



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 290

PROBIOTIQUES ET PATHOLOGIES DIGESTIVES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Nora EL IDRISI JALLAL
Née le 10 Septembre 1994 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Cancer colorectal; Côlon irritable; Dysbiose; Microbiote intestinal;
Probiotiques

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



{ قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم }

صدق الله العظيم
سورة البقرة " آية 32 "



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie - Obstétrique
 Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
 Pédiatrie
 Traumatologie - Orthopédie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAoui Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. EL MESNAoui Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Néphrologie
 Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. KADDOURI Noureddine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAoui CHAFIQ
 Pr. TOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Neurologie
 Cardiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAoui Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamyia
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phthisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSCHIR Mustapha *

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha *

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Pr. ERROUG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

IANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *	Gynécologie-obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *	Chirurgie Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham *	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsia *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICATIONS

A Allah

Le Plus savant

Qui m'a octroyé de ses bienfaits

**Qui m'a permis de l'adorer
j'implore votre miséricorde .**

A Mes très chers parents

Tous les discours, toutes les langues, tous les poèmes ne peuvent exprimer mon respect et mes sentiments pour vous .

Vous avez toujours été et vous resterez à jamais le nid Douillet ,le refuge , le remède ,que je chercherais dans mes moments difficiles.

Je ne pourrais pas être assez reconnaissante pour votre générosité , votre patience , vos sacrifices, vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin et c'est grâce à vous que j'en suis arrivé là

A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant que je puisse vous combler à mon tour.

أبي أنت وطني أمي أنت سبيل جنتي ,

إليكما كامل التقدير و الحب أطل الله و بارك في عمركما

A la mémoire de mes grands parents

J'aurais tant souhaité que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable , je fais toujours usage de vos précieux conseils .

رحمكم الله وجعل مثواكم الجنة

A Mon frère Adam

Je me rappelle encore la première fois quand je t'ai tenu dans mes bras à ta naissance , les années se sont suivies et tu me dépasse désormais , tu es non seulement mon frère , mais aussi mon meilleur ami , mon protecteur , mon conseiller , je n'aurais pas pu imaginer une vie sans toi , Je te souhaite tout bonheur et succès dans ta vie , sache que je suis très fière de l'homme que tu es devenu <3

A toute ma famille

A mes Belles Tantes , à mes Oncles , à mes Charmants cousins et cousines ainsi que leur conjoints , aux Bébés en route que j'ai hâte de rencontrer .
En témoignage de mes sentiments les plus sincères

A toutes mes amies

Mes merveilleuses amies, toujours compréhensives
attentionnées et de bonne humeur.

A Intissar , Selma , Fatima-ezzahra , Haajar ,
grâce à vous j'ai pu passer mes meilleurs années
d'études .

A mes amies d'école , à celles que le destin nous
a liées et que j'ai omises de citer .

Je vous offre ce travail en souvenir du bon vieux
temps qu'on a passé ensemble.

Puisse Dieu vous procurer, bonheur, succès et
prospérité.

**A tous mes camarades de promotion , A mes collègues
avec qui j'ai fait connaissance dans les stages ,
à la faculté , toutes mes expressions de Respect
et de Gratitude**

**A mes futurs patients , je veillerais tant que je
pourrais à votre bien-être**

**A tous ceux qui ont contribué dans la réalisation
de ce modeste travail .**



REMERCIEMENTS

À Notre maître et Président de jury
Monsieur le Professeur MIMOUNE ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

C'est avec un énorme honneur et une immense joie
d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Nous prendrons toujours exemple de vos valeurs
humaines et vos compétences professionnelles.
Veuillez accepter, cher Maître , l'expression de
notre humble reconnaissance et admiration .

À Notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur SEKHSOKH Yassine

**Professeur de Microbiologie et Chef de service du
laboratoire de Recherche et de Biosécurité-P3 de
l'HMIMV**

Nous vous sommes éternellement reconnaissant
d'avoir accepté de nous confier ce travail et de
surveiller de près chacune de ses étapes .

Nous nous vous remercierons pas assez de nous
avoir fourni un service de qualité malgré vos
contraintes professionnelles, votre amabilité ,
disponibilité et rigueur , imposent une très
grande admiration

C'est avec un immense plaisir que nous exprimons
notre plus grands sentiments de gratitude t de
respect pour la réalisation de ce travail.

À notre maître et juge de Thèse
Monsieur le professeur AHMED GAOUZI
Professeur de Pédiatrie

Nous sommes cessons de nous remémorer et
d'évoquer vos innombrables qualités aussi bien sur
le plan humain que professionnel , qui ne passent
pas inaperçus .

Veuillez accepter, Cher Maître ,l'expression de
notre profond respect et notre reconnaissance.

À Notre Maître et Juge de Thèse
Madame le Professeur CHADLI Mariama
Professeur de Microbiologie

Nous sommes très ravis que vous ayez accepter de
juger notre thèse de vive satisfaction .

Nous sommes très réjouis de vos admirables
qualités morales et votre dévouement professionnel

Nous vous prions d'accepter l'expression de nos
respects les plus considérables.



LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des abréviations

AFSSA	: Agence française de sécurité sanitaire des aliments
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AGCC	: Acides gras à chaîne courte
ALAT	: Alanine aminotransférase
APLV	: Allergie aux protéines de lait de vache
ASAT	: Aspartate aminotransférase
IBD	: Inflammatory bowel disease
CCR	: Cancer colorectal
CRP	: C-reactive protein
DA	: Diarrhée Aïgue
FAO	: l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FOBT	:Fecal Occult Blood Test
GT	:Glutamyl Transférase
IBD	:Inflammatory bowel disease
INR	:International Normalized Ratio
LAB	:Bactéries lactiques
MI	:Microbiote Intestinal
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NBK factor	:Nuclear-Factor Kappa B (NF-kB).
OMS	:Organisation mondiale de la santé
PAL	: Phosphatase Alcaline

RCH	:Rectocolite Hémorragique
SCFA	: Short-chain fatty acid
SCORAD	: score de gravité de l'eczéma
SII	:Syndrome de l'intestin irritable
SOI	:Sphincter œsophagien inférieur
SOS	:Sphincter œsophagien supérieur
SOTI	:Specific oral_tolerance induction
SPP	:species plurimae
SUBSP	: subspecies
TCA	:Temps de Céphaline Active
TMF	:Transfert / Transplantation du microbiote fécal
TNF	: Tumor necrosis Factor
TP	:Temps de Prothrombine
Treg	: Lymphocytes T régulateurs
UFC	: Unité formant colonie
VADS	: Voies Aérodigestives Supérieures

*LISTE
DES ILLUSTRATIONS*

Liste des figures

Figure 1 : Composants du tube digestif	4
Figure 2 : Portions de l'œsophage et leurs rapports	6
Figure 3 : Tuniques histologiques de l'œsophage sur coupe transversale	8
Figure 4 : Segments de l'estomac sur coupe longitudinale	10
Figure 5 : Disposition des différentes Tuniques de l'estomac	13
Figure 6 : Structure des Microvillosités intestinales	16
Figure 7 : Cellules exocrines d'une Glande de LIEBERKÜHN	17
Figure 8 : Segments du Gros intestin	20
Figure 9 : Comparaison des parois de l'intestin grêle et du colon	21
Figure 10 : Exemple d'espèces bactériennes dominantes et leurs phyla	27
Figure 11 : Gradient de concentration du microbiote au niveau du tube digestif	28
Figure 12 : Répartition du microbiote intestinal au niveau du tube digestif par organe	29
Figure 13 : Interactions entre le microbiote intestinal et la muqueuse intestinale	30
Figure 14 : Fonctions du Microbiote Intestinal	33
Figure 15 : Taux de bactéries , cultivées , connues et non cultivées par les méthodes de séquençage d'ARN 16S	35
Figure 16 : Variations des populations bactériennes du microbiote en fonction de l'âge.....	39
Figure 17 : Relation entre les modifications du microbiote et la prise orale d'antibiotiques .	41
Figure 18 : Critères de Rome dans le syndrome de l'intestin irritable	52
Figure 19 : Impact de l'antibiothérapie sur la dysbiose	54
Figure 20 : Etapes de la transplantation du microbiote fécal	59

Figure 21 : Diagramme comparant les taux de guérison de patients souffrants d'infection à <i>Clostridium Difficile</i> traités par TMF et vancomycine	60
Figure 22 : Ilya Ilitch Metchnikov immunologiste franco-russe, biologiste, lauréat du Prix Nobel (1845 – 1916)	63
Figure 23 : Ordre par laquelle se fait la nomenclature des probiotiques	64
Figure 24 : vue du <i>Lactobacillus casei</i> au microscope électronique	67
Figure 25 : <i>Lactobacillus salivarius</i> au Microscope électronique	67
Figure 26 : vue microscopique du <i>Bifidobacterium longum</i>	69
Figure 27 : vue microscopie du <i>Streptococcus thermophilus</i>	70
Figure 28 : <i>Saccharomyces Boulardii</i> vue au microscope	73
Figure 29 : Exemple de souches probiotiques et leur taux de survie à l'acidité gastrique	78
Figure 30 : Tracé de la Résistance de la Souche <i>Streptococcus thermophilus</i> LA104 à la bile	79
Figure 31 : Adhésion de 4 souches probiotiques à la muqueuse intestinale	79
Figure 32 : Capacité des souches probiotiques <i>Lactobacillus salivarius</i> LA 302 et <i>Bifidobacterium lactis</i> LA 304 à stimuler la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10	84
Figure 33 : les mécanismes d'actions des probiotiques	85

Liste des tableaux

Tableau I: Comparaison du microbiote du lait maternel et du lait Artificiel	38
Tableau II: Enrichissement et déplétion du microbiote dans le cancer colorectal	46
Tableau III: agents Pathogènes à dépister chez le donneur	58
Tableau IV: Probiotiques à très grand usage dans la médecine Humaine	65
Tableau V: Classification des Bactéries du genre <i>Bacillus</i>	66
Tableau VI: Classification des Bactéries du genre <i>Bifidobactérium</i>	68
Tableau VII: Classification de la souche <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	72
Tableau VIII: Classification de la souche <i>Saccharomyces cerevisiae</i> variété <i>Boulardii</i>	73
Tableau IX: Souches Probiotiques utilisées dans l'industrie Alimentaire et Pharmaceutique.	77
Tableau X: Exemples de Probiotiques commercialisés en Officine	82
Tableau XI: Impact de la dysbiose et des probiotiques dans la Rectocolite Hémorragique .	90
Tableau XII: l'Impact de la dysbiose et de l'utilisation des probiotiques dans la maladie de Crohn	92
Tableau XIII: Rôle du Microbiote intestinal dans la pathogénie et le traitement des Infections à <i>Clostridium Difficile</i>	97
Tableau XIV: Doses recommandées des souches probiotiques utilisées dans le traitement de certaines Diarrhées infectieuses	99
Tableau XV: Quelques Souches probiotiques et leurs effets sur des symptômes digestifs .	100



SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU TUBE DIGESTIF	4
1. Œsophage	5
1.1. Configuration Externe	5
1.2. Histologie	7
1.3. Physiologie	8
1.4. Vascularisation.....	9
2. Estomac	9
2.1 Configuration Externe	9
2.2. Rapports et vascularisation	11
2.3. Histologie	11
2.4. Physiologie	13
3.L'intestin grêle	14
3.1. Configuration Externe	14
3.2. Histologie	15
3.3. Physiologie	18
3.4. Vascularisation.....	19
4. Côlon	19
4.1. Configuration Externe	19
4.2. Histologie	20
4.3. Physiologie	21
4.4. Vascularisation	22
II. GÉNÉRALITÉS SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL	24
1. Définition du microbiote et le microbiote Intestinal	24
1.1 Localisation des différents microbiotes dans l'organisme.....	24
2.Composition et répartition du microbiote intestinal au niveau du tube digestif	24

2.1 Répartition des espèces selon leur Phylum	25
2.2 Répartition quantitative du Microbiote intestinal	28
3. Fonctions du microbiote intestinal	30
3.1 Rôle dans la défense de l'hôte.....	31
3.1.1 Effet barrière	31
3.1.2 Immunité Intestinale	31
3.2 Rôle Métabolique	31
3.2.1 Métabolisme des glucides	32
3.2.2 Métabolisme des lipides	32
3.2.3 Fermentation	33
4. Exploration du Microbiote intestinal et intérêt de son étude	34
5. Modifications physiologiques et pathologiques du microbiote intestinal.....	36
5.1 Modifications selon l'âge.....	37
5.2 Transmission du microbiote intestinal par l'allaitement.....	38
5.3 Facteurs exogènes impliqués dans la variations du Microbiote Intestinal.....	39
III . DYSBIOSE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PATHOLOGIES DIGESTIVES	43
1.Cancer Colorectal	43
1.1 Epidémiologie et facteurs de Risque du cancer colorectal au Maroc	43
1.2 Manifestations cliniques du cancer colorectal	43
1.3 Rôle de la Dysbiose dans la carcinogénèse du Cancer Colorectal.....	44
2 .Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	49
2.1 La Maladie de Crohn	49
2.1.1Définition et Epidémiologie	49
2.1.2 Implication de la dysbiose dans la physiopathologie de la maladie de Crohn	50
3. Syndrome de l'intestin irritable	51
3.1 Epidémiologie et Signes cliniques	51

3.2 Syndrome de l'intestin irritable et Dysbiose : Etude clinique	52
4. Diarrhée Post Antibiothérapie	53
4.1 Infection à <i>Clostridium difficile</i>	54
4.1.1 Physiopathologie et Facteurs de Virulence	54
IV. TRANSFERT DU MICROBIOTE FÉCAL	56
1. Définition du Transfert du microbiote fécal	56
2. Critères de Sélection du Donneur du Transfert du Microbiote Fécal	56
3 . Rôle et indications de la Transplantation du microbiote Fécal	60
V. INTRODUCTION AUX PROBIOTIQUES	63
1. Définition des Probiotiques	63
2 .Nomenclature des probiotiques	64
3 .Classification des Probiotiques.....	64
4. Aliments et Médicaments Probiotiques.....	74
4.1 Aliments probiotiques	74
4.1.1 Compléments Alimentaires	75
4.1.2 Aliments Fonctionnels	75
4.2 Médicaments Probiotiques	76
5.Critères de Choix des Probiotiques	78
5.1 Critères d'innocuité des probiotiques	78
5.2 Conditions d'étiquetage des Probiotiques.....	80
5.3 Effets indésirables et Contre-indications des Probiotiques.....	80
6 .Mécanisme d'action et Rôles des Probiotiques.....	83
VI. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES PROBIOTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DIGESTIVES .	87
1. Cancer colorectal	87
2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	88
2.1 . Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	88
2.2. Rectocolite Hémorragique	89

2.3 Maladie de Crohn.....	90
2.3.1 Cas du Crohn chez l'enfant	91
3. Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	92
3.1 Définition et signes cliniques.....	92
3.2 Trithérapie Classique d' <i>Helicobacter pylori</i> et son rôle dans la dysbiose	93
3.3 Applications thérapeutiques des Probiotiques dans l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>	94
4. Traitement de Diarrhée à <i>Clostridium Difficile</i>	95
5 . Diarrhée du voyageur	97
5.1 Définition et facteurs de risque	97
5.2 Applications thérapeutiques dans la prévention et le traitement de la Diarrhée du Voyageur	98
6. Syndrome de l'intestin irritable	99
7. L'allergie aux protéines de lait de vache.....	101
7.1 Epidémiologie	101
7.2 Causes et facteurs de Risque	101
7.3 Signes cliniques.....	101
7.4 Intérêt des Probiotiques dans le traitement de l'Allergie aux protéines de lait de vache	102
CONCLUSION	105
ANNEXES	107
RESUMES	111
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	115

INTRODUCTION

Le microbiote Intestinal, autrefois appelé flore, désigne les communautés de micro-organismes qui résident ou transitent dans le tube digestif. Sa composition varie dans différentes niches aux conditions écologiques . Il connaît une grande biodiversité d'espèces , son métagénome contient 100 fois plus de gènes que le génome humain .

Lorsqu'il est équilibré , c'est-à-dire en état de Symbiose , Il exerce de nombreuses fonctions bénéfiques pour l'organisme comme son rôle de barrière contre les pathogènes, immunomodulation, actions sur la trophicité et la motricité intestinales. ainsi que d'autres fonctions métaboliques , divers , dont la fermentation .

Le déséquilibre des populations du microbiote intestinal, ou Dysbiose, fait l'objet de grands progrès de la biologie moléculaire ,d'innombrables études ont été faite dans le champ des affections qui leur sont liées . Il a pour cause des perturbations fonctionnelles importantes et est impliqué dans de nombreuses pathologies digestives (maladies inflammatoires chroniques intestinales, cancer colorectal, etc.)

Les manipulations thérapeutiques du microbiote sur lesquelles portera notre thèse , ont recours à ces micro-organismes vivants : bactéries ou levures qui, ajoutés comme compléments à certains produits alimentaires et ingérés en quantité adéquate, sont censés conférer un bénéfice en matière de santé à l'hôte sain , ce sont les Probiotiques .

Notre travail , dans un premier lieu, vous introduira au microbiote intestinal. , sa composition ses différentes familles et ses fonctions .

Nous éluciderons à travers plusieurs études cliniques , le rapport entre la dysbiose et les pathologies digestives , mais aussi comment la modulation du microbiote à trouver sa place dans le volet thérapeutique .

Dans un second lieu , nous définirons les probiotiques , leur nomenclature , et donnerons quelques exemples courants , de souches probiotiques certifiées , utilisées dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique , leurs actions et leurs répercussions sur l'organisme , Enfin , nous mettrons le point sur les applications thérapeutiques des probiotiques dans le traitement et la prévention de pathologies digestives .

*RAPPEL ANATOMIQUE
ET PHYSIOLOGIQUE
DU TUBE DIGESTIF*

I. RAPPEL ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE DU TUBE DIGESTIF :

Le tube digestif est un conduit creux allant de la cavité buccale à l'anus. A commencer de l'œsophage, la paroi digestive est composée de 04 couches , de la profondeur à la superficie : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice [1].

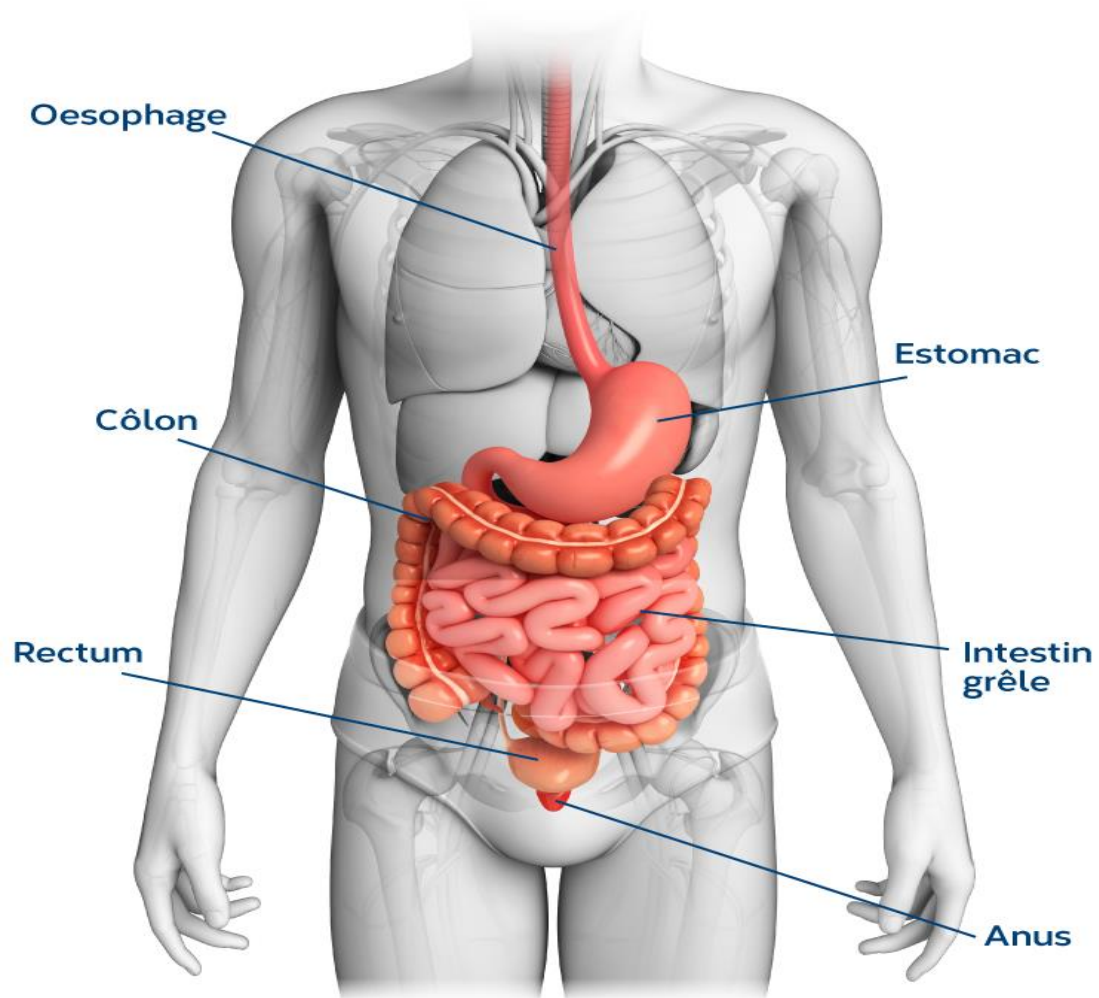


Figure 1 : Composants du tube digestif [2].

1. Œsophage :

1.1. Configuration Externe :

Conduit musculo-membraneux faisant 25 cm de long, 2-3 cm de diamètre , il fait suite au pharynx s'étend jusqu'à l'estomac au niveau du cardia en traversant le diaphragme ; il se constitue de 3 portions : cervicale, thoracique, abdominale , 2 zones de haute pression : : sphincter œsophagien supérieur et sphincter œsophagien inférieur [3,4] .

-Rétro trachéal , naît au bord inférieur du cartilage cricoïde, en regard de la 6ème vertèbre cervicale, à 15 cm de l'arcade dentaire inférieure.

Il traverse respectivement , la partie médiane et inférieure du cou, du thorax dans le médiastin postérieur, le diaphragme, et aboutit dans l'estomac au niveau du cardia, à 40 cm de l'arcade dentaire.

Il s'abouche à l'orifice supérieur de l'estomac : le cardia .

- L'œsophage thoracique débute en regard de la 2ème vertèbre dorsale et se termine au niveau de la 9ème vertèbre dorsale.

Il répond : en avant à la trachée, la bifurcation trachéale en regard de 4ème vertèbre dorsale, puis au péricarde , en arrière, à la colonne vertébrale. Il est en rapport étroit avec le paquet vasculo-nerveux du médiastin :la crosse de l'aorte, le tronc brachiocéphalique, la carotide primitive gauche, le canal thoracique et les nerfs pneumogastriques.

- L'œsophage abdominal fait suite à l'œsophage thoracique en traversant le diaphragme. Il passe dans un orifice au niveau du diaphragme accompagné par les nerfs pneumogastriques, droit et gauche. La portion abdominale est oblique en bas et à gauche, et mesure 2cm [5] .

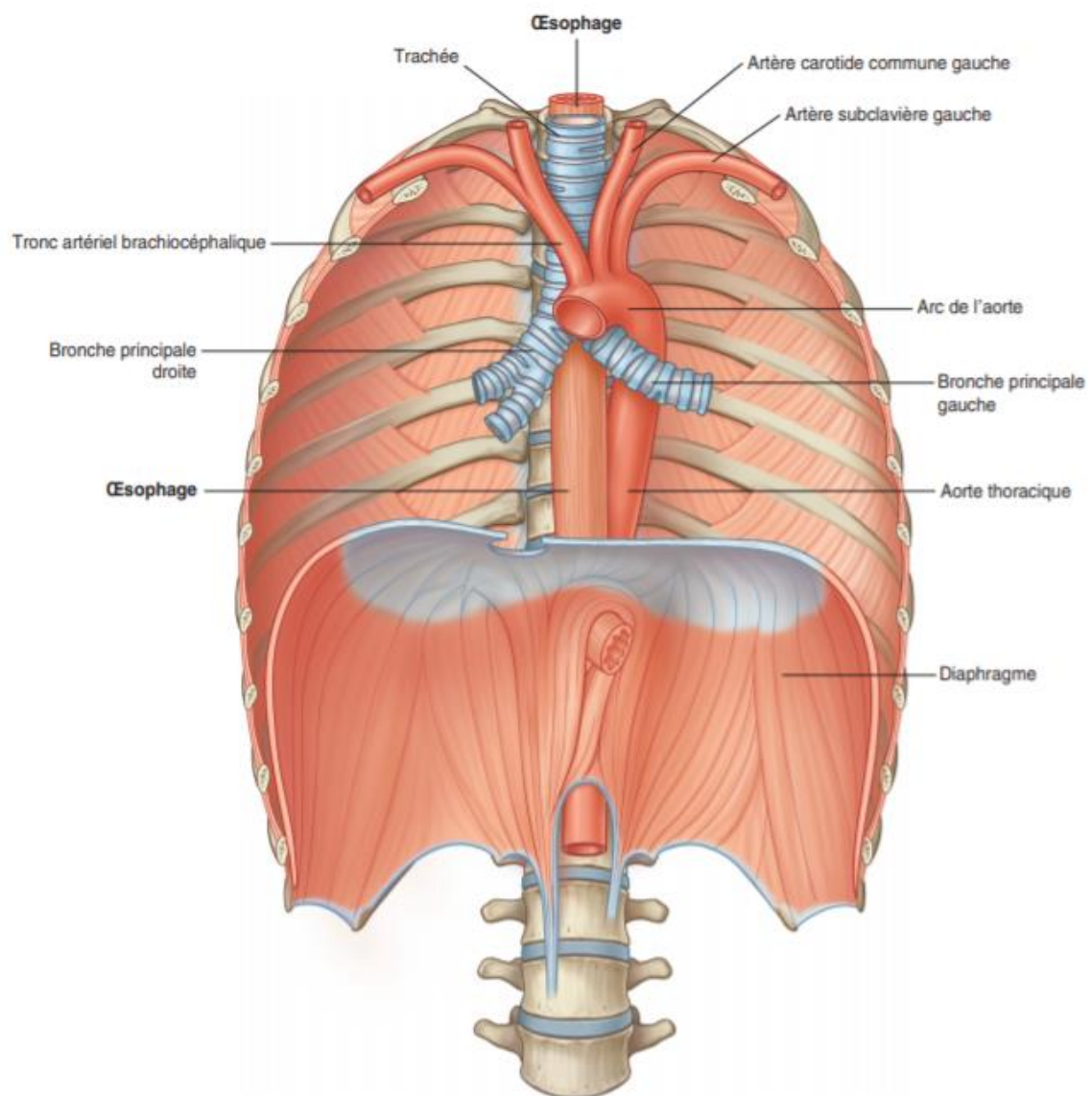


Figure 2 : Portions de l'œsophage et leurs rapports [6] .

1.2. Histologie :

La paroi de l'œsophage est constituée de 04 tuniques :

- La Muqueuse : l'épithélium de l'œsophage pluristratifié, pavimenteux, non kératinisé.

constitué de 3 couches : une couche basale qui renferme les cellules de Langerhans présentatrices d'antigène , suivie d'une couche parabasale puis d'une couche intermédiaire et finalement une couche superficielle.

Son chorion est de type dermo papillaire , renferme dans sa partie supérieure et plus en s'approche du cardia ,de glandes et quelques nodules lymphoïdes [1].

- La Sous muqueuse : formée par le tissu conjonctif , elle comporte des glandes tubuleuses ramifiées composées de cellules à mucus.
- La musculuse épaisse, visible composée de cellules musculaires lisses organisées en faisceaux. :

la déglutition étant un acte volontaire , au niveau du 1/3 supérieur de l'œsophage, les cellules musculaires au niveau de la sous muqueuse sont des cellules musculaires striées le tiers moyen, zone de transition des cellules musculaires striées aux cellules musculaires lisses tandis que le 1/3 inférieur de la musculuse est formé de cellules musculaires lisses.

- L'adventice ou séreuse la plus externe , constituée d'une tissus conjonctif vascularisé et de nombreux adipocytes [1].

Cette couche se termine par un mésothélium, c'est le feuillet viscéral du péritoine[1,4].

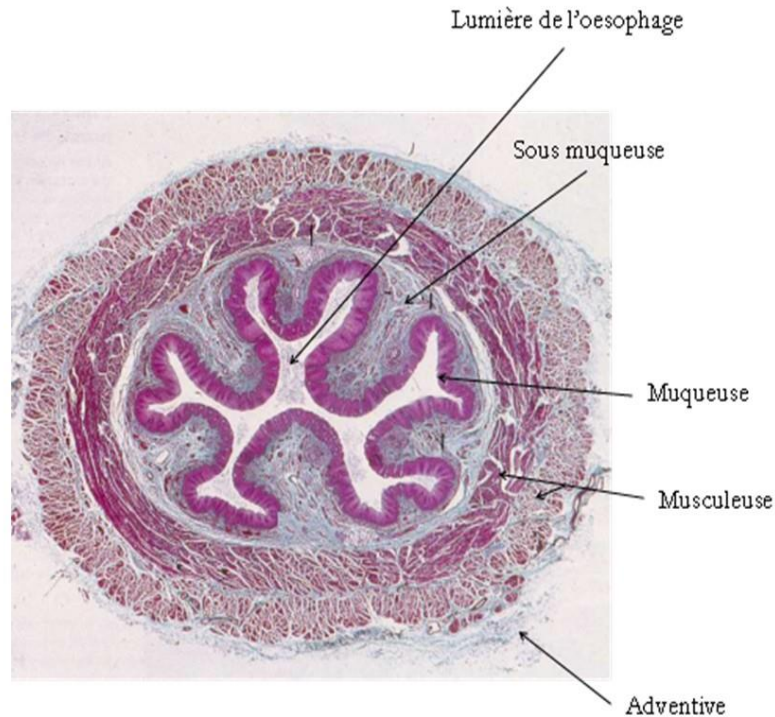


Figure 3 : Tuniques histologiques de l'œsophage sur coupe transversale [7] .

