

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 18

LES PROBIOTIQUES ET LEUR INTERET
DANS LA PREVENTION DES TROUBLES DIGESTIFS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme. Sofia ABRADA
Née le 20 Juin 1992 à Oued Zem

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Probiotique – Microbiote intestinal – Lactobacilles – Bifidobactéries –
Immunomodulateur.

JURY

Mr. M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie
Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie
Mme. S. EL HAMZAOU
Professeur de Microbiologie
Mr. Y. SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبعانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie



Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique



Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
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. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
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. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif

Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie



Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
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. HANAFI Sidi Mohamed*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI 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. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhousain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
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

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 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. CHAKOUR Mohammed *
 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 Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie ***Directeur Hôpital My Ismail***
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
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*

Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
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.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

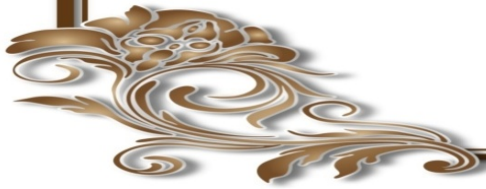
PROFESSEURS / PRs. HABILITES

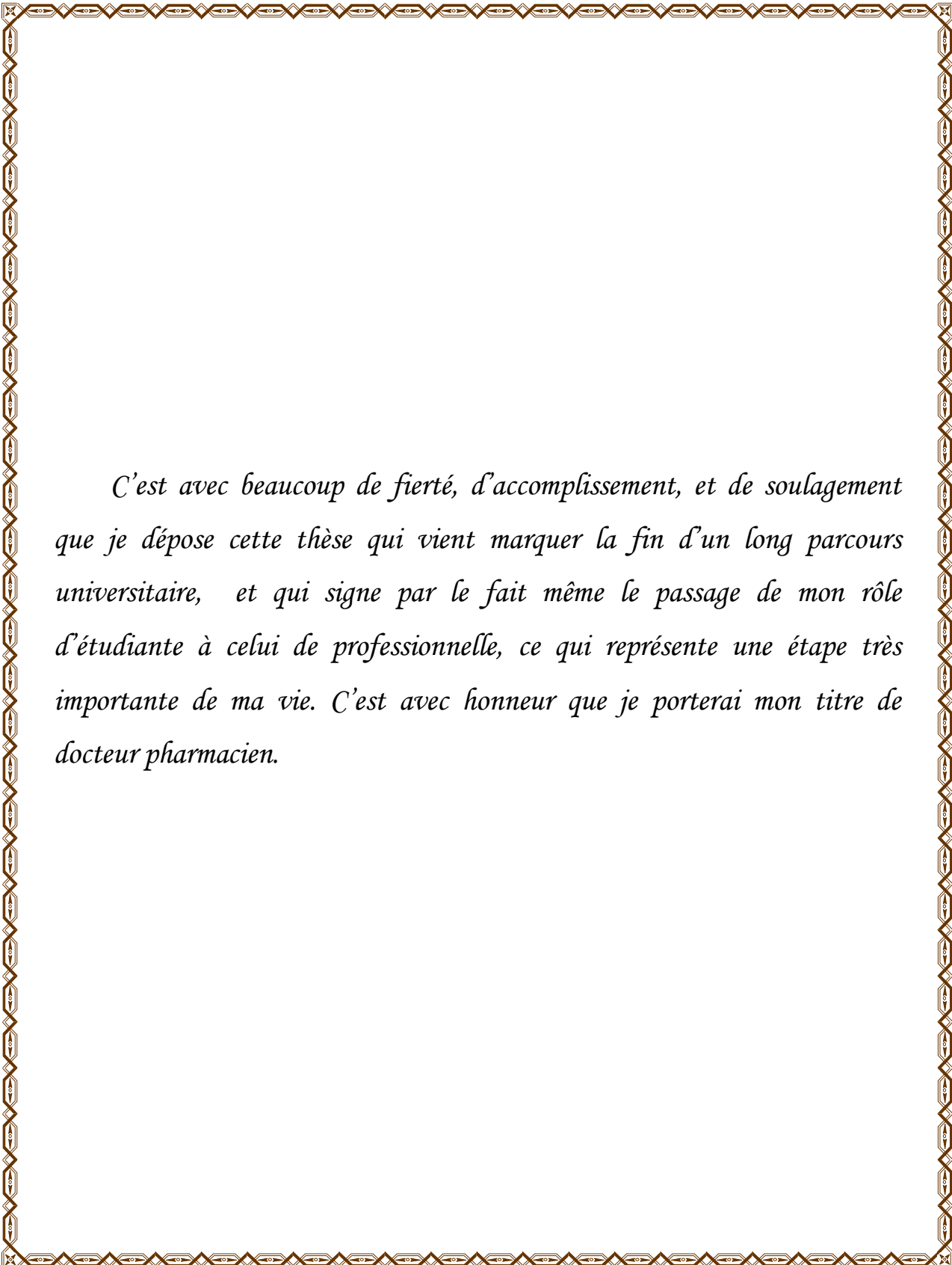
Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootecnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines

