, L.paracasei subsp paracasei 19, L, L.plantarum 2362* et prébiotiques .	3%	51%	0.001	Rayes	2005
Pancréatite aigüe	*L.plantarum 299* et fibres d'avoines.	5%	30%	0.047	Olah	2002
Chrirugie biliaire	*L.casei Shirota, B.breve Yakult* et GOS	12%	30%	<0.05	Sugawara	2006
Pochite réfractaire	*VSL#3*	15%	100%	<0.05	Gionchetti	2000
Prévention de pochite	*VSL#3*	10%	40%	<0.05	Gionchetti	2003
Prévention de pochite	*L.rhamnosus GG*	7%	29%	<0.05	Gosselink	2004
RCH	*Bifidobacterium*	27%	90%	<0.05	Ishikawa	2003
MC	*E.coli Nissle 1917*	30%	70%	<0.05	Malchow	1997
MC	*S.boulardii* + mésalazine	6.3%	37.5%	<0.05	Guslandi	2000
ECUN	*B.breve*	0%	13.5%	<0.05	Shimizu	2004
ECUN	*Bifidobacterium infantis Lactobacillus acidophilus , Lactobacillus fermentum CECT5716*	5%	27.5%	<0.05	Lin	2005
ECUN	*Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*, et *Bifidobacterium bifidum*	4%	16.4%	0.03	Bin-Nun	2005

Tableau 3:Tableau résumé des pathologies inflammatoires intestinales [(Ruemmele & Goulet, 2007) (Seksik, 2007)].

III.8 Conclusion.

Les probiotiques offrent donc une thérapeutique adjuvante ou préventive aux sujets souffrant de pathologies intestinales.

La liste des pathologies citée n'est pas exhaustive, les probiotiques ont fait l'objet d'études portant sur de nombreuses pathologies, telles que l'accompagnement de la greffe de foie, les pancréatites aigües et les suites de chirurgie biliaire ou abdominale. Il reste encore de belles preuves à apporter, des détails à confirmer, quant aux prises ou à la quantité exacte à ingérer.

FICHES PRATIQUES : LE PHARMACIEN, LES PROBIOTIQUES, ET LA MICRONUTRITION.

L'objectif de cette partie est de donner des lignes directrices concernant la modulation de l'alimentation et l'apport de compléments alimentaires pour certaines pathologies présentes au comptoir.

Il est bien entendu que chaque professionnel de santé doit être à même de modéliser la problématique de chacun de ses patients et aucunement de faire une généralisation. Il est primordial que le professionnel de santé intègre entièrement le patient dans sa thérapeutique, qu'il l'accompagne, réponde à ses questions, à ses doutes et le pousse à ne jamais culpabiliser si un écart se produit. Il est vraiment important de se répéter qu'un changement alimentaire devient stable au bout de deux ans.

Les micronutritionnistes ont mis en place des questionnaires d'évaluation. Ce sont de véritables outils de dépistage. Le pharmacien dispose de deux grandes classes de questionnaires :

- Les questionnaires alimentaires qui étudient les déséquilibres macro-nutritionnels.
- Les questionnaires dits « fonctionnels » qui dépistent les déficits en micronutriments se traduisant par des signes somatiques et des troubles de l'humeur ou du comportement.

Les probiotiques sont la base d'un intestin bien perméable et bien fonctionnel (figure 22.).



Figure 22: Les effets probiotiques en image (ProBiotiques, 2009).

N'hésitez pas à prendre une feuille et un stylo afin de noter, de dessiner, tout ce qui vous semble nécessaire à la bonne compréhension de vos conseils micronutritionnels. Un patient ne respectera que mieux un conseil bien explicité.

Comme il a été mentionné ci-dessus, c'est un travail de longue haleine. Il ne faut en aucun cas se précipiter :

- Changez les habitudes alimentaires petit à petit,
- Choisissez un changement alimentaire parmi la liste que vous proposez au patient,
- Demandez-lui d'en choisir un second,
- Dites-lui qu'il faut qu'il intègre ces deux changements alimentaires pendant un mois,
- Dites-lui formellement de ne pas en intégrer un troisième : c'est comme pour les enfants, interdisez-leur de toucher au verre qu'il y a sur la table, que font-ils ? Ils y touchent. L'adulte n'est qu'un grand enfant.
- Revoyez le patient un mois après pour faire un bilan. Et si ce dernier est positif, recommencez le cycle. Si le bilan s'avère négatif, engagez la discussion, trouvez la ou les causes de l'échec.

Le patient doit se sentir accompagné, écouté et encouragé.

Il est bien évident que toute la thérapeutique que vous allez développer s'accompagne d'une restructuration alimentaire : il n'y a pas de micronutrition sans macronutrition. On préconise en général le modèle crétois, mis à votre disposition dans les annexes.

I Correction de l'hyperperméabilité intestinale, ou HPPI.

Un intestin trop perméable se manifeste, comme nous l'avons vu précédemment, par des symptômes digestifs : douleurs, constipations, diarrhées, ou extra-digestifs, syndrome de Ménière, migraines, douleurs articulaires, musculaires, fatigue chronique… .

Ce traitement va devoir être établi sur 6 mois. Le pharmacien se doit d'expliquer correctement à son patient qu'un intestin malmené pendant des années ne se restaure pas en quelques jours.

On commencera par proposer **un modèle d'épargne digestif**, c'est-à-dire un régime d'éviction du gluten et du lactose de type Seignalet (Seignalet, 2004). Dans un premier temps, cela permet de ne plus agresser la muqueuse intestinale avec des aliments pouvant créer de fortes intolérances. Ce régime a ses qualités mais n'est pas sans défaut. En éliminant toutes les sources de gluten, et de lactose, cela permet au patient d'augmenter sa consommation de fruits et légumes afin de se sentir rassasié. Mais il est important de supplémenter le patient en probiotiques car un régime appauvri en gluten induit une diminution des bifidobactéries et des lactobacilles, ainsi que des entérobactéries et *E.coli* (Palma, 2009). Faites ce régime sur un mois.

Il est important de proposer au patient une solution de « rechange ». Faites un tableau comme ci-dessous, avec un sens interdit, et un signe +, dans lequel vous allez positionner tous les aliments interdits et les aliments autorisés et ceux qui substituent les aliments proscrits (tableau 4.).

	
LACTOSE : lait, fromage, yaourt, crème fraiche, beurre, glace… .	Spécialités au soja : yaourts, tofu, margarine émulsionnée avec de l'eau, sorbets … .
GLUTEN : tous les aliments à base de farine de blé, de seigle, et orge, froment, épeautre, et kamut : pâtes, semoule, pain, pizza, cake … .	Le riz, le maïs, l'amarante, le sarrasin, les pois chiche, les lentilles, le millet, le quinoa, les pois, le soja, le tapioca …, ainsi que tous les aliments élaborés à base de ces farines.

Tableau 4 : Modèle de tableau afin d'aider le patient dans sa PEC micronutrionnelle (Wageningen University, The Netherlands , 2010).

Réintégrez progressivement le gluten pendant un mois afin de voir si les douleurs, les inconforts digestifs sont dus à une intolérance au gluten.

Le troisième mois, réintégrez le lactose progressivement. Observez. Il est important de répéter au patient que la lactase diminue au cours des années. Par conséquent, on évite les gros bols de lait chocolaté, les trois yaourts et les deux morceaux de fromages dans la même journée. Il est préférable de consommer du lait non UHT, car les protéines y sont dénaturées. Les yaourts et les fromages à pâtes dures contiennent moins de lactose que les produits frais.

Une complémentation en **probiotique** est donc nécessaire. Elle doit être mise en place pendant 6 mois au minimum. Elle sera accompagnée d'une complémentation en **prébiotiques**. Celle-ci peut être plus ou moins bien tolérée : commencez par des demi-sachets afin d'habituer l'intestin pendant quelques jours, puis augmentez la posologie à un sachet par jour.

N'hésitez pas à préciser au patient que les prébiotiques se trouvent dans l'alimentation : oignon, ail, fruits, légumes.

Ensuite, on s'oriente vers une complémentation en **Zn, Se, et thé vert** afin d'aider à la cicatrisation de la muqueuse. Se est un excellent protecteur contre les métaux lourd, et Zn est

très impliqué dans l'immunité. Dans ce cas là, également, n'hésitez pas à dire au patient qu'une alimentation riche en légumineuses, oléagineuses, légumes accompagnés d'un peu de viandes et de beaucoup de poissons est riche en Zn et Se.

Puis, on complémentera en **L-glutamine** et **arginine**. La **L-glutamine** est le carburant électif des entérocytes. Cet acide aminé est présent dans les aliments riches en protéines de qualités, les viandes, les poissons, et les œufs constituent les meilleures sources de L-glutamine. Celle-ci

- contrôle la stimulation de la prolifération des cellules épithéliales intestinales par leur facteur de croissance spécifique, l'*EGF*, ou *Epidermal Growth Factor*,
- possède un rôle clef comme donneur d'azote pour la synthèse des nucléotides,
- stimule l'expression de protéines de choc thermiques à action protectrice (Mouton, 2007).

L'**arginine,** en tant que producteur d'azote et précurseur de la synthèse de certaines polyamines, sert à la réparation de la muqueuse intestinale, surtout dans les cas d'ischémie intestinale (RAUL, GALLUSER, SCHLEIFFER, GOSSE, HASSELMANN, & SEILER, 1995).