1.3. Physiologie

L'œsophage a pour rôle d'acheminer les aliments vers l'estomac grâce au complexe

contraction-relâchement :

- contraction séquentielle péristaltique
- relâchement synchronisé des sphincters œsophagiens ; supérieur et inférieur (SOS , SOI)

- Au repos: L'Œsophage vide sans contraction , fermé à ses deux extrémités par SOS et SOI

protège VADS et reflux gastrique .

- Lors de la déglutition:
 - Relaxation SOS
 - Onde péristaltique de haut en bas à raison de 3-4cm/sec , c'est le péristaltisme primaire
 - Relaxation SOI avant d'être atteint par l'onde relaxation suivie d'une contraction)

1.4. Vascularisation

sa vascularisation artérielle est assurée par Artères: Thyroïdienne inférieure , bronchique, phrénique inférieure , gastrique gauche .

sa vascularisation veineuse est formée par l' Anastomose veines oesophagiennes et gastriques

, moyen de communication des systèmes porte et cave .

• Innervation extrinsèque: Innervation parasympathique par le nerf vague et Innervation sympathique

• Innervation intrinsèque: plexus nerveux autonome [3] .

2. Estomac

2.1 Configuration Externe :

situé dans la région sous-phrénique gauche ,

L'estomac est une dilatation du tube digestif en forme de poche, fait suite à l'œsophage par l'intermédiaire du cardia .

La longueur moyenne de l'estomac est de 25 cm, sa largeur de 12 cm, son diamètre antéropostérieur de 10 cm. La forme globale de l'estomac est variable en fonction de la position du corps et de son remplissage.

Il présente 2 faces ; antérieure et postérieure , deux courbures ou bords, la petite courbure coudée à son tiers inférieur, marquée par le pli angulaire et, la grande courbure.

L'estomac comprend plusieurs segments :

- un segment vertical, le fundus qui se divise en grosse tubérosité et corps de l'estomac.

- Le corps de l'estomac est vertical.

- La grosse tubérosité , Située au-dessus du corps constitue la portion la plus volumineuse de l'estomac.

L'angle formé par l'œsophage et la grosse tubérosité se nomme l'angle de His. La partie pylorique fait suite au fundus. Elle est horizontale et se subdivise en deux parties, l'antrum pylorique qui est une partie dilatée et le pylore qui est une partie rétrécie.

Le pylore établit la jonction avec le duodénum.

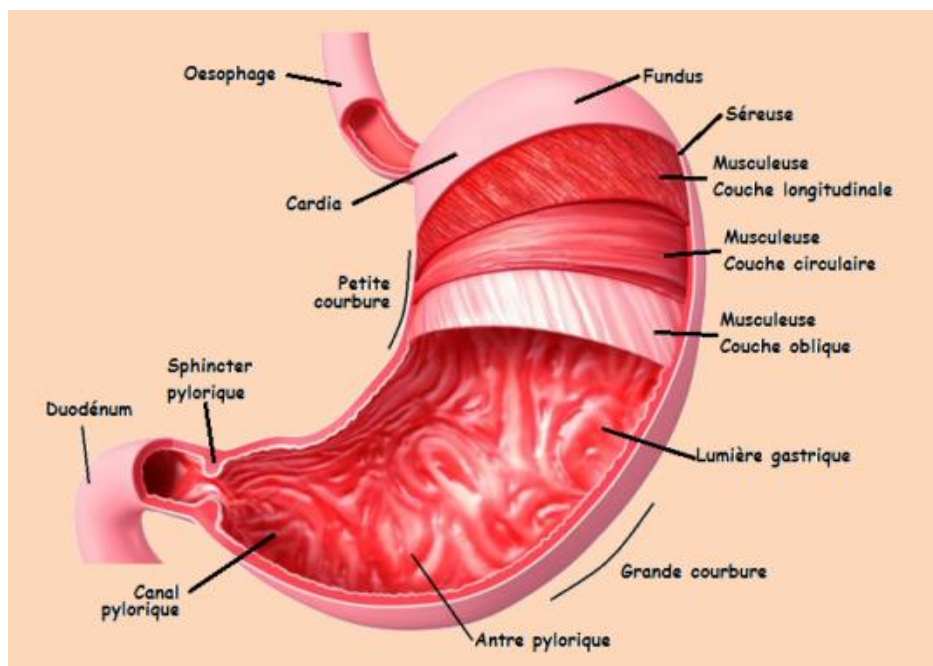


Figure 4 : Segments de l'estomac sur coupe longitudinale [8] .

2.2. Rapports et vascularisation :

-Les principaux rapports de l'estomac sont : - en arrière : l'aorte, le tronc cœliaque, la veine cave inférieure située à droite de l'aorte, le rein gauche, la glande surrénale gauche, la rate, le corps et la queue du pancréas, le colon transverse .

-La vascularisation de l'estomac est assurée par deux cercles artériels. Le point de départ est le tronc cœliaque issu de l'aorte abdominale.

Le tronc cœliaque donne trois branches : - l'artère hépatique qui donne l'artère gastroduodénale, qui donne naissance à l'artère gastro-épiploïque droite qui s'anastomose avec l'artère gastro-épiploïque gauche pour former un cercle.

L'artère pylorique ou gastrique droite se détache de l'artère hépatique et s'anastomose avec l'artère gastrique gauche pour former le cercle de la petite courbure.

L'artère gastrique gauche ou coronaire stomachique donne des rameaux artériels pour l'œsophage. L'artère épiploïque gauche est issue de l'artère splénique et des artères gastriques destinées à la grande courbure de l'estomac.

Les veines gastro-épiploïques gauches se jettent dans la veine splénique. Les veines gastro-épiploïques droites se jettent dans la veine mésentérique supérieure. Les veines splénique et mésentérique supérieure forment la veine porte avec la veine mésentérique inférieure. Les veines de la petite courbure se jettent directement dans la veine porte. La veine porte draine le sang veineux vers le foie qui se déversera dans la veine cave inférieure [5].

2.3. Histologie :

Muqueuse : l'épithélium gastrique se caractérise par la présence de Cryptes ; replis qui s'étendant dans le chorion par l'intermédiaire de glandes fundiques qui renferment un tissu conjonctif lâche .

L'épithélium gastrique est de type simple , formé de cellules prismatiques glandulaires réparties en nappes , qui sécrètent du mucus par leur pôle apical fournissant ainsi une couche de protection mécanique de la muqueuse [1,4].

Les glandes fundiques sécrètent le suc gastrique , elles sont composées de 05 types de cellules :

1) Les cellules souches , petites cellules basophiles assure le renouvellement de la muqueuse.

2) Les cellules à mucus , possèdent un noyau basal et des grains de sécrétion apicaux.

3) Les cellules bordantes ou pariétales , éosinophiles , sont des cellules Géantes occupe entièrement la glande fundique , plus abondantes dans la partie supérieure .

Les cellules bordantes sécrètent : - l'acide chlorhydrique ou HCL , composant du suc gastrique par l'intermédiaire d'une pompe à protons dont la sécrétion est stimulée par la gastrine , sécrétée par les Cellules G .

-le facteur intrinsèque , une glycoprotéine impliquée dans l'absorption de la vitamine B 12.

4) Les cellules principales sont très abondantes dans la profondeur des glandes fundiques ,jouent un rôle dans la synthèse et la libération des protéines par le système du réticulum endoplasmique rugueux et appareil de Golgi .

Leur cytoplasme très basophile et contient les granules de sécrétion qui renferme du pepsinogène .

5) Les cellules argentaffines sont des cellules endocriniennes de répartition ubiquitaire le long des glandes constituant système endocrine diffus . Le chorion de la muqueuse , peu prononcé , entoure les glandes fundiques [1,4].

La muscularis mucosae : est la couche interne de fibres musculaires circulaires et une couche externe de fibres verticales.

La muqueuse du Cardia , suit la muqueuse de l'œsophage comprend des cellules à mucus au niveau de la couche profonde de l'œsophage et quelques glandes à mucus dans le chorion .

La muqueuse pylorique : la présence de cryptes qui entrecoupe la muqueuse , lui donne un aspect irrégulier , ces cryptes laissent s'aboucher les glandes pyloriques formées de mucocytes et de cellules endocriniennes .

La Musculeuse , composée de 03 couches de cellules musculaires lisses :

circulaire interne et longitudinale externe, et une couche plus interne oblique.

La couche moyenne circulaire , de calibre important ,constitue autour du canal pylorique et le sphincter pylorique [1,4].

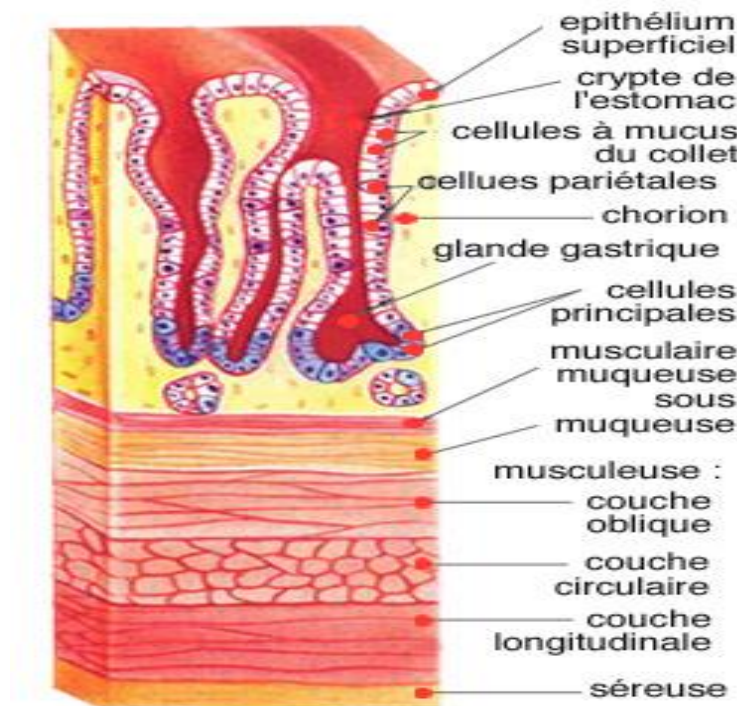


Figure 5 : Disposition des différentes Tuniques de l'estomac [9] .

2.4. Physiologie :

Parmi les fonctions de l'estomac l'on trouve :

- une fonction motrice ayant pour rôle d'acheminer les aliments vers la duodénum .
- une fonction de digestion qui se fait par la sécrétion du suc gastrique comprenant la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules bordantes stimulée par l'histamine et l'acétylcholine , la libération du pepsinogène contenu dans la cellule pariétale et sa transformation en pepsine , initie la digestion [1,4].

La sécrétion du facteur intrinsèque par les cellules bordantes, glycoprotéine qui transporte la vitamine B12 pour se fixer et être absorbée au niveau de la partie distale de l'iléon.

-Fonction protectrice exocrine de la muqueuse gastrique à travers les cellules à mucus , aux glandes du cardia et glandes du pylorique , tous sécrétant le mucus.

- Fonction endocrine qui stimule la synthèse de gastrine , l'acide chlorhydrique par les cellules du système diffus endocrinien [1,4].

3.L'intestin grêle :

3.1. Configuration Externe :

L'intestin grêle est un long et sinueux segment du tube digestif, qui relie l'estomac à partir du pylore au gros intestin. La longueur moyenne de l'intestin grêle est de 3 à 4 mètres. Son diamètre est de 1 à 2 cm.

L'intestin grêle présente trois portions :

- Le duodénum, portion fixe, plaqué contre la paroi abdominale postérieure. Sa longueur est de 25 cm.

- Le jéjunum constitue les 2/5 de l'intestin grêle et enfin , l'iléon, , qui représente les 3/5 distaux ou jéuno-iléon, portion mobile dont les anses sont placées dans un espace limité par le cadre colique. La transition entre chaque portion est progressive

[4,5] .

3.2. Histologie :

- la Muqueuse offre une grande surface l'augmentation des échanges afin d'absorber les nutriments abondamment [1,4]

L'épithélium de la muqueuse l'intestin grêle est entièrement simple prismatique sa cellule fonctionnelle principale est l'entérocyte ; c'est un ensemble de cellules prismatiformes formées de huit plateaux striés correspond au microscope électronique à des microvillosités , s'ajoutent aux entérocytes , les cellules caliciformes et endocrines [1,4]. On retrouve aussi :

-les valvules conniventes sont des plis transversaux qui se situent au niveau de la muqueuse et la sous muqueuse particulièrement au niveau du jéjunum [1,4].

-les villosités intestinales , étroites et longues se trouvent au niveau de la muqueuse du duodénum et du jéjunum proximal .

- les microvillosités ce sont des prolongements cytoplasmiques réguliers qui se disposent de façon parallèle les uns par rapport aux autres et contenant des microfilaments d'actine, reliés aux protéines trans membranaires par des protéines accessoires la fimbrine et la villine , les microvillosités du pôle apical forment 350m² de surface d'échange [1,4].

Le centre de chaque villosité renferme axe conjonctif lâche, qui contient les capillaires fenêtrés en contact avec la lame basale de l'épithélium de revêtement , ainsi que de très fins fibres musculaires lisses provenant de la musculaire muqueuse qui forment le muscle de Brücke. Elle est aussi drainée par un canal lymphatique borgne qu'on appelle le chylifère [1,4].

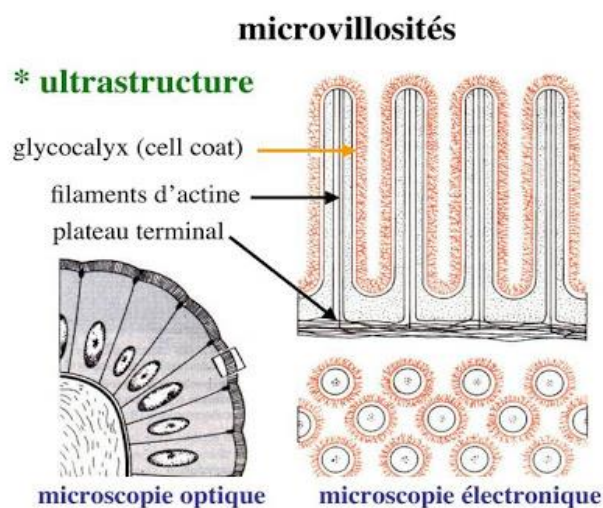


Figure 6 : Structure des Microvillosités intestinales [10].

La membrane plasmique est très riche de glycoprotéines au niveau microvillositaire formant le ou glycocalix ; cell coat [4] .

Un système de jonction situé aux pôles latéraux des entérocytes est responsable de la communication intercellulaire par des jonctions serrées situées au niveau apical : zonula occludens , et la cohésion des cellules de la zonula adherens et du desmosome [4] .

-Les cellules caliciformes , à pôle ouvert , sécrètent le mucus . Ces grains de sécrétion s'accumulent au niveau de la surface apicale pour refouler le noyau vers le pôle basal plus étroit [4] .

L'épithélium des villosités se continue dans le chorion de la muqueuse donnant ainsi les glandes de Lieberkühn qui renferment les entérocytes, les cellules à mucus, les cellules entérochromaffines et les cellules de Paneth [1,4].

Les cellules de Paneth se situent à la partie basale des glandes de Lieberkühn. Basophiles , elles libèrent les grains de sécrétion connus pour contenir du lysozyme ; enzyme ayant la capacité d'altérer la paroi bactérienne [1,4] .

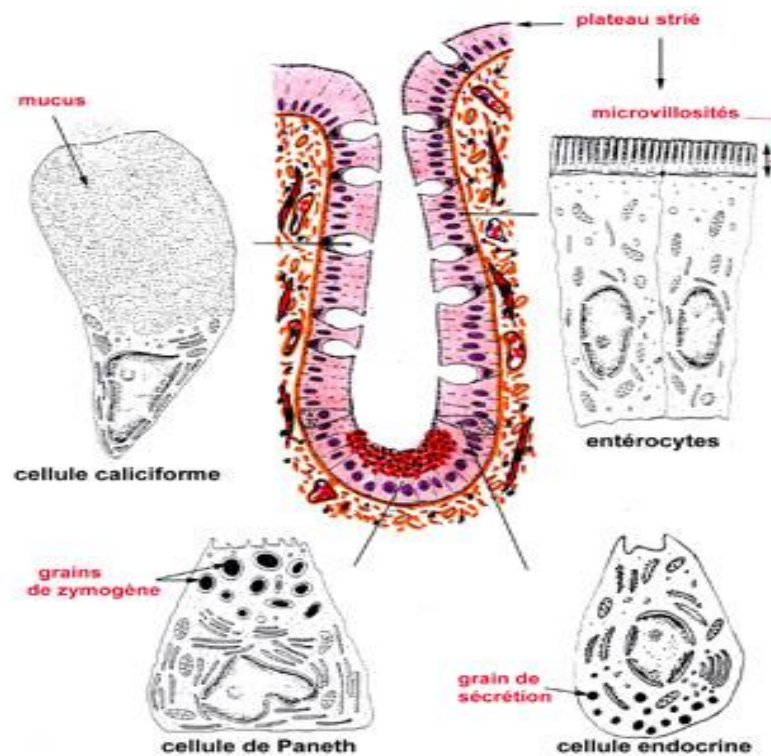


Figure 7 : Cellules exocrines d'une Glande de LIEBERKÜHN [11] .

La muscularis mucosae , couche très fine à la longueur de l'intestin grêle contient des cellules musculaires lisses de disposition centripète [1,4].

L'iléon est très riche en cellules caliciformes et des glandes lieberkuhniennes [1].

Il se caractérise par la présence des plaques de Peyer, organe folliculaire annexe de l'appareil digestif , ses follicules se trouvent dans le chorion et qui se prolongent dans la sous muqueuse [1].

Une fois au même niveau des follicules, l'épithélium va perdre ses villosités et former un dôme où apparaîtront entre les entérocytes, des présentatrices des antigènes , qu'on appelle les cellules-M : présentent des invaginations au niveau basal où se logent les lymphocytes [1] .

La valvule iléo-caecale ou valvule de Bauhin représente le point terminal de l'iléon ,où la composante circulaire de la musculature sera renforcée et constituera un sphincter [1] .

La sous muqueuse comporte les glandes de Brunner de forme tubulo-acineuse uniquement au niveau du duodénum dont les canaux excréteurs traversent la muscularis mucosae . Ils sécrètent une mucine alcaline dont le rôle est de protéger la muqueuse du duodénum de l'acide du suc gastrique et ajuster le pH intestinal au taux nécessaire la fonction enzymatique de pancréas [1] .

3.3. Physiologie :

- Fonction Digestive : par la sécrétion des substances issues des cellules épithéliales , des glandes situées dans la muqueuse et par le foie et le pancréas dans l'intestin [1] .

- Fonction d'absorber les nutriments dont monosaccharides, acides-aminés, acides-gras et monoglycérides qui est augmentée par la surface d'échange importante [1] .

- Fonction mécanique : le passage progressif des aliments par les ondes de péristaltisme de contraction-relaxation de la musculature contrôlées par les neurones intrinsèques de la paroi [1] .

- Fonction endocrine , assurée par cellules du système endocrinien diffus qui sécrètent des peptidiques ou de neurotransmetteurs [1] .

- Fonction de défense immunitaire contre les agents pathogènes antigéniques qui proviennent du délabrement de micro-organismes ou issus des aliments [1,4] .

3.4. Vascularisation :

- La vascularisation de l'intestin grêle, se fait par l'artère mésentérique supérieure qui naît de l'aorte abdominale en avant ,située derrière de l'isthme du pancréas [20] .

Elle s'interpose entre les 02 feuillets méentérique pour devenir concave à droite , sa terminaison se fait au niveau de la jonction iléo-caecale par l'artère iléo-bicaeco-colo-appendiculaire [20] .

De son bord Gauche , elle donne 15 branches d'artères jéjuno-iléales qui se bifurquant et en s'anastomosant entre elles réalisent les arcades de 1er ordre, desquels vont naître des vaisseaux qui également vont se bifurquer et s'anastomoser avec elles pour constituer les arcades du 2ième ordre puis semblablement se formeront les arcades de 3ième ordre [20] .

-Les veines et les artères ont un trajet parallèle et les derniers rameaux veineux se déversent dans la veine mésentérique supérieure .

-Les lymphatiques s'engagent entre les 02 feuillets du mésentère donnant des lymphonoeuds : Périphériques, Intermédiaires et Centraux , à la longueur des vaisseaux mésentériques.

Les vaisseaux lymphatiques se déversent dans les chaînes lymphatiques pré-aortique, latéro-aortique gauche puis rejoignent le tronc lombaire gauche puis la citerne de PEQUETTE puis le canal thoracique [20].

4. Côlon :

4.1. Configuration Externe :

commence à la valvule iléo-caecale et fait suite à l'intestin grêle et forme un cadre autour de l'intestin grêle. Sa longueur est de 1,5 à 2 mètres. Son diamètre est de 3 à 8 cm

Les éléments constitutifs du côlon sont : Le Caecum , Le Colon Ascendant , Le Colon Transverse, Le Colon Descendant, Le Sigmoidé et enfin le Rectum [5] .

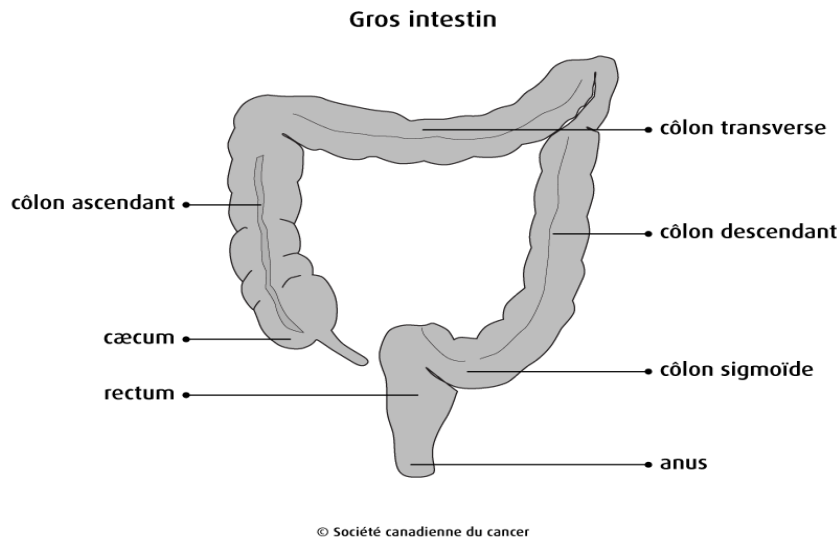


Figure 8 : Segments du Gros intestin [12] .

4.2. Histologie :

L'épithélium Colique est de type simple, essentiellement composé de mucocytes et de rares entérocytes qui permettent d'absorber l'eau et les sels afin de contrôler la concentration des selles [1,4] .

Son chorion contient également les glandes de Lieberkühn à prédominance de cellules caliciformes qui facilitent la progression du contenu intestinal par la sécrétion du mucus mais aussi protéger l'épithélium des matières fécales [1] .

-La musculuse forme les bandelettes du colon irrégulières par l'assemblage de la couche circulaire interne fine et de la longitudinale externe [1] .

La portion anale est marquée par une couche la circulaire interne plus épaissie réalisant le sphincter anal interne [1].

Le sphincter externe , lui est composé d'un anneau circulaire de cellules musculaires striées

4.3. Physiologie :

parmi ses principales rôles , le côlon a des fonctions de :

- Motricité par des mouvements de contraction segmentaire qui permettent brassage des matières et des mouvements longitudinaux qui propulsent des matières vers le rectum [4] .

- Absorption particulièrement la résorption d'eau au niveau des entérocytes du colon ascendant .

- Sécrétion du mucus des cellules caliciformes dans un rôle de protection de la muqueuse colique .

- Digestive , assurée par la flore microbienne , ayant une affinité à l'iode au niveau du côlon ascendant [1] , conduisant à la destruction de la cellulose , et de putréfaction dans le colon gauche qui amène à la dégradation des débris cellulaires, des mucines et des protéines en exsudat [1,4].

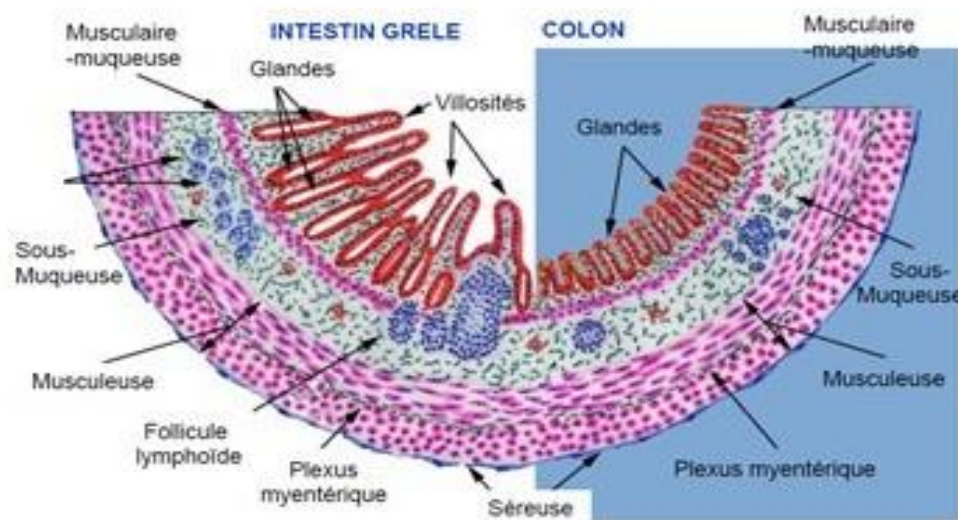


Figure 9 : Comparaison des parois de l'intestin grêle et du colon [7] .

4.4. Vascularisation :

La vascularisation artérielle du colon est assurée par 02 artères: l' artère mésentérique supérieure et l' artère mésentériques inférieure [69].

Cette vascularisation permet de subdiviser le côlon en 02 segments :

-La vascularisation artérielle du colon droit est assurée par l'artère mésentérique supérieure , elle donne 02 branches terminales: l'artère iléo-bicæco-appendiculo-colique et l'artère iléale gauche [69] .

-L'artère mésentérique inférieure vascularise la moitié gauche du colon transverse, le colon descendant, et le colon ilio-pelvien [69] .

Le drainage veineux du côlon dépendant du système porte par les veines mésentériques supérieure et inférieure , la disposition veineuse est satellite artères [69].

Les vaisseaux lymphatiques colique parcourent les vaisseaux mésentériques passent par les lymphonoeuds: épicoliques , paracoliques intermédiaires ,principaux , centraux [69] .

Le côlon est innervé par le plexus inter-mésentérique entre les ganglions mésentériques supérieurs et inférieurs. Les fibres nerveuses sont annexes des artères coliques droites et gauches [69] .

*GENERALITES
SUR LE MICROBIOTE
INTESTINAL*

II. GÉNÉRALITÉS SUR LE MICROBIOTE INTESTINAL

1. Définition du microbiote et du microbiote Intestinal

Le microbiote , appelé autrefois flore commensale [13,31] Correspond à l'ensemble des micro-organismes retrouvés dans le corps humain. Il s'agit de bactéries, de virus, de champignons ou de parasites [14], vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome [15] qui se situent à l'interface entre l'organisme et l'extérieur, donc essentiellement au niveau de la peau et des muqueuses [14].

sans entrainer de désordre [13,16] .

L'estimation la plus récente du nombre total de bactéries présentes chez un homme de 70 kg est de 38 000 milliards, ce qui est globalement équivalent au nombre de nos cellules humaines [14] .

1.1 Localisation des différents microbiotes dans l'organisme

La flore commensale se développe au contact de toutes les muqueuses de notre organisme, chez tout individu, mais chaque muqueuse se colonise par des agents microbiens quantitativement et qualitativement distinctes [31] .

les bactéries commensales sont représentées par 04 flores principales qui se situent au niveau de la peau , les voies respiratoires hautes ,les organes génitaux et l'appareil digestif [31] .

Toutefois chez le sujet immunocompétent , il existe des territoires stérils dont ;

La caisse tympanique et les sinus , le poumon et les bronches , la plèvre ,les sinus le foie , la vésicule biliaire , l'appareil musculo squelettique l'utérus, et ses annexes génitales ,les voies urinaires [14 ,16] [31] .

2.Composition et répartition du microbiote intestinal au niveau du tube digestif

Le microbiote intestinal devenu d'actualité , faisant objet d'études et de descriptions très avancées dans le domaine de la bactériologie .

Désormais considéré comme un organe à part entière , du fait de ses nombreuses fonctions.

Les progrès récents en termes de métagénomique ont permis de cataloguer des millions de gènes au sein du microbiome intestinal, représentant un génome au moins 150 fois supérieur au nôtre en termes de quantité [17] .