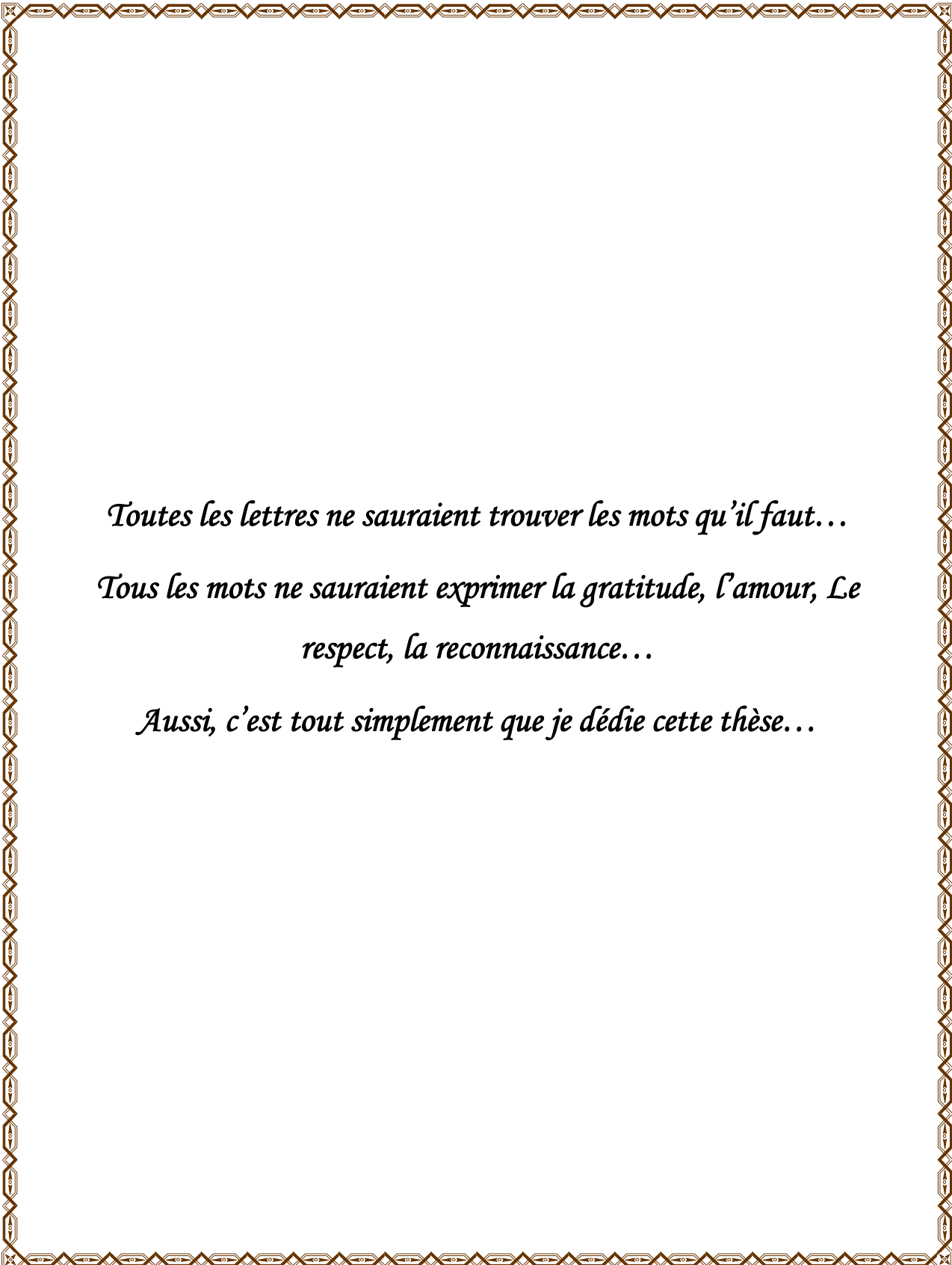


Dédicaces



A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, colored in a light brown or tan hue, framing the text.

C'est avec beaucoup de fierté, d'accomplissement, et de soulagement que je dépose cette thèse qui vient marquer la fin d'un long parcours universitaire, et qui signe par le fait même le passage de mon rôle d'étudiante à celui de professionnelle, ce qui représente une étape très importante de ma vie. C'est avec honneur que je porterai mon titre de docteur pharmacien.