Enfin, il faut corriger **l'acidose métabolique** ou la limiter au maximum en ajustant au maximum une alimentation dite *PRAL* négatif. Le *Potential Renal Acid Loading*, ou PRAL, est un score créé par le médecin allemand, Thomas Remer, que l'on peut traduire par « potentiel de charge acide rénale ». Si sa valeur est négative, le produit est alcalinisant, si elle est positive, l'aliment est acidifiant. Le but d'une alimentation optimale est d'être légèrement basique. Pour cela, il suffit d'associer un aliment acide, contenant des sulfates, phosphates, chlorures et nitrates, comme les fromages à pâtes dures, les pâtes, les viandes, avec des aliments basiques, contenant du magnésium (Mg), du potassium (K), du calcium (Ca), des bicarbonates, des citrates ou des malates, comme les fruits, les légumes ou les pommes de terre.

Il est important de vérifier également :

- le type d'eau consommé par le patient : veillez à ce qu'il n'ingère pas des litres d'eau trop sulfatée ou trop nitratée. La concentration de bicarbonates doit être très largement supérieur à celle des nitrates et des sulfates,
- La consommation de sel : une alimentation basique se veut riche en potassium et pauvre en sodium, afin d'éviter les fuites extracellulaires de K et Mg.
- Le PRAL a ses limites : il ne prend pas compte ni ce que génère la digestion, ni le mélange alimentaire. Ainsi, bien que les fruits soient décrits avec un PRAL négatifs, s'ils sont consommés à la fin des repas, ils acidifient le bol alimentaire et « hyper-ballonnent » les sujets sensibles aux troubles digestifs. Les fruits ne doivent pas rester en contact trop longtemps avec l'estomac, ils doivent être rapidement acheminés vers le duodénum. En fin de repas, le pylore se ferme. Tout le bol alimentaire se retrouve « coincé » dans l'estomac ; les sucs gastriques et l'acide chlorhydrique attaquent les sucres des fruits, créant une fermentation et une acidité élevées. Les fruits sont donc à consommer en dehors des repas.

Ci-dessous, veuillez trouver une liste non exhaustive du PRAL de quelques aliments (tableau 5.).

Aliments	PRAL (mEq/100g)
FRUITS	
Abricots	-4.8
Banane	-5.5
Figues	-18.1
Noisettes	-2.8
Noix	6.8
Pistaches	8.5
Raisins secs	-21
LEGUMES	
Ail	-1.7
Aubergine	-3.4
Carottes	-4.9
Chou-Fleur	-4
Céléri	-5.2
Cornichon	-1.6
Courgette	-4.6
Epinard	-14
Fenouil	-7.9
Pomme de Terre	-4
Basilic	-7.3
Persil	-12
LEGUMINEUSES	
Haricots	-3.1
Lentilles	3.5
Pois	1.2
BOISSONS	
Bière	Entre -0.2 et +0.9
Coca-cola	0.4
Cacao	-0.4
Café	-1.4
Eaux minérales	Entre -1.8 et -0.1
Jus de carottes	-4.8
Jus de tomates	-2.8
Thé	-0.3
Vin rouge	-2.4
Vin blanc sec	-1.2
MATIERES GRASSES	
Beurre	0.6
Huile	0
Margarines	-0.5
PRODUITS LAITIERS	
Camembert	14.6
Cheddar	26.4
Emmental	21.1
Fromage blanc	8.7
Œufs entiers	8.2
Jaune d'oeuf	23.4
Blanc d'oeuf	1.1
Parmesan	34.2

Yaourt	Entre 1.2 et 1.5
CEREALES	
Biscotte	5.9
Farine blanche	8.2
Farine de seigle	5.9
Farine d'avoine	10.7
Graines entières de maïs	3.8
Pâtes aux œufs	6.4
Pain à la farine de blé	Entre 1.8 et 3.8
Pain de seigle	4
Riz brun	12.5
Spaghettis	Entre 6.5 et 7.3
POISSONS	
Carpe	7.9
Crevettes grises	7.6
Crevettes roses	15.5
Hareng	7
Morue	7.1
Moules	15.3
Sardines à l'huile	13.5
Saumon	9.4
Sole	7.4
Truite	10.8
VIANDES	
Agneau	7.6
Bœuf	7.8
Canard	4.1
Dinde	9.9
Filet de veau	9
Foie de bœuf	15.4
Foie de veau	14.2
Lapin	19
Oie	13
Porc	7.9
Poulet	8.7
Salami	11.6
Saucisson	7.2
Veau	9

Tableau 5 : Le "PRAL" de quelques aliments (Riché, 2008)

II Syndrome de Fatigue Chronique (SFC), Fibromyalgie et Syndrome de l'Intestin Irritable (SII).

Ces symptômes sont volontairement regroupés car leur prise en charge se recoupe.

D'une manière générale, ces troubles sont dus à une **hyperperméabilité intestinale**. Il est bien sûr évident que le patient a été interrogé antérieurement sur une éventuelle infection, ou un problème sous-jacent autre qui nécessiterait une consultation médicale. Comme il a été dit dans l'introduction, il est très important de savoir orienter au mieux le patient.

Le patient n'ayant aucun problème nécessitant une consultation médicale, on peut mettre en place une thérapeutique micronutritionnelle.

L'HPPI étant souvent la cause de ces pathologies, il est donc important d'apporter les éléments utiles à sa **cicatrisation**, à savoir des prébiotiques, de la glutamine, de l'arginine, du Zn et du Se.

A cause de cette HPPI, l'immunité, produite à 80% au niveau intestinal, a besoin d'être dynamisée. Les probiotiques vont servir à **moduler cette immunité**, aider la flore intestinale à se multiplier, et la muqueuse intestinale à se redensifier. Dans les cas de fibromyalgie et de SFC, la souche à privilégier est *Lactobacillus acidophilus LA 401* pour son pouvoir inhibiteur sur *Candida albicans*, trouvé chez les patients atteints par ces pathologies. Dans les cas de SII, on utilisera les souches comme *Lactobacillus plantarum 299v* et *Bifidobacterium longum* très efficaces sur les SII à prédominance constipation ou *B.infantis* pour les SII à prédominance diarrhéique.

L'HPPI engendre une inflammation. On la **module** par l'apport de probiotiques déjà mis en place précédemment, par des oméga-3 contenus dans les poissons gras, et l'acide oméga-6, le DGLA, présent dans l'huile d'onagre. Attention à ne pas dépasser les 3g d'acides oméga-3 précurseurs pour ne pas créer d'hémorragie, et de ne pas aller au-delà de 600mg d'EPA/DHA pour ne pas inverser le rôle anti-inflammatoire de ces huiles. Puis, on utilise le curcuma, la grenade pour leur fort pouvoir antioxydant.

Ensuite, l'HPPI créant une membrane intestinale poreuse, les oligo-éléments, minéraux et vitamines ne sont pas absorbés efficacement. Il est donc important de **corriger**

ces déficits afin de rétablir au mieux et plus vite les SFC, et de diminuer les douleurs des fibromyalgiques. Le fer, le cuivre, le calcium, le magnésium, l'iode, les vitamines C et D sont à privilégier en premier lieu pour leur action de cofacteur, d'antidouleur et de 'booster' de l'immunité.

La **douleur peut être modulée** par l'apport de magnésium, vitamine B6, cotransporteur du magnésium, et de taurine, cotransporteur de la vitamine B6. Mais aussi à l'aide d'une plante, le Griffonia, et de l'alpha lactalbumine, que l'on trouve dans le petit lait ou dans des compléments alimentaires, tout deux influant positivement sur les taux de sérotonine.

Enfin, on **optimise les apports** suivants :

- Les acides aminés branchés, les BCAA, *Branched Chain Amino Acids* : la leucine, l'isoleucine et la valine. Ces acides permettent la stimulation de la synthèse des protéines, le fonctionnement du système immunitaire avec la glutamine, et sont surconsommés lors d'un effort musculaire (figure 23.).

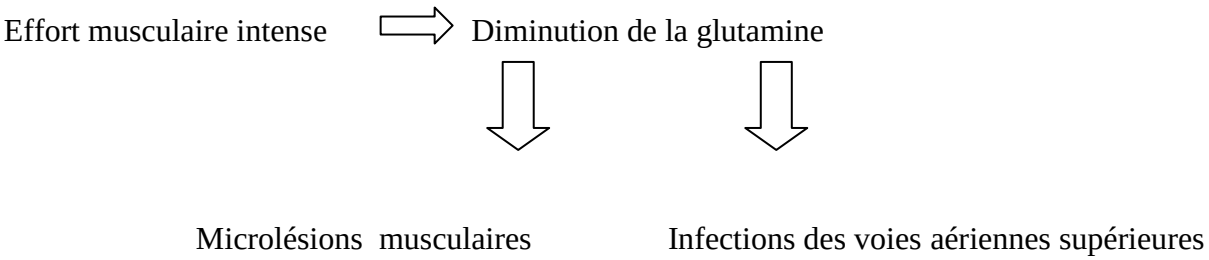


Figure 23 : Conséquence d'un effort musculaire sur la glutamine

- Augmenter l'apport de Q10, antioxydant et régénérateur de la vitamine E sert à la production d'ATP, source d'énergie. Les sports d'endurance et la consommation de statines diminuent fortement le coenzyme Q10 de l'organisme. La dose efficace de coenzyme Q10 réduit est de 100mg/j.