En quelques chiffres, d'après les résultats européens , le microbiote, c'est:

- Selon les gènes bactériens identifiés pour une cohorte de 124 individus , 50 % des individus ont 40 % de gènes en commun.
- Sont nommés gènes rares ceux qui ne sont portés que par moins de 20 %

Il existe donc un certain partage des gènes microbiens au sein des Hommes.

Certains sont présents chez tous les individus et d'autres sont plus rarement retrouvés. Ceci suggère que dans une collectivité, 'nos microbiotes se ressemblent mais ne sont pas identiques' [18].

En comparant les résultats de pays différents, on trouve entre 70 et 86 % de recouvrement des gènes dominants selon des études américaines, européennes et japonaises [18 ,59].

2.1 Répartition des espèces selon leur Phylum

➤ La flore bactérienne

03 phyla bactériens dominent les différentes espèces du microbiote intestinal [96] :

Bacteroidetes, Firmicutes et Actinobacteria ces derniers sont identifiés chez tous les individus d'où ces deux catégories d'espèces majeurs [18,59] :

- Retrouvées chez tout individu et constitue le noyau central .
- Propre à chaque personne et représente l'identité métagénomique [18] .

Selon la classification de Barbut et Joly 2010 [96 ,118] :

- le phylum Firmicute : Bactéries à gram positif constitue , relativement supérieure au demi des microorganismes du microbiote [96, 118].

Les firmicutes se classent en 03 sous-groupe de bactéries :

- 1^{ière} Classe : Clostridia genre Clostridium, Ruminococcus et Faecalibacterium
- 2^{ème} Classe : Mollicute du genre Mycoplasma
- 3^{ème} Classe : Bacilli genre Listeria, Staphylococcus, Lactobacillus, Enterococcus et Streptococcus [96 , 118] .

- le phylum Bacteroidete : près de 30% de la flore de bactéries

dont les bactéries du genre Bacteroide bacille gram négatif anaérobie et des genres Prevotellas [96] .

- le phylum Actinobacterias inférieur à 10% de la flore microbienne [96 ,118] , bactérie gram positif, dont le genre Actinomyce , les Mycobacteriums ou Bifidobacteriums autres phylums rares [96] :

- phylum Proteobacterias , d'ordre de Enterobacteriaceae , bactérie anaérobie facultative très rare [118] .

- phylum des Fusobacterias , phylum des Verrucomicrobias et le phylum du Spirochaete. [118]

- La flore fongique :

champignon et levure .

Archea ou Archée : microorganisme unicellulaire procaryote , qui a la particularité de produire du méthane au sein du tube digestif , initialement observée comme une bactérie mais les études génétiques et les méthodes de classifications d'ordre phylogénétique l'ont considérées comme espèce microbienne propre [118].

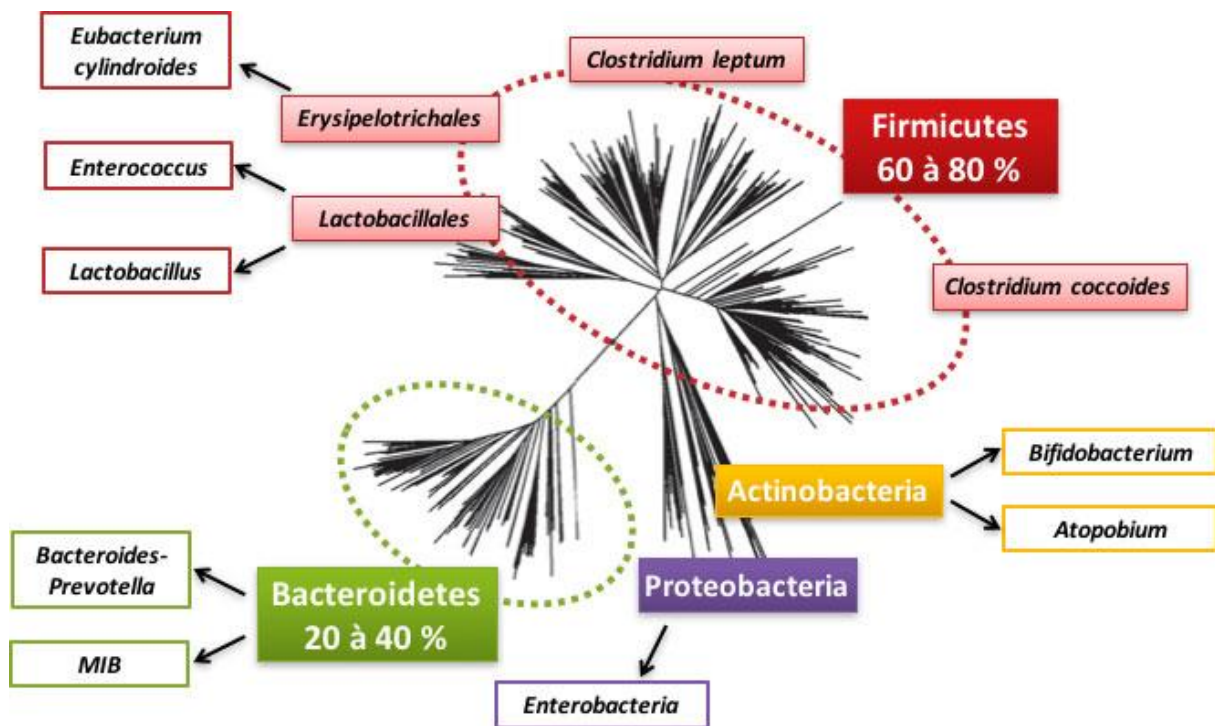


Figure 10 : Exemple d'espèces bactériennes dominantes et leurs phyla [19] .

➤ La flore Virale :

On retrouve aussi une importante quantité de virus à action bactériophage, archaeophage ou prophage , intégré dans le génome de certaines bactéries.

Le virus phage a la capacité d'infecter et de lyser quelques bactéries afin de maintenir une flore microbienne diversifiée [15 ,118] .

2.2 Répartition quantitative du Microbiote intestinal

Le Microbiote Intestinal occupe le tractus digestif entièrement mais il est plus concentré dans la portion grêlique et colique .

Soit à peu près 10^{14} microorganismes , présents uniquement au niveau de l'intestin [15 ,118] , marquée par une diminution progressive des bactéries aérobies contre une augmentation du taux des bactéries anaérobies strictes au niveau du colon

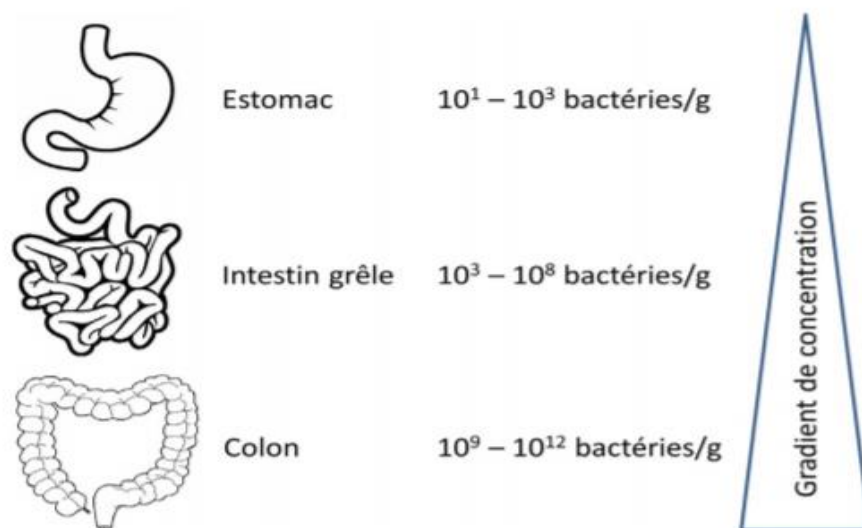


Figure 11 : Gradient de concentration du microbiote au niveau du tube digestif [40] .

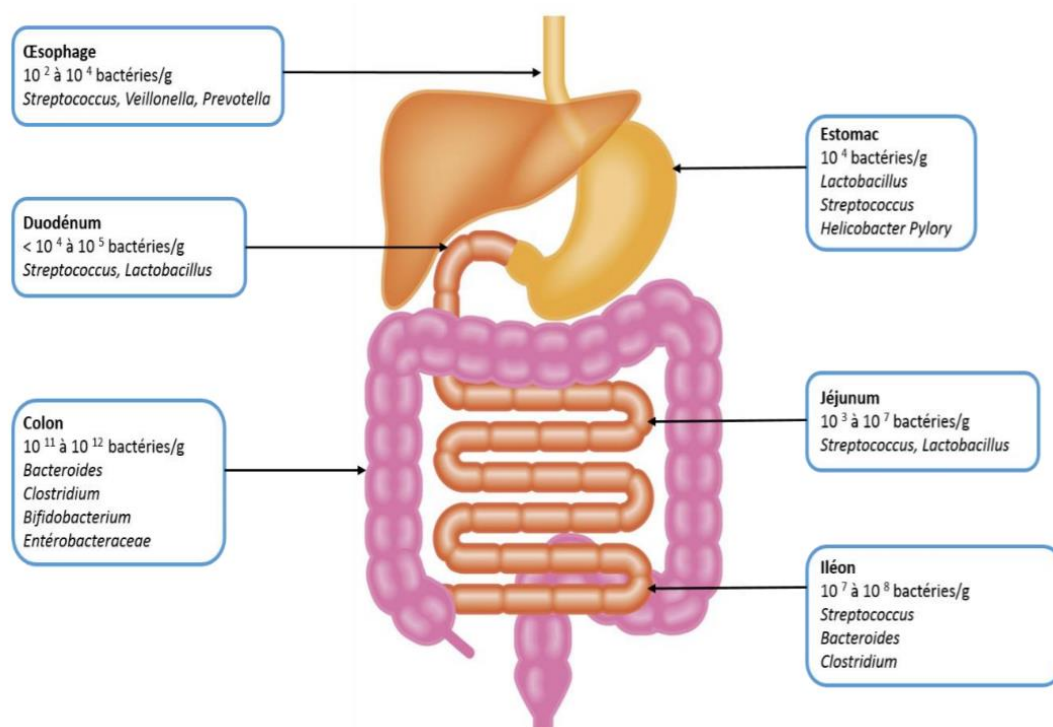


Figure 12 : Répartition du microbiote intestinal au niveau du tube digestif par organe [21].

la densité étant maximale au niveau du côlon. 100 fois plus importante au sein du côlon distal en comparaison au proximal, dû à l'augmentation des bactéries anaérobies strictes [15,118].

On ne peut pas parler de microbiote normal mais au jour d'aujourd'hui les microbiotes des individus répartis en ces 3 groupes *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcus* appelés « entérotypes » mettent en considération, le principe de la biodiversité [18].

Cette biodiversité fait que d'un individu à l'autre individu, les fonctions exercées par le microbiote se manifestent à des degrés très divers prenant compte de la variation de la composition qualitative et quantitative des entérotypes [119].

La première hypothèse serait que une diversification réduite implique une altération de la fonction de l'organe [18,119].

3. Fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote exerce une influence sur la topologie et la distribution des cellules dans l'épithélium :

épaisseur de la muqueuse intestinale , taille des villosités , production du mucus , activité enzymatique de la muqueuse , ainsi qu'une action sur les jonctions serrées .

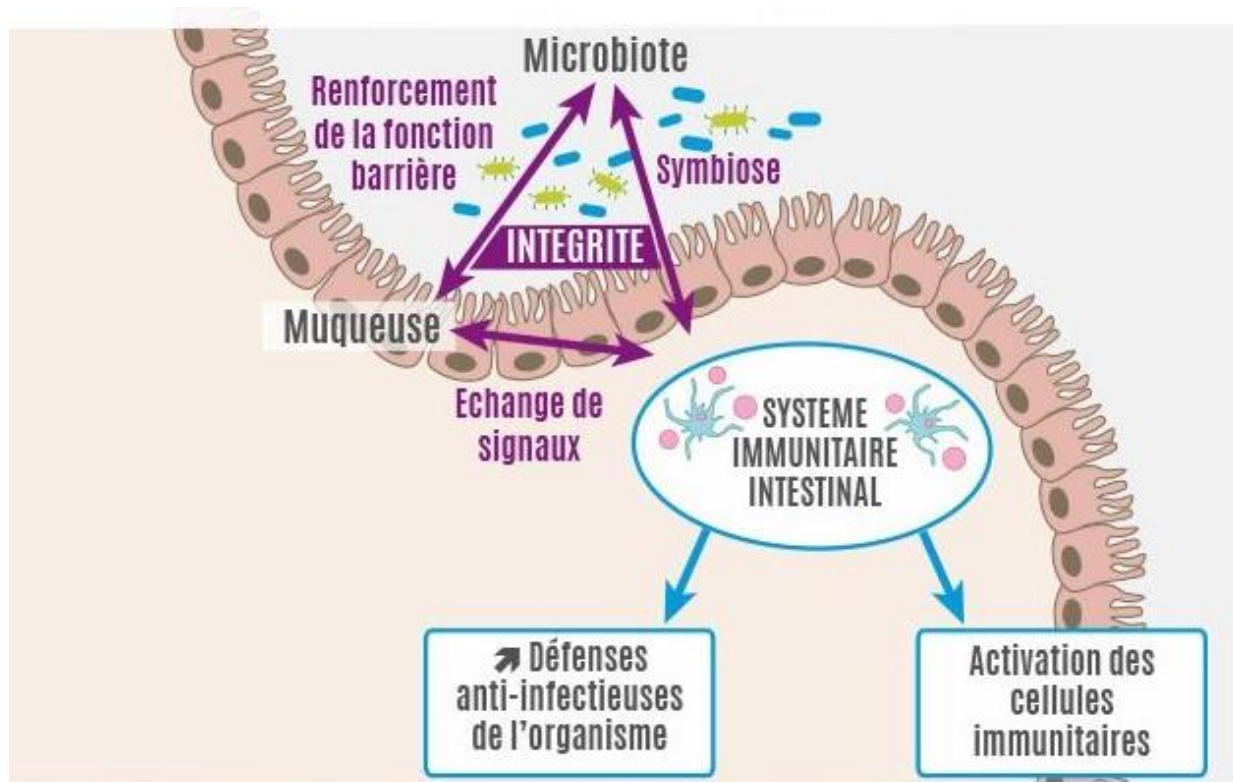


Figure 13 : Interactions entre le microbiote intestinal et la muqueuse intestinale [22] .

Le microbiote active la multiplication de l'entérocyte , facilite d'absorber et de métaboliser les produits de digestion , permet la capture d'ion ferrique ,calcique et magnésium , et améliore la fonction de barrière épithéliale , module l'expression génique de la cellule de l'hôte [23] .

Il joue un rôle dans le métabolisme énergétique , principalement , le métabolisme lipidique [24] .

Ces actions changent d'une espèce bactérienne à une autre sollicitant uniquement la paroi bactérienne ou la bactérie elle-même.

3.1 Rôle dans la défense de l'hôte

3.1.1 Effet barrière

- la lutte contre l'intrusion des microorganismes exogènes par compétition entre bactéries commensales et bactéries exogènes au niveau des sites de fixation épithéliaux et des nutriments [23] .

- la maturation de la barrière intestinale en consolidant le système des jonctions serrées et du système vasculaire de la muqueuse [18] .

3.1.2 Immunité Intestinale

- en permettant l'éducation et la maturation de notre système immunitaire

La réponse des cellules B au microbiote a été soulignée et on estime que les réponses IgA sécrétoires jouent un rôle important dans l'homéostasie en empêchant la prolifération excessive des bactéries dans la lumière digestive et la translocation bactérienne, et en minimisant les réponses inflammatoires des entérocytes au microbiote [26] .

- la production de cytokines anti-inflammatoires par certaines espèces bactériennes comme le *Faecalibacterium prausnitzii* ou certaines souches d'espèces appartenant aux genres *Bifidobacterium* ou *Lactobacillus*

3.2 Rôle Métabolique :

Le microbiote intestinal possède des propriétés de biotransformation lui conférant une capacité métabolique énorme, équivalente à celle du foie assurant des fonctions que notre organisme ne possède pas (hydrolyse des polysides végétaux, production d'acides gras à chaîne courte, de vitamines, d'enzymes détoxifiant les xénobiotiques. . .) [18] .

Le microbiote exerce un rôle dans la digestion et dans le métabolisme de

nombreux nutriments non ou partiellement digérés par l'hôte . ces derniers sont sources d'énergie pour les bactéries et permettent de générer des métabolites bénéfiques pour l'hôte . le microbiote intervient dans le :

3.2.1 Métabolisme des glucides :

par un mécanisme de dégradation anaérobie des glucides fermentés cibles dans le côlon . Des bactéries fibrolytiques hydrolysent les polymères glucidiques en fragments de petite taille et utilisent la voie de la glycolyse pour convertir les glucides en pyruvate , lui-même transformé en acides gras à chaînes courtes AGCC : acétate propionate [25].

3.2.2 Métabolisme des lipides :

Un microbiote implanté entraîne une augmentation des graisses totales supérieure à 40 % contre à une réduction de consommation d'aliments de 30 %.

Elle revient à l'élévation du taux de glucose et de l'insuline sériques et de l'apport de SCFA qui stimulent la synthèse de triglycérides au niveau du foie , ce qui implique l'inhibition de l'expression intestinale du gène fiaf qui contrôle un inhibiteur de la lipoprotéine lipase. Le microbiote est alors responsable aussi bien à l'augmentation de la synthèse de triglycérides dans le foie et son stockage au niveau de l'adipocyte [25] .

Certaines bactéries sont capables de synthétiser des vitamines :

- Riboflavine (Vitamine B2)
- Acide pantothénique (Vitamine B5)
- Pyridoxine (Vitamine B6)
- Biotine (Vitamine B8 ou H)
- vitamine B12

– vitamine K (Facteurs II, VII, IX, X –Coagulation) [27]

3.2.3 Fermentation

Le butyrate qui est l'un des produits de la fermentation microbienne exerce un ensemble de propriétés antinéoplasiques et anti-inflammatoires .

C'est la source d'énergie privilégiée des colonocytes ; il maintient l'intégrité mucosale, réprime l'inflammation et la carcinogenèse par ses effets sur l'immunité, l'expression de gènes et les modulations épigénétiques [28] .

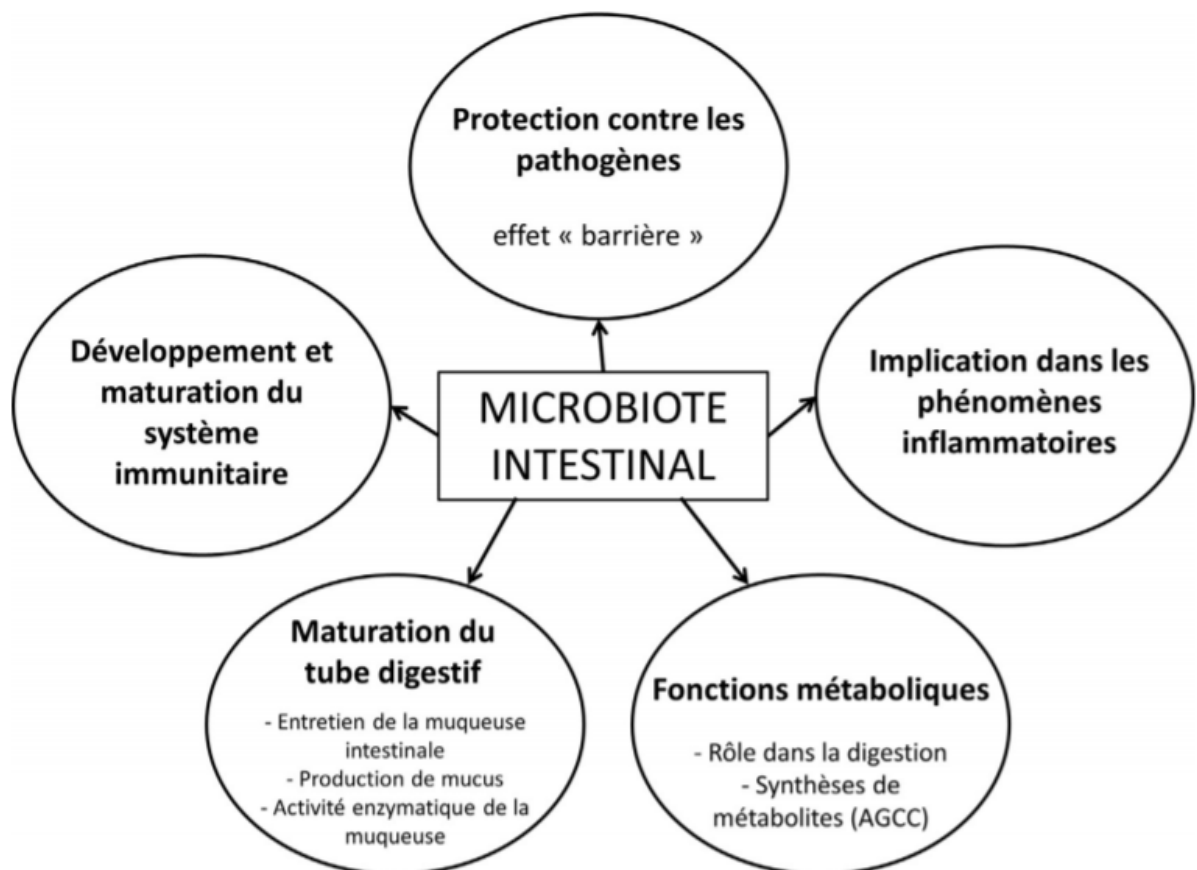


Figure 14 : Fonctions du Microbiote Intestinal [40] .

Autres Fonctions :

De nombreux travaux ont mis en évidence d'autres propriétés du microbiote intestinal montrant:

- au niveau du système nerveux central , dans le développement du cerveau et sur le comportement de l'hôte qui fait évoquer un système de communication pouvant influencer un large spectre de maladies telles que l'intestin irritable, certains désordres psychiatriques et des pathologies démyélinisantes comme la sclérose multiple [18]
- induction de l'angiogenèse par activation sélective des cellules endothéliales et mésenchymateuses favorisant les réponses angiogéniques spécifiques;
- intervention dans la régulation de la pression sanguine via la production d'acides gras à chaîne courte, notamment le propionate qui trouve au niveau du rein un récepteur chimiosensible modulant la production de rénine [18]
- Modulation des hormones sexuelles et de la sensibilité personnelle à l'auto-immunité [18] .

4. Exploration du Microbiote intestinal et intérêt de son étude

Les techniques classiques de culture des bactéries ne permettent de détecter qu'entre 20 et 30 % des bactéries présentes. Celles qui restent sont qualifiées de non cultivables.

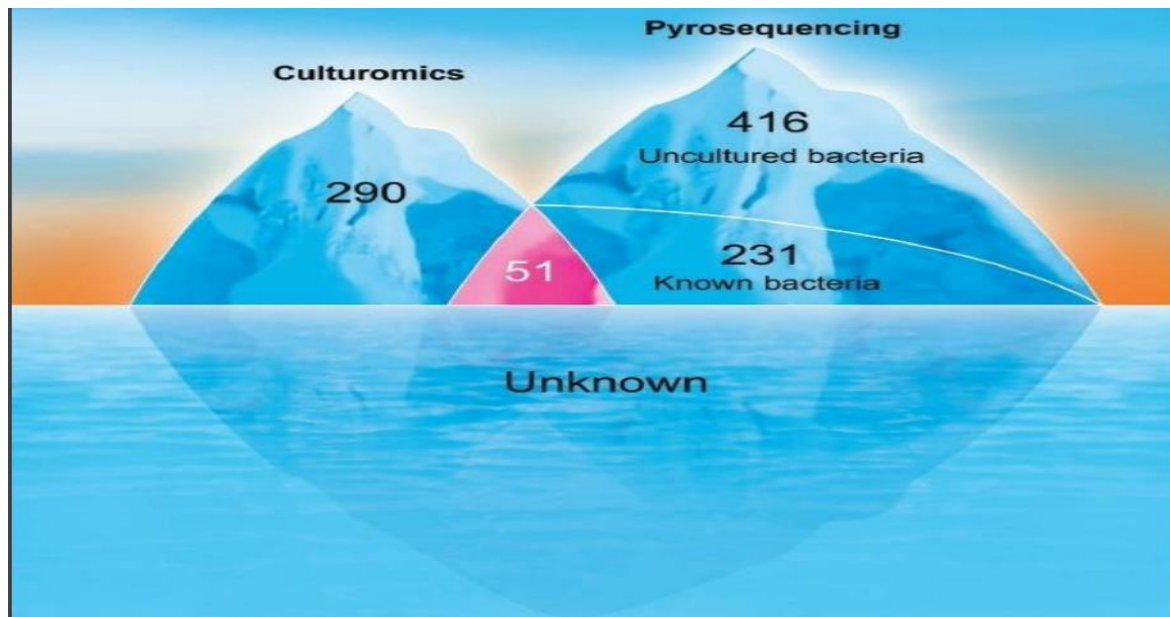


Figure 15 : Taux de bactéries , cultivées , connues et non cultivées par les méthodes de séquençage d'ARN 16S [27] .

Ce sont d'abord les techniques basées sur le séquençage de l'ARN 16S qui ont permis d'identifier Environ 85 % des souches ne sont connues que par la séquence de leurs gènes .

La métagénomique a bénéficié de protocoles optimisés d'extraction de l'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien ainsi que des performances des séquenceurs de nouvelle génération qui permettent un séquençage en profondeur donnant accès à des séquences d'ADN peu représentées [28] .

Ces expériences ont été principalement réalisées à partir d'ADN bactérien extrait des selles, le tractus gastrointestinal étant le compartiment de l'organisme le plus densément colonisé [28] .

Une fois établi le profil du microbiome, l'analyse de la composition des compartiments microbiens est réalisée soit longitudinalement, soit en comparant la diversité du microbiome dans de grandes populations de patients par rapport à une cohorte de donneurs sains [28] .

intérêt de l'étude du microbiote :

Les études longitudinales ont pour but de :

- suivre l'évolution de la diversité du microbiome chez un donneur à des temps différents par exemple dans le cadre d'un suivi de la composition des fèces d'un enfant à partir de sa naissance ou de la variation du microbiote de patients depuis l'apparition et tout au long de la progression d'une maladie chronique [29] .

- ou même la comparaison de la diversité du microbiome dans différentes populations.

Ces analyses décrivent une association entre la présence/l'absence de certaines souches bactériennes et certaines maladies ce qui permet de construire des hypothèses reliant les dysbioses et l'étiologie d'un certain nombre de pathologies qui peuvent être liées à des perturbations de l'équilibre écologique et de la symbiose globale qui vont favoriser le risque d'infections opportunistes , maladies chroniques non transmissibles majeures , et de maladies d'étiologie inconnue [29],

Conséquences ; un microbiote altéré va promouvoir l'hyperperméabilité de l'intestin ainsi que l'inflammation de son épithélium, cette dernière induit alors un stress oxydatif qui entraînera l'aggravation des modifications du microbiote . Et de ce fait une aggravation concomitante de la maladie et de la dysbiose [29] .

5. Modifications physiologiques et pathologiques du microbiote intestinal

Dès que le microbiote intestinal colonise le tube digestif à la naissance , il devient sujet à de différentes variation / modifications , physiologiques , pathologiques , à travers des facteurs endogènes et exogènes parmi lesquels :

5.1 Modifications selon l'âge

De la naissance à la petite enfance :

A la naissance, le tube digestif du nourrisson est stérile et sa colonisation débute dès l'accouchement , toutefois il peut exister Des déterminants prénataux qui influent sur la colonisation en bactéries du microbiote :

Facteurs exogènes

- mode d'accouchement (voie basse, césarienne)
- l'exposition aux microorganismes d'origine maternelle (fécale, vaginale et cutanée),
- âge gestationnel : prématurité
- types d' alimentation,
- prise d'antibiotiques [30] .

Facteurs endogènes :

représentés par les sécrétions du tube digestif et les produits des premiers microorganismes colonisateurs .

Le système immunitaire du nouveau-né étant immature, son tube digestif est particulièrement Permissif et les niveaux de population y atteignent rapidement 10^{11} bactéries par gramme de selles .

Au cours des 1^{ière} 48heures de vie , le tractus digestif se colonise progressivement , sans rapport avec l'apport alimentaire [31] .

D'abord par des bactéries aérobies facultatives tel que le streptocoque, entérobactérie et staphylocoque [31] .

Ensuite , les germes aérobies strictes à 72 heure de vie , les germes anaérobies strictes: Bifidobactérie, Lactobacille et de rare : Bactéroïde et Clostridia [31].

En contrepartie , le staphylocoque se réduit en parallèle [31] .

A noter que la colonnisation par les germes anaérobies strictes est relative aux apport alimentaires [31].

Le microbiote atteint sa composition « adulte » à l'âge de 3 ans environ [29] .

5.2 Transmission du microbiote intestinal par l'allaitement

Le lait maternel est composé d'une flore bactérienne abondante et très diverse et notamment de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* .

La même souche bactérienne (Espèce *Lactobacillus gasseri*) est retrouvé dans le lait de la maman, dans la bouche du bébé et dans les selles du bébé

A noter que cette bactérie n'était pas retrouvé sur la peau de la maman ni au niveau de son vagin [27].

Tableau I: Comparaison du microbiote du lait maternel et du lait Artificiel [31] .