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le
respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que je dédie cette thèse...



A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A mes très chers parents

El habib Abrada et Fouzia Lemhaouel

Ce travail est le fruit de vos efforts, de votre amour, de vos prières et de vos encouragements.

Vous avez consacré le meilleur de vous-même à notre éducation et à notre réussite. Puisse le Grand DIEU me permettre de vous le rendre au centuple. Vos peines, vos privations, vos sacrifices n'ont pas de mesure à mes yeux.

Aucune dédicaces ne saurait être assez éloquentes pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Aujourd'hui j'aimerais vous offrir la récompense de vos efforts en vous disant toute la fierté et le bonheur que j'ai de vous avoir comme parents...Soyez rassurés chère parents de mon indéfectible attachement.

Je vous aime et puisse DIEU, le tout puissant vous préserver et vous accorde santé, bonheur et longue vie auprès de nous.

A mon cher mari

Rachid Ainoussi

Aucune dédicace, aussi expressive qu'elle soit, ne saurait exprimer la profondeur de mes sentiments et l'estime que j'ai pour toi.

Merci pour ta tendresse, ton amour, ton attention, ta patience et tes encouragements ; Merci pour tout.

En témoignage de mon amour, de mon admiration et de ma grande affection, je te prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement.

Puisse Dieu nous préserver du mal, nous combler de santé, de bonheur et nous procurer une longue vie pour le service de Dieu.

A ma très chère petite princesse

Meryem Ainoussi

C'est à toi mon adorable ange, ma joie, mon petit trésor que maman dédie ce travail pour te dire que tu resteras pour toujours le rayon du soleil qui égaye ma vie.

Je t'aime ma petite.

A mes beaux parents

Lhaj Abdellah Ainoussi et lhaja Fatna Almoutassim billah

Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis mon mariage, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer notre vie de couple et notre bien-être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle.

Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mes Frères

Ayoub et Aymen

Avec tous mes vœux de réussite et de bonheur, avec tout mon attachement et ma tendresse.

A mes beaux-frères et leur petite famille

Nourddin, jalil, hicham

Merci de m'avoir accueilli parmi vous. Puisse ce travail témoigner de ma profonde affection et de ma sincère estime.

A mes précieux amis

Chaima, Sarah, Younes, malika... Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées.

En témoignage de la forte amitié qui nous unit, de l'attachement, des souvenirs de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés, des préparations passées ensemble, je vous dédie, chers amis, ce travail signe de l'affection que j'ai pour vous avec tous mes meilleurs vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Remerciements



A notre Maître et Président de Jury,

Mr. Mimoun ZOUHDI

*Professeur de microbiologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat et Chef de service de Microbiologie
au CHU Ibn SINA de Rabat*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre Jury de thèse. Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.

Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration.

Veillez accepter, cher maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

Merci

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Mme. SAIDA TELLAL

*Professeur de Biochimie à la Faculté
de Médecine de Pharmacie de Rabat*

Mes sincères remerciements Mme. Saida TELLAL, vous qui m'avez permis de réaliser à bien cette thèse.

Vos conseils et votre gentillesse m'ont été considérablement précieux. Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Je suis très heureuse de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Merci

A notre Maître et Membre du jury,

Mr Yassine SEKHSOUKH

Professeur de microbiologie à la Faculté de Médecine

et de Pharmacie de Rabat

Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en avons été touchés.

C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre Jury pour juger notre travail.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci

A notre Maître et Membre du jury,

Mme. SAKINA EL HAMZAOU

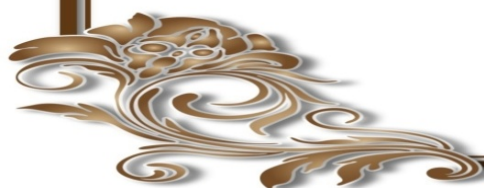
*Professeur de Microbiologie à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

*C'est pour nous un honneur et un grand privilège de vous avoir dans
notre jury de thèse.*

*Merci pour la simplicité que vous avez témoigné en acceptant de siéger
parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail, l'expression de
notre gratitude et de notre grande estime.*

Merci

Liste des illustrations



Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
ARN	: Acide ribonucléique.
FAO	: Food and agriculture organization.
GALT	: Gut associated lymphatic tissue.
GIP	: gastric inhibitory peptide
HDLch	: High density lipoprotein cholesterol.
HPL	: Chromatographie en phase liquide à haute performance.
Ig	: Immunoglobuline.
IgAs	: Immunoglobuline A sécrétoire.
IL4	: Interleukine 4
JAM	: Junctional adhesion molecule
LDLch	: Low density lipoprotein cholesterol.
MALT	: Mucosa associated lymphoid Tissue.
MC	: Maladie de Crohn.
MICI	: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
Mrd	: Millions
NOD	: Nucleotid-binding oligomerization domain proteins.
OMS	: Organisation mondiale de santé.
SCORAD	: Scoring atopic dermatitis.