- Augmenter les protéines HSP, *Heat Shock Protein*, protéines du choc thermique. Celles-ci permettent la prise en charge des cellules altérées des tissus quand la température des cellules atteint les 40-41 degrés et que la synthèse protéique est fortement ralentie. Mais les HSP peuvent aussi jouer un rôle dans l'immunité, en favorisant la présentation des antigènes aux cellules immunocompétentes, ce qui rend les mécanismes de défenses plus performants (Riché, 2008). Les HSP sont essentiellement présentes dans les algues, mais très difficiles à trouver. Le mieux est la complémentation.

Enfin, il est primordial de supprimer tout apport de levure afin d'éviter de nourrir *Candida albicans* :

- Limiter les aliments en contenant : pizza, pain …
- Ne pas conseiller des spécialités en contenant : carbolevure®, ultralevure® …
- Utiliser des antifongiques naturels afin de limiter au mieux la destruction de la muqueuse intestinale :
    - Extrait de pépins de pamplemousse :
        - Pour commencer 1goutte 3x/jour le 1er jour
        - Puis 2 gouttes 3x/jour le 2ème jour
        - Etc. …jusqu'à 15 gouttes 3x/jour.
    - Ail, oignon et huile d'olive.

Le but de cette diététique est d'affamer la levure et non le patient.

III Perte de mémoire, Alzheimer et sa prédisposition génétique.

Les troubles cognitifs peuvent vite devenir gênants au quotidien. A travers le monde, on estime à 24 millions le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Selon les spécialistes, elle devrait toucher 42 millions de personnes dans le monde en 2020. On note un nouveau cas toutes les sept secondes. Outre les prédispositions génétiques, les facteurs modulateurs sont :

- Les facteurs protecteurs comme les acides gras, les antioxydants, les oligoéléments et les vitamines.
- Les facteurs aggravants comme les virus, l'homocystèine, le stress oxydatif, les cytokines …

La prise en charge du patient traite tout d'abord l'intestin. Il faut **cicatriser la muqueuse intestinale** à l'aide de probiotiques, la souche est à définir en fonction des symptômes digestifs du patient, s'il n'en existe pas, vous êtes libre dans votre choix, des prébiotiques, du Zn, du Se, du thé vert et de la glutamine. Si une HPPI est soupçonnée, traitez là également. L'intestin doit être en parfait état pour mieux absorber la suite du traitement.

Ensuite, on met en place toute la thérapeutique protectrice :

- Augmenter les **apports en oméga-3**, excellents anti-inflammatoires, indispensables au bon développement du cerveau et de la rétine, et nécessaires à l'intégrité des fonctions cérébrales grâce au DHA. On recommande un apport composé de 2/3 d'EPA et d'1/3 de DHA.
- Augmenter également l'**apport en phosphatidylsérine**, œuf et soja, à raison de 300mg par jour.
- Apporter des **antioxydants** en quantité optimale des flavonoïdes contenus dans les fruits, les légumes ou le vin rouge (rappelons que le « french paradox » conseille 2 verres pour l'homme et 1 verre pour la femme par jour), des catéchines apportées par le thé vert et le chocolat noir, du Se à raison de 70mcg/jour, ainsi que de la vitamine E.

- Ajuster et augmenter les statuts en **vitamines B6, B9, B12,** très importantes dans le cycle de l'homocystèine. On rappelle qu'une augmentation de l'homocystèine, entraîne une diminution de la méthylation, par conséquent une diminution de la protection de l'ADN et une diminution de l'activité des neurotransmetteurs.

- **Moduler l'inflammation** à l'aide des acides gras, de la curcumine, de l'acide ellagique (grenade), des modulateurs HSP et de l'aspirine à 75mg/j.

IV Le syndrome prémenstruel, ou SPM.

Le SPM est un ensemble polysymptomatique de signes psychologiques et/ou physiques survenant électivement et régulièrement avant les règles et cédant avec celles-ci.

Tout d'abord interrogez la patiente sur son état digestif. Traitez l'HPPI si elle existe, et/ou adaptez la souche probiotique en fonction de la symptomatologie digestive et intestinale.

Il apparaît clairement un **dysfonctionnement des acides gras essentiels,** ce qui est à l'origine des mastoses, des œdèmes et des mastodynies. Le déficit le plus marqué est celui en GLA, acide γlinolénique, et en DGLA, acide di-homo-γlinolénique. Cela entraîne une modification de la sensibilité des récepteurs hormonaux en phase lutéale, une diminution de la progestérone, et par conséquent une augmentation des prostaglandines inflammatoires. Il est conseillé de prescrire de l'huile d'onagre, 2 à 4g/j, et du potassium à 1g/j si la patiente se plaint de rétention d'eau ou d'œdème, attention à la source de potassium, on préférera un potassium organique afin de ne pas créer un déséquilibre acido-basique. On pensera à complémenter en Fe, Mg et vitamine B6 pour la simple raison qu'ils sont nécessaires à la transformation de l'acide linoléique, AL, en acide γlinolénique. Les oméga-3 peuvent être prescrits en plus de l'huile d'onagre.

Un dysfonctionnement des canaux ioniques est également constaté lors du SPM. Il se traduit par un tableau de tétanies et spasmophilie :

- Dysménorrhées,
- Troubles intestinaux,
- Crampes musculaires,
- Spasmes laryngés,
- Pseudo-angines,
- Blépharospasmes,
- Irritabilité, nervosité,
- Troubles du sommeil,
- Migraines et céphalées.

Il est préconisé alors de supplémenter en Ca à 1g/j, en Mg à 300mg/j minimum, et en vitamines B, cofacteurs de nombreuses synthèses.

Enfin, on note **un dysfonctionnement sérotoninergique** se traduisant par des troubles de l'humeur et du comportement :

- Irritabilité
- Impatience,
- Agressivité,
- Compulsion vers le sucré,
- Sentiments dépressifs,
- Endormissements difficiles, réveils nocturnes,
- Labilité de l'humeur,
- Intolérance à la frustration,
- Boulimie …

Une supplémentation en α-lactalbumine à 15g/j en fin d'après-midi, et en lithium, 4g/j de lithium élément, s'avère efficace.

Soyez vigilant aux types de boissons bues par la patiente, souvent trop riches en sulfates et nitrates, elles ont tendance à favoriser un terrain en acidose métabolique et à entraîner une diminution du Ca, Mg, et K.

Insistez aussi sur le statut calcique : les femmes sont les plus sujettes à l'arthrose et l'ostéoporose. Optimisons leur apport en calcium et diminuons les pertes calciques.

V Le diabète.

Le diabète se divise en deux catégories : 95 pour cent des patients ont un diabète de type II se symbolisant par une diminution de la sensibilité à l'insuline et les 5 autres pour cent un diabète de type I résultant d'une destruction des cellules β du pancréas sécrétant l'insuline. Ces deux formes aboutissent à des formes d'hyperglycémies aigües ou chroniques engendrant des troubles des métabolismes glucidique et lipidique.

Le diabète de type II est une pathologie complexe qui commence par une hyperglycémie (glycémie à jeun supérieure à 1,5g/l). Elle est due à une sédentarité accrue et une hygiène de vie insuffisante, induisant une insulino-résistance des tissus périphériques puis un déficit d'insuline par le pancréas. Il a été reconnu que la flore des personnes diabétiques diffère de celle des personnes saines. Un patient de type II possède une flore bactérienne beaucoup plus riche en *Firmicute* et pauvres en *Bacteroides* ainsi qu'en lactobacilles et bifidobactéries (Larsen & al., 2010).

Une complémentation en probiotiques chez ces patients s'avère un réel traitement adjuvant afin de rétablir au mieux la muqueuse intestinale et de diminuer au mieux toutes les complications métaboliques associées. Les souches utilisées sont, par exemple, *Lactobacillus rhamnosus GG*, et *Bifidobacterium lactis Bb12* (Luoto, Laitinen, Nermes, & Isolauri, 2010).

La fixation de l'insuline sur le récepteur implique une inhibition de la production hépatique de glucose, une entrée de glucose dans la cellule et un enclenchement des voies P_3 kinase/MAP générant des hyperglycémies.

Les hyperglycémies répétées entraînent la formation des FRO, Formes Radicalaires Oxygénées, une diminution de l'activité de la glutathion peroxydase, par diminution des cofacteurs, notamment le Zn, Mg, et Cu, engendrant une augmentation du stress oxydatif, ainsi qu'une augmentation des produits glyqués. Ceux-ci entraînent une perte d'activités des enzymes par encombrement des sites actifs, et une altération des matrices extracellulaires : réticulation des protéines et formation d'agrégats protéiques (fibrose, athérosclérose) engendrant ainsi un stress oxydatif et des phénomènes inflammatoires.

Il est donc primordial de rétablir l'équilibre en magnésium, zinc, chrome, vitamines B, et de corriger les conséquences dues au stress oxydatif et aux produits de glycations avancés.