Lait maternel	Lait industriel
Bifidobactéries	Bactéroïdes
Lactobacilles	Clostridies
Bactéroïdes	Entérobactéries

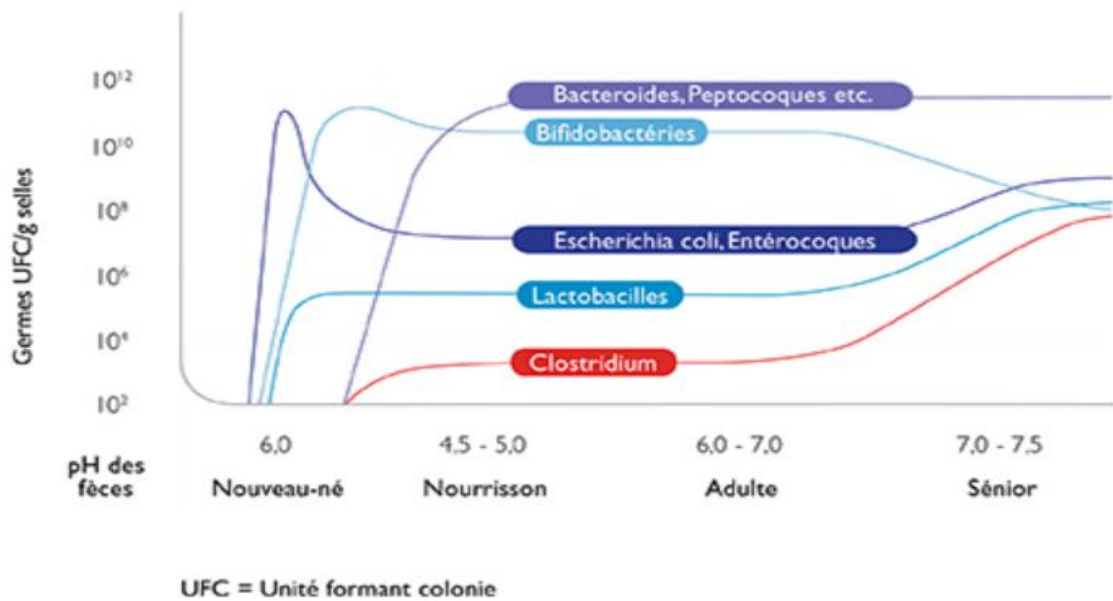


Figure 16 : Variations des populations bactériennes du microbiote en fonction de l'âge [32] .

À l'âge adulte :

Le microbiote reste stable pendant des dizaines d'années, mais peut être perturbé ponctuellement par des facteurs environnementaux .De nombreuses études ont prouvé que la diversité du microbiote tend à diminuer au vieillissement

En dépit d'une composition propre à chaque individu, le microbiote exerce les mêmes fonctions chez tous les êtres humains.

5.3 Facteurs exogènes impliqués dans la variations du Microbiote Intestinal

Les éléments susceptibles d'influencer la composition des entérotypes sont principalement les substances qui sont au contact du microbiote, à savoir :

- les aliments :

les quelques éléments à disposition correspondent à ce qui est connu de la croissance in vitro des bactéries cultivables à savoir: protéines et graisses animales pour Bacteroides, glucides (fruits, légumes, apports en sucre) pour Prevotella, alcool et huile végétale pour Ruminococcus [34] .

- les xénobiotiques et leurs produits de métabolisation :

les pesticides et contaminants chimiques présents sur et dans les aliments et dans les boissons .

-les médicaments :

Seule la classe des antibiotiques à fait l'objet de réelles études publiées en ce qui concerne l'impact de la prise médicamenteuse sur le microbiote [34].

Les antibiotiques dotés de cycle entérohépatique , consommés par voie orale ou par voie parentérale, provoquent une modification temporaire de la composition du microbiote (diminution de la biodiversité) avec toutes les conséquences fonctionnelles (surtout chez l'enfant) liées à la destruction de certaines espèces impliquées dans la défense de l'hôte [34].

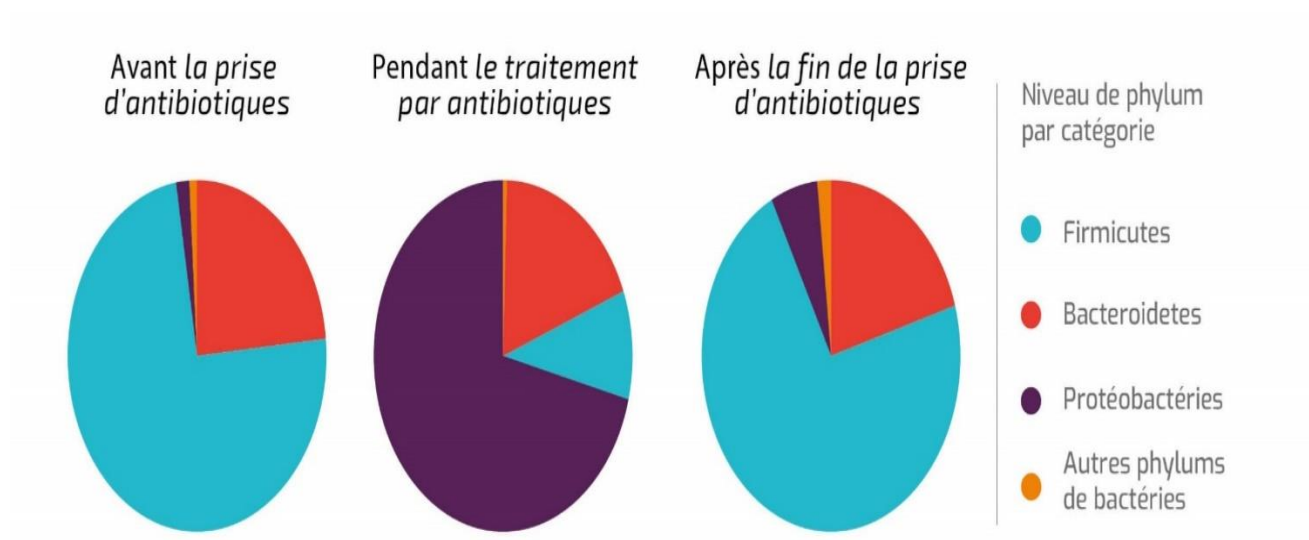


Figure 17 : Relation entre les modifications du microbiote et la prise orale d'antibiotiques [33].

C'est là où la métagénomique trouve son rôle dans la découverte des variations des populations en cas de traitement antibiotique notamment en fonction du temps et des conséquences métaboliques qui suivent.

Cela devrait permettre de mieux adapter les traitements en fonction des entérotypes [34].

**DYSBIOSE DU
MICROBIOTE INTESTINAL
ET PATHOLOGIES
DIGESTIVES**

III . DYSBIOSE DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PATHOLOGIES DIGESTIVES

Le microbiote intestinal peut devenir pathogène par deux voies : l'expansion d'espèces « pro-inflammatoires » ou la restriction d'une composante protectrice du microbiote [26] .

1.Cancer Colorectal

1.1 Epidémiologie et facteurs de Risque du cancer colorectal au Maroc

-Epidémiologie du cancer colorectal au Maroc

Le cancer colorectal se classe en 3^{ème} position dans le monde quant à sa fréquence faisant suite au cancer du sein et de la prostate dans le monde , et 2^{ème} cancer digestif dans notre pays après le cancer de l'estomac [34].

Toutefois sa prévalence au Maroc est inférieure à celle des pays d'occident ,il est estimé entre 2.5 à 3.3/100 000 habitants , dont 27% chez le sujet jeune , et ce dans l'ensemble du Maghreb [34] .

-Facteurs de risque :

Parmi les facteurs de risque du cancer colo-rectal :

un âge supérieur à 50 ans, les maladies inflammatoires intestinales, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal, une prédisposition génétique, la consommation excessive de viande rouge ou de boissons alcoolisées, le tabagisme, l'obésité. Les cancers colorectaux sont de répartition sporadique dans 80 % des cas , surviennent dans un contexte familial dans 15 % des cas et seulement 15 % sont dus à une prédisposition génétique [35] .

1.2 Manifestations cliniques du cancer colorectal

-Cancer du côlon

longtemps asymptomatique , le cancer du côlon se révéler par : des douleurs

abdominales ou troubles de transit d'installation récente ou par la modification de troubles du transit intestinal anciennement existants ; saignement à type de méléna ou rectorragies ; anémie ferriprive très évocatrice des cancers du côlon ascendant , une détérioration de l'état général ; un processus tumoral abdominal ou sur métastase hépatique ; ou révéler par une complication chirurgicale telle que l'occlusion intestinale ou la perforation intestinale [36] .

- Cancer du rectum Les circonstances de découverte peuvent être : les rectorragies qui constituent le maître symptôme qui peut être associé à un syndrome rectal représenté par des faux besoins , crachats rectaux de glaires et de sang, épreintes, ténesme ; – troubles de transit dont une constipation ou une diarrhée d'apparition récente ; rare un syndrome occlusif , un état anémique , ou découverte fortuite de métastase [36].

Il est très important de mentionner que le plus souvent le diagnostic est clinique par un toucher rectal [36] s'il s'agit d'un cancer d'un stade avancé ou s'il est situé dans la partie moyenne ou basse du rectum [36].

1.3 Rôle de la Dysbiose dans la carcinogénèse du Cancer Colorectal

A ce jour aucun lien causal direct entre une bactérie unique et le cancer colorectal n'a été démontré mais les mécanismes impliquant le microbiote dans la carcinogénèse colique sont quant à eux de mieux en mieux connus.

La carcinogénèse étant multifactorielle , l'altération du microbiote et son impact sur l'immunité à montrer la capacité à générer des effets pro-inflammatoires Par exemple, certaines bactéries sont susceptibles d'activer le Nuclear-Factor Kappa B (NF-KB). des modifications génétiques favorisant le développement du cancer colorectal [37].

Les bactéries du microbiote pourraient être impliquées dans la carcinogénèse selon un modèle « driver-passenger » :

-La première étape : consistant en la colonisation de l'intestin par des bactéries pathogènes dites_« driver » à potentiel pro-inflammatoire et pro-carcinogène : *Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli* qui contribueraient à l'initiation du cancer colorectal.

- Deuxième étape : une colonisation par des bactéries opportunistes « passager » *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus gallolyticus* favorisant le développement de la tumeur et ce en modifiant le microenvironnement tumoral [37].

Des modifications et des répartitions du microbiote au niveau des muqueuse coliques et dans les selles ont été observées dans une étude comparative du microbiote intestinal d'un groupe de sujets sains versus des patients touchés par le cancer colorectal touchant un nombre de taxons bien définis , principalement un enrichissement en Proteobacteria particulièrement Providencia ainsi qu'une déplétion en Firmicutes et Bacteroidetes dans la population malade .

Ces découvertes suggèrent que le microbiote pourrait être un contributeur du cancer colorectal, et ne serait pas uniquement le témoin passif de l'évolution de la maladie [40] .

les acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et lithocholique) issus de la transformation par des espèces du genre *Clostridium* pourraient avoir un effet carcinogène sur la muqueuse colique [41].

Tableau II: Enrichissement et déplétion du microbiote dans le cancer colorectal [40] .

Enrichissement en bactéries	Déplétion en bactéries
Proteobacteria	Clostridiales
Candidatus	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>
Porteria	Lachnospiraceae
Providencia	Ruminococcaceae
<i>Escherichia coli</i>	
Fusobacteria	<i>Roseburia</i>
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	
Lactobacillales	
<i>Streptococcus gallolyticus</i>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	
<i>Prevotella</i>	
<i>Parvimonas micra</i>	
<i>Solobacterium moorei</i>	
<i>Peptostreptococcus stomatis</i>	

Des différences de composition des microbiotes ont également été mises en évidence :

- selon le stade évolutif de sa néoplasie (absence de tumeur, adénome, carcinome).

Des taux élevés de Bacteroides, d'Escherichia coli et de Streptocoques ont été observés au stade carcinome . , une plus grande abondance de gènes de virulence a été observée dans le stade carcinome par rapport au stade adénome, et dans le stade adénome en comparaison aux tissus sains.

L'identification de ces gènes, fonctions et bactéries associées aux tumeurs ouvre la voie à de potentiels outils de dépistage non-invasifs dans le cancer colorectal.

Des biopsies coliques pratiquées chez des patients présentant des adénomes et carcinomes ont mis en évidence des similarités entre le microbiote de la tumeur et l'environnement adjacent à celle-ci .

Les bactéries en corrélation avec la survenue de cancer colorectal seraient donc présentes dès les premiers stades de la maladie renforce l'importance d'identifier des biomarqueurs prédictifs du cancer colorectal et en suggère la faisabilité. Z. Wei et al. ont quant à eux étudié les compositions des microbiotes de patients atteints de cancer à différents stades de la maladie (survie, récurrence, décès).

Dans chaque groupe, 4 phyla dominaient : Proteobacteria (33,8–49,4 %), Firmicutes (16,9–22,7 %), Bacteroidetes (21,1–27,9 %) et Fusobacterium (3,38–10,8 %), [42] .

A noter qu'un enrichissement en *Bacteroides fragilis* était observé chez les patients non-survivants en comparaison aux survivants.

-Une plus grande abondance de *Fusobacterium nucleatum* était notée chez les patients en récurrence de leur cancer en comparaison aux survivants.

-l'abondance en *Faecalibacterium prausnitzii* était plus importante chez les survivants que chez les non survivants.

Des taux élevés de *Fusobacterium nucleatum* et *Bacteroides fragilis* ont également été associés à une diminution de la survie globale, établissant l'hypothèse que des bactéries du microbiote pourraient constituer des biomarqueurs prédictifs de la survie au cours du cancer colorectal, péjoratifs dans le cas de *Fusobacterium nucleatum* et *Bacteroides fragilis*, tandis que la présence de *Faecalibacterium prausnitzii* constituerait plutôt un marqueur de bon pronostic [42 ,43] .

Zackular et al. , ont pu comparer plusieurs outils de dépistage du cancer colorectal : un modèle basé sur les facteurs de risque de cancer colorectal (âge, sexe et surface corporelle), la recherche de sang dans les selles en anglais , Faecal Occult Blood Test = FOBT, et l'étude du microbiote. en tant que potentiel outil de dépistage ont déterminé que l'étude du microbiote intestinal à partir de selles de patients, associée à la recherche de sang dans les selles permettait d'augmenter de 45 % la sensibilité, en comparaison au FOBT seul ; fecal occult blood test [44] .

Ces techniques de métagénomique, pourraient constituer une avancée déterminante dans le dépistage non invasif du cancer colorectal. La diminution des coûts de séquençage d'ADN et les perspectives à l'avenir de cartographier le génome humain à moindre coût abondent en ce sens.

autres indirects implications du microbiote dans la carcinogénèse du cancer colorectal.

Des expériences menées sur un modèle murin de cancer colorectal induit par l'injection intrapéritonéale d'azoxyméthane, composé carcinogène, ont montré qu'un traitement antibiotique induisait une diminution du nombre et de la taille des tumeurs, suggérant le rôle de le butyrate présente des propriétés d'inhibition de la prolifération cellulaire et d'induction de l'apoptose le principal nutriment des colonocytes et inhiberait la prolifération des cellules cancéreuses .

Or, le microbiote, de par son étroite relation avec l'immunité, peut être impliqué dans divers mécanismes inflammatoires, surtout lorsqu'il est altéré. Certains métabolites microbiens peuvent avoir des effets pro-inflammatoires. Par exemple, certaines bactéries sont susceptibles d'activer le Nuclear-Factor Kappa B (NF- κ B) jouant un rôle important dans l'inflammation associée au cancer comme un facteur favorisant la formation et le développement du cancer colorectal.

L'influence de la diététique sur la composition du microbiote est primordiale et a largement été prouvée ces dernières années [43] .

les protéines et acides biliaires favorisés par l'apport de graisses sont métabolisés par le microbiote en composés inflammatoires et/ou carcinogènes, accroissant le risque de développements néoplasiques. Ces effets de métabolites microbiens peuvent être modifiés par le régime alimentaire dans un but préventif contre le cancer colorectal avec une pertinence toute particulière dans les sociétés occidentales [40].

Recommandations sont désormais émises dans la lutte contre le cancer colorectal d'un point de vue nutritionnel. Des nutriments, dont le métabolisme implique des bactéries du microbiote, sont identifiés comme étant protecteurs envers le cancer : calcium, vitamines D, antioxydants (caroténoïdes, vitamines C et E), et fibres .

Selon la dose, les folates peuvent exercer un effet protecteur ou favoriser la cancérogenèse colorectale en cas d'apport excessif [44] .

2 .Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

2.1 La Maladie de Crohn :

2.1.1Définition et Epidémiologie

La maladie de Crohn est une pathologie digestive , inflammatoire rentre dans la classification des granulomatoses du tube digestif, se caractérise par une richesse et variabilité clinique se manifeste par une alternance de phases de poussée-rémission dans un contexte de chronicité [45] .

Epidémiologie

La maladie de Crohn est une maladie qui affecte le jeune adulte se révèle en général entre la deuxième et troisième décennie mais il peut y exister un deuxième pic inaugural entre l'âge de 50 et 80 ans reste possible. Les deux sexes sont également atteints [118]. L'affection est ubiquitaire [46] .

-sur une étude rétrospective menée à Marrakech de 180 cas de maladie de Crohn, d' une période de 10 ans entre Janvier 2005 et Juin 2015.

Résultats de l'étude ont montré : Le sexe-ratio Homme / Femme est de 1,3 ; avec une moyenne d'âge de 34 ans dont 6% des motifs d'hospitalisation dans le service par année [45] .

2.1.2 Implication de la dysbiose dans la physiopathologie de la maladie de Crohn

L'origine de la maladie de Crohn est encore inconnue , probablement multifactorielle associant :

- un terrain génétiquement prédisposé , mis en évidence sur les chromosomes 12 et 16
- des facteurs environnementaux :
 - rôle d'une infection déclenchante à démontrer .
 - le rôle néfaste du tabac est clairement établi, augmentant le risque de récurrence endoscopique et clinique de la maladie.

De manière récente, la présence d'anticorps de type ASCA a été mise en évidence dans 50 à 70% des maladies de Crohn alors que ce marqueur est absent au cours de la RCH [46] .

Le domaine d'étude moléculaire , basé sur le séquençage des gènes codants pour l'ARN ribosomal-16S, mis en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI [119] .

Ces anomalies sont:

- un microbiote très instable dans le temps [119]
- 30 % genres bactériens peu habituels ;
- une limitation de la diversité naturelle surtout du phylum firmicute ;
- Des taux plus élevés de bactéries, concentrées au niveau de la muqueuse [119]

Cette dysbiose est caractérisée par un déficit en certaines bactéries, telles que *Faecalibacterium prausnitzii* semble plus marquée chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission. du groupe *Clostridium leptum*, mais aussi par une augmentation de certains pathogènes tels que *Escherichia coli* ou *Mycobacterium*

avium paratuberculosis [47].

une étude microbiologique, insérée dans la cohorte STORI du GETAID, a permis de mettre en évidence la dysbiose associée à la maladie de Crohn (MC) comme facteur prédictif de récurrence clinique après arrêt du traitement par infliximab au cours d'une MC bien contrôlée.

La quantité de bactéries appartenant aux groupes *Clostridium* coccoides et *Bacteroides* (et apparentés) ainsi que la prévalence de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* dans les selles permet de discriminer les patients qui resteront en rémission des futurs rechuteurs [47] .

La dysbiose est donc un élément clé dans la physiopathologie des MICI. En comparant le profil du microbiote intestinal obtenu par qPCR sur les selles de patients atteints de MICI la dysbiose, et particulièrement le déficit en *Faecalibacterium prausnitzii*, Cette observation nous incite à penser qu'une dysbiose plus marquée pourrait être prédictive de rechute.

3. Syndrome de l'intestin irritable

3.1 Epidémiologie et Signes cliniques

Les troubles fonctionnels intestinaux désignent une association de symptômes gastro-intestinaux d'évolution chronique sans anomalie structurale du tube digestif.

Ce syndrome atteint 8 à 22 % de la population générale, majoritairement les femmes

. Le syndrome du "côlon irritable" peut avoir plusieurs origines : le déséquilibre de la flore intestinale ; les allergies alimentaires ; les "fausses" allergies et les intolérances alimentaires ; les irritations chroniques de la paroi intestinale ; les carences et le stress ; la perméabilité de l'intestin.

Plusieurs espèces de probiotiques peuvent être alors utilisées : *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium*

bifidum, *Streptococcus thermophilus* et *Saccharomyce cerevisiae* variété *boulardii* [48] .

► **Syndrome de l'intestin Irritable (SII)**
selon les critères de Rome :
Douleur ou inconfort abdominal récurrent présent **au moins 3 jours par mois au cours des 3 derniers mois**. Cette douleur doit correspondre à au moins 2 des 3 critères suivants :

- être soulagée au moment de la défécation
- être associée à une modification de la fréquence des selles
- être associée à une modification de la consistance des selles

Figure 18 : Critères de Rome dans le syndrome de l'intestin irritable [116] .

3.2 Syndrome de l'intestin irritable et Dysbiose : Etude clinique

une étude en Irlande a comparé le microbiote fécal étudié par séquençage de l'ARN ribosomal 16S bactérien de 37 patients souffrant du Syndrome du côlon irritable (selon les critères de Rome II) avec celui de 20 sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe.

A démontrer les résultats suivants :

- un premier groupe patients avait une composition voisine des sujets sains,
- 2 autres clusters de patients avec SII se distinguaient clairement des sujets contrôles, avec notamment un rapport Firmicutes/Bacteroidetes plus élevé, et une augmentation des Actinobacteria.

Le but de cette étude était de mettre en évidence le lien entre la composition du microbiote intestinal et les données cliniques des patients SII.

Certaines espèces bactériennes étaient par exemple associées à un temps de transit colique prolongé et à la présence d'une constipation, d'autres avec un syndrome dépressif.

En comparant les caractéristiques cliniques des groupes SII définis par la composition du microbiote, les auteurs ont pu établir que :

- les patients SII avec un microbiote similaire à celui des sujets normaux étaient plus souvent dépressifs (6 sur 15, soit 40%) que
- les patients avec un rapport Firmicutes/Bacteroidetes élevé dans leur microbiote (2 sur 22 soit 9%). Ils concluent que les symptômes digestifs pourraient être plus d'origine psychologique chez les patients avec microbiote normal, alors que la dysbiose pourrait être impliquée dans la genèse des symptômes dans les autres cas.

Cette étude apporte une pierre supplémentaire à l'édifice. Elle suggère la possibilité de caractériser les patients atteints de SII par leur microbiote fécal : la réponse thérapeutique et le pronostic pourraient varier en fonction de cette caractérisation [28,50] .

4. Diarrhée Post Antibiothérapie

La diarrhée associée aux antibiotiques est définie par une diarrhée inexpiquée, apparaissant au cours ou au décours d'un traitement antibiotique. On distingue habituellement trois situations cliniques :

- Un trouble de transit à type de Diarrhée ;
- les colites hémorragiques, qui signe la présence de bactéries toxigènes telles que *Klebsiellas oxytocas* ;
- la colite pseudomembraneuse liée à l'émergence, rendue possible par la rupture de l'effet de barrière, d'une souche toxigène de *Clostridium difficile* [51] .

4.1 Infection à *Clostridium difficile*

4.1.1 Physiopathologie et Facteurs de Virulence

L'antibiothérapie déséquilibre l'écosystème bactérien intestinal et entraîne la perte de l'effet barrière des bactéries anaérobies commensales dominantes qui, d'une part, s'opposent à la prolifération de germes pathogènes endogènes ou exogènes, et d'autre part, réduisent les activités hydrolytiques épithéliales et la fermentation de la flore colique, ce qui induit une diarrhée « métabolique ».

Le déséquilibre causé, se restaure une fois la prise antibiotique arrêtée. On estime qu'il n'y a pas d'éradication des germes qui maintiennent l'effet-barrière mais simplement une inhibition de leur prolifération pendant la durée d'antibiothérapie [31,51].

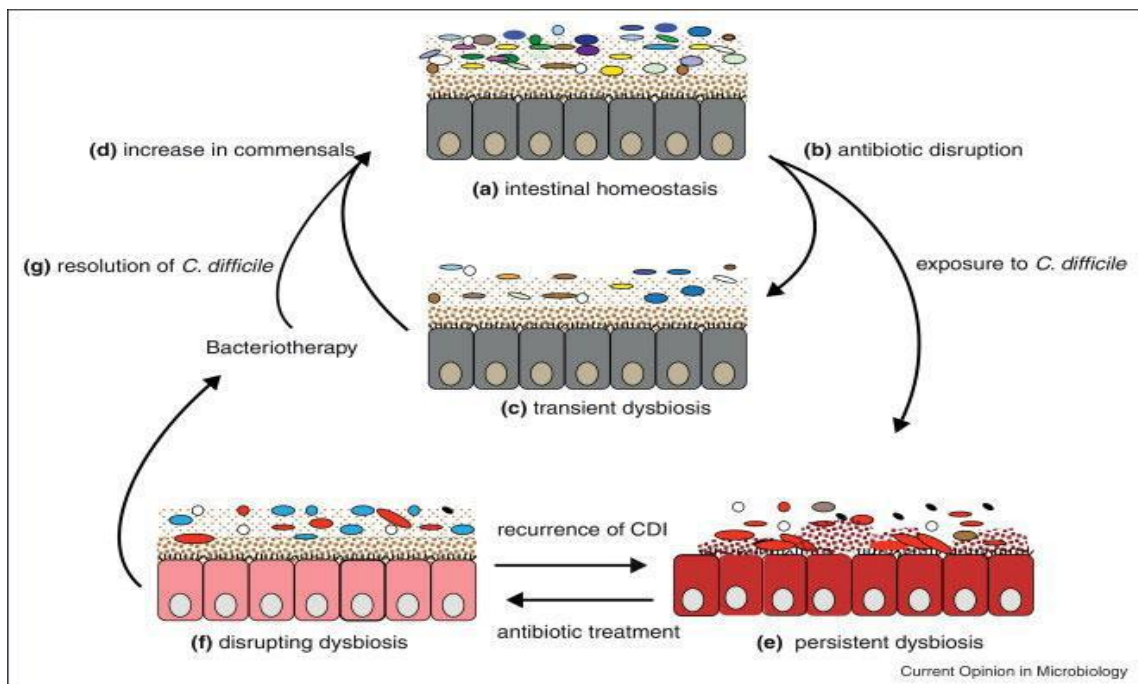


Figure 19 : Impact de l'antibiothérapie sur la dysbiose [27] .



TRANSFER DU MICROBIOTE FECAL

IV. TRANSFERT DU MICROBIOTE FÉCAL

1. Définition du Transfert du microbiote fécal

Le transfert de microbiote fécal (TMF) aussi appelé transplantation de microbiote fécal, bactériothérapie fécale ou transfert de flore, ou encore même transfusion de probiotique humain" [56] consiste à introduire une préparation constituée d'une dilution de matières fécales d'un patient-donneur sain dans le tractus digestif d'un patient-receveur, pour établir l'équilibre du microbiote altéré de l'hôte : dysbiose vers un état de symbiose . [52 ,119] .

2. Critères de Sélection du Donneur du Transfert du Microbiote Fécal

- Choix du donneur Le donneur est souvent choisi dans la famille du receveur

conjoint ou proche parent âgé entre 18 et 65 ans . Ce type de donneur présente l'avantage de partager le même environnement et les mêmes habitudes de vie que le patient limitant ainsi le risque de transmission d'agents pathogènes.

De même que le TMF basé sur l'utilisation de selles provenant d'un donneur apparenté aboutit à un taux de succès de 93,3 %

On peut tolérer des donneurs sains non apparentés pour des raisons d'ordre logistique afin de faciliter la disponibilité de l'échantillon de selles contre un taux de succès moindre .

Les dons d'un même donneur peuvent ainsi être destinés à des receveurs différents.

, même si du point de vue de la traçabilité des risques, le principe un donneur—un receveur semble préférable [53] .

-un interrogatoire minutieux

L'objectif principal de l'interrogatoire du donneur est de s'assurer qu'il est en bonne santé, que le processus de don est sans danger pour le receveur, et que les facteurs de risque de maladies transmissibles par les selles ou le sang peuvent être

identifiés.

Le donneur retenu doit également informer le clinicien de tout évènement survenant entre le moment où il aura été sélectionné et la réalisation du don, - critères de non inclusion qu'il s'agisse de voyages en zone d'endémie de diarrhée infectieuse, de l'apparition de symptômes d'infection digestive (fièvre, diarrhée, vomissement. . .) ou de la mise en place d'une antibiothérapie. Dans les 5 jours qui précèdent le don, le donneur doit également éviter l'ingestion d'allergènes auxquels le receveur pourrait être sensible [53] .

-Tout donneur doit effectuer un bilan biologique comportant :

glycémie à jeun ; créatinine ; bilan hépatique (ASAT, ALAT, GT, PAL, bilirubine); CRP ;

numération formule sanguine ; INR, TCA.

Tableau III: Agents Pathogènes à dépister chez le donneur [61] .