SFCA	: Short chain fatty acids
SIBO	: Small intestine bacterial overgrowth.
SII	: Syndrome de l'intestin irritable.
SNE	: Système nerveux entérique.
TGF- β2	: Transforming growth factor- beta2.
Th1	: T helper.
TLR	: Toll-like receptor.
TNFα	: Tumor necrosis factor alpha.
Treg	: T régulateur.
UFC	: Unités formant colonies.
ZO-1	: Zonula occludens-1

Liste des figures

Figure 1 : Coupe transversale de tube digestif permettant de voir le système nerveux entérique.....	8
Figure 2 : Schéma montrant l'anatomie de l'estomac	10
Figure 3 : Anatomie de l'intestin grêle	12
Figure 4 : anatomie du foie.....	15
Figure 5: Anatomie du gros intestin.....	17
Figure 6 : Résumé des différentes fonctions digestives.....	21
Figure 7 : Schéma montrant la relation à double sens qui existe entre	33
Figure 8 : Colonisation du tractus intestinal	35
Figure 9 : Microbiote intestinal, évolution au cours du temps.....	40
Figure 10 : Questionnaire destiné aux patients pour évaluer leur connaissances sur les probiotiques.....	99
Figure 11 : Réponses obtenues à la question n° 1 : avez-vous déjà entendu parler de terme « probiotiques » ?.....	100
Figure 12 : Réponses obtenues à la question n° 2 : Si oui, qu'est-ce qu'un probiotiques ?.....	101
Figure 13: Réponses obtenues à la question n° 3 : quelle(s) marques achetez-vous ?	102
Figure 14 : Réponses obtenues à la question n° 4 : Y a-t-il parmi ces produits certains dont vous n'avez jamais entendu parler ?...	103

Figure 15: Réponses obtenues à la question n° 5 : Devrait-on prendre des probiotiques tous les jours?.....	104
Figure 16: Réponses obtenues à la question n°6: Quand doit-on prendre un probiotique ?.....	105
Figure 17: Réponses obtenues à la question n° 7 : A votre avis, est-ce que les probiotiques ont un ou des effets secondaires ?	106
Figure 18 : Réponses obtenues à la question n° 8: Est-ce que les probiotiques peuvent êtres administrés aux enfants et à la femme allaitante?.....	107
Figure 19: Réponses obtenues à la question n° 9: Saviez-vous que les probiotiques sont considérés comme des vaccins naturels dans plusieurs cas.	108
Figure 20: Réponses obtenues à la question n° 10: A quelle fréquence achetez-vous ces produits ?.....	109

Liste des tableaux.

Tableau I : Hormones et substances jouant un rôle dans la digestion.....	22
Tableau II : Principales espèces microbiennes utilisés comme probiotiques.....	61
Tableau III: Tableau regroupant les résultats de plusieurs études sur l'action de souches bactériennes sur des symptômes précis	83

Sommaire



Introduction	1
Chapitre I : Généralités	4
I/ La physiologie digestive et sa physiopathologie.....	5
I.1/ La digestion mécanique.	5
I.1.1/ Histologie digestive	6
I.1.2/ Vascularisation du système digestif	7
I.1.3/ Le système nerveux du tube digestif	7
I.1.4/ Anatomie physiologique de la bouche à l'anus.	8
I.2/ La digestion chimique et l'absorption nutritionnelle.	18
I.2.1/ La digestion chimique	18
I.2.2/ L'absorption	19
I.3/ Le système immunitaire et sa place dans le tube digestif.....	23
I.4/ Le maillon faible c'est l'intestin !!	25
I.4.1/ A l'état physiologique :.....	25
I.4.2 /A l'état pathologique.	27
I.5/ Conclusion.....	33
II/ LE MICROBIOTE INTESTINAL.....	34
II.1 Composition et évolution du microbiote intestinal.....	35
II.1.1/ Composition	35