(1) Cannelle et glycémie

De nombreuses études ont démontré les effets bénéfiques des oligomères proanthocyanosides (OPC-A) de cannelle :

- Augmentation de la liaison insuline-récepteur,
- Augmentation de la voie P3kinase,
- Diminution de la production hépatique de glucose,
- Augmentation de la diffusion cellulaire et tissulaire par activation des $PPAR_{\gamma}$, ce qui conduit à une diminution des acides gras circulants et une diminution de la résistance à l'insuline.

(2) Chrome et glycémie

Le chrome est bien connu pour sa place dans la régulation de la glycémie. On note en sa présence :

- Une augmentation de la liaison insuline-récepteur,
- Une augmentation du nombre de récepteur à l'insuline.

(3) Carnosine, agent antioxydant

Dipeptide HIS-ALA :

- Prévenant la diminution de l'activité SOD Cu/Zn,
- Augmentant son activité,
- Détenant un pouvoir antiglycation :
    - Le sucre se fixe sur la carnosine et non sur la protéine, quand bien même il réussirait à atteindre la protéine, la carnosine déglyquerait la protéine.
    - La carnosine piège les composés dicarbonylés, donc diminue la formation des PTG.

(4) Magnésium, Zinc, et vitamines B

- Le magnésium est un cofacteur essentiel aux réactions enzymatiques. Il est dit ubiquitaire tant il est nécessaire à toutes les cellules de l'organisme. Le magnésium est un élément intracellulaire, il est stocké à l'intérieur de la cellule à plus de 98%, ne laissant qu'un ou deux pourcents dans le pool sanguin. Il est surconsommé en cas de stress oxydatif, inflammation, augmentation de la concentration d'adrénaline et de cortisol, et d'acidose métabolique. Les conséquences d'un déficit sont nombreuses : vulnérabilité au stress, émotivité et fatigue accrues, hyperexcitabilité musculaire, chute de tonus et présence de signes thoraciques (sensations d'étouffement, angoisse). Les apports nutritionnels conseillés sont de 7mg/kg/j.
  En cas de diabète, le stress oxydant est grand, le magnésium est surconsommé.

- Le zinc dont les apports nutritionnels conseillés sont de 10 à 12 mg/j a un grand rôle dans l'immunité, il aide à la différenciation des thymocytes en lymphocytes T, il est également antioxydant par l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) cytosolique, et participe à la synthèse d'hormones. Il est surconsommé dans les situations de stress oxydatif et en cas de pertes accrues de sueur. Les conséquences d'un déficit se traduisent par une altération du goût, une perte de la dentition et une perte d'immunité.

- Les vitamines B, toutes hydrosolubles, sont nombreuses : B1 ou thiamine, B2 ou riboflavine, B3, PP ou niacine, B5 ou acide panthothénique, B6 ou pyridoxine, B8 ou biotine, B9 ou folate et B12 ou cobalamine. En cas de diabète de type II, l'ensemble est diminué, il en est de même en cas d'obésité et d'hypertriglycéridémie. Toutes les vitamines B aident à la conversion des carbohydrates de l'alimentation en glucose (UMMC, 2010).
  Le manque de vitamine B1 serait même responsable du diabète car elle est le précurseur de la thiamine pyrophosphate, coenzyme essentiel à certaines décarboxylases. Elle favorise la transformation des glucides en énergie et est nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux et musculaire. Elle facilite également la dégradation de l'acide pyruvique, toxique pour le système nerveux.

Les traitements antidiabétiques oraux, comme la metformine, diminuent également la vitamine B12.

La vitamine B6 est nécessaire également au cotransport du magnésium.

La niacine participe largement à la diminution du LDL cholestérol.

Il convient donc de supplémenter les patients en vitamines B.

(5) L'effet sur le second repas.

Au point de vue macronutritionnel, il est important de remanier le plan alimentaire du patient. Il est important de diminuer, voire de supprimer les sucres rapides, d'augmenter les sucres lents, de rééquilibrer l'alimentation de base protéines/glucides/lipides. Le mieux serait d'établir un plan nutritionnel demandant au patient de consommer sa portion de glucides lents, soit le matin, soit le soir. La réponse glycémique étant allongée chez ces patients, (12h contre 8h chez les patients non diabétiques), la réponse insulinique ne doit pas être stimulée toute les 8h. Il est aussi nécessaire d'expliquer au patient le rôle du premier repas de la journée sur la glycémie du second.

Si le premier repas se compose de glucides indigestibles fermentescibles, quelque soit l'index glycémique, il se produit une fermentation colique, qui permet une diminution des acides gras libres circulants, provoquant ainsi une augmentation de la sensation de satiété, et une diminution de la vidange gastrique et du taux de glucose sanguin. Cette dernière permet une diminution de la glycémie post prandiale du second repas par meilleure utilisation de l'insuline.

Conclusion Générale.

CONCLUSION

Cette thèse n'est pas une liste exhaustive de tous les domaines d'activité des probiotiques, mais, comme toutes les bonnes choses ont une fin, et qu'il faut savoir s'arrêter à temps, le mieux étant l'ennemi du bien, j'ai donc décidé de m'arrêter ici, à l'heure où les chercheurs de l'Union Européenne ont réussi à séquencer le génome de la flore intestinale.

Ce consortium, appelé MetaHit, conduit à la mise au point de nouveau tests diagnostiques. Les chercheurs ont séquencé de l'ADN issu de fèces de différents sujets : 85% des gènes portés par les bactéries ont été recensés, soit 576,7 milliards de bases, soit 3.3 millions de gènes, 150 fois plus que le génome humaine. 160 espèces ont été définies (2010). Les résultats montrent que chacun de nous héberge deux types de flore : une essentielle à tous et commune à tous, fabricant nos vitamines, acides aminés, aidant à la digestion de glucides complexes, et une autre qui est propre à chacun. Cette étude va pouvoir permettre de corréler cette flore, propre à chacun, avec certaines pathologies.

Les probiotiques sont donc amenés à être de plus en plus sollicités par les thérapeutes. Le pharmacien d'officine, par son ouverture d'esprit, a donc son rôle à jouer dans cette « thérapeutique bactérienne ».

Le but de cette thèse était d'amener le lecteur, d'un concept « probiotique » vers les preuves d'efficacité dans les domaines métabolique, immunologique et digestif de l'hôte. Et enfin de prouver que le maintien de la flore digestive ne se fait pas seulement en ingérant des compléments alimentaires, mais par l'aide d'une hygiène de vie et d'une alimentation saine.

Les probiotiques doivent être considérés comme une thérapeutique adjuvante à certains traitements (pochite, ECUN, …), à certaines étapes de la vie (grossesse, départ en vacances …). Ils sont utilisés ponctuellement (diarrhées …) ou de manière chronique (cure de trois mois chaque année afin d'être plus résistant aux pathologies hivernales). La thérapeutique probiotique ne dépasse pas, en général, l'année de complémentation. Une thérapeutique aussi longue s'accompagne toujours d'une association prébiotiques, glutamine, zinc, et autres micronutriments nourrissant la muqueuse intestinale et s'emploit dans les cas prononcés d'hyperperméabilité intestinale.

L'objectif des probiotiques étant d'apporter, à un moment donné, un soutien immunitaire, une barrière de défense contre des agents pathogènes, et une aide pour la flore

intestinale locale en vue de se repeupler. Une fois l'équilibre intestinale rétabli, le relais doit être pris par les prébiotiques, fibres alimentaires non-digestibles, aliment bactérien. Ces prébiotiques assurent le bon équilibre et le maintien de la thérapeutique probiotique. Ce phénomène de symbiose montre qu'il est bien difficile de maintenir la flore intestinale en bon état sans une alimentation correcte et une hygiène de vie saine, à moins de consommer un complément alimentaire prébiotique adéquat.

J'espère avoir été claire et précise, j'espère vous avoir donné l'envie d'être curieux envers ces « bactéries bienfaisantes », et enfin, j'espère vous avoir apporté quelques connaissances afin de les prescrire ou de les conseiller au mieux, car cette thérapeutique, nous offre un réel moyen d'aider plusieurs de nos nombreux patients.