	SANG	SELLES
Bactéries	▪ <i>Treponema pallidum</i>	Coproculture standard et orientée: ▪ <i>Clostridium difficile</i> ▪ <i>Listeria monocytogenes</i> ▪ <i>Vibrio cholerae</i> / <i>Vibrio parahaemolyticus</i> ▪ <i>Salmonella</i> ▪ <i>Shigella</i> ▪ Bactéries multirésistantes aux antibiotiques ▪ <i>Campylobacter sp</i>
Virus ¹	▪ Virus de l'immunodéficience humaine (HIV)² ▪ Virus T-lymphotropique humain (HTLV) ▪ Virus des hépatites B et C (HVB² HVC²) ▪ Cytomégalovirus (CMV) / Virus Epstein-Barr (EBV)³	▪ Adénovirus ▪ Astrovirus ▪ Calcivirus (norovirus, sapovirus) ▪ Picornavirus (entérovirus, Virus Aichi) ▪ Rotavirus ▪ Virus des hépatites A et E
Parasites	▪ <i>Strongyloides stercoralis</i> ▪ <i>Toxoplasma gondii</i>³ ▪ <i>Trichinella sp.</i> ▪ Amibiase	▪ <i>Strongyloides stercoralis</i> ▪ <i>Cryptosporidium sp.</i> ▪ <i>Cyclospora sp.</i> ▪ <i>Entamoeba histolytica</i> ▪ <i>Giardia intestinalis</i> ▪ <i>Isospora sp.</i> ▪ <i>Microsporidies</i> ▪ <i>Blastocystis hominis</i> ▪ <i>Dientamoeba fragilis</i>

¹Les virus sont recherchés dans les selles à l'aide de tests de biologie moléculaire par PCR

²Charge virale (PCR) en plus de la sérologie

³Uniquement pour vérifier l'absence de séro-discordance avec le receveur

- Un dépistage du cancer colorectal

doit être réalisé chez le donneur par un test de recherche de sang occulte dans ses selles qui doivent dans tous les cas faire l'objet d'un examen macroscopique : aspect, absence de sang ou de glaires voire microscopique qui doit vérifier l'absence de traînées de mucus, de leucocytes, d'hématies et de cristaux de Charcot-Leyden .

La mesure de la calprotectine fécale doit également être effectuée pour écarter tout donneur ayant une inflammation de la muqueuse intestinale [53] .

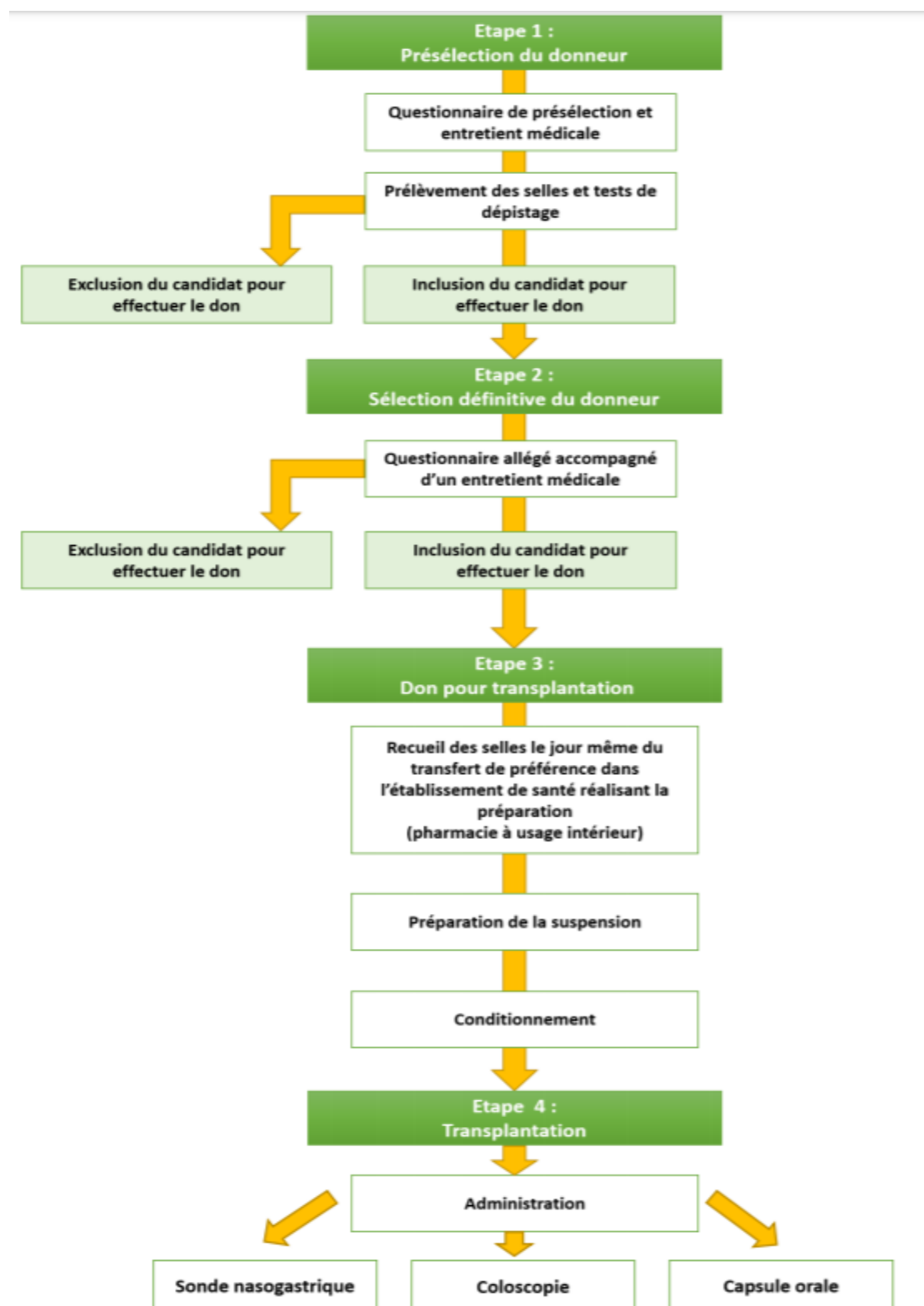


Figure 20 : Etapes de la transplantation du microbiote fécal [52] .

3 . Rôle et indications de la Transplantation du microbiote Fécal :

La TMF restaure la diversité du microbiote intestinal ainsi que son effet barrière contre la colonisation par des pathogènes et permet ainsi une amélioration clinique dans 80 à 90 % des cas et une rémission complète un mois après l'intervention dans 60 % des cas .

Une équipe néerlandaise a recensé les essais de transplantation de microbiote fécal dans différentes pathologies digestives. Il a été montré que dans les cas d'infections récidivantes à *C. difficile*, la transplantation de microbiote avait une efficacité de 90%. Contre que 25 à 30 % de rémission par rapport au traitement de référence par vancomycine .

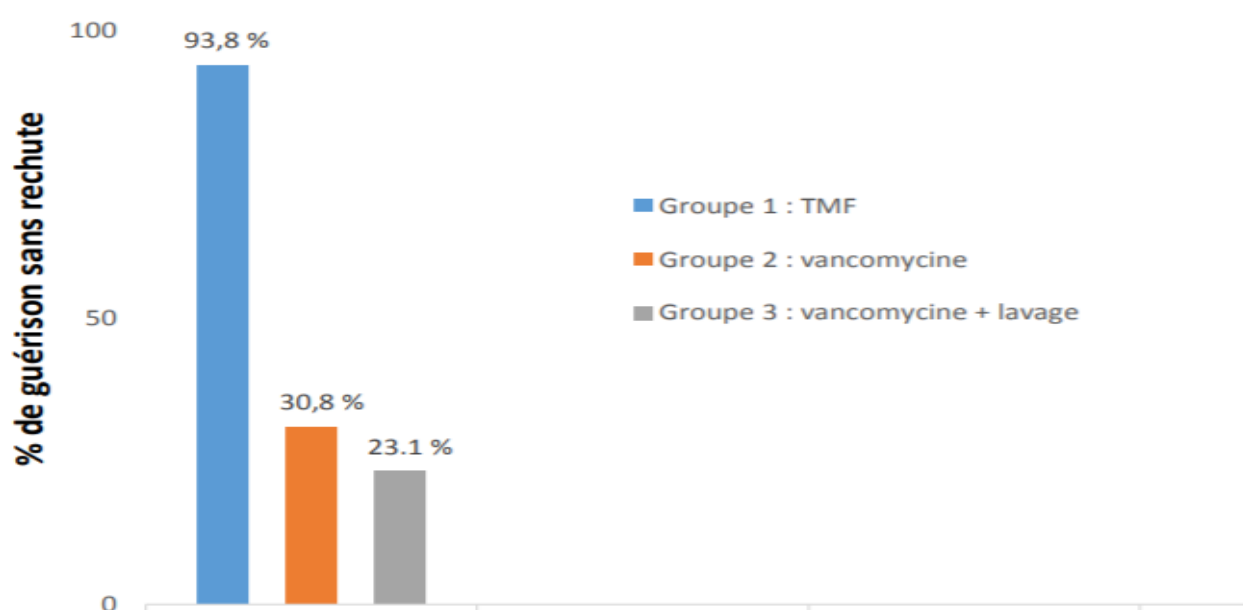


Figure 21 : Diagramme comparant les taux de guérison de patients souffrants d'infection à *Clostridium Difficile* traités par TMF et vancomycine [56] .

Le transfert d'extraits fécaux étant à visée curative, les prélèvements des donneurs sont considérés comme des médicaments. Cette thérapie comporte à la fois les caractéristiques d'un médicament et d'un transplant. Sa particularité lui confère la qualification transitoire de médicament biologique « sui generis ». L'ANSM indique dans un rapport en 2014 qu'en tant que médicament, la préparation du transplant est l'affaire de la pharmacie à usage intérieur dans une organisation sanitaire [60, 118].

Dans le cas de la rectocolite hémorragique (RCH), les résultats sont prometteurs puisqu'on observe jusqu'à 68 % de rémission après la transplantation.

Une étude randomisée effectuée Entre novembre 2013 et avril 2014 douze patients souffrant d'un SII associant comme signes prédominants ; diarrhées et ballonnement , ont bénéficié d'une transplantation fécale avec des selles normales

Résultats : ces patient receveur de TMF non pas exprimés de signes de complication [62].

Après 01 mois puis 03 mois de la transplantation du microbiote fécal , 67% et 75% d'entre eux ont observés une diminution des signes du syndrome de l'intestin irritable ; réduction de l'inconfort et la sensibilité abdominale douloureuse de la sensation de ballonnement, de l'impériosité d'exonération , durée pendant laquelle on notait une amélioration de la qualité de vie de ces individus [62] .

Le succès de la TMF dans le traitement des infections à Clostridium a ouvert la voie à de nombreuses études cliniques testant l'efficacité de cette technique dans d'autres pathologies caractérisées par une dysfonction du microbiote intestinal telles que le syndrome du côlon irritable la maladie de Crohn et la réaction du greffon contre l'hôte [63] .



INTRODUCTION AUX PROBIOTIQUES

V. INTRODUCTION AUX PROBIOTIQUES

1. Définition des Probiotiques

Le mot « probiotique » Tire son nom du grec « *pro* » et « *biotikos* » qui signifie « en faveur de la vie ».

• Elie Metchnikoff , lauréat du prix Nobel de physiologie et de médecine en **1908**, après observation de certaines bactéries sélectionnées avait constaté le rôle positif que pouvaient avoir ces bactéries a suggéré que « *la dépendance des microbes intestinaux aux aliments permet d'adopter des moyens pour moduler la flore et remplacer les microbes nocifs par des microbes utiles dans le corps.* » (Metchnikoff, 1907). » [118] .

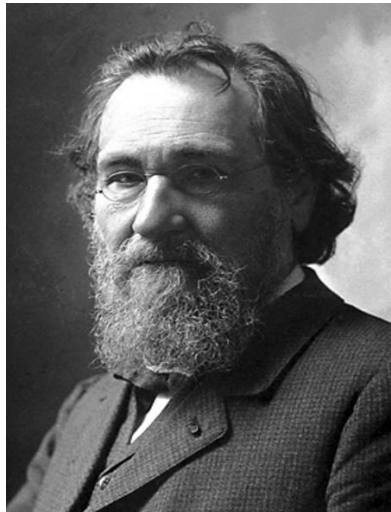


Figure 22 : Ilya Ilitch Metchnikov immunologiste franco-russe, biologiste, lauréat du Prix Nobel (1845 – 1916)

Ce n'est qu'en 2001 que la FAO et l'OMS donnent une définition officielle des probiotiques , définit comme des « micro-organismes vivants -qui peuvent une bactérie ou levure -, ingérés en quantités suffisantes , sont bénéfiques pour l'hôte » et sont totalement inoffensif pour son hôte [31] .

2 .Nomenclature des probiotiques

Issue de la souche probiotique qui est classée par genre et espèce, avec une nomination alpha-numérique [31]

Lactobacillus casei DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG.

En industrie pharmaceutique , Il n'existe pas de restriction quant à l'appellation commerciale du produit probiotique , exemple : LGG pour *Lactobacillus rhamnosus* GG [31,64].

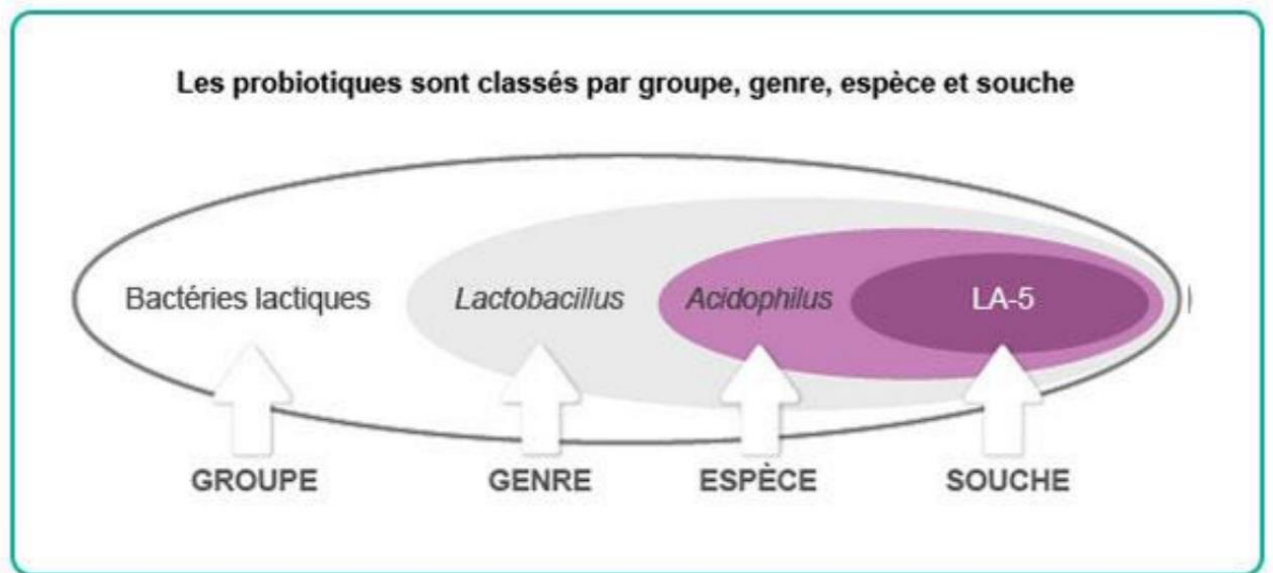


Figure 23 : Ordre par laquelle se fait la nomenclature des probiotiques [57] .

3 .Classification des Probiotiques

Quatre grands groupes de micro-organismes probiotiques peuvent être distingués

les bactéries lactiques ou ferments lactiques :

Les bactéries lactiques sont représentés par une variété de bactéries issues plusieurs genres tels comme *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostokes* et *Pediococcus* [57].

Elles ont commun la capacité de fermentations des sucres (hexoses ou pentoses) en lactate [57], chaque genre bactérien peut engendrer un type différent de fermentation pour assurer la production d'énergie [57,70] .

Tableau IV: Probiotiques à très grand usage dans la médecine Humaine [58] .

Groupe	Bactéries lactiques			Bactéries non lactiques	Levures
Genre	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autre		<i>Saccharomyces</i>
Espèces	<i>L. acidophilus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. casei</i> <i>L. crispus</i> <i>L. delbrueckii subsp. bulgaris</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. lactis</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i>	<i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i>	<i>Enterococcus faecium</i> <i>E. faecalis</i> <i>Streptococcus lactis</i> <i>S. thermophilus</i> <i>Lactococcus lactis</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 <i>Pr. acidopropionici</i>	<i>S. boulardii</i> <i>S. cerevisiae</i>

Ils sont le plus représentés par les lactobacilles et les bifidobactéries, en fonction de leur morphologie :

➤ **Lactobacilles**

Tableau V: Classification des Bactéries du genre *Bacillus* [59] .

Classification	
Règne	<i>Bacteria</i>
Division	<i>Firmicutes</i>
Classe	<i>Bacilli</i>
Ordre	<i>Lactobacillales</i>
Famille	<i>Lactobacillaceae</i>

Ces bactéries présentent une morphologie en bâtonnet -bacilles- parmi lesquelles *Lactobacillus bulgaris*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus caséi* , leur température de croissance est comprise entre 2° C et 53 ° C , préférentielle entre 30° C à 40 ° C et se développent dans des milieux dont le pH est entre 3 et 8 [57] .

Les lactobacilles , sont connues comme étant les premières bactéries qui colonisent l'intestin du nourrisson dès suite à un accouchement par voie basse. Certains lactobacilles sont utilisés pour la production de yaourt, fromage, choucroute, cornichon, pain au levain, et d'autres aliments issus de la fermentation [57].

Ils présentent plusieurs caractéristiques , ils sont très résistants à l'acide gastrique et biliaire, une adhérence aux entérocytes et une activité antibactérienne qui les rend très souhaitables en tant que probiotiques [57,70] .

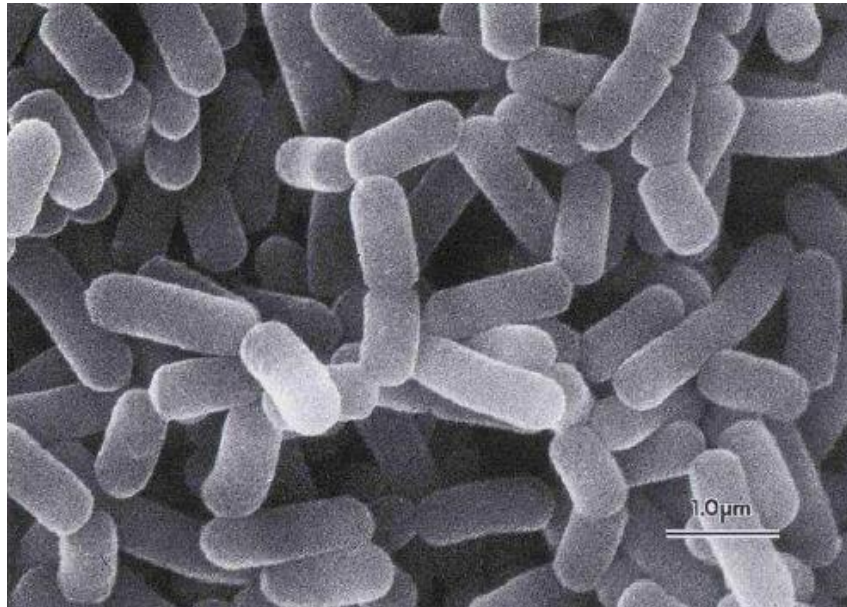


Figure 24 : Vue du *Lactobacillus casei* au microscope électronique [65] .

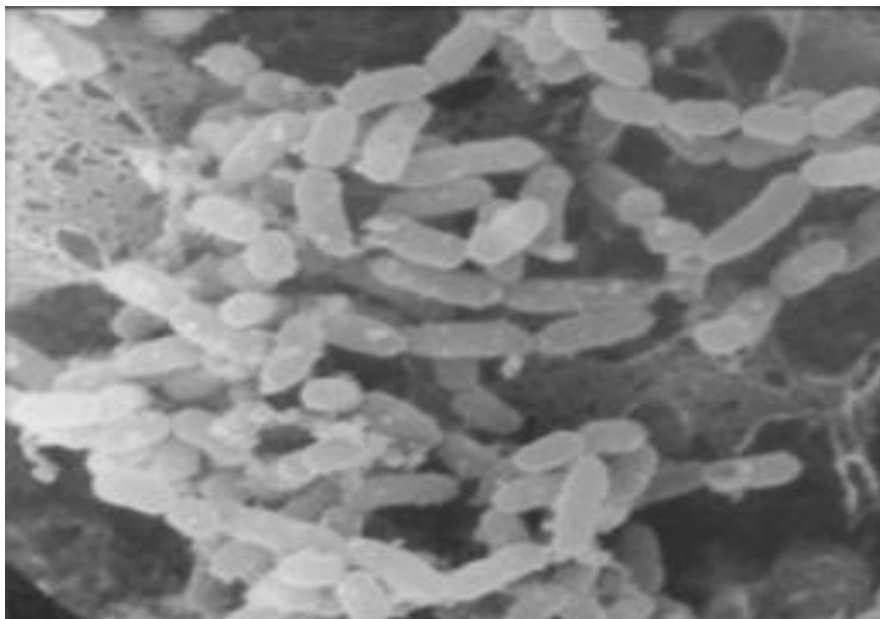


Figure 25 : *Lactobacillus salivarius* au Microscope électronique [66].

➤ Bifidobactéries

Leur morphologie et leurs caractéristiques physiologiques sont similaires à celles de *Lactobacillus*. Ils ont été classés comme *Lactobacillus* pendant la majeure partie du XXe siècle, ce n'est qu'aux années 70's, que les bifidobactéries sont devenues comme un genre à part entière [57,72].

Tableau VI: Classification des Bactéries du genre *Bifidobacterium* [59] .

Classification	
Règne	<i>Bacteria</i>
Division	<i>Actinobacteria</i>
Classe	<i>Actinobacteria</i>
Sous-classe	<i>Actinobacteridae</i>
Ordre	<i>Bifidobacteriales</i>
Famille	<i>Bifidobacteriaceae</i>

Polymorphes, vivent dans des températures variant de 30-42 ° C se développent dans des milieux à pH entre 6 et 7, elles ont la caractéristique de présenter une enzyme ayant pour rôle de fermenter les glucides, c'est la fructose-6-phosphate phosphocétolase [57].

A l'instar des Lactobacilles , les Bifidobacteriums sont les premiers à coloniser le tractus digestif du nouveau-né par accouchement bas . Ce qui explique la présence élevée de bifidobactéries dans les selles du nourrisson , mais leur nombre et la biodiversité intestinale humain régressent en devenant plus âgé . En effet, chez le nourrisson, *Bifidobacterium breve* est l'espèce qui domine, puis *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium longum subspecies Infantis* alors que chez l'adulte on retrouve mieux le *Bifidobacterium adolescentis* et *Bifidobacterium catenulatum* suivi par *Bifidobacterium longum* [57,72].

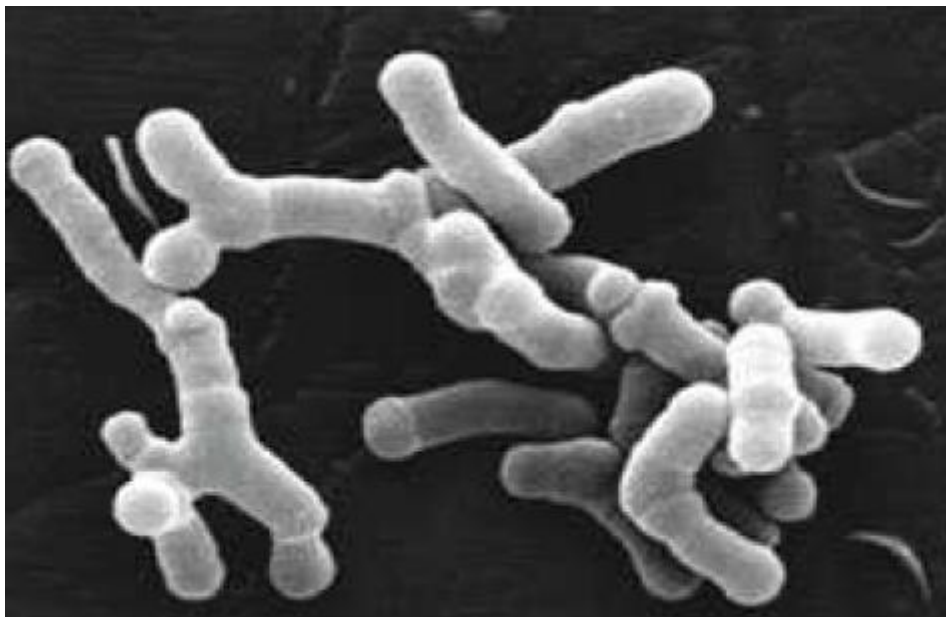


Figure 26 : Vue microscopique du *Bifidobacterium longum* [68].

Autres Bactéries Lactiques : les coques

➤ **Lactocoques**

Les bactéries du genre *Lactococcus* qu'on retrouve dans les produits laitiers les végétaux et les animaux et sont de la famille des Streptococcaceae [57].

Bactérie non pathogène, c'est la seule espèce à être utilisée pour son rôle

bénéfique sur la santé comme probiotique [57].

Très exploités utilisées dans la production de lait et d'aliments fermentés . Ils empêchent la proliférations d'agents bactériens pathogènes dans ces produits en du fait de leur action acidifiante [57].

➤ Streptocoques

Bactéries du genre *Streptococcus* de la famille des Streptococcaceae en forme de coques en chaînettes de longueurs variables [57] .

Certaines bactéries du genre *Streptococcus* sont pathogènes dont *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* et *Streptococcus pyogenes* ne sont pas utilisées comme probiotique

L'espèce *Streptococcus thermophilus* se trouve dans quelques aliments laitiers et compléments alimentaires, elle a la capacité de se développer dans des milieux à pH quasi neutre = 7 [57,73] .

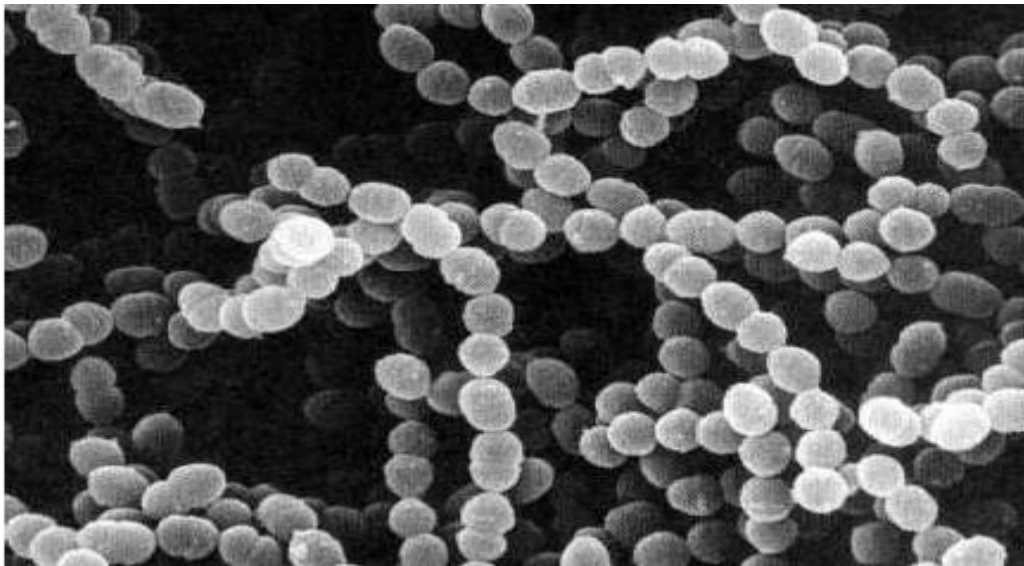


Figure 27 : Vue microscopie du *Streptococcus thermophilus* [67] .

➤ Entérocoques

Enterococcus de la famille des Streptococcaceae en forme de coques en chaînettes de longueurs variables, s'accroissent dans des milieux thermiques entre 5 et 65 ° C et à pH entre 4.5 et 10 , très résistantes aux modifications environnementales [57] .

Deux genres Enterococcus sont actuellement d'usage comme probiotiques : *Enterococcus Durans* et *Enterococcus Faecium* [54,57].

➤ **Bactéries non lactiques**

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

➤ ***Escherichia coli* Nissle 1917**

De la famille d'Entérobactéries , Gram négatif ,bactérie commensale de la portion grêlique ayant des sérotypes très virulents dont *E. coli* O157: H7, une souche est connue comme probiotique : *Escherichia coli* Nissle 1917 [57,71].

Tableau VII: Classification de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 [74] .

Classification	
Règne	<i>Bacteria</i>
Embranchement	<i>Proteobacteria</i>
Classe	<i>Gamma Proteobacteria</i>
Ordre	<i>Enterobacteriales</i>
Famille	<i>Enterobacteriaceae</i>

Levures :

Trouvent leur place en industrie agro-alimentaire et présente dans les compléments alimentaires [31] , particulièrement la souche *Saccharomyces boulardii* .

Tableau VIII: Classification de la souche *Saccharomyces cerevisiae* variété *Boulardii*
[76].