II.1.2/ Evolution.....	37
II.2/ La flore de putréfaction et la flore de fermentation.	40
II.2.1 /La fermentation bactérienne de type saccharolytique.....	41
II.2.1.1/ Mécanismes hydrogénotrophes décrits dans le côlon :.....	42
II.2.2 La fermentation bactérienne de type protéolytique.	43
II.2.2.1 Dégradation des protéines et peptides.	43
II.2.2.2 Dégradation des acides aminés.	44
II.3/ Rôles physiologiques du microbiote intestinal.....	44
II.3.1/ Fonction de protection: effet barrière.....	45
II.3.2 Fonctions métaboliques et nutritionnelles.	46
II.3.2.1 Synthèse de facteurs vitaminiques.	46
II.3.2.2 Métabolisation des stérols.....	47
II.3.3 Fonction immunitaire.	50
II.4/Les facteurs influençant la flore au cours de la vie.....	51
II.4.1 /L'acidité gastrique.....	51
II.4.2/ Le péristaltisme.....	52
II.4.3 Les sécrétions digestives.....	52
II.4.4 Le système immunitaire intestinal.....	52
II.4.5 L'alimentation.....	53
II.5/ Les conséquences du déséquilibre de l'écosystème intestinal.....	53

II.5.1/ Perturbation locale : L'inflammation digestive	53
II.5.2/ Les perturbations à distance.....	54
II.5.3/ L'hyperperméabilité intestinale ("leaky gut syndrome")	55
II.6/ Conclusion	55
Chapitre II : Les probiotiques	56
I/ Concept du probiotiques.	57
I.1/ Définition	57
I.2/Découverte et historique des probiotiques.....	57
I.3/ Les 4 grand groupes de probiotiques.....	58
I.4/Directives de la consultation FAO /OMS concernant les probiotiques ..	62
I.4.1/ Nomenclature.	62
I.4.2/Propriétés et critères de sélection des probiotiques	62
I.4.3/ Evaluation du risque sanitaire des probiotiques sur l'homme.	63
I.5/ Procédés de fabrication des probiotiques.	66
I.5.1/Sélection des souches :.....	66
I.5.2/Fermentation :.....	67
I.5.3/Centrifugation :.....	67
I.5.4/Lyophilisation :.....	68
I.5.5/Broyage :	68
I.5.6/Mélange :.....	68

I.5.7/Conditionnement :	69
I.6/ Recommandations.....	69
II. / Mode d'action des probiotiques.....	71
II.1/Amélioration de la digestibilité des protéines, du lactose et des nutriments.....	71
II.2/Le traitement des infections gastro-intestinales.....	73
II.3/ Synthèse de certaines vitamines.....	73
II.4/Les maladies inflammatoires de l'intestin.....	73
II.5/Rôle dans l'inhibition compétitive de l'adhésion des bactéries pathogènes.....	74
II.6/ La diminution du cholestérol sanguin.....	75
II.7/La stimulation du système immunitaire	76
III/ Effet clinique des probiotiques.....	77
III.1/ Probiotiques et diarrhée.....	77
III.1.1/ Diarrhées induite par C.difficile.....	78
III.1.2 Diarrhées induite par E.coli.....	78
III.2/ Les probiotiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	79
III.2.1/ Rôle des probiotiques dans la rectocolite hémorragique :	79
III.2.2/ Rôle des probiotiques dans la maladie de Crohn :	80
III.2.3/ Rôle des probiotiques dans la pochite :	81

III.3/ Les probiotiques et le syndrome de l'intestin irritable.	82
III.4/ Probiotiques et allergie.	83
III.5/ Probiotiques et antibiotiques.	85
IV/ Les probiotiques à l'officine.	86
IV.1/ Lactibiane®	86
IV.2/ Ultra levure®	90
IV.3/ Enterogermina®	91
IV.4/ Prodefen®	92
IV.5/ Bion3®	93
V/ Conclusion.	94
Chapitre III : Questionnaire	95
I. / Matériels et méthodes.	96
II. / Résultats.	100
II.1/ Généralités.	100
II.2/ Les questions.	100
III/ Discussion.....	110
Conclusion générale	113
Résumé	
Références	

Introduction



La flore intestinale est constituée de différentes bactéries et autres micro-organismes qui se trouvent naturellement dans les organes composants le tube digestif.

Le microbiote intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes vivant dans notre intestin, peut évoluer dans le temps et dans l'espace. Il varie et se complexifie avec l'âge ainsi pour une personne donnée, il ne sera pas le même à la naissance et en fin de vie.

Ce microbiote intestinal a deux fonctions principales:

- des fonctions métaboliques (métabolisme des glucides, des protéines, des stérols, synthèse de vitamines).
- des fonctions de défense (actions directes inhibitrices sur l'adhésion et la croissance des pathogènes, restauration de la barrière intestinale et contrôle des cellules immunitaires du GALT, Gut Associated Lymphoid Tissue).

La flore intestinale peut être déséquilibrée, nous pouvons nous demander s'il est possible de rétablir cet équilibre grâce aux probiotiques.