ANNEXES

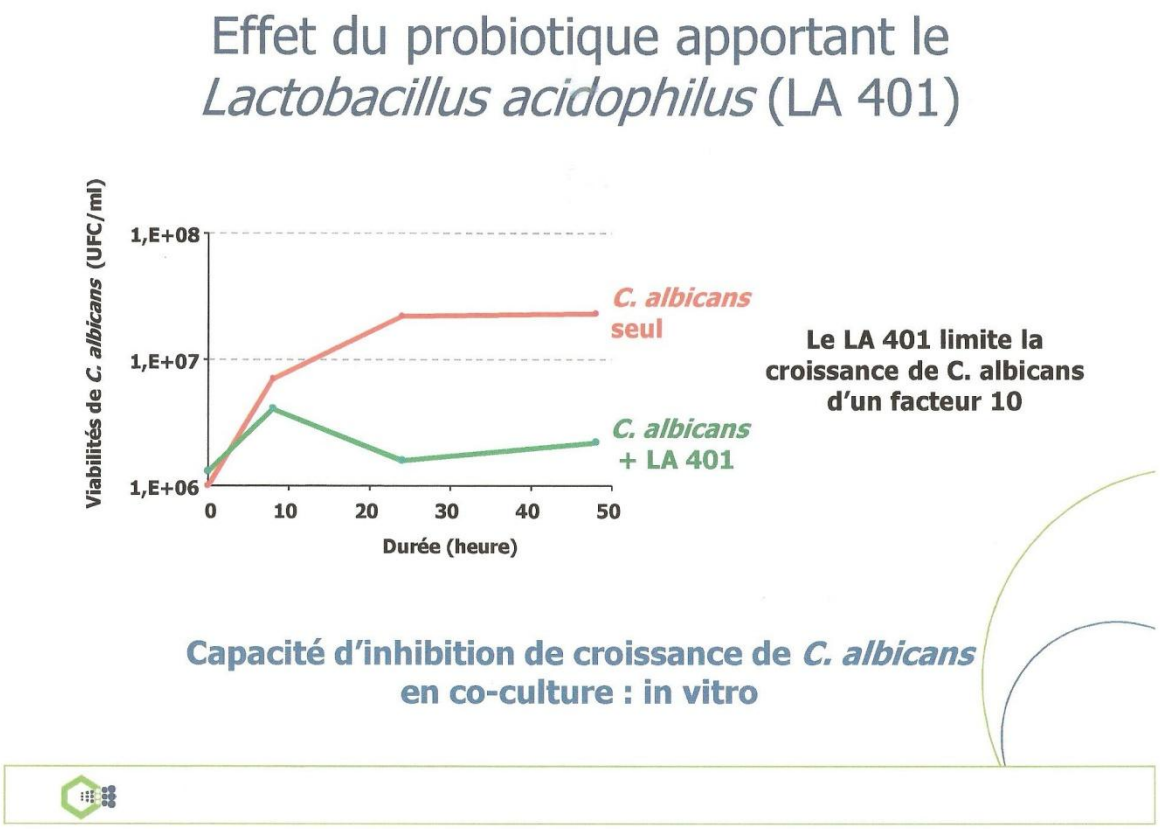


Figure 24 : Effet du *L.acidophilus* LA 401 sur le *Candida albicans* (Document IEDM).

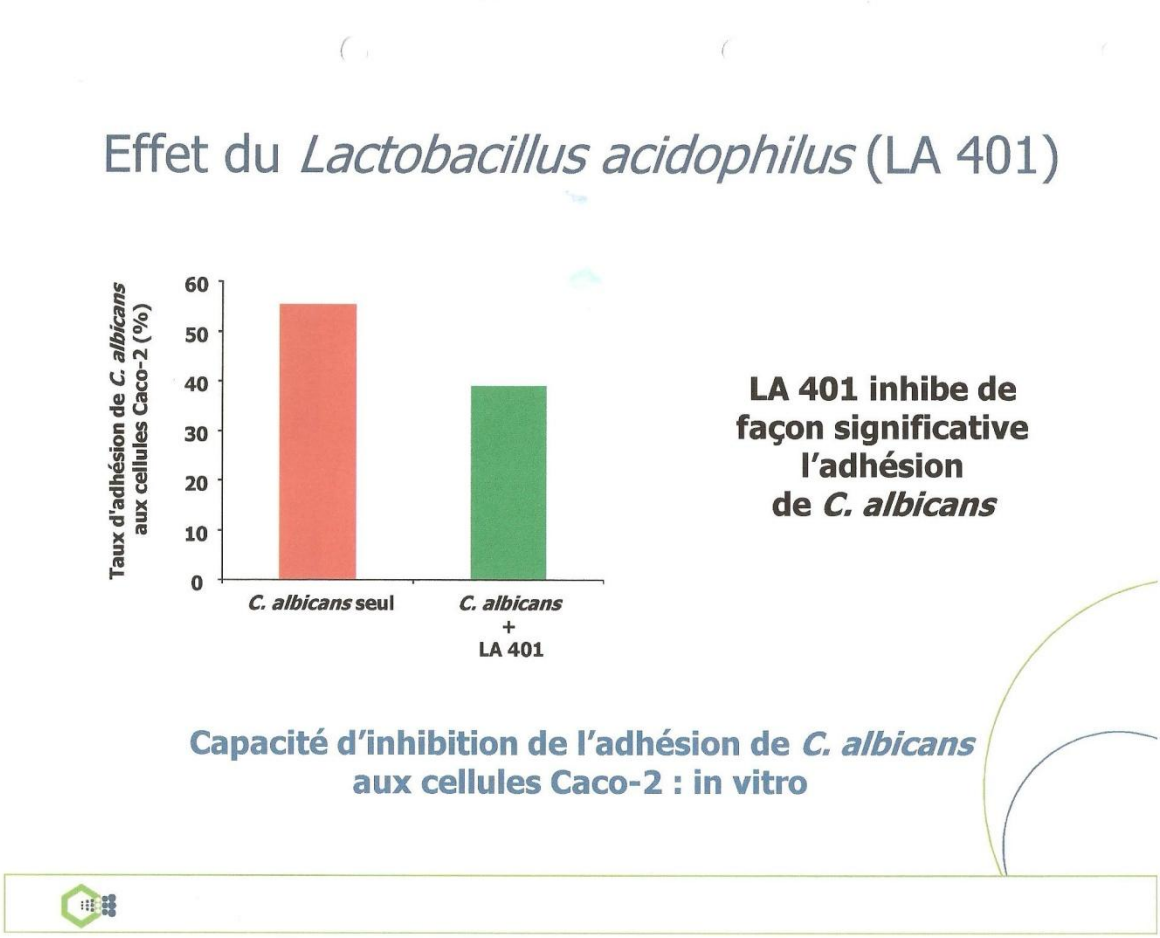


Figure 25: Effet du *L.acidphilus* LA 401 sur le *C.albicans* (Document IEDM).

Le régime crétois

La devise du régime crétois est « Pas un jour sans fruits ». La consommation de fruits n'est pas celle recommandée par le Plan Nutrition National de Santé, le PNNS, à savoir celle de 5 fruits et légumes par jour, elle est de **5 à 7 fruits par jour** !

La consommation de légumes varie de **500 à 800 g par jour**.

L'apport glucidique est essentiellement apporté par des **légumineuses, des légumes sec, du pain complet, et/ou au levain**. La consommation en est quotidienne. Les céréales complètes sont aussi très utilisées, le millet, le maïs … .

L'apport de protéines est essentiellement obtenu par la consommation de **poissons des mers froides** , de **viandes blanches** et d'**œufs** issus d'animaux élevés **en plein air et nourris au grain**, de fromages à pâtes cuites, et essentiellement de **brebis ou chèvre**.

Il n'y a aucune consommation de margarine, beurre et crème. Les matières grasses sont des **huiles riches en acides gras polyinsaturés** issue d'une **première pression à froid**, comme l'huile de colza et d'olive.

L'utilisation prononcée de condiments comme **le basilic, le curcuma, l'oignon, ail** …, enrichi l'alimentation en fibres prébiotiques, antioxydant, vitamines et oligoéléments.

La **viande rouge** est consommée **1 à 2 fois par mois**.

La cuisson des aliments est obtenue par des procédés simples : **cuisson à la vapeur, cuisson n'excédant pas les 180°.** Ceci évite la formation de sels nitrés et nitrosés , d'amines hétérocycliques, par conséquent d'induire la production de radicaux libres et des cytokines pro-inflammatoires.

La consommation d'aliments dits « à calories vides » (sucreries, fast-food… .) est inexistante ainsi que celle des graisses saturées.

En ce qui concerne l'apport de boissons, le **vin** est modérément utilisé pour ses propriétés antioxydantes dues au polyphénol, le resvératrol. Autrefois, il était même coupé avec l'eau. Le **thé vert** est aussi une boisson de prédilection.

Les oligo-éléments :

Macro-élements	Rôles	Sources (mg/100g d'aliments)	Sources Eaux (mg/litre d'eau)	Besoins	Interactions
CALCIUM	Métabolisme des os, des muscles. Excitabilité neuromusculaire. Coagulation sanguine.	Sardines : 330 Amandes : 230 Cresson : 130 Figue : 125 Brocolis : 100 Noix : 100	Talians : 596 Hépar : 555 Contrex : 486 Salvétat : 253 Quézac : 241 Badoit : 190 Perrier : 147	800mg pour un homme adulte 1.2g pour les adolescents, et les femmes 500mg pour un nourrisson 1.5g pour une personne âgée.	Zinc, vitamines D et C aident à le fixer. Les phytates du pain complet, les oxalates, les phosphates, les excès de phosphore et les fibres inhibent son absorption

Tableau 6 : Le calcium, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Macro-élements	Rôles	Sources (mg/100g d'aliments)	Sources Eaux (mg/litre d'eau)	Besoins	Interactions
MAGNESIUM	Ubiquitaire : participe à plus de 300 réactions métaboliques. Régulation du rythme cardiaque. Transmission de l'influx nerveux. Stockage et utilisation de l'énergie. Croissance.	Cacao en poudre : 410-500 Soja : 300 Noix de cajou : 270 Haricot blanc : 170 Noisette : 150 Pain complet :130 Maïs : 120 Epinard : 50	Hépar : 110 Quézac : 95 Badoit : 85 San Pellegrino : 36 Vittel : 53	500 à 700 mg pour un adulte 250 mg chez l'enfant 70 mg pour un nourrisson	Les sels organiques (pidolate, aspartate, orotate) augmentent son absorption, ainsi que la vitamine B6. L'excès de calcium, de phosphore, l'acide phytique, les diurétiques, la vitamine D à haute dose, les graisses saturées, les sucres s'opposent à son absorption.