Classification	
Règne	<i>Fungi</i>
Embranchement	<i>Ascomycota</i>
Sous-embranchement	<i>Saccharomycotina</i>
Classe	<i>Sacharomycetes</i>
Ordre	<i>Saccharomycetales</i>
Famille	<i>Saccharomycetaceae</i>

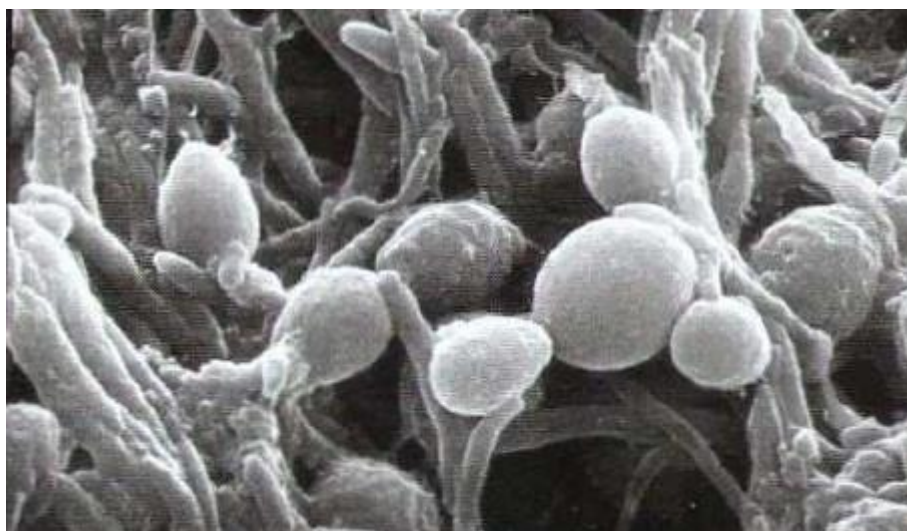


Figure 28 : *Saccharomyces Boulardii* vue au microscope [77] .

Saccharomyces cerevisiae variété *boulardii* est caractérisée par une forte résistance aux pH acides et se développe dans des températures environs à 37 ° C [57]

Morphologiquement et physiologiquement , cette levure est très semblable aux *Saccharomyces cerevisiae*. Certains auteurs pensent qu'il s'agit d'une variété de *Saccharomyces cerevisiae*, tandis que d'autres la considère comme étant une espèce à part entière .

Saccharomyces boulardii , unique pour avoir des actions bénéfiques , elle reste la seule levure dont l'usage probiotique a été prouvé dans des études double-aveugle . [57,65]

4. Aliments et Médicaments Probiotiques

Plusieurs aliments courants se composent de bactéries vivantes pour être efficace pour la santé et que l'on peut considérer comme probiotiques, bien que certains d'entre eux n'ont pas toujours pas étaient soumis aux essais dans le cadre recherches systématisées [31].

On distingue les aliments fonctionnels , le complément alimentaire et le médicament probiotique

4.1 Aliments probiotiques

Leur forte demande à partir du début des années **2000** du fait de l'existence entre alimentation et effets bénéfiques pour la santé.

Sont différents des aliments diététiques consommés dans le cadre d'un régime alimentaire spécifique , et les Aliments probiotiques nécessitent une démarche ou d'un procédé de fabrication spécial qui le distingue de l'aliment habituel , mais aussi des médicaments, en ce qui concerne les allégations [57] .

4.1.1 Compléments Alimentaires

Définis comme des denrées alimentaires destinées à compléter une alimentation usuelle , considéré comme un concentré de nutriments ou d'autres substances ayant un apport nutritif seul ou combiné " [57]. Ils sont vendus sous différentes formes galéniques et administrés par voie orale [57,77] .

4.1.2 Aliments Fonctionnels

Alicaments ou nutraceutiques, ne sont pas certifiés par un cadre légal , aliments habituels à consommer pour maintenir un mode d'alimentation équilibré et varié [57] .

Caractérisés par la présence d'une composante active sur le plan biologique qui a pour but d'attribuer une efficacité ciblée vers différentes fonctions qu'assure l'organisme qui va permettre dans certains cas non seulement un confort mais aussi la prévention de certaines affections [57] .

Ils sont présentés sous forme stricte d'aliment naturel ou d'aliment dont les concentrations et les biodisponibilités peuvent être modifiées [57] . Les aliments enrichis en composés naturels, qu'il s'agisse de macro-nutriments, de micro-nutriments, de micro-organismes vivants, de fibre solubles ou insoluble ... reconnu comme bénéfiques sur la santé, porte le nom de "nouveaux aliments fonctionnels" [57,77].

Les produits laitiers, en particulier les yaourts, tel Activia® et Actimel® de Danone représentent les chefs de file des aliments probiotiques .

1. Le yaourt , fait partie l'aliments lactofermentés au 1^{er} rang de leur consommation issu du lait fermenté par deux bactéries précises : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* [31] .

Il contient au minimum 10 millions de ces deux bactéries lactiques vivantes par gramme. Elles sont considérées comme probiotiques car elles libèrent une enzyme bactérienne : la lactase, qui va permettre de digérer correctement le lait, même chez les personnes dépourvues de lactase physiologique.

La différence entre le lait pur et le yaourt est que le lait est fermenté par d'autres bactéries autres que *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* et donc ne peut pas être considéré comme yaourt. Le lait lui, est fermenté par les bifidobactéries ou les Lactobacilles [31].

2. Le fromage fermenté, de consistances dures ou molles, contient des bactéries du genre *Lactobacillus* et de la moisissure, surtout en croûte exemple du camembert, ou en leur sein comme le roquefort [31].

3. La choucroute Crue, est un aliment lactofermenté [31].

4. Les grains de Kéfir : boisson pétillante au naturel, les graines de kéfir se fermentent dans le lait ou l'eau contenant du sucre ou des fruits, très riches en bactéries lactiques et des levures qui peuvent varier de composition d'une graine à l'autre [31].

5. Autres :

Produits de soja, cornichons, olives, charcuterie, poissons, crustacés, fruits, légumes verts, levain, levure de bière, ils ont l'avantage de contenir les souches nécessaires à leur fermentation [31,78].

4.2 Médicaments Probiotiques

La définition du médicament est: "toute substance ou composition qui semble avoir des propriétés curatives ou préventives contre les maladies pouvant être administrées à l'homme ou à l'animal visant à confirmer le diagnostic médical ou restaurer, corriger ou modifier ses fonctions physiologiques en exerçant des effets pharmacologiques, immunitaires ou métaboliques" En France, peu de probiotiques sont des médicaments [79].

Tableau IX: Souches Probiotiques utilisées dans l'industrie Alimentaire et Pharmaceutique [64].

Souches (désignations alternatives)	Nom commercial	Fabriquant
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12		Chr. Hansen
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru™ Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmeyerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> ATTC 55730	Retueri	BioGaia Biologics
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit et autress	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmeyerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (boulardii) Iyo	DiarSafe, Ultralevure et autres	Wren Laboratories, Biocodex, and others
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 & <i>Lactobacillus casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 & <i>Lactobacillus reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Testé comme mélange: VSL#3 (mélange d'une souche de <i>Streptococcus thermophilus</i> , quatre de <i>Lactobacillus</i> spp & trois de <i>Bifidobacterium</i> spp)	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 & <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		

5.Critères de Choix des Probiotiques

5.1 Critères d'innocuité des probiotiques

Les critères à remplir selon l'AFSSA pour appartenir aux probiotiques

- Viabilité jusqu'à la date d'utilisation optimum indiquée = DLUO
- Dose suffisante La dose de probiotiques doit être comprise entre 10⁹ et 10¹¹ UFC/jour.
- Innocuité pour l'hôte et l'environnement

Avoir un rôle bénéfique sur l'hôte selon l' AFSSA

Selon la Fédération Internationale Laitière, le nombre de bactéries vivantes dans le lait fermenté à sa date de permpction doit être égal à 10⁷ UFC/ gramme dans partie lactée de la substance [81,119] .

Les critères de qualité d'un "bon" probiotique se doit de :

- présenter au minimum trois souches bactériennes
- contenir des souches résistantes à l'acidité, au péristaltisme et à la bile

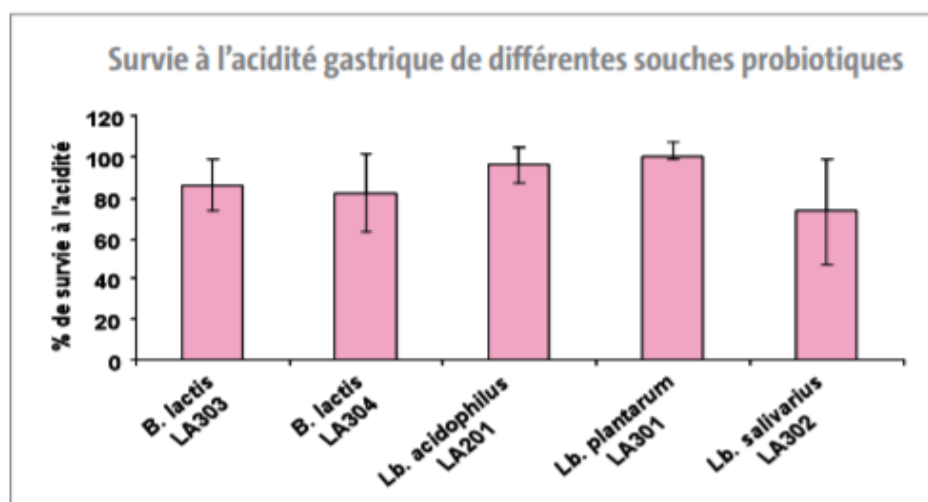


Figure 29 : Exemple de souches probiotiques et leur taux de survie à l'acidité gastrique [116].

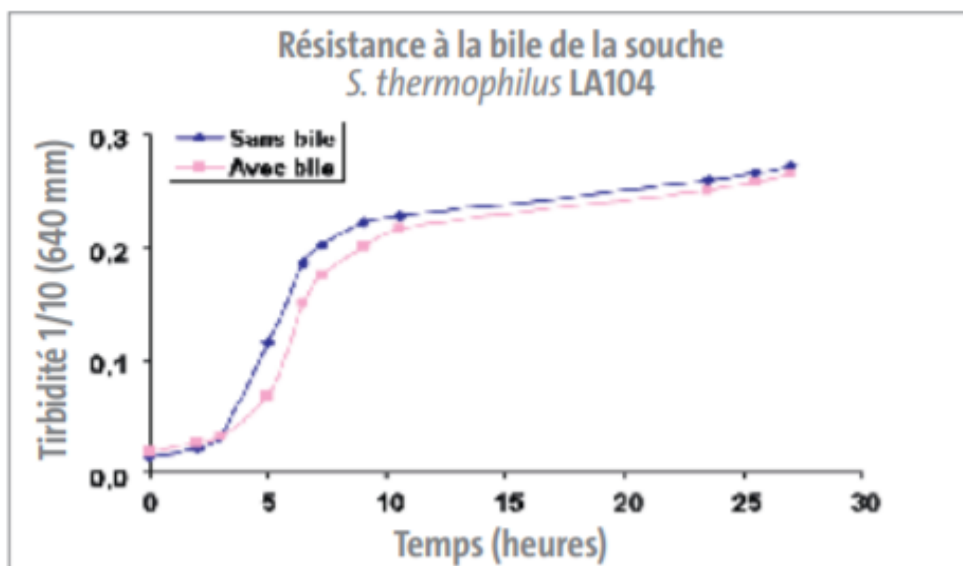


Figure 30 : Tracé de la Résistance de la Souche *Streptococcus thermophilus* LA104 à la bile [116] .

- adhérer à la muqueuse intestinale car elles sont actives au niveau de l'iléon

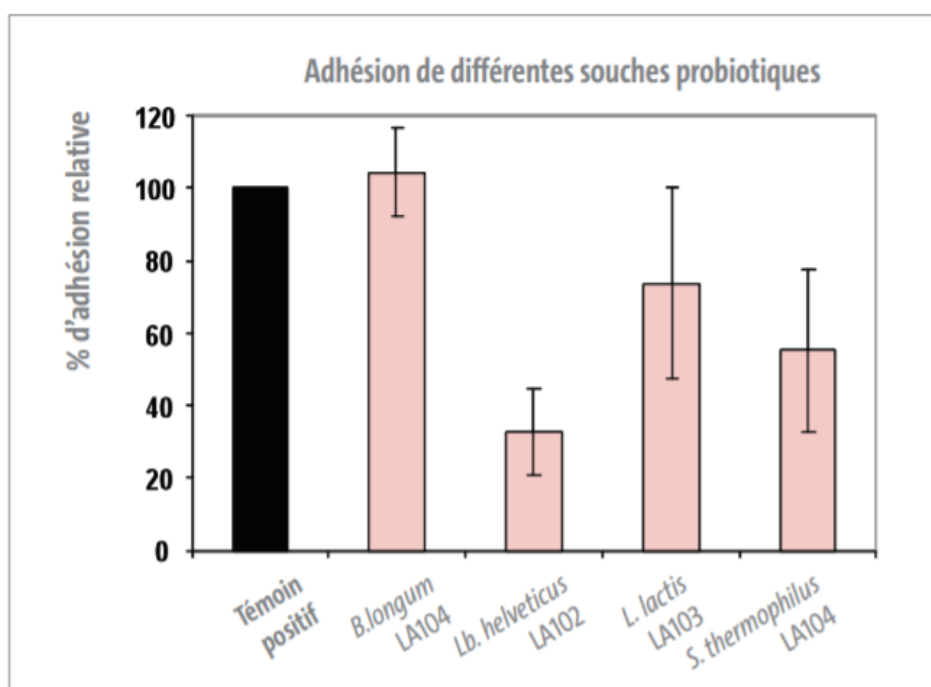


Figure 31 : Adhésion de 4 souches probiotiques à la muqueuse intestinale [116] .

- contenir une quantité suffisante de bactéries, à savoir $2,5 \times 10^9$ par unité, pour qu'au moins 107 bactéries arrivent au niveau de l'iléon [82] .

5.2 Conditions d'étiquetage des Probiotiques

- Identification du genre et de l'espèce, avec nomenclature établie selon le système international

- Désignation des souches

- Comptage viable de chaque souche à la date de péremption du produit

- Recommandations de conditionnement

- Conditions d'utilisation recommandées

- Dose recommandée, qui devrait être basée sur l'induction de l'effet physiologique

- Description appropriée de l'effet physiologique, selon ce qui est autorisé par les réglementations nationales de chaque Etat.

- Adresses à contacter pour pharmacovigilance [64] .

5.3 Effets indésirables et Contre-indications des Probiotiques

Trois types d'effets indésirables potentiels peuvent être envisagés :

infections, activités métaboliques délétères et immunomodulation excessive.

Infections

le risque d'infection est relativement bas.

De rares cas d'infection locale ou systémique incluant des bactériémie , endocardite, secondaire à une infection aux lactobacilles ou aux bifidobactéries, ont été mentionnés .

La plupart de ces manifestations ont été observées chez des sujets prédisposés comme des anomalies valvulaires en cas d'endocardite ou la présence de cathéter pour

ce qui est des bactériémies [66].

Autres effets indésirables théoriques, métaboliques et immunologiques un seul cas à été observé chez un homme après l'ingestion d'une très forte quantité de yaourts qui aurait aggravé une hépatite auto-immune.

Chez certains sujets, leur administration en quantité trop importante aurait pour conséquences des diarrhées et des lésions intestinales [66] .

Transferts de gènes de résistance aux antibiotiques

phénomène Rare ,_risque par l'utilisation des probiotiques est le transfert de 'gènes de résistance' aux antibiotiques des souches probiotiques vers les microorganismes du microbiote commensal , un certain nombre de bactéries probiotiques contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques, comme es gènes 'erm' et 'tet' chez les LAB [119] et 'tet' dans le genre des Bifidobacteriums [119] .

Certains entérocoques et entérobactéries utilisés comme probiotiques , C'est le cas *Enterococcus faecium* et *Enterococcus faecalis* chez qui on observe des souches résistantes à la vancomycine.

Sont connus pour leur capacité à être des réservoirs de gènes de résistance transférables.

Le transfert de ces gènes peut se faire dans le tube digestif lors de l'ingestion de ces souches probiotiques [67] .

Les recommandations actuelles , sollicite le domaine génomique d'éliminer autant au maximum toutes les souches aux gènes acquis de résistance aux antibiotiques, à travers l' étude génomique approfondie de ces souches, et d'analyser les risques potentiels d'échanges de gènes de résistance [119] .

Contre-indications

Dans certaines situations physiopathologiques, un avis médical s'avère nécessaire :

-déficit immunitaire : VIH(virus de l'immunodéficience humaine) , lymphome ; immunodépression iatrogène : corticothérapie, chimiothérapie, radiothérapie) ; fièvre, nausées, vomissements, diarrhées sanglantes ou douleurs abdominales importantes dont les causes sont inconnues [83] .

Tableau X: Exemples de Probiotiques commercialisés en Officine [84] .

Produit	Présentation	Composition	Indications	Mode d'emploi
Ultra-levure®	20 gélules ACL : 3110019	50 mg de <i>Saccharomyces</i>	traitement symptomatique	
	50 gélules ACL : 3259885	<i>boulardii</i> /gélule	d'appoint de la diarrhée en	
	200 gélules ACL : 5524541		complément de réhydratation	Ne mélanger pas le médicament avec un liquide ou des aliments très
	Laboratoire Biocodex			chauds, glacés ou alcoolisés
Enterogermina ®	sous forme liquide : flacons de 5 millilitres ou sous forme de gélules : deux conditionnements contenant 12 ou 24 gélules.	2 milliards de spores de <i>Bacillus clausii</i> polyantibiotique résistant	traitement des modifications de la flore bactérienne intestinale.	Les gélules doivent être avalées avec un verre d'eau

6 .Mécanisme d'action et Rôles des Probiotiques

Les probiotiques exercent un rôle à la fois préventif et curatif dans des pathologies digestives, mais aussi extra-digestives .

Les effets des probiotiques résultent essentiellement de leurs interactions avec,

- le contenu digestif : les nutriments présents dans la lumière intestinale et les composants de la flore endogène,

- le contenant : les cellules épithéliales et les cellules immunocompétentes de la lamina propia

Tout comme le microbiote , il n'existe pas de probiotique universel , certaines souches qui s'avèrent efficaces au niveau d'un site spécifique qu'un autre et pour une indication précise. Le rôle des probiotiques ne repose pas sur un seul mécanisme, mais sur plusieurs.

les lactobacilles et les bifidobactéries sont les plus reconnus pour être bénéfiques pour la santé. [68] .

Action au niveau du tube digestif

- Ils exercent un rôle trophique sur la muqueuse intestinale, c'est-à-dire qu'ils stimulent la motricité colique, la production d'acides gras à chaînes courtes à effet trophique ainsi que la production de mucus.

- Les probiotiques améliorent la digestion du lactose par l'apport enzymatique de lactase, comme le cas des lactobacilles qui , dans les lait fermentés contribueraient à l'équilibre de la flore intestinale en limitant, le développement de bactéries protéolytiques et putréfiantes mais aussi la réduction de la durée des diarrhées chez l'enfant ou encore la prévention de la diarrhée du voyageur [85] .

Les probiotiques renforcent " l'effet barrière " contre les agents pathogènes en s'opposant à l'implantation des micro-organismes pathogènes par phénomène de

compétition sur les sites d'adhésion microvillositaires par l'intermédiaire de leur potentiel d'adhésion à la muqueuse intestinale et indirectement par la modification du pH intestinal grâce à la formation d'acide gras à chaînes courtes qui permettent l'acidification du milieu ce qui solubilise le calcium et améliore son absorption [48] .

Au contraire, le pH acide insolubilise les sels biliaires, réduisant leur assimilation et augmentant leur excrétion fécale.

Action au niveau du Système immunitaire :

- modulent la réponse immunitaire intestinale et systémique.
- Au niveau du tissu lymphoïde de la muqueuse intestinale se crée une interaction avec les cellules immunitaires y résidant ou y circulant.
- Augmentation du nombre de monocytes-macrophages et de cytokines pro- ou anti-inflammatoires.

Ils agissent également sur les lymphocytes B et T, ce qui module la sécrétion d'IgA sécrétoires, et sur d'autres cellules immunitaires.

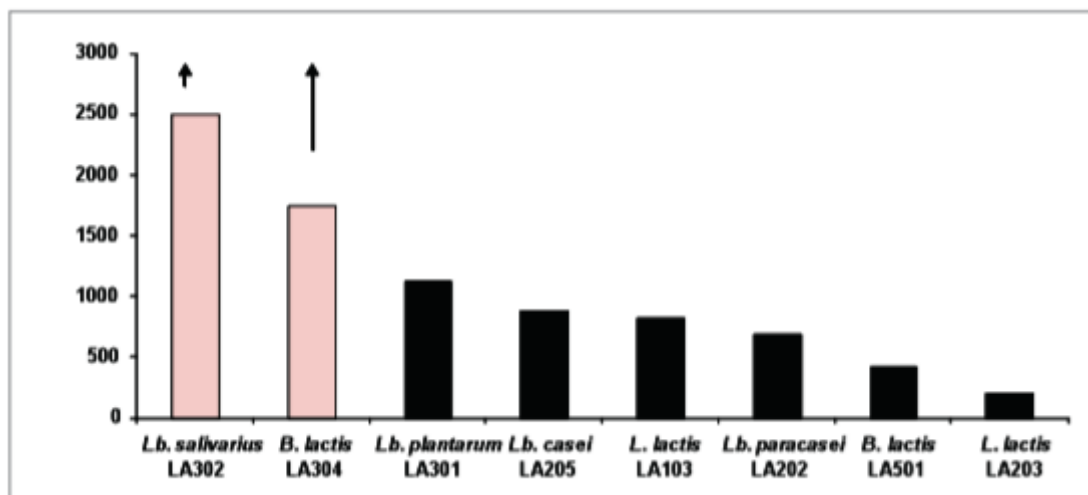


Figure 32 : Capacité des souches probiotiques *Lactobacillus salivarius* LA 302 et *Bifidobacterium lactis* LA 304 à stimuler la production de la cytokine anti-inflammatoire IL-10 [116] .

les probiotiques peuvent susciter une diminution de la production des IgE qui pourrait expliquer leur rôle dans la prévention de l'allergie [83] .

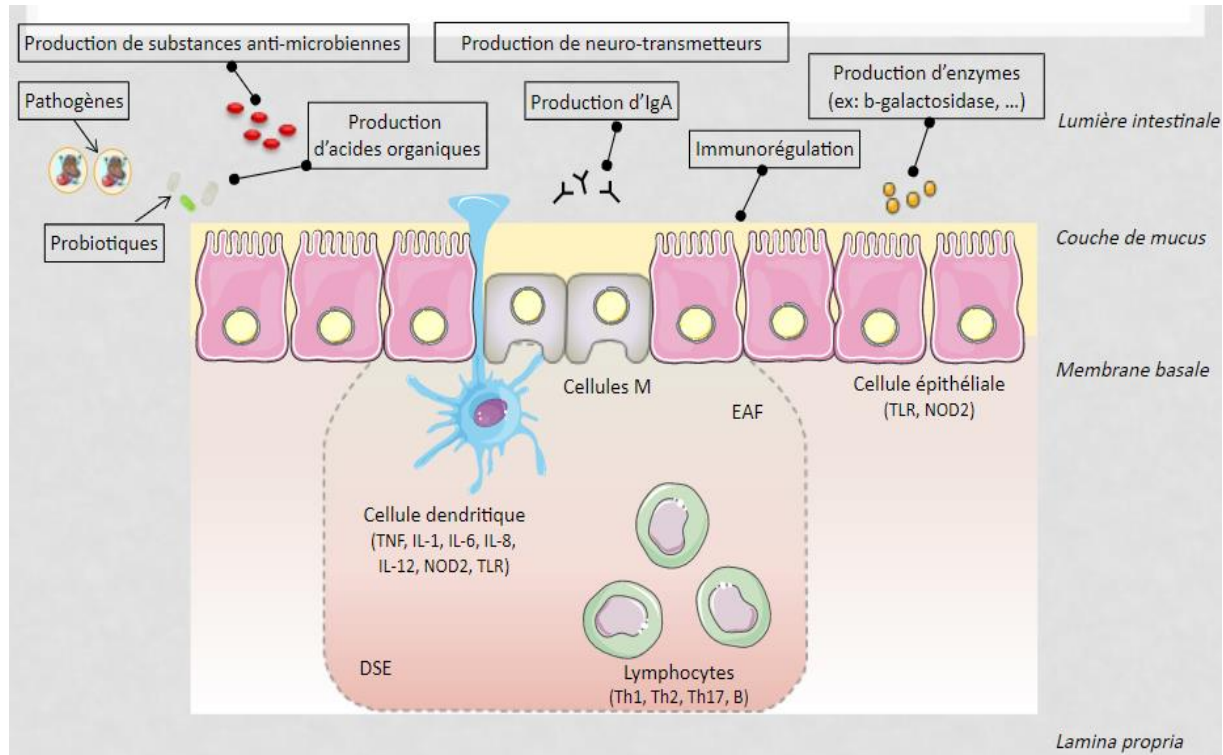


Figure 33 : les mécanismes d'actions des probiotiques [87] .

*APPLICATIONS
THERAPEUTIQUES
DES PROBIOTIQUES
DANS LES PATHOLOGIES
DIGESTIVES*

VI. APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES PROBIOTIQUES DANS LES PATHOLOGIES DIGESTIVES .

1. Cancer colorectal

- Une étude cas-témoin française a constaté un risque divisé par deux de gros adénome, considéré comme à haut risque de transformation maligne chez des sujets qui consomment régulièrement le yaourt à plus de 3x/ semaine [88].

- une étude prospective : au japon de 45,181 sujet de sexe masculin et 62,643 féminin , a démontré que le risque divisé par deux de mourir du cancer rectal les sujets de sexe masculin qui consomment du yaourt [89] .

- une étude d'intervention a testé l'effet de l'administration de 7,5g de son de blé dans des Biscuits enrichis, et de 3 g/j d'une préparation déshydratée de *Lactobacillus casei* à 1010/g dans un schéma factoriel chez 398 sujets ayant comme antécédents deux adénomes colorectaux au minimum [119].

-le groupe supplémenté en fibres n'a pas montré des résultats positifs avec taux plus élevé de récurrence d'adénomes de très grande taille [119].

-le groupe supplémenté en *Lactobacillus casei* avait moins de récurrence de tumeurs et en particulier moins de tumeurs porteuses d'atypies cellulaires [90] .

- Les produits laitiers fermentés consommés par neuf volontaires sains contenaient plusieurs Souches (*Lactobacillus acidophilus* A1, *Bifidobacterium bifidum* B1, *Streptococcus lactis* et *Streptococcus cremoris*) en quantité de 300 g /jour pendant 03 semaines a démontré diminution des concentrations de nitroréductase, azoréductase et β -glucuronidase dans les selles .

-Une autre étude menée chez 64 femmes adultes a démontré une diminution des activités fécales de Nitroréductase et β -glucuronidase dans les préparations contenant *Lactobacillus casei rhamnosus* GG.

Un effet similaire sur la bêta-glucuronidase a été obtenu avec une souche de *Bifidobacterium* dans un produit laitier fermenté , les effets étant souches-dépendants [91] .

Conclusion : plusieurs de ces études ont mis en évidence une association inverse spécifique entre risque de tumeur et consommation de yaourt fermenté en souches probiotiques mentionnés plus haut

2. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

2.1 . Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin provoquent fréquemment une dysbiose du microbiote intestinal..

En contradiction avec leur pouvoir immunostimulant, certaines bactéries lactiques ont la capacité d'exprimer des action anti-inflammatoires sur les MICI [31].

- Un essai clinique contrôlé a montré que *Lactobacillus rhamnosus* GG n'a pas été pas utile pour prévenir la rechute de lésions inflammatoires, après résection intestinale [119] .

- chez l'enfant, l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG pendant 2 ans en plus du traitement classique n'a pas permis de conclure à un effet bénéfique du probiotique, puisque la durée de la rémission était respectivement de 9,8 mois et 11 mois pour le probiotique et le placebo respectivement .

- Chez l'adulte atteint de maladie de Crohn, l'inefficacité de *Lactobacillus johnsonii* LA1 dans la prophylaxie des rechutes postopératoires a récemment été rapportée [92] .

Dans une étude en Iran , Une évaluation d'un yaourt qui contient les souches *Lactobacillus acidophilus* La-5 et *Bifidobacterium* BB-12 chez des sujets qui présentent d'IBD en rémission de 250 grammes de yaourt probiotique [93] .

305 participants divisés en 3 groupes (patient MICI + yaourt probiotique, patient MICI + placebo, sujet sain + yaourt probiotique) ont reçu quotidiennement 250g du yaourt probiotique.

Au Début de l'intervention, le taux de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* parmi les patients IBD était peu significatif

la fin de l'intervention a été marquée par une augmentation non négligeable des deux espèces chez les patients MICI qui ont consommés le yaourt probiotique [93].

La consommation du yaourt probiotique chez le patient IBD Les résultats des patients IBD ayant consommés le yaourt s'est marquée par la régression des Bactéroides, par rapport au groupe IBD + placebo.

On conclut que la yaourt-probiotique est doté d'une capacité lui permettant la modification des composantes du microbiote des patients IBD de sorte qu'il deviennent presque similaire à celui du sujets sain [93].

2.2. Rectocolite Hémorragique

- Une étude initiale : d'une vingtaine de malades souffrants de RCH mis sous mésalazine à 03 grammes par jour ont reçus pendant 03 mois , un lait fermenté par *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* et *Lactobacillus acidophilus*, ou par un placebo [119].

- Le groupe recevant le lait fermenté a présenté un score histologique significativement diminué par rapport au groupe placebo [94] .

Une étude de Kato et coll. ont ajouté au traitement anti-inflammatoire un lait fermenté avec *Bifidobacterium spp* et *Lactobacillus acidophilus* pendant 3 mois chez 20 patients atteints de RCH légère à modérée.

On a observé une amélioration des 79 scores d'activité clinique, endoscopique et

histologique chez les patients recevant le probiotique.