Les probiotiques sont définis selon la FAO (Food And Agriculture Organization of the United Nations) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme des micro-organismes vivants (bactéries ou levures) qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte au-delà des effets nutritionnels traditionnels.

Notre objectif principal est de décrire les effets bénéfiques des probiotiques sur l'organisme.

Ce travail sera articulé en trois grands chapitres. Le premier traitera la physiologie digestive et le microbiote intestinal. Le deuxième chapitre définira le concept « Probiotiques » et s'attardera sur leurs effets positifs métaboliques et digestifs.

Enfin une troisième partie exposera les résultats obtenus avec un questionnaire réalisé dans deux officines et se rapportant à l'évaluation des connaissances des patients sur les probiotiques.

Chapitre I : Généralités



I/ La physiologie digestive et sa physiopathologie.

Le tube digestif correspond à l'ensemble des organes creux, allant de la bouche à l'anus, dont la fonction générale regroupe l'ingestion et la transformation alimentaire, la digestion et l'absorption des substances apportées par cette alimentation et enfin l'élimination dans les selles des déchets non utilisés par l'organisme [1].

Il prend naissance, dans les premières heures de la vie embryonnaire, à partir de l'endoderme et du mésoderme. L'un donne l'intestin primitif, l'autre constitue le reste de la paroi digestive. Au cours de la huitième semaine, on assiste à un développement du système ; il s'y crée une ouverture buccale (en haut du système) et anale (en bas), et les petits bourgeons situés le long de la muqueuse éclosent pour donner petit à petit les glandes annexes au tube digestif. Au fur et à mesure, le canal alimentaire prend forme et parcourt l'ensemble de l'organisme fœtal.

L'objectif de cet ensemble n'est pas des moindres, il s'agit de nourrir tout un être vivant, c'est-à-dire toutes ses cellules [2,3].

I.1/ La digestion mécanique.

La digestion mécanique permet de modifier les aliments tout en conservant leur nature. Les buts principaux sont de réduire la taille des aliments pour qu'ils soient assimilables par l'organisme et aussi d'augmenter la surface de contact pour faciliter le travail des enzymes.

I.1.1/ Histologie digestive

Le tube digestif présente quatre couches fonctionnelles, dont la muqueuse varie principalement selon les régions:

- **La muqueuse**

Qui comporte un revêtement épithélial, est soutenue par un tissu conjonctif appelé chorion. Elle est limitée par une couche musculaire fine, la musculaire muqueuse [4].

Comme son nom l'indique, cette muqueuse va synthétiser le mucus, mélange de mucines, glycoprotéines. Ces glycoprotéines ont un polymorphisme extrêmement important permettant ainsi une neutralisation parfaite d'un agresseur précis.

Elle produit aussi les enzymes digestives et certaines hormones. Elle est capitale dans l'absorption des nutriments, et entre en jeu dans la protection contre les maladies infectieuses [2,4].

- **La sous-muqueuse**

Formée de tissu conjonctif lâche, contient les vaisseaux, et les nerfs [4].

Il contient un réseau de fibres sympathiques, le plexus de Meissner, acteur de la motilité digestive. Enfin, il est riche en follicules lymphatiques appartenant à la famille des MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue) tels que les plaques de Peyer situées dans l'iléon. Sa composition de fibres élastiques permet aux organes de restituer leur forme initiale après un repas [2].

- **La musculuse**

Elle dispose d'une couche interne circulaire s'épaississant à certains endroits pour former des sphincters, sorte de valves anti-reflux qui contribuent à la bonne progression du bol alimentaire, et d'une couche externe longitudinale. Entre ces deux couches naît le plexus d'Auerbach qui assure l'innervation végétative du système digestif [2,5].

- **Le séreuse ou adventice**

Couche externe de tissu conjonctif lâche contenant les gros vaisseaux et les nerfs. Dans les portions recouvertes par un épithélium pavimenteux simple ou mésothélium, on l'appelle séreuse [4].

I.1.2/ Vascularisation du système digestif

Le tube digestif est vascularisé par trois artères principales; le tronc cœliaque, l'artère mésentérique supérieure, l'artère mésentérique inférieure [6].

Le tronc colique vascularise l'étage sus-mésocolique de l'abdomen, foie, vésicule biliaire, estomac, rate, pancréas et le cadre duodéнал [6,7].

I.1.3/ Le système nerveux du tube digestif (figure 1)

Les fonctions sensibles, motrices et sécrétoires du tube digestif sont contrôlées par un dispositif nerveux installé dans sa paroi [8].