Tableau 7 : Le Magnésium, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Macro-élements	Rôles	Sources (mg/100g d'aliments)	Besoins	Interactions
PHOSPHORE	Structures des membranes osseuses et cérébrales. Croissance des dents et des os. Utilisation de l'énergie cellulaire.	Gruyère : 600 Soja : 600 Noisette : 450 Chocolat : 400 Viande (volaille) : 200 Mais aussi : banane, céréales complètes, légumes verts et à feuilles, légumes secs, œufs, poissons, et pomme de terre.	800 mg chez l'adulte 1 g chez l'adolescent, la femme enceinte et allaitante, et la personne âgée 500 mg chez l'enfant	Calcium et vitamine D augmentent sn absorption.

Tableau 8 : Le phosphore, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Macro-élements	Rôles	Sources (mg/100g d'aliments)	Besoins
SOUFRE	Rôle structurel au niveau du cartilage. Anti-infectieux au niveau des muqueuses. Anti-oxydant grâce au glutathion.	Acides aminés soufrés : viande, poissons, ail, oignon, brocolis … Œuf : 165	850 mg

Tableau 9 : Le soufre, ses rôles, ses sources, et nos besoins.

Quelques oligo-éléments :

Oligo-éléments	**Rôles**	**Sources**	**Besoins**	**Interactions**
CHROME	Métabolisme des glucides, et des lipides	Céréales complètes, levure de bière, germes de blé, le foie, les rognons, betterave, fruits de mer, noix, poivre, thym … .	100 à 200 mcg chez l'adulte 10 à 40 mcg chez l'enfant et nourrisson .	Les phytates et le fer diminuent son absorption.

Tableau 10 : Le chrome, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Oligo-éléments	**Rôles**	**Sources (mg/100g d'aliments)**	**Besoins**	**Interactions**
CUIVRE	Antiallergique. Anti-infectieux. Croissance des cellules. Anti-inflammatoire. Fabrication des globules rouges. Protection de la peau : formation de la mélatonine. Anti-oxydant (SOD)	Foie : 15 Moules : 8 Crustacés : 1 Soja : 1 Mais aussi, riz complet, le thé, les amandes, l'avocat, les fruits secs … .	2 mg	L'excès de zinc, et de plomb entraînent un déficit de cuivre. Un déficit en cuivre entraîne une anémie. Les œstrogènes augmentent le taux de cuivre sanguin.

Tableau 11 : Le cuivre, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Oligo-éléments	**Rôles**	**Sources (mg/100g d'aliments)**	**Besoins**	**Interactions**
FER	Transporteur de l'oxygène. Formation de la myoglobine. Anti-infectieux.	Boudin : 20 Foie : 15 Pois chiche : 10 Haricots blancs : 10 Lentilles : 7 Viandes de bœuf : 7 Le fer héminique d'origine animal est parfaitement absorbé, contrairement au fer non héminique qui est absorbé à 8% seulement.	5 à 10 mg pour un homme. 15 à 20 mg pour une femme. 20 à 30 mg pour une femme enceinte ou allaitante.	La vitamine C, le calcium, la vitamine E et les protéines animales augmentent son absorption. Le café et le thé diminuent son absorption. Le zinc et le fer annulent mutuellement leur absorption. Le cuivre gagne à être apporté en même temps que le fer dans certaines anémies.

Tableau 12 : Le fer, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Oligo-éléments	**Rôles**	**Sources (mg/100g d'aliments)**	**Besoins**	**Interactions**
IODE	Fonctionnement de la thyroïde.	Les produits de la mer, mais aussi, en concentration moindre, dans l'ail, le cresson, les fruits, les légumes et sel non raffiné… .	150 mcg chez l'adulte 200 mcg pendant la grossesse.	Antiarythmiques Désinfectants cutanés.

Tableau 13 : L'iode, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Oligo-éléments	**Rôles**	**Sources (mg/100g d'aliments)**	**Besoins**	**Interactions**
SELENIUM	Détoxifiant. Fonctionnement du système immunitaire. Anti-oxydant. Fabrication des spermatozoïdes. Anti-inflammatoire.	Surtout dans les produits d'origine animale (foie, rognon), poissons (hareng, thon), crustacés et œuf. Noix du Brésil, ail, brocolis … mais sa teneur dépend de la quantité de sélénium dans les sols.	1 mcg/kg de poids Voire 150 à 200 mcg si besoin d'avoir une action antiradicalaire (sportif … .)	La vitamine C, E et A augmentent son absorption. Le cuivre, le cobalt, et l'argent diminuent son absorption.

Tableau 14 : le sélénium, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Oligo-éléments	**Rôles**	**Sources (mg/100g d'aliments)**	**Besoins**	**Interactions**
ZINC	Synthèse des protéines et métabolisme des acides nucléiques. Anti-oxydant.	Huitre : 16 Foie de veau et de porc : 9 Germe de blé : 7 Pain complet : 5 Noix de cajou grillées : 5 Amande grillée : 4 Graine de tournesol : 4 Jaune d'œuf : 4 Viande de bœuf : 4	10 mg chez l'enfant de 1 à 10 ans 15 mg chez l'adulte 20 mg pendant la grossesse.	Les phytates, l'alcool, les tanins, certains antibiotiques, l'aspirine, les contraceptifs diminuent son absorption. Compétition avec calcium, cuivre et fer.

Tableau 15 : Le zinc, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions.

Les vitamines :

Classification des vitamines :

- Les vitamines hydrosolubles

Vitamines du groupe B :

- thiamine (B1)
- riboflavine (B2)
- niacine (B3 ou PP)
- acide pantothénique (B5)
- pyridoxine (B6)
- biotine(B8)
- folates (B9)
- cobalamine (B12)

Acide ascorbique (C)

- Les vitamines liposolubles :

Vitamine A (rétinol)

Vitamine D (D2 ergocalciférol, D3 = cholécalciférol)

Vitamine E (tocophérols et tocotriénols)

Vitamine K (K1 phylloquinone et K2, ménaquinones)

Leurs fonctions en bref :

Vitamines hydrosolubles du groupe B : coenzymes ou cofacteurs

Vitamine C : antioxydant + agent réducteur

Vitamine A (rétinol): rôle hormonal (acide rétinoïque - liaison à un récepteur nucléaire) + vision (rétinal)

Vitamine D (cholécalciférol + ergocalciférol): rôle hormonal (1,25-dihydroxyvitamine D – liaison à un récepteur nucléaire)

Vitamine E : antioxydant

Vitamine K : cofacteur d'enzymes nécessaires à la formation de facteurs de coagulation

Les apports alimentaires :

Aucun aliment ne contient toutes les vitamines en quantité suffisante pour couvrir tous les besoins, il faut donc varier les sources alimentaires pour réduire les risques de déficience en vitamines.

	A	D	E	K	B_1	B_2	PP	B_5	B_6	B_8	B_9	B_{12}	C
Viandes, Poissons, Oeufs	X	X			X	X	X	X	X			X	
Produits Laitiers	X				X	X		X	X	X		X	
Pains et Céréales					X		X	X	X	X	X		
Fruits et Légumes				X							X		X
Matières Grasses	X	X	X										

Tableau 16 : Sources principales des vitamines.

BIBLIOGRAPHIE

Pereira, D. I., & Gibson, G. R. (2002). Cholesterol Assimilation by Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria Isolated from the Human Gut. *Applied and Environmental Microbiology, September 2002, p. 4689-4693, Vol. 68, No. 9 , 68* (9), 4698-4693.

(2010). *Nature , 464*, 59-65.

Adams, R., Planchon, S., & Roche, J. (1993). IFN modulation of epithelial barrier function : time course, reversibility and site of cytokine binding. *J. Immunol.* (150).

afa. (2008, Juin). *L'afa, vaincre la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique.* Consulté le Juin 17, 2010, sur http://www.afa.asso.fr/les-mici.html

Afssa. (2005). *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte.*

AIT BELGNAOUI, A. (2006). *Influence d'un traitement probiotique (Lactobacillus farciminis) sur les altérations de la sensibilité viscérale liées au stress : rôle de la barrière.* Toulouse.

Armuzzi, A., Cremonini, F., Ojetti, V., Bartolozzi, F., Canducci, F., Candelli, M., et al. (2001). Effect of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effect. *Digestion , 63*, 1-7.

Black, F., Einarsson, K., Lidbeck, A., Orrhage, K., & Nord, C. E. (1991). Effect of Lactic Acid producing bacteria on the human intestinal microflora during ampicillin treatment. *Scandinavian journal of infectious diseases* , 247-254.

Bouhnik, Y., & de Saussure, P. (2008). *Comment surveiller un patient atteint de maladie de crohn ?*, 2313. Récupéré sur http://revue.medhyg.ch/print.php3?sid=20751.

Campeotto, F., Nganzali, F., Butel, M., Viallon, V., Moreno, M., Soulaines, P., et al. (2008). Néonatalogie-Calprotectine fécale, marqueur prédictif non invasif de souffrance digestive chez le prématuré ? *Archive de Pédiatrie , 15*, 934-935.