Conclusion :

La majorité des essais ont démontré des résultats positifs semblables , relativement améliorés, comparé protocole thérapeutique standard utilisé pour prévenir la rechute dans le RCH [119]

Malgré ces résultats, le fait du peu d'études et du faible nombre de patients, on ne peut recommander l'usage des probiotiques pour la RCH [95] .

Tableau XI: Impact de la dysbiose et des probiotiques dans la Rectocolite Hémorragique [96].

SYNTHESE :

PATHOLOGIE	DYSBIOSE	REPERCUSSIONS	PROBIOTIQUES ou TMF	PERSPECTIVES
Rectocolite hémorragique	↓ Firmicutes dont la souche <i>F. prausnitzii</i> et le genre <i>Roseburia</i> ↓ Verrucomicrobia dont la souche <i>A. muciniphila</i> ↓ Bacteroidetes ↑ Proteobacteria et Actinobacteria ↑ pathogènes : <i>E. coli</i> AIEC ; <i>Mycobacterium avium</i>	↓ production d'AGCC → butyrate ++	- probiotiques : → formes actives : ↓ score d'activité et favorise la rémission → phase de rémission : favorise le maintien de la rémission - TMF : résultats mitigés, études à poursuivre	→ probiotiques donnent des résultats positifs → études à poursuivre : administration de souches <i>A. muciniphila</i> ou <i>F. prausnitzii</i> ? → approfondir les études TMF sur plus grand nombre et différentes techniques d'administration

2.3 Maladie de Crohn

Le mécanisme d'action qui implique l'action anti inflammatoire du probiotique dans les MICI n'a pas encore été déterminée [119] .

Une méta analyse qui a regroupé de nombreuses recherches de 03 souches (*Lactobacillus* spp, *Escherichia coli*, *Saccharomyce boulardii*) n'ont pas révéler d'effes bénéfiques quant à l'usage des probiotiques afin de maintenir une bonne rémission sur le plan clinique [98,118] .

Une étude chez des patients programmés pour une résection iléo caecale a démontré une régression de *Faecalibacterium prausnitzii* , associée au risque élevé d'une probable récidence post-interventionnelle de la maladie de la Crohn iléale après 06 mois [119] .

Ceci suggère que *Faecalibacterium prausnitzii* aurait des actions protectrices dans la maladie de Crohn [119] , elle possèderait aussi des effets anti inflammatoires par une voie qui ihiberait la stimulation de la voie NFkB et la production d'IL-8 comme le montre des études sur culture cellulaire aux laboratoires in vivo et in vitro [99,119] .

2.3.1 Cas du Crohn chez l'enfant

Tableau XII: l'Impact de la dysbiose et de l'utilisation des probiotiques dans la maladie de Crohn [96] .

PATHOLOGIE	DYSBIOSE	REPERCUTIONS	PROBIOTIQUES ou TMF	PERSPECTIVES
Maladie de Crohn	↓ Firmicutes dont la souche <i>F. prausnitzii</i> (une des souches les plus abondantes et productrice de butyrate et MAM) ↓ Bacteroidetes ↑ Proteobacteria dont Enterobacteries ↑ pathogènes : <i>E. coli</i> AIEC ; <i>Mycobacterium avium</i>	↓ production d'AGCC ↓ production de MAM (bloque activation NF-KB et production IL-8) → ↓ de l'effet anti-inflammatoire intestinal	- probiotiques : pas d'amélioration des taux de rechute - TMF : 1^{ers} résultats montrent amélioration clinique et rémission → essais cliniques en cours	→ études à poursuivre : administration directe de <i>F. prausnitzii</i> ou de MAM ? → possible usage TMF dans les formes non répondeuses

Sur 02 études randomisées aucune n'a retenu un résultat positif du *Lactobacillus johnsonii* versus placebo. La 1^{ière} étude comprenait 98 patients, pendant 6 mois avec près de 50% ont présenté une récurrence avec probiotique contre 64% avec placebo [119] .

La deuxième avait démontré chez 70 patients pendant 3 mois un taux de récurrences de 15% contre 21% dans le groupe probiotique [98] .

3. Infection à *Helicobacter pylori*

3.1 Définition et signes cliniques

Reconnue comme agent cancérigène par l'OMS, l'infection par *Helicobacter pylori* est retrouvée dans 80 à 90% des ulcéreux gastriques et duodénaux . Peut survivre dans le mucus gastrique par ses pouvoirs tampons activité uréase , son mode de contamination par voie oro orale ou oro fécale , spécifique à l'homme [118].

La maladie ulcéreuse gastro-duodénale est d'origine plurifactorielle elle est l'apanage de déséquilibres entre les facteurs de défense qui restaurent la muqueuse lésée et les agressions que subit cette muqueuse [119] .

Son évolution se fait par des poussées , elle peut être entièrement asymptomatique puisque la moitié des sujets atteints par l'*Helicobacter pylori* n'ont pas d'ulcère [119] Une lésion au niveau de la muqueuse engendrent de la douleur épigastrique en post prandial tardif [100,119], elle peut s'accompagner d'hémorragie , de perforation ou même de sténose.

.

3.2 Trithérapie Classique d'*Helicobacter pylori* et son rôle dans la dysbiose

Le traitement d'éradication d'*H. pylori* est bien établi, mais il n'est efficace que dans environ 80% inclut la prise de plusieurs antibiotiques qui peut entrainer des effets indésirables qui entraînent une mauvaise observance et donc une baisse d'efficacité. de type diarrhée, nausées/vomissements ou encore infections à *Clostridium difficile*, notamment en raison des perturbations du microbiote intestinal et de la gorge [101,102] .

étude :

Les chercheurs d'une équipe chinoise ont analysé ces microbiotes sur 30 patients âgées de 18 à 65 ans traités pendant deux semaines par ésoméprazole, amoxicilline, clarithromycine et tinidazole .

Les 30 patients ont été divisés en 3 Groupes :

- le premier groupe où des probiotiques dont *Saccharomyces boulardii* ont été donnés durant le traitement d'éradication,
- un deuxième où les probiotiques dont *Saccharomyces boulardii* ont été donnés durant les 2 semaines post-traitement .

- un troisième groupe ne contenant que le traitement d'éradication. .

L'efficacité du traitement a été équivalente dans les 3 groupes et a été associée à des modifications importantes des microbiotes intestinaux et de la gorge .

Une diminution peu significative des perturbations, particulièrement au niveau de la gorge a été associée à la supplémentation en probiotiques .

La prise simultanée de probiotiques et d'antibiotiques s'est accompagnée d'une diminution des effets secondaires, notamment diarrhées, par rapport à une prise d'antibiotiques seul. Après deux mois, le microbiote intestinal était en partie revenu à la normale mais celui de la gorge présentait toujours une dysbiose importante [101].

3.3 Applications thérapeutiques des Probiotiques dans l'infection à *Helicobacter pylori*

PEKIN, 12 février 2010 – de l'hôpital et l'université de Changsha dans le Hunan l'intérêt de traitements alternatifs, Des études cliniques ont déjà suggéré l'intérêt de probiotiques de la famille des *Lactobacillus* -seuls ou au sein d'un yaourt- pour améliorer les résultats d'une trithérapie d'éradication.

Dans leur étude conduite chez des souris, les chercheurs chinois ont étudié l'effet de probiotiques utilisés comme seul traitement.

Résultat :

Le probiotique *Lactobacillus fermenti* s'est montré aussi efficace que la trithérapie classique par anti-ulcéreux et antibiotiques pour l'éradication d'*Helicobacter pylori*.

Ils ont comparé deux lactobacilles d'origine gastrique, *Lactobacillus fermenti* et *Lactobacillus acidophilus*, et la trithérapie pantoprazole-amoxicilline-clarithromycine.

Chaque traitement était donné à 10 souris infectées par *H. pylori*, un quatrième groupe de 10 souris ayant reçu un placebo.

Lactobacillus Fermenti a donné un taux d'éradication dans l'antré similaire à la trithérapie (70%), ce taux étant un peu moins bon dans le corps de l'estomac (60% contre 70% pour les médicaments).

Lactobacillus acidophilus a donné des résultats moins bons avec 50% d'éradication dans l'antré et le corps de l'estomac, mais c'était tout de même supérieur au groupe contrôle qui a présenté un taux d'éradication spontané de 20%.

Les examens histologiques ont montré des résultats similaires, les probiotiques diminuant l'inflammation de la muqueuse gastrique, de façon similaire à la trithérapie pour *Lactobacillus fermenti* et de façon un peu moins marquée mais significative pour *Lactobacillus acidophilus*.

Les chercheurs concluent sur l'intérêt de continuer à explorer cette possibilité de traiter l'infection par *Helicobacter pylori* en modifiant l'équilibre de la flore digestive avec d'autres bactéries elles-mêmes adaptées à la survie dans l'estomac, et estiment qu'il faudrait également continuer à rechercher des probiotiques potentiellement encore plus efficaces [101,102] .

4. Traitement de Diarrhée à *Clostridium Difficile*

La levure *Saccharomyces boulardii* a fait objet de deux essais randomisés contre les doubles aveugles, montrant son efficacité significative dans certaines situations précises. Le premier essai portait sur des adultes atteints de diarrhée à *Clostridium difficile* (n = 124 au total) pour la première fois ou avec récurrences (n = 64). Ils étaient traités par antibiothérapie et recevaient en outre *Saccharomyces boulardii* (1 g/j pour 4 semaines) ou un placebo. Chez les sujets atteints d'un premier épisode d'infection, l'efficacité du traitement probiotique n'était pas significative ; cependant chez les sujets porteurs d'une infection à *Clostridium difficile* ayant déjà rechuté, il était observé une diminution de moitié du risque de rechute (34,6 % vs 64,7 %, p = 0,04) .

Le deuxième essai portait sur des adultes atteints de diarrhée récidivante à *Clostridium difficile*. Ces sujets étaient traités par vancomycine à forte dose puis *Saccharomyces boulardii* (1 g/j, n = 18) ou placebo (n = 14) pendant 28 jours. Le risque de rechute de *Clostridium difficile* était de 16,7 % dans le groupe recevant le probiotique vs 50 % avec le placebo . L'efficacité du produit avec d'autres schémas antibiotiques n'était pas significative. Récemment, Plummer et al. [24] ont mené un essai double aveugle testant une association d'un *Bifidobacterium bifidum* et d'un *Lactobacillus acidophilus* (Cultech, Swansea) vs placebo chez 150 sujets recevant des antibiotiques. Ils ont observé un pourcentage identique de portage de *Clostridium difficile* dans les deux groupes, mais une diminution nette (mais non significative) de présence de toxine de *Clostridium difficile* dans les selles du groupe recevant le probiotique (46 % vs 78 % de la population totale, ce qui représentait 2,9 % vs 7,2 o/0 de diarrhée à *C. difficile* dans les deux groupes).

Une méta analyse de 12 études randomisées et contrôlées par placebo (soit 5171 patients) portant sur le potentiel des probiotiques dans la prévention de la diarrhée du voyageur en **2007** .

Cette étude , a conclu que 85 % des diarrhées du voyageur ont été prévenues grâce à la prise de probiotique dont étaient *Saccharomyces boulardii*, des bactéries du genre *Lactobacillus*, et un mélange d'autres souches probiotiques [57,104] .

Tableau XIII: Rôle du Microbiote intestinal dans la pathogénie et le traitement des Infections à *Clostridium Difficile* [96] .

SYNTHESE :

PATHOLOGIE	DYSBIOSE	REPERCUTIONS	PROBIOTIQUES ou TMF	PERSPECTIVES
Infection à <i>C. difficile</i>	<u>Formes récurrentes :</u> ↓ nette de la diversité microbienne modifications de la proportion des phyla dominants	Perte de la résistance à la colonisation → <i>C. difficile</i> peut devenir un membre dominant au sein du microbiote	- probiotiques : → prévention primaire ++ → associés aux traitements conventionnels : certains effets positifs mais études à poursuivre - TMF : taux de réussite supérieurs aux traitements conventionnels dans les infections à récurrences multiples	→ favoriser l'usage des probiotiques en prévention primaire → TMF intéressant dans formes à récurrences multiples → études à approfondir notamment sur le nombre de transplantations à effectuer

5 . Diarrhée du voyageur

5.1 Définition et facteurs de risque

Ou turista s'installe lors d'un voyage vers un pays de conditions hygiéniques alimentaires et hydriques sont défectueux par rapport au pays de provenance [57] .

Pathologie d'origine bactérienne dans 80 % des cas dont *Escherichia coli* entérotoxigène , sa transmission est dû à l'ingestion d'aliment ou de boissons contaminés [57] .

Le risque de survenue dépend du pays de départ, de la destination, de la durée du voyage et des règles hygiéno-diététiques .

La diarrhée survient dans un intervalle allant des jours qui suivent l'arrivée

jusqu'à la semaine qui suit le retour.

Elle se définit par l'émission d'au moins 03 selles/jour non moulées , elle peut être aqueuse ou sanglante , s'accompagne par des nausées , vomissements et douleur abdominale et de la fièvre [57] . Souvent bénigne et de guérison spontanée , entre 01 à 03 jours , ses formes graves sont perçus dans les âges extrêmes à savoir les enfants , avec un risque accru déshydratation aigue grave mais aussi chez les sujets âgées et immunodéprimées [57,104] .

5.2 Applications thérapeutiques dans la prévention et le traitement de la Diarrhée du Voyageur

Études :

Certains probiotiques se sont révélés efficaces dans la prévention de la diarrhée du voyageur.

Un mélange de souches de *Lactobacillus acidophilus* *Lactobacillus bulgaris*, *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus* administré chez des touristes passant 02 semaines en Egypte, et un placebo chez un deuxième groupe de touriste .

Le groupe ayant reçu les probiotiques une réduction l'incidence de la diarrhée de très significativement comparé au groupe placebo (43 % contre 71 %) [97] .

Une méta analyse réalisée en **2005**, toutes les souches sont efficaces dans la prévention de la diarrhée du voyageur. Cette étude regroupait 12 études d'un total de 4709 patients, dont certains ont présenté des diarrhées en moyenne cinq selles en 48 h durant un voyage à l'étranger vers la Turquie, l'Egypte, le Mexique, et d'autres destinations chaudes [119] .

Les patients bénéficiaient d'un traitement de probiotiques débuté 02 à 07 jours avant le départ, et maintenu durant tout le voyage. Les résultats ont révélé une diminution du risque de diarrhées de 15%, soit une diminution du risque absolu de

40% à 34% [104] .

Tableau XIV: Doses recommandées des souches probiotiques utilisées dans le traitement de certaines Diarrhées infectieuses [108,109 ,110 ,111 ,112 ,113] .

Pathologie	Produit	Dosage recommandé
Traitement de la diarrhée infectieuse aiguë chez l'enfant	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu, 2 fois par jour
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu, 2 fois par jour
	<i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i> (souches d'Infloran)	10 ⁹ cfu chaque, 3 fois par jour
	<i>S. cerevisiae</i> (boulardii) lyo	200 mg, 3 fois par jour
Traitement de la diarrhée infectieuse aiguë chez l'adulte	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ cfu, 3 fois par jour
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'enfant	<i>S. cerevisiae</i> (boulardii) lyo	250 mg, 2 fois par jour
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ cfu, 1 ou 2 fois par jour
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ cfu/g de formule
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez l'adulte	<i>Enterococcus faecium</i> LAB SF68	10 ⁸ cfu, 2 fois par jour
	<i>S. cerevisiae</i> (boulardii) lyo	1 g or 3 × 10 ¹⁰ cfu par jour
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu, 2 fois par jour
	<i>L. casei</i> DN-114 001 dans le lait fermenté avec <i>L. bulgaricus</i> + <i>S. thermophilus</i>	10 ¹⁰ cfu, 2 fois par jour
	<i>B. clausii</i> (souches d'Enterogermina)	2 × 10 ⁹ spores, 3 fois par jour
	<i>L. acidophilus</i> CL1285 + <i>L. casei</i> Lbc80r	5 × 10 ¹⁰ cfu, 1 dose par jour
Prévention de la diarrhée nosocomiale chez l'enfant	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ cfu, 2 fois par jour
	<i>B. lactis</i> BB12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁸ + 10 ⁷ cfu/g de formule
	<i>B. lactis</i> BB12	10 ⁹ cfu, 2 fois par jour
	<i>L. reuteri</i> ATTC 55730	10 ⁹ cfu, 2 fois par jour
Prévention de la diarrhée par <i>C. difficile</i>	<i>L. casei</i> DN-114 001 dans le lait fermenté avec <i>L.</i>	10 ¹⁰ cfu, 2 fois par jour

6. Syndrome de l'intestin irritable

Étude d'intervention randomisée, parallèle et contrôlée a été conduite en double

aveugle sur des femmes atteintes de SII-C (critère Rome III). Elles ont consommé quotidiennement pendant 28 jours, soit 2 pots d'un lait fermenté (groupe produit) contenant *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 ($1,2 \times 10^{10}$ cfu par pot de 125 g) et les 2 ferments traditionnels du yaourt, soit 2 pots d'un produit laitier non fermenté (groupe contrôle).

Une baisse significative de la distension abdominale maximale a été observée dans le groupe produit versus le groupe contrôle

Une accélération significative du temps de transit de l'intestin grêle ainsi que du temps de transit colique

Cette étude est la première utilisant une méthode objective qui montre l'effet positif d'un probiotique sur la distension abdominale. Elle démontre l'effet du lait fermenté avec *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 sur l'amélioration des symptômes de sujets SII-C en association avec une accélération des temps de transit dans l'intestin grêle et le côlon [103] .

Tableau XV: Quelques Souches probiotiques et leurs effets sur des symptômes digestifs [31] .

Auteurs	N	Probiotiques	Effet symptomatique
Nobaek 2000	60	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale et des flatulences
O'Sullivan 2000	25	<i>Lactobacillus GG</i>	Aucun effet symptomatique
Niedzielin 2001	20	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Amélioration de la douleur abdominale
Sen 2002	12	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Aucun effet symptomatique
Kim 2003	25	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement dans le sous-groupe SII diarrhéique
Kim 2005	48	VSL#3 (5 probiotiques)	Amélioration du ballonnement
Kajander 2005	103	4 souches probiotiques	Amélioration de l'ensemble des symptômes
Niv 2005	54	<i>Lactobacillus reuterii</i>	Aucun effet symptomatique
O'Mahony 2006	77	<i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Lactobacillus salivarius</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes avec <i>Bifidobacterium infantis</i> Aucun effet symptomatique avec <i>Lactobacillus salivarius</i>
Whorwell 2006	362	<i>Bifidobacterium infantis</i>	Amélioration de l'ensemble des symptômes avec <i>Bifidobacterium infantis</i>
Guyonnet 2007	274	<i>Bifidobacterium animalis</i>	Amélioration de l'inconfort abdominal, du ballonnement et de la qualité de vie Amélioration de la constipation dans le sous-groupe SII avec constipation

Deux équipes de recherche Françaises ont testé l'application in vivo et in vitro de mélanges probiotiques composés de 5 souches (dont 3 *Lactobacillus* et 2

Bifidobactéries) et leur impact sur l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, ainsi que l'hypersensibilité viscérale sur différents modèles animaux de SII (stress chronique et application colique de surnageants fécaux de patients souffrant de SII).

Il a été constaté que la complémentation en probiotiques a permis de restaurer l'intégrité de la barrière intestinale *in vitro* en conditions inflammatoires et *in vivo* dans les 2 modèles de SII [105].

Une augmentation de la production des protéines des jonctions serrées ainsi qu'une diminution de la perméabilité intestinale, de la production de cytokines pro-inflammatoires et de l'expression du récepteur aux endotoxines TLR-4 ont aussi été observés [105].

7. L'allergie aux protéines de lait de vache

7.1 Epidémiologie

L'allergie aux protéines de lait de vache (APLV) affecte 2 à 3 % des nourrissons et l'âge de guérison naturelle varie considérablement .

Selon Host, 8 % persisteraient à cinq et dix ans. Les APLV persistantes sont souvent des allergies IgE dépendantes avec risque d'anaphylaxie sévère . Contrairement aux allergies alimentaires non IgE dépendantes qui guérissent plus rapidement [114].

7.2 Causes et facteurs de Risque

Bien que l'allergie au lait de vache est une maladie multifactorielle , elle reste toutefois sous l'influence du terrain génétique, de la flore intestinale, de l'environnement extérieur (rôle des polluants et pollens) et des modifications de la perméabilité intestinale (maturité, inflammation de la muqueuse intestinale, AINS, effort physique...) [114].

7.3 Signes cliniques

Les signes cliniques sont variés : digestifs 50 à 60% des cas, cutanés 10 à 39%

des cas) ou respiratoires 20 à 30% des cas. Le choc anaphylactique (9% des allergies aux protéines du lait de vache) peut inaugurer l'affection, ou, survenir au moment de réintroductions effectuées dans un but diagnostique. La sévérité initiale de la réaction allergique n'est pas considérée comme un élément de mauvais pronostic quant à l'évolution de la maladie .

Les manifestations immunologiques

urticaire, œdème qui peut toucher certaines parties du corps : visage, lèvres, langue, voile du palais, larynx et cordes vocales dans les formes graves.

Les symptômes de rhinite plus ou moins associé à une conjonctivite et le bronchospasme font partie du tableau de APLV IgE-dépendante.

Manifestations non immunologiques :

L'eczéma et les symptômes digestifs très habituels dans le tableau des APLV.

Toujours évoquer une APLV chez le nourrisson de moins d'un an présentant un eczéma réfractaire au traitement par dermo-corticoïdes.

Les signes digestifs comportent nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, sang dans les selles. Accompagnée de troubles du sommeil et retard croissance staturo-pondérale voire des tableaux de fissure et fistules anales secondaire à la constipation chronique [115] .

7.4 Intérêt des Probiotiques dans le traitement de l'Allergie aux protéines de lait de vache :

La prise en charge habituelle de l'APLV repose sur l'éviction et une tentative de réintroduction quelques mois plus tard , Cette induction de tolérance appelée encore specific oral tolerance induction (SOTI) ou encore immunothérapie orale (IO) a pour but de réintroduire de manière progressive l'aliment auquel le sujet est allergique jusqu'à ce que celui-ci soit consommé en quantité normale et sans réaction. Tant que

dure l'éviction, les enfants bénéficient d'un hydrolysate de protéines de lait de vache (PLV), voire d'un substitut à base d'acides aminés.

L'éviction prolongée des PLV lorsque les substituts sont insuffisants, peut induire diverses carences

La tolérance peut être facilitée par la cuisson ou la digestion [114] .

De nombreuses données suggèrent qu'un microbiote intestinal déséquilibré peut contribuer au développement d'allergies alimentaires, validant l'utilisation de probiotiques à titre préventif ou curatif.

Les propriétés curatives de trois souches probiotiques :

Deux études randomisées, contrôlées, en double aveugle effectuées < Isolauri et al.> chez 27 enfants atteints de Diarrhée aigue , dans le but d'observer l'évolution de la Diarrhée aigue chez ces enfants supplémentés en lait de vache hydrolysé par du *Bifidobactérium lactis* ou *Lactobacillus rhamnosus* durant 02 mois. Après 02 mois il y a une régression non négligeable du SCORAD : (= score de gravité de l'eczéma) au sein des groupes mis sous probiotiques disparaissant au bout de 06 mois, ainsi qu'une réduction du taux sérique en CD4 et TGF-Beta1 [117,119] .

Plusieurs Etudes ont montré le pouvoir des probiotiques à activer des réponses de type Th1 pour pouvoir choisir des souches à action anti allergique [119].

On pourrait aussi envisager que des souches soient capables d'induire une réponse régulatrice voir Treg, IL-10 pour prévenir l'allergie.

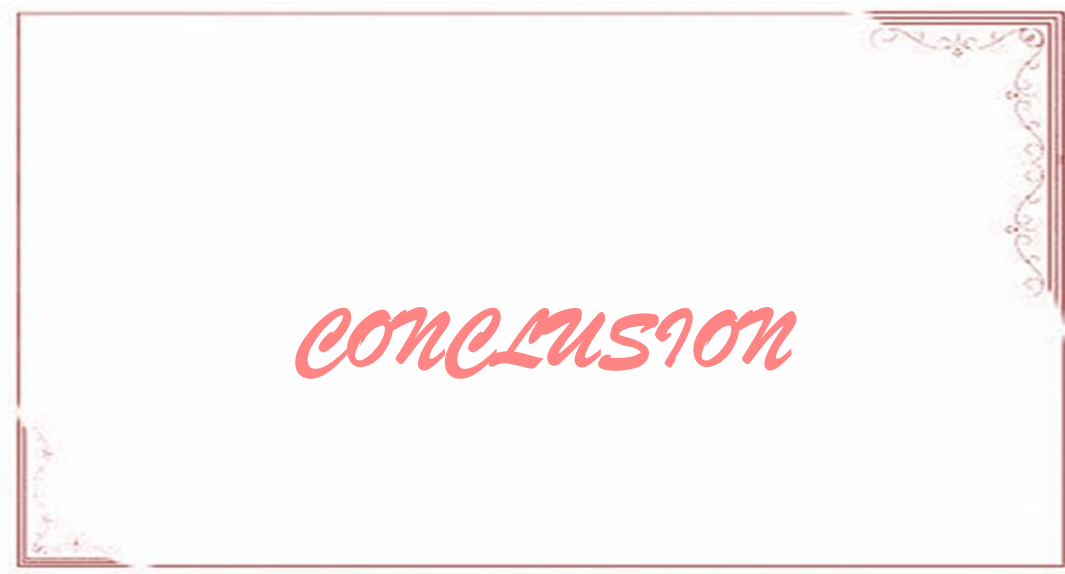
Des travaux basés sur l'utilisation d'un modèle murin d'allergie aux protéines de lait de vache ont montré que l'administration de *Lactobacillus paracasei* NCC2461 pouvait induire un état de tolérance orale et la stimulation de cellules T régulatrices, en permettant l'hydrolyse de la β -lactoglobuline et la libération de peptides immunosuppresseurs capables de stimuler la production d'IL-10 [80] .

Une étude en Finlande, à administrer du *Lactobacillus GG* aux nourrissons atteints d'eczéma atopique ou une APLV a montré un état clinique amélioré de

l'eczéma qui s'est accompagné d'une régression des marqueurs de l'inflammation (TNF-alpha et alpha-1 antitrypsine) [119] .

Cela suggère que supplémenté un nourrisson lors du sevrage en *Lactobacillus GG* ou *Bifidobacterium* implique à un rétablissement symptomatique .

On estime que les Souches présentes dès la naissance aurait un effet souhaitable quant à la diminution de la sévérité de l'APLV et l'eczéma atopique chez les enfants à risque atopique [86,119] .



conclusion

Au summum de l'ascension de la prévalence des maladies digestives et des prescriptions des antibiotiques , il est devenu , désormais , impératif de pouvoir au mieux maintenir et protéger le microbiote intestinal équilibré dès l'enfance , et ce dans le but d'éviter toute situation de dysbiose ayant pour conséquence la survenue et l'aggravation de maladies digestives , métaboliques et neurologiques .

Grâce aux nouvelles méthodes d'étude , le microbiote est de plus en plus exploré ce qui nous donne accès à de nouvelles opportunités thérapeutiques , comme c'est le cas dans la prise en charge du cancer colorectal depuis sa suspicion jusqu'à sa surveillance post thérapeutique .

Sans oublier la place qu'occupe désormais la transplantation du microbiote fécal dans l'amélioration et le traitement de pathologies fréquentes et récidivantes telle que l'infection à *clostridium difficile* causée principalement par la prise d'antibiotiques .

Bien que plusieurs études restent non concluantes vis-à-vis d'une utilisation bien systématisée des probiotiques qui dépendra d'une souche cible , dose dépendante , selon l'âge visant une pathologie bien déterminée , les recherches en cours tentent perpétuellement de déchiffrer les mécanismes d'action des probiotiques et leur applications , les considérant dans l'avenir comme une thérapie adjuvante , c'est plus ou moins ce qu'ont pu constater des essais dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* .

Nous gardons un très grand optimisme , du fait de la grande expertise de nos laboratoires et de l'industrie pharmaceutique qui détiennent des chiffres et des données très prometteuses des souches *Lactobacillus* et le *Saccharomyces cerevisiae* en espérant des résultats plus encourageants dans le futur proche .

ANNEXES

Annexe 1 :

Microbiote : Ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème spécifique.

Microbiome : Ensemble des génomes des de tous les membres du colonisant l'organisme d'un individu

Métagénome Ensemble des gènes contenus dans un écosystème donné, toutes espèces mélangées Métagénomique : méthode d'étude du contenu génétique d'échantillons issus d'environnements complexes (le métagénome)

Entérotype : groupe de composition bactérienne intestinale spécifique chez l'humain

Phyla : pluriel de Phylum , Lignée d'espèces issues toutes d'une même souche; les différentes formes revêtues par les ascendants d'une espèce`` (Villemin **1975**)

Dysbiose : le déséquilibre de l'écosystème bactérien (aussi appelé microbiote) présent dans et sur le corps d'un organisme

Probiotiques : des micro-organismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, peuvent avoir un effet bénéfique sur la santé en améliorant la flore intestinale

Axénique : Se dit d'un animal de laboratoire exempt de tous germes saprophytes ou pathogènes

Annexe 2 : Histoire du *saccharomyces boulardii*

Les souches de *Saccharomyces cerevisiae* étaient utilisées comme levure de bière en France dans les années 1920 , sa température de développement étant de 4°C, la rend inadaptée au climat tropique .