Le SNE (Système Nerveux Entérique) est organisé en deux plexus principaux : le plexus myentérique (Auerbach), qui contrôle essentiellement la motilité, et le plexus sous-muqueux (Meissner) qui est principalement impliqué dans la régulation de la sécrétion.

Les plexus myentérique et sous-muqueux sont de vastes réseaux nerveux organisés en ganglions reliés par des fibres inter-ganglionnaires. Au sein des ganglions, les neurones entériques sont fonctionnellement variés [9,10].

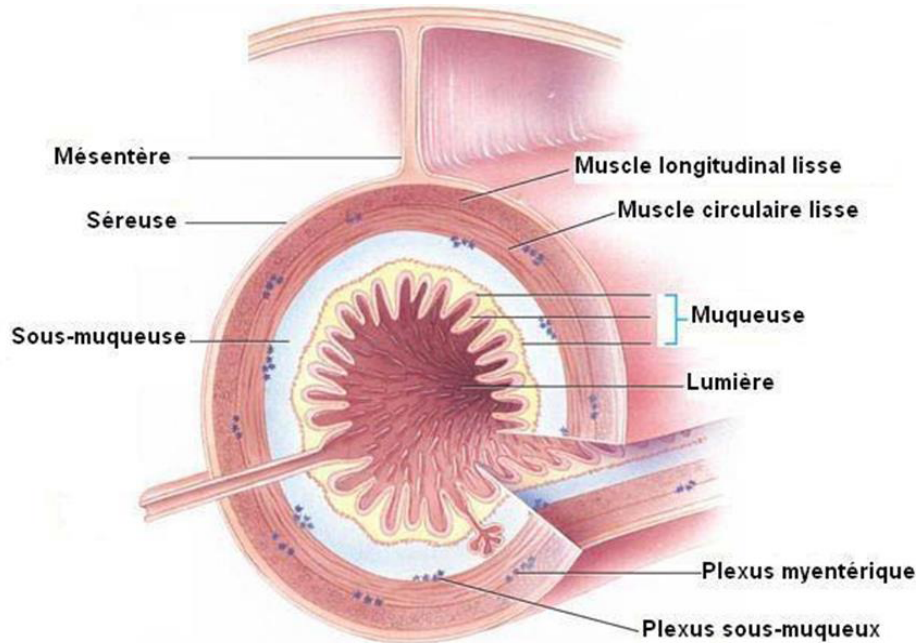


Figure 1 : coupe transversale de tube digestif permettant de voir le système nerveux entérique [101].

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

- **La bouche et l'œsophage**

La bouche constitue la partie supérieure du tube digestif. C'est à cet endroit que débutent la digestion mécanique et la digestion chimique des aliments. La bouche comprend notamment les dents, les lèvres, la langue, le palais, la luette et les joues.

Grâce aux dents, à la force de la mâchoire et à la langue qui s'appuie sur le palais, la mastication permet d'augmenter la surface de contact des aliments et leur accorde une forme et une consistance permettant une meilleure progression dans le tube digestif.

L'action des dents, combinée à celle de la langue, transforme en fait la nourriture en une sorte de boule nommée bol alimentaire.

Ce bol alimentaire est formé des aliments transformés mécaniquement et mélangés à la salive sécrétée par les glandes salivaires situées dans la bouche, phénomène que l'on nomme insalivation. Lorsque la langue pousse ce bol alimentaire vers le pharynx, on parle alors de la déglutition [11,13].

L'œsophage n'a pas vraiment de rôle digestif. L'œsophage est un conduit reliant la cavité buccale (et le pharynx) à l'estomac.

La partie supérieure de l'œsophage est contrôlée par des muscles striés volontaires utilisés lors de la déglutition. Ensuite, des muscles lisses involontaires prennent la relève pour le reste du tube digestif. Les contractions ondulatoires involontaires dues à l'action de ces muscles se nomment péristaltisme.

Une fois avalé, le bol alimentaire est poussé par les muscles qui entourent l'œsophage. De plus, la paroi interne de l'œsophage est tapissée de cellules productrices de mucus, un liquide visqueux et épais qui permet aux aliments de mieux glisser [11,12].

- **L'estomac**

Les différentes parties anatomiques de l'estomac, selon leur orientation proximodistale, sont le cardia, le fundus, le corps, l'antrum pylorique et le pylore.