Chiaverini, C. (2005). *Prévention des poussées et mesures adjuvantes de la DA de l'enfant. , 132* , 1S243-66.

Chouraqui, J. (2008, Février 16). Alimentation des premeirs mois de vie et prévention de l'allergie. *(15)* , 431-442. Grenoble: Elsevier Masson.

Chouraqui, J., Van Egroo, L.-D., & Fichot, M.-C. (2003). Acidified milk formula supplemented with Bifidobacterium lactis : impact on infant diarrhea in residential care settings. *Journal of Pediatric Gastroenterology and nutrition* , 288-292.

Cibik, R., Marcille, F., Corthier, G., & Dore, J. (2004). La flore intestinale : mise en place, description et influence du mode d'alimentation. *Archives de pédiatrie* , pp. 573-575.

Colgan, A., Resnick, M., & Parkos, C. (1994). IL-4 directly modulates function of a model human intestinal epithelium. *I. Immunolo.* (153).

Colon irritable. (2010, mai 8). Consulté le juin 16, 2010, sur WIKIPEDIA: http://fr.wikipedia.org/wiki/Côlon_irritable

Dapoigny, M. (2007). *Troubles fonctionnels intestinaux et impact en santé publique.* Clermont Ferrand.

Drouault-Holowacz, S., Bieuvelet, S., Burckel, A., Cazaubiel, M., Dray, X., & Marteau, P. (2008). A double blind randomized controlled trial of a probiotique combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroentérologie Clinique et Biologique , 32*, 147-152.

Ducrotté, P. (2008). *Lactéol, synthèse technique et scientifique.* ALN .

Dupont, C. (2001). Probiotiques et Prébiotiques. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* , pp. 77-81.

EM Consult. (2007, avril). Prébiotiques, Probiotiques et Symbiotiques : Définitions. (E. Masson, Éd.) *Cahiers de Nutrition et Diététique , 42* (HS2), p. 7.

Fang, S., Lee, H., Hu, J., Hou, S., Liu, H., & Fang, H. (2009, 8 February). Dose-dependent effect of Lactobacillus GG on quantitative reduction of faecal rotavirus shedding in children. *Journal of tropical pediatry* .

FAO/OMS. (2002). *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.* London Ontario, CANADA.

FAO/OMS. (2001). *Report of a joint FAO/OMS Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional properties of Probiotics in food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, ARGENTINE.

Foucaud-Scheunemann, C. (2006, Décembre). *La fabrication du yaourt, les connaissances*. Récupéré sur INRA: http://www.inra.fr/la_science_et_vous/apprendre_experimenter/aliments_fermentes/le_yaourt/la_fabrication_du_yaourt_les_connaissances

Gargot, D., & S, C. (1993). Retentissements et effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin. *Gastroenterol. Clin. Biol* (17).

Hepner, G., Fried, R., St Jeor, S., Fusetti, L., & Morin, M. (1979). Hypocholesterolemic effect of yogurt and milk. *American Journal of Clinical Nutrition , 32*, 19-24.

IEDM. (2003, MARS). Importance de l'écosystème intestinal dans les intolérances aux aliments et aux souches de la flore intestinale. Paris, France.

IEDM(1). (2003, Mars). La prise en charge micronutrtionnelle des intolérances aux aliments et aux souches de la flore intestinales. Paris.

Institut Danone. (2007). Probiotique et entérocolite nécrosante chez les prématurés. *Objectif nutrition* (85), 11.

Jacobin, S. (s.d.). *La digestion* . Consulté le Juin 19, 2010, sur Sophie Jacobin, illustrations médicales.: http://www.sophiejacopin.com/

Jacobsen, C., & al. (1999). Screening of probiotic activities of 47 strains of Lactobacillus spp by in vitro techniques and evaluation of the colonization ability of 5 selected strains in humans. *Apply and Environmental Micrcobiology , 65* (11), 4949-4956.

Johansson, M., & al. (1998). Survival of Lactobacillus plantarum DSM 9843 (299V) and effect on the short-chain fatty acid content of faeces after ingestion of a rose-hip drink fermented oats. *International Journal of Food Microbiology. , 42*, 29-38.

Jouve. (1998). *Présentation des mycotoxines.* Consulté le mai 2010, sur Archives de documents de la FAO: http://www.fao.org/docrep/005/y1390f/y1390f02.htm

Klaenhammer, T. R. (2000). Probiotic Bacteria : Today and Tomorrow. *Journal of Nutrition* (130), pp. 415S-416S.

Laake, K., & al. (2005). Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with J-configurated ileal-pouch-anal-ananstolis in ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology , 40*, 43-51.

Lambert, G., & Boylan, M. (2007). Effect of aspirin and ibuprofen on gastro-intestinal permeability during exercise. *Int. J. Sports Med* (28).

Larsen, N., & al. (2010, Fèvrier). *PLoS ONE* .

Mann, G. V. (1976). A factor in yogurt which lowers cholesteremia in man. *Atherosclerosis* , 335-340.

Mann, G.V ; Spoerry, A . (1974). *American Journal of Clinical Nutrition 27, 464-469 , 27*, 464-469.

Marieb, E. (1999). *Anatomie et Physiologie humaine* (Vol. IVème édition). De Boeck.

Marieb, E. N. (1999). *Anatomie et Physiologie Humaine.* De Boeck Université.

Marteau, A., & Marteau, P. (2005). Entre intolérance au lactose et maldigestion. *Cahiers de nutrition et diététique* (1S20-23).

Marteau, P. (2009). Interview de Phillipe Marteau. *afaMagazine* (32), 9.

Marteau, P. (2009). *Lactobacillus plantarum 299v, données scientifiques.* Paris: Merck Santé Familiale.

Marteau, P. (2001). Safety aspects of probiotic products. *45*.

Marteau, P. (2005). Une association bactéries probiotiques-vitamines pour la protection contre le rhume et les épisodes pseudo-grippaux ? *Clinical Nutrition , 24*, 479-491.

Marteau, P., & Shanahan, F. (2003). Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology , 17*, 725-740.

Marx, J. (1991). Testing of auto-immune therapy begins. *Science* (252).

Merck, L. (2009). *Données scientifiques : association exclusive de probiotiques.* Dijon: Merck Médication Familiale.

Merck, S. F. (2009). *L'expertise probiotique, Bion , données scientifiques.* Merck Santé Familiale.

Molkhou, P. (2004, Fèvrier 13). Atopie maternelle et sensibilisation précoce. Rôle du lait maternel. *Journal de Pédiatrie et de puériculture* , pp. 267-272.

Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale* (Vol. I, 3ème édition.). Embourg: Resurgence.

Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et Santé Optimale.* Collection Résurgence.

Nérat, M., Lacroix, T., & Burckel, A. (2009). Le microbiote intestinal dans tous ses états. *Symposium Pileje.* Paris.

Nestlé, N. (2009). *Recueil des Etudes Cliniques, Natéa 1* . Nestlé Nidal.

Niedzielin, K., Kordecki, H., & Birkenfeld, B. (2001). A double blind randomized controlled trial of a probiotic Lactobacillus plantarum 299V in patients with bowel syndrome. *European Joural of Gastroenterology and Hepatology. , 13* (10), 1143-1147.

Nowak. (2009, Mai). *European Journal of Nutrition* .

Nutergia. (2010). Ecosystème Intestinal, stress et Nutrition Cellulaire Active. Capdenac.

Nutergia. (2010). *Ergyphilus Enfants.* Paris: Laboratoire Nutergia.

Nutergia. (2010). *Ergyphilus Plus.* Laboratoire Nutergia.

O'Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., & Luo, F. (2005). Lactobacillus and Bifidobacterium in Irritable Bowel Syndrome:Symptom Responses and Relationship to Cytokine Profiles. *Gastroenterology , 128*, 541-551.

Palma, D. (2009). *British Journal of Nutrition*

Pileje. (2009). *Le conseil en Micronutrition* . Laboratoire Pileje.

Pileje. (2010). Les probiotiques soulagent les douleurs des colopathes. Nancy.

Plummer, S., Weaver, M. A., Harris, J. C., Dee, P., & Hunter, J. (2004). Clostridium difficile pilot study : effects of probiotic supplementation on the incidence of C.difficile diarhoea. *International Microbiology , 7*, 59-62.

ProBiotiques. (2009, 10 20). Consulté le Juillet 05, 2010, sur Passion du Bio : www.passiondubio.com/.../2009/10/probiotique.jpg

Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. (2004). *Flore microbienne intestinale.* PARIS: John Libbey Eurotext.

RAUL, F., GALLUSER, M., SCHLEIFFER, R., GOSSE, F., HASSELMANN, M., & SEILER, N. (1995). *Beneficial effects of L-arginine on intestinal epithelial restitution after ischemic damage in rats* (Vol. 56). SUISSE: Kargel, Basel.

Rehrer, N., Smets, A., & Coll, e. *Effects of exercises on portal vein blood flow in human.* 2001.

Reid, G., & al. (2003). Oral use of Lactobacillus rhamnosus GR-1 and Lactobacillus fermentum RE-14 significantly alters vaginal flora : randomised, placebo, controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunology Medical and Microbiology* , pp. 131-4.

Riché, D. (2008). *Micronutrition, santé et performance.* Paris: De boeck.