Lors de son séjour au Vietnam, le Docteur Boulard , microbiologiste français , analyse une préparation à base de décoction d'écorces de litchis utilisées comme remède de la diarrhée par une population locale .

Ce qui lui donc permis d'identifier une souche de *Saccharomyces* ,qui à la particularité de se développer dans des températures rapprochées de la température corporelle , soit 37°C .

De retour en France , le Docteur Boulard obtient le brevet de découverte lui accorde son nom son nom et la commercialise sous forme d'ampoule buvable sous le nom d'Ultra-levure®, comme médicament anti diarrhéique

Ce médicament sera ensuite légué dans les années 1950 à une industrie pharmaceutique ;le laboratoire Biocodex .

Saccharomyces boulardii. se caractérise par une très haute résistance à la température et au pH acide de l'estomac. Le ce qui s'applique parfaitement au concept probiotique .

En **1962**, la lyophilisation du filtrat de *Saccharomyces boulardii*,devient sous forme lyophilisée ce qui la rend stable dans le temps .

Et depuis ellefait l'objet constant d'études et d'observations cliniques de ses propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action.

Des effets trophiques, antisécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse de l'intestin ; stimule le système immunitaire de l'hôte, surtout la production d'IgAs, des

actions sur les bactéries entéro pathogènes, grâce à son activité protéolytique et par la compétition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales intestinales .

[106 ,107] .



RESUMES

Résumé

Titre : Probiotiques et Pathologies digestives

Auteur : El IDRISSI JALLAL Nora

Rapporteur : Pr. SEKHSOKH Yassine

Mots clés : Cancer colorectal, Côlon irritable , Dysbiose , Microbiote intestinal , Probiotiques .

Le microbiote est l'ensemble de micro-organismes principalement de bactéries non pathogènes, vivant au sein d'un microbiome : peau , intestins , vagin etc. Le microbiote intestinal considéré comme organe à part entière renferme plus de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes. Il est relativement propre à chaque individu variant selon la nature des espèces prédominantes , ce sont les entérotypes. Il a pour rôle de maintenir l'équilibre de la flore intestinale en assurant des fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques, toute perturbation qualitative ou fonctionnelle de cet équilibre sous l'influence de plusieurs facteurs entraîne une Dysbiose .

L'avancée de la métagénomique a pu étudier l'origine de quelques maladies inflammatoires , infectieuses et néoplasiques tel que les facteurs prédictifs et évolutifs du cancer colorectal .

Le microbiote fait de plus en plus l'objet d'essais cliniques dans le but de devenir la cible thérapeutique de choix de ces maladies en préconisant des méthodes récentes tel que la transplantation du microbiote Fécal d'un donneur sain vers un receveur malade , ou encore par l'administration Orale de micro-organismes vivants qui , administrés et ingérés en quantité adéquate en compléments alimentaires peuvent avoir un effet bénéfique sur la santé en améliorant la flore intestinale qu'on appelle les Probiotiques .

Notre travail s'intéressera aux données récentes de l'implication du microbiote et des probiotiques dans la pathogénèse , la prévention et le traitement de certaines pathologies digestives .

Abstract

Title : Probiotics and Digestive Diseases

Author : EL IDRISSI JALLAL Nora

Supervisor : Pr. SEKHSOKH Yassine

Keywords : Colorectal Cancer , Dysbiosis , Intestinal Microbiota ,Irritable bowel, Probiotics .

The microbiota is the set of microorganisms mainly of non-pathogenic bacteria, living within a microbiome: skin, intestines, vagina etc. The intestinal microbiota considered as an organ in its own contains more than 10^{12} to 10^{14} microorganisms. It is relatively specific to each individual varying according to the nature of the predominant species, known as the enterotypes. Its role is to maintain the balance of the intestinal flora by ensuring digestive, metabolic, immune and neurological functions, any qualitative or functional disturbance of this balance under the influence of several factors leads to Dysbiosis.

The advance of metagenomics has been able to study the origin of some inflammatory, infectious and neoplastic diseases such as the predictive and progressive factors of colorectal cancer. The microbiota is increasingly the subject of clinical trials with the aim of becoming the first-line therapy for these diseases by recommending recent methods particularly the Faecal microbiota transplantation from a healthy donor to a sick recipient, or through the oral administration of living microorganisms which, administered and ingested in an adequate quantity of food supplements can have a beneficial effect on health by improving the intestinal flora known by the probiotics.

Our work's purpose is to emphasize recent data regarding the involvement of the microbiota and probiotics in the pathogenesis, prevention and treatment of some digestive pathologies.

ملخص

العنوان : معززات الحيوية و امراض الجهاز الهضمي

المؤلف: نورة الادريسي جلال

مدير الأطروحة : الاستاذ سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية : البروبيوتيك ، الجراثيم المعوية ، إختلال الميكروبيوم ، سرطان القولون والمستقيم ، القولون العصبي

الميكروبات هي مجموعة من الكائنات الحية الدقيقة خاصة البكتيريا الغير ممرضة ، تعيش داخل وسط يسمى الميكروبيوم: الجلد ، الأمعاء ، المهبل ، إلخ. تحتوي الجراثيم المعوية التي تعتبر عضوًا كاملاً على أكثر من 10¹² إلى 10¹⁴ من الكائنات الحية الدقيقة. خاصة نسبياً لكل فرد يختلف باختلاف طبيعة الأنواع السائدة ، مصنفة حسب الأنماط المعوية. يتمثل دورها في الحفاظ على توازن الفلورا المعوية لضمان وظائف الجهاز الهضمي و عملية الأيض والمناعة و الجهاز العصبي ، وأي اضطراب عددي أو وظيفي التوازن تحت تأثير العديد من العوامل يؤدي إلى إختلال الميكروبيوم

استطاع تقدم ميتاجينومية المادة الوراثية دراسة أصل بعض الأمراض الالتهابية والمعدية والأورام مثل العوامل التنبؤية والتقدمية لسرطان القولون والمستقيم.

تخضع الكائنات الحية الدقيقة بشكل متزايد للتجارب السريرية بهدف أن تصبح السبيل العلاجي الأمثل لهذه الأمراض من خلال طرق حديثة مثل زرع الجراثيم البرازية من متبرع سليم إلى متلقي مريض ، أو أيضا استهلاك عن طريق الفم مادة حيوية إذا تم استهلاكها وتناولها بكميات محددة في المكملات الغذائية يمكن أن يكون لها تأثير مفيد على الصحة من خلال تحسين النباتات المعوية التي تسمى البروبيوتيك أو معززات الحيوية

سيركز عملنا على البيانات الحديثة حول مشاركة الكائنات الحية الدقيقة والبروبيوتيك في التسبب في أمراض معينة في الجهاز الهضمي والوقاية منها ومعالجتها



BIBLIOGRAPHIE ET WEBGRAPHIE

- [1] **Université Médicale Virtuelle Francophone** . CampusHisto , L'appareil digestif .
Disponible en ligne sur : http://umvf.omsk-osma.ru/campus-histo-embryo/CampusHisto/appareil_digestif.htm

- [2] **Enterofytol** Disponible en ligne sur : [.http://enterofytol.be/inconfort-digestif/comprendre-les-intestins/](http://enterofytol.be/inconfort-digestif/comprendre-les-intestins/)

- [3] **Dr Véronique VITTON.** ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL DIGESTIF Hôpital NORD IFSI Septembre 2011
Disponible en ligne sur : https://medecine.univ-amu.fr/sites/medecine.univ-amu.fr/files/diplome/2_2_bartolomei_digestif.pdf

- [4] **Dr. Chantal KOHLER.** L'appareil digestif Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC)
Disponible en ligne sur : <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie13/site/html/cours.pdf>

- [5] **Actéa Shiatsu Santé.** Anatomie de l'appareil digestif . Disponible en ligne sur :
<http://www.actea-sante.fr/wp-content/uploads/11-Anatomie-Appareil-Digestif.pdf>

- [6] **Richard L. Drake.** Gray's Anatomie pour les étudiants , Edition 2011 ,
Figure 3.89

- [7] **Université Sorbonne Paris Cité** , Histologie L2-L3-Paris Diderot
<http://moodle.sorbonne-paris-cite.fr/mod/page/view.php?id=1339>

- [8] **Francis Canon** .PHYSIOLOGIE DES SYSTÈMES INTÉGRÉS, LES PRINCIPES ET FONCTIONS , Unisciel . Disponible en ligne sur : <http://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain6b1.html>

- [9] **Brainscape Flashcards** . Disponible en ligne sur : <https://www.brainscape.com/flashcards/chapitre-7-systeme-digestif-3610285/packs/5242597>

- [10] **Dekarcytologie.**
Disponible en ligne sur : [.http://dekarcytologie.weebly.com/uploads/4/1/7/0/41704721/roles_du_cytosquelette_2.pdf](http://dekarcytologie.weebly.com/uploads/4/1/7/0/41704721/roles_du_cytosquelette_2.pdf)

- [11] **le cannabiculteur.** Appareil Digestif . Disponible en ligne sur : <http://lecannabiculteur.free.fr/SITES/UNIV%20LYON/cri-cirs-wnts.univ-lyon1.fr/Polycopies/HistologieFonctionnelleOrganes/AppareilDigestif/dig16rd.html>

- [12] **Société Canadienne du Cancer.** Disponible en ligne sur : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/tests-and-procedures/sigmoidoscopy/?region=on>

- [13] **O. Bellon.** “Les flores normales.” Sep-2011.

- [14] **Sender R, Fuchs S, Milo R.** Revised estimates for the number of Human and bacteria cells in the body. PLOS Biol 2016 . Disponible en ligne sur : <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.1002533>

- [15] **Burcelin et al.** 2016 Le microbiote : cet inconnu qui réside en nous . Med Sci (Paris) 2016 ; 32 : 952–960

- [16] **S. Charachon.** “Relations hôte-bactéries.” Jan-2007.

- [17] **Ehrlich SD.** The Human Gut microbiome impacts Health and disease. C R Biol 2016 Disponible en ligne sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631069116300312>
- [18] **P. Bourlioux.** Actualité du microbiote intestinal. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2014.
72(1): p. 15-21.
- [19] **CASSARD Anne-Marie, THOMAS Muriel.** Human microbiotas: allies for our health
<https://www.encyclopedie-environnement.org/en/health/human-microbiotas-allies-for-our-health/>
- [20] **Dr. BOUAZA.** UNIVERSITÉ ABOU BEKER BELKAID Tlemcen ,
Disponible en ligne sur : http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato2an13-6intestin_grele.pdf
- [21] **Goulet O.** La flore intestinale : un monde vivant à préserver. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2009;22:102-106.
- [22] **Claudine R. Vidal.** L'intestin, organe clé des défenses immunitaires .
Disponible en ligne sur :
<https://www.claudinevidaltherapeute.com/pour-en-savoir-plus/l-intestin-organe-cl%C3%A9-des-d%C3%A9fenses-immunitaires>
- [23] **Hooper LV.** Bacterial contributions to mammalian gut development. Trends Microbiol 2004;12:129–34.
- [24] **Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L.V., Koh, G.Y., Nagy, A., Semenkovich, C.F., and Gordon, J.I. (2004).** Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101, 15718–15723.

- [25] **Sophie Coudeyras et Christiane Forestier.** Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine .Disponible en ligne sur : www.nrcresearchpress.com/doi/pdf/10.1139/W10-052
- [26] **G. Corthier*, J. Doré .** A new era in gut research concerning interactions between microbiota and human health
Disponible en ligne sur : [.www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0399832010700014](http://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0399832010700014)
- [27] **Jean-Christophe Lagier.** DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales 10 Avril 2017 IHU Méditerranée Microbiote intestinal – Rôles physiologiques et mécanismes de régulation .
Disponible en ligne sur : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-lundi-10.04/microbiote-digestif-desc-2017.pdf>
- [28] **Joël Doréa , Marie-Christine Multon , Jehan-Michel Béhierc.** The human gut microbiome as source of innovation for health: Which physiological and therapeutic outcomes could we expect? Giens Workshops 2016
Disponible en ligne sur : www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004059571730001X
- [29] **Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R, Simell V, Leonard MT, Kemppainen KM, et al.** *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. Front Microbiol 2014;5:678.
- [30] **Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK.** Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinalmicrobiota. Microbiol Read Engl 2010;156(Pt 11):3216–23

- [31] **ROFES Camille.** INTERETS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET PROBIOTIQUES 28 Mars 2014. Disponible en ligne sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/414/1/2014TOU32018.pdf>

- [32] **Science For Health.** Disponible en ligne sur : <https://fr.scienceforhealth.be/composition-en-fonction-de-lage/>

- [33] **Entreprises des médicaments** .Disponible en ligne sur : <https://www.leem.org/le-microbiote>

- [34] **Mohamed Said Belhamidi.** Service de Chirurgie Viscérale, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc . The Pan African Medical Journal. 22/06/2018
 Disponible en ligne sur : <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/30/159/full/>

- [35] **HAS Haute autorité de santé.** Dépistage et prévention du cancer Colorectal juin 2013
 Disponible en ligne sur : <https://www.has-sante.fr/>

- [36] **Université Médicale Virtuelle Francophone.** Tumeurs du côlon et du rectum .
 Disponible en ligne sur : <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item148/site/html/cours.pdf>

- [37] **Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR, Dutilh BE.** A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual suspects. Nat Rev Microbiol 2012;10 (8):575–82

- [38] **Doré J, et al.** Microbiote intestinal : qu'en attendre au plan physiologique et thérapeutique ? Therapie (2017)
Disponible sur : https://www.collectif-schizophrenies.com/images/pdf/recherche/2017_Dore_Therapies_AtelierGiensMicrobiote_FR.pdf
- [39] **Michael B. Burn & Al.** Colorectal cancer mutational profiles correlate with defined microbial communities in the tumor microenvironment , juin 2018 .
Disponible en ligne sur : <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1007376>
- [40] **Antoine Bruneau , Minh-Tam Baylatry ,Anne Christine Joly , Harry Sokol .** Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal ? Bull Cancer (2017) . Disponible en ligne sur : <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.10.025>
- [41] **Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al.** Host-bacterial mutualism in the human intestine. Science 2005;307:1915–20.
- [42] **Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S et al** (2014) . Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. Immunity 40:128–139.
- [43] **Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, et al.** Commensal Bifido- bacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science 2015;350(6264):1084–9.
- [44] **Wei Z, Cao S, Liu S, Yao Z, Sun T, et al.** Could gut microbiota serve as prognostic biomarker associated with colorectal cancer patients' survival? A pilot study on relevant mechanism. Oncotarget 2016;7(29):46158–72.

- [45] **Cherquaoui Hind, Samlani Zouhour, Oubaha Sofia, Krati Khadija .** SOCIÉTÉ SAVANTEDES MALADIES ET CANCERS DE L'APPAREIL DIGESTIF , La maladie de Crohn dans la région de Marrakech : aspects clinico-épidémiologiques et thérapeutiques (à propos de 180 cas). Disponible en ligne sur : <https://www.snfge.org/content/la-maladie-de-crohn-dans-la-region-de-marrakech>
- [46] **FACULTÉS DE Mdisponible en ligne sur : ÉDECINE DE TOULOUSE Paul Sabatier .** Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales . Disponible en ligne sur : www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module8/item118/item118.pdf
- [47] **Rajca S, Grondin V, Louis E, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, et al.** Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:978–86.
- [48] **Sébastien Faure .** The interest of probiotics used preventatively on the body's different flora <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.012>
- [49] **Jacques Bassier..** l'intestin notre Deuxième cerveau , université de Marseille <https://slideplayer.fr/slide/11131152/>
- [50] **Jeffery IB, et al .** Microbiote intestinal et syndrome de l'intestin irritable : une nouvelle piste ? Disponible en ligne sur : www.snfge.org/gastroscoop/microbiote-intestinal-et-syndrome-de-lintestin-irritable-une-nouvelle-piste.
- [51] **Francisca Jolya,b,*, Benoît Coffinc, Bernard Messinga.** Probiotics and digestive diseases (except IBD and colorectal cancer) <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2007.04.004>

- [52] **R. Batistaa,* , N. Kapel b , F. Megerlinc , J.-C. Chaumeil d , F. Barbut e, P. Bourlioux f , F. Chast .**REVUE GÉNÉRALE Fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infections. Framework and pharmaceutical preparation aspects
Disponible en ligne sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26433619/>
- [53] **Gough E, Shaikh H, Manges AR.**(2011). Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. Clin Infect Dis ; 53 : 994-1002
- [54] **Mattarelli P, Holzapfel W, Franz CMAP, Endo A, Felis GE, Hammes W, et al.** Recommended minimal standards for description of new taxa of the genera *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and related genera. International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. 2014;64(4):1434-1451.
- [55] **Moslehi-Jenabian S, Pedersen L, Jespersen L.** Beneficial Effects of Probiotic and Food Borne Yeasts on Human Health. Nutrients. 2010;2(4):449-473.
- [56] **Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal E, De Vos W, et al.** Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. New England Journal of Medicine. 2013;368(5):407-415.
- [57] **Benjamin CARMONA.** LES PROBIOTIQUES (BACTERIES ET LEVURES) : OU EN EST-ON AUJOURD’HUI ? Disponible en ligne sur : www.researchgate.net/publication/313846206 et sur : <https://docplayer.fr/49241399-Les-probiotiques-bacteries-et-levures-ou-en-est-on-aujourd-hui.html>
- [58] **Huys G, Botteldoorn N, Delvigne F, Vuyst L, Heyndrickx M, Pot B, et al.** Microbial characterization of probiotics–Advisory report of the Working

Group « 8651 Probiotics » of the Belgian Superior Health Council (SHC).
Molecular Nutrition and Food Research. 2013;57(8):1479-1504

- [59] **Porwal S, Lal S, Cheema S, Kalia V.** Phylogeny in Aid of the Present and Novel Microbial Lineages: Diversity in Bacillus. Plos One. 2009;4(2):1-27.
- [60] **MONNIER D.** Microbiote fécal : recommandations de l'Académie de pharmacie. Journal international de médecine . Disponible en ligne sur : www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/edocs/microbiote_fecal_recommandations_de_lacademie_de_pharmacie__150613/document_actu_pro.phtml
- [61] **ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** La transplantation de microbiote fécal et son encadrement dans les essais cliniques - Novembre 2016
Disponible en ligne sur : <https://ansm.sante.fr/content/download/79197/1003045/version/3/file/Microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf>
- [62] **Holvoet Tom, Boelens Jerina, Laurent Stéphanie, Joosens Marie, Raes Jeroen, de Vos Martine, de Looze Danny.** Transplantation de microbiote fécal dans le syndrome de l'intestin irritable avec ballonnement .
disponible en ligne sur : <https://www.snfge.org/content/transplantation-de-microbiote-fecal-dans-le-syn>
- [63] **Tiphaine Le Roy*, Judith Aron-Wisnewska,b,c, Karine Clément.**
Revue générale Fecal microbiota transfer: What therapeutic potential in the treatment of metabolic diseases? Disponible en ligne sur : www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0985056219305436
- [64] **Guarner F, Aamir G. Khan.** World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Probiotiques et prébiotiques . Disponible en ligne sur : <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics->

and-prebiotics-french-2017.pdf

- [65] **Kelesidis T, Pothoulakis C.** Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2012;5(2):111-125.
- [66] **R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein, and J. I. Gordon .** “Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity,” *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1022–1023, Dec. 2006.
- [67] **J. Karlsson, K. Pütsep, H. Chu, R. J. Kays, C. L. Bevins, and M. Andersson .** “Regional variations in Paneth cell antimicrobial peptide expression along the mouse intestinal tract,” *BMC Immunol.*, vol. 9, p. 37, 2008
- [68] **Cyrille COSTA ; Ghislaine CHALLAMEL.** Probiotiques, Prébiotiques, Symbiotiques : définitions. *Cah Nutr Diététique*. avr 2007;42(2).
- [69] **Dr CHENAFI.** SERVICE - D'ANATOMIE NORMALE CHU ORAN
Disponible en ligne sur : http://www.facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2046.pdf
- [70] **Goy D, Jakob E, Haldemann J.** Les fermentations lactiques. *Agroscope*. 2015;1(59):1-16
- [71] **Fijan S.** Microorganisms with Claimed Probiotic Properties: An Overview of Recent Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(5):4745-4767.
- [72] **Turroni F, Duranti S, Bottacini F, Guglielmetti S, Van Sinderen D, Ventura M.** *Bifidobacterium bifidum* as an example of a specialized human gut commensal. *Frontiers in Microbiology*. 2014;5(417):1-8.

- [73] **Couvigny B, Thériat C, Gautier C, Renault P, Briandet R, Guédon E.** Streptococcus thermophilus Biofilm Formation: A Remnant Trait of Ancestral Commensal Life? Plos One. 2015;10(6):1-23.
- [74] **Niu Y, Allister T, Nash J, Kropinski A, Stanford K.** Four Escherichia coli O157:H7 Phages: A New Bacteriophage Genus and Taxonomic Classification of T1-Like Phages. Plos One. 2014;9(6):1-11
- [75] **Porwal S, Lal S, Cheema S, Kalia V.** Phylogeny in Aid of the Present and Novel Microbial Lineages: Diversity in Bacillus. Plos One. 2009;4(2):1-27
- [76] **Bouchet P, Guignard J-L, Pouchus Y-F, Villard J.** Les champignons. Mycologie fondamentale et appliquée. 2ème édition. Issy-les-Moulineaux : Masson. 2005. 191 p.
- [77] **Derbré S.** Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? RCHJPharmaceutiques. 2010;49(496):14-19.
- [78] **D, F.** Le grand livre des probiotiques et des prébiotiques : Allergies, immunité, candidose... Le guide de référence pour rééquilibrer sa flore intestinale et retrouver santé et bien-être. Paris : Leduc.s Édition, 2014.
- [79] **Définition d'un médicament** <http://www.sante.gouv.fr/definition-d-un-medicament.html>
- [80]. **Nicolas S.** Impact du microbiote intestinal sur le développement des allergies. Rev Fr Allergol. avr 2016;56(3):133-4.
- [81] **Bourlioux P, Braesco V, Mater DDG.** Yaourts et autres laits fermentés. Cahiers de Nutrition et de Diététique (2011) Vol.46, n°6, p.305-314.

- [82] **Sébastien Faure ,Claire Pubert .** Probiotics in practice at the community pharmacy *Actualités Pharmaceutiques* ,Volume 52, Issue 528, September 2013, Pages 27-30 <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.013>
- [83] **Faure, S., Pubert, C., Rabiller, J., Taillez, J., & Yvain, A.-L. (2013).** Que savons-nous des probiotiques ? *Actualités Pharmaceutiques*, 52(528), 18–21.
- [84] **Vidal.fr .** La base de données médicamenteuse des médecins libéraux »
- [85] **Taillez, P. (2004).** Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*, [https://doi.org/10.1016/S1294-5501\(04\)94231-8](https://doi.org/10.1016/S1294-5501(04)94231-8)
- [86] Peut-on prévenir l’atopie de l’enfant par l’administration de probiotiques chez la femme enceinte ? : *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, Vol 38 - N° 6 P. 369-375 - décembre 2003
- [87] **Dr jacques bassier .** L’intestin, notre 2ème cerveau Médecin Nutritionniste , Marseille . <https://slideplayer.fr/slide/11131152/>
- [88] **Senesse P, Boutron-Ruault MC, Faivre J, Chatelain N, Belghiti C, Meance S.** Foods as risk factors for colorectal adenomas: a case-control study
- [89] **Kojima M, Wakai K, Tamakoshi K, Tokudome S, Toyoshima H, Watanabe Y et al.** Diet and colorectal cancer mortality: results from the Japan Collaborative Cohort Study. *Nutr Cancer* 2004; 50(1):23-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15572294/>
- [90] **Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I et al .** Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors *Cancer* 2005; 116(5):762-767.

- [91] **Bouhnik Y, Flourie B, Andrieux C, Bisetti N, Briet F, Rambaud JC.** Effects of Bifidobacterium sp fermented milk ingested with or without inulin
- [92] **Heyman, M.** (2007). Effets des probiotiques sur le système immunitaire : mécanismes d'action potentiels : Cahiers de Nutrition et de Diététique, 42, 69–75. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)91325-5](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)91325-5)
- [93] **Mahdi S et al, Korean J** Food in action, Melissa Olieslaeger & Nicolas Guggenbühl, diététicien-nutritionniste Gastroenterol, 2015 April <https://blog.santelog.com/2015/05/09/crohn-rch-un-yaourt-probiotique-ameliore-le-microbiote-des-patients-korean-j-gastroenterol/>
- [94] **Heyman M, Heuvelin É.** Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : Le paradoxe. Nutr Clin Métabolisme. juin 2006;20(2):85-94.
- [95] **Butel, M.-J.** (2014). Les probiotiques et leur place en médecine humaine. Journal Des Anti-Infectieux
Disponible en ligne sur : <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2014.01.010>
- [96] **Emilie Dolié .** Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications . Disponible en ligne sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2231/1/2018TOU32040.pdf>
- [97] **PICHE T., RAMPAL P.** « Probiotiques et affections digestives ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 201-220
- [98] **Girardin M, Frossard J-L.** Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales : Revue Médicale Suisse. 5 sept 2012;8(352):1674-6, 1678

- [99] **Marcel Roberfroid Joël Doré Sylvie N.M. Delzenne Dr Michèle Nérat, Dr Thierry Lacroix,et al.** Laboratoire Pileje. Et si la santé de demain passait par la microbiote. 2009.Disponible en ligne sur : <https://www.kinesport.info/attachment/134499/>

- [100] **Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M.** Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« Helicobacter pylori » Disponible en ligne sur : [www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/66583/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/66583/resultatrecherche/1)

- [101] **Wang ZJ et al.** Effects of anti-Helicobacter pylori concomitant therapy and probiotic supplementation on the throat and gut microbiota in humans. Microb Pathog. 2017;109:156-161
(World Journal of Gastroenterology, vol.16, n°4, p445-451)

- [102] **World Journal of Gastroenterology,** Un probiotique aussi efficace qu'une trithérapie pour l'éradication d'Helicobacter pylori dans un modèle animal , vol.16, n°4, p445-451 .

- [103] **Bischoff SC et al.** Allergy 1996;51:811. 2. Piche T et al. Gut 2008;57:468.

- [104] **McFarland L.** Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. Travel Medicine and Infectious Disease. 2007;5(2):97-105.

- [105] **Nébot-Vivinus et al.** World Journal of Gastroenterology, 2014, 20(22): 6832-6843

- [106] **GOULET O.** « Un probiotique pas comme les autres : d'une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés ». Journal de Pédiatrie et de Puériculture. septembre 2009. Vol. 22, n°6, p. 269-272.

- [107] **COLLIGNON A., SANDRE C., BARC M.-C.** « *Saccharomyces boulardii* module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010.
Vol. 34, n°4, p. 76-83.
- [108] **Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF.** Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. PMID 15106189
- [109] **Lee MC, Lin LH, Hung KL, Wu HY.** Oral bacterial therapy promotes recovery from acute diarrhea in children. *Acta Paediatr Taiwan* 2001;42:301–5. PMID 11729708
- [110] **Sazawal S, Hiremath G, Dhingra U, Malik P, Deb S, Black RE.** Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a metaanalysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2006;6:374–82. PMID 16728323
- [111] **Hickson M, D’Souza AL, Muthu N, et al.** Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhoea associated with antibiotics: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2007;335(7610):80. PMID 17604300
- [112] **Nista EC, Candelli M, Cremonini F, et al.** *Bacillus clausii* therapy to reduce side-effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1181–8. PMID 15569121
- [113] **Beausoleil M, Fortier N, Guénette S, et al.** Effect of a fermented milk combining *Lactobacillus acidophilus* Cl1285 and *Lactobacillus casei* in the prevention of antibiotic

- [114] **Morisset, M.** (2010). Induction de tolérance au lait de vache. *Revue Française d'Allergologie*, 50(7), 563–567. doi:10.1016/j.reval.2010.04.001
- [115] **Rancé F.** L'allergie aux protéines du lait de vache : facteurs prédictifs de tolérance. *Pédiatrie Pratique* 2004; 156 : 1-5.
- [116] **S. Drouault-Holowacz, S. Bieuvelet, A. Burckel, M. Cazaubien, X. Dray, P. Marteau (c).** A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome », *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Mars 2008, Vol. 32, 147-152.
- [117] **CHIAVERINI C.** Quels sont les moyens de prévention des poussées et les mesures adjuvantes de la dermatite atopique de l'enfant .
Disponible en ligne sur : [www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/155547/resultatrecherche/6](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/155547/resultatrecherche/6)
- [118] **Emilie Dolié .** Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications thesesante.ups-tlse.fr Disponible en ligne sur : <http://thesesante.ups-tlse.fr/2231/1/2018TOU32040.pdf>
- [119] **Bultel Alicia .** Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ? disponible en ligne sur <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b1c39013-f249-4bc7-8e78-10096fae46bc>

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'engage librement et sur mon honneur*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلة صحة مريضى هدفي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمة بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 290

سنة : 2020

معززات الحيوية وأعراض الجهاز الهضمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة نورة الإدريسي جلال

المزادة في 10 شتنبر 1994 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : البروبيوتيك؛ الجراثيم المعوية؛ إختلال الميكروبيوم؛ سرطان القولون والمستقيم؛ القولون العصبي

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرف

عضو

عضو

السيد ميمون زوهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد ياسين سخوخ
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد أحمد كاوي
أستاذ في طب الأطفال
السيدة مريم الشادلي
أستاذة في علم الأحياء الدقيقة