Riché, D. (2008). *Micronutrition, santé et Performance.* Bruxelles: De boek.

Riché, D., & Chos, D. (Mars 2009). Symposium Pileje. *IEDM.* Paris.

Ruemmele, F.-M., & Goulet, O. (2007). Probiotiques et pathologies digestives de l'enfant. *Cahiers de nutrition et diététique , 42*, 2S45-2S50.

Santacruz, A., & al. (2010). *British Journal of Nutrition* .

Schneider, S., & Giudicelli, S. (2007). Probiotiques et autres pathologies diesgtives : perspectives. *Cahiers de Nutrition et Diététique. , 42*, 2S60-2S66.

Scott-Mumby, K. (2010, Février 15). *Leaky Gut Syndrom*. Récupéré sur http://www.ei-resource.org/illness-information/environmental-illnesses/leaky-gut-syndrome-(lgs)/.

Seignalet, J. (2004). *L'alimentation ou la troisième médecine.* Paris: François-Xavier de Guibert.

Seignalet, J. (2004). *L'alimentation ou la troisième médecine* (Vol. 5ème édition). Paris: François-Xavier de Guibert.

Seksik, P. (2007). Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Cahiers de Nutrition et Diététique , 42*, 2S51-2S59.

Sheu, B., WU, J., Lo, C., Wu, W., Chen, J., Lin, Y., et al. (2002). Impact of supplement with Lactobacillus and Bifidobacterium containing yogourt on triple therapy for Helicobacter pylori eradiaction. *Aliment Pharmacology Therapy , 16*, 1669-1675.

Tormo Carnicer, R., Infante Piña, D., Rosellò Mayans, E., & Bartolomé Comas, R. (2006). Efecto de la ingesta de la leche fermentada con Lactobacillus casei DN-114 001 sobre la flora intestinal. *Anales de Pediatrìa , 65*, 448-453.

Vergin, F. (1954). Anti -und probiotika. *Hippokrates* (25), pp. 16-119.

Vervloet, D., & Magnan, A. (2003). *Naissons-nous tous allergiques ? Traité d'allergologie.* Paris: Flammarion-Médecine Sciences.

Vizoso Pinto, M. G. (2006). *Molecular and physiological studies on the functionality of probiotic lactobacilli.* Karlsruhe.

Walker, A., & Isselbaker, K. (1974). Uptake and trasport of macromolecules by the intestine : possible role in clinical disorders. *Gastroenterology* (67).

Wageningen University, The Netherlands . (2010, Juillet 1). *La maladie coeliaque et l'intolérance au blé.* Consulté le Juillet 04, 2010, sur FOOD INFO: http://www.food-info.net/fr/intol/gluten.htm

Weill, P. (2009). *DU de Micronutrition* . Dijon.

Weill, P. (2007). *Tous gros demain ? 40 ans de mensonges, 10 kilos de surpoids.* Plon.

Wyatt, J., & Oberhuber, G. (1990). Increased gastric and intestinal permeability in patients with Crohn’s disease . *Am J Gastroenterol.* (92).

TABLE DES FIGURES

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Villosité intestinale (Jacobin) 15
Figure 2 : Coupe transversale de la muqueuse intestinale (Jacobin)..... 18
Figure 3 : Anatomie fonctionnelle de deux entérocytes (Seignalet, 2004 p. 71)) 19
Figure 4 : Anatomie microscopique du foie. (Marieb, 1999 p. 885)..... 23
Figure 5 : Résumé des différentes fonctions digestives (Jacobin) 30
Figure 6 : Système immunitaire intestinale (Mowat, 2003)..... 35
Figure 7 : Schéma montrant la relation à double sens qui existe entre l'hyperperméabilité, ses causes, et ses conséquences..... 43
Figure 8 : Résumé des réactions alimentaires anormales, immunologique ou non. (Mouton, 2007 p. 215)..... 47
Figure 9 : Microbiote intestinal au fil du tractus digestif. (Mouton, 2007)..... 53
Figure 10 : Flore fécale cultivable (Rambaud, et al., 2004). 54
Figure 11 : Répartition qualitative et quantitative de la flore intestinale (Jacobin). 55
Figure 12 : Microbiote intestinal, évolution au cours du temps. (Mouton, 2007)..... 61
Figure 13 : Flore intestinale et effet barrière (Jacobin). 67
Figure 14 : Récepteurs Toll-like receptors et signaux moléculaires bactériens (Rambaud, Buts, Corthier, & Flourié, 2004)..... 96
Figure 15 : Effets bénéfiques des probiotiques proTh1. 97
Figure 16 : Effets bénéfiques des probiotiques proTh2. 98
Figure 17 : Résumé des effets sur la santé des probiotiques. 99
Figure 18 : Représentation de la balance Th1/Th2. 112
Figure 19 : Schéma montrant la symptomatologie extra-digestive. (Riché, 2008)..... 118
Figure 20 : Défense et Tolérance, un équilibre à rétablir au plus vite. 130
Figure 21 : Changement de l'intensité de douleur par rapport aux valeurs initiales au cours des semaines consécutives. Groupe contrôle : GC, et Groupe sous probiotiques, GLP. En gris foncé : aggravation des symptômes, en gris clair : aucun changement ; en blanc : nette amélioration (Niedzielin, Kordecki, & Birkenfeld, 2001). 143
Figure 22: Les effets probiotiques en image (ProBiotiques, 2009)..... 152
Figure 23 : Conséquence d'un effort musculaire sur la glutamine 161
Figure 24 : Effet du *L.acidophilus* LA 401 sur le *Candida albicans* (Document IEDM). 175
Figure 25: Effet du *L.acidphilus* LA 401 sur le *C.albicans* (Document IEDM)..... 176

TABLES DES TABLEAUX

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Hormones et susbstances jouant un rôle dans la digestion (Marieb, 1999 p. 878) 31
Tableau 2 : d'après Mouton, quelques bactériocines et leurs origines (Mouton G. , 2007). 95
Tableau 3:Tableau résumé des pathologies inflammatoires intestinales [(Ruemmele & Goulet, 2007) (Seksik, 2007)]. 149
Tableau 4 : Modèle de tableau afin d'aider le patient dans sa PEC micronutrionnelle (Wageningen University, The Netherlands , 2010). 155
Tableau 5 : Le "PRAL" de quelques aliments (Riché, 2008). 159
Tableau 6 : Le calcium, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 178
Tableau 7 : Le Magnésium, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 179
Tableau 8 : Le phosphore, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 180
Tableau 9 : Le soufre, ses rôles, ses sources, et nos besoins. 180
Tableau 10 : Le chrome, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 181
Tableau 11 : Le cuivre, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 182
Tableau 12 : Le fer, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 183
Tableau 13 : L'iode, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 184
Tableau 14 : le sélénium, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 185
Tableau 15 : Le zinc, ses rôles, ses sources, nos besoins, et ses interactions. 186
Tableau 16 : Sources principales des vitamines. 188

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : VENDREDI 10 SEPTEMBRE 2010 A 17H

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par COLARELLI MAILYS

Sujet : LES PROBIOTIQUES, DU CONSEIL OFFICINAL A LA PRISE EN CHARGE MICRONUTRITIONNELLE.

Jury :
Président : M.LABRUDE, Professeur
Directeur :M.LABRUDE, Professeur

Juges : M.LABRUDE, Professeur
M.PRUNIERES, Docteur en Pharmacie
Mme. JOUANDON, Naturopathe
M. MAYER, Docteur en Medecine

Vu,

Nancy, le 16 août 2010

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

M. M.

Vu et approuvé,

Nancy, le

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 20.08.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. CAPDEVILLE-ATKINSON

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3361

N° d'identification : 3361

TITRE

Les probiotiques, du conseil à l'officine à la prise en charge micronutritionnelle.

Thèse soutenue le Vendredi 17 septembre 2010.

Par COLARELLI Maïlys.

RESUME :

Le pharmacien d'officine est l'acteur de santé disponible dans la minute où le patient en ressent le besoin.

Des simples troubles abdominaux, intestinaux aux maladies inflammatoires chroniques intestinales, comment le pharmacien d'officine peut offrir un conseil avisé à ses patients ? De la pathologie hivernale aux diarrhées à *rotavirus*, comment le pharmacien d'officine peut diminuer la fréquence des symptômes, booster l'immunité et rassurer les mères de famille ? De l'intolérance au lactose à l'optimisation de l'absorption des micronutriments, comment le pharmacien d'officine peut-il moduler la flore intestinale de ces patients pour tendre vers une optimisation de la santé ?

Les probiotiques sont la base de la réponse à ces questions. Les probiotiques normalisent la composition microbienne intestinale, possèdent de nombreux effets métaboliques (amélioration de la tolérance au lactose, diminution de la cholestérolémie… .), et participent de manière importante à l'immunomodulation.

Les probiotiques sont la base d'un intestin en bonne santé. Les probiotiques sont la base de la consultation en micronutrition. Une muqueuse intestinale imperméable absorbe de manière optimale les micronutriments apportés par l'alimentation ou les compléments alimentaires.

MOTS CLES :

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
M. Pierre LABRUDE	**Laboratoire de Physiologie**	**Expérimentale** □ **Bibliographique** ☒ **Thème 4**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**

3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**

5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**