(Figure 2)

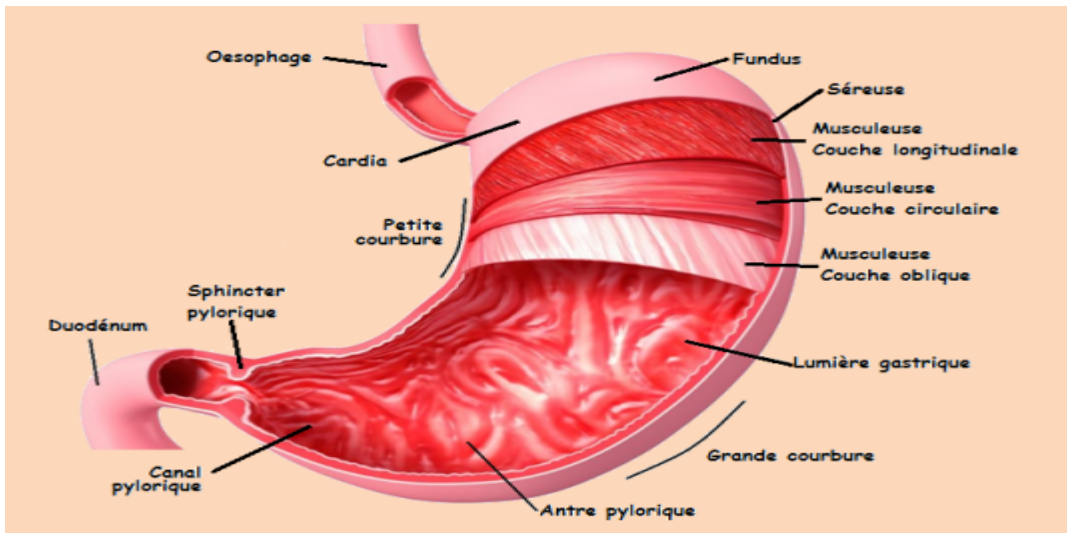


Figure 2 : Schéma montrant l'anatomie de l'estomac [102].

En fonction de son état de vacuité et de remplissage l'estomac présentera des plis par ailleurs observés au cours d'examen fibroscopique (gastroscopie) [15].

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

La particularité fonctionnelle de l'estomac réside dans sa musculature ; elle possède une couche musculaire lisse profonde dont les fibres sont disposées obliquement. Cela permet non seulement un déplacement mais aussi un brassage à l'intérieur même du tube digestif [2].

- **L'intestin grêle et ses glandes annexes.**

À l'étage abdominal, le grêle fait suite à l'estomac et au duodénum il est l'organe clef de la digestion. Il la termine et commence l'absorption [16].

Dans l'intestin grêle, les nutriments contenus dans le chyme sont exposés à des enzymes produites par le pancréas, et à la bile, produite par le foie (qui est mise en réserve dans la vésicule biliaire). C'est pourquoi, le pancréas et le foie sont qualifiés de glandes annexes à l'intestin grêle [3].

- **L'intestin grêle.**

Cette partie du tube digestif a un diamètre de 45 cm pour une longueur de 6 m ; ses différentes parties anatomiques sont le duodénum, le jéjunum, et l'iléon.

(Figure 3)

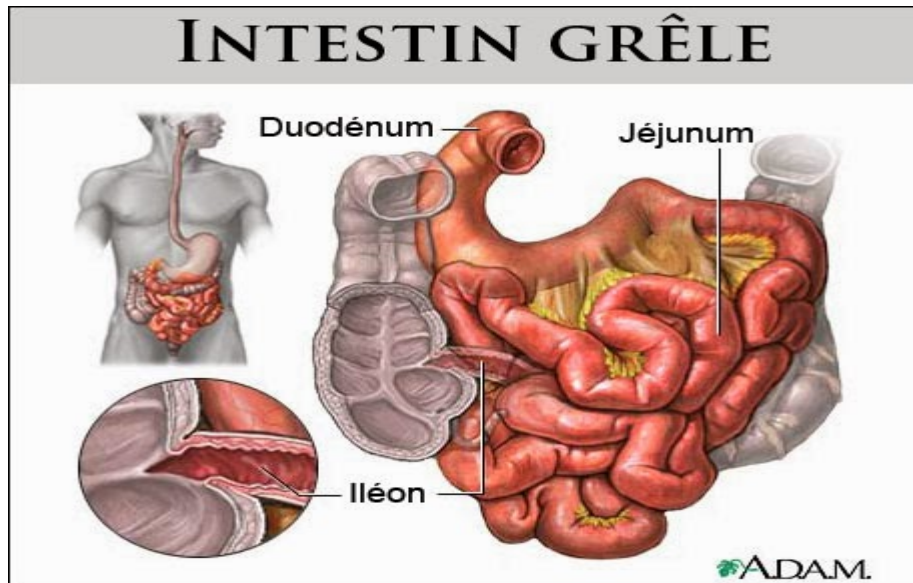


Figure 3 : Anatomie de l'intestin grêle [103].

L'intestin grêle joue le rôle majeur de la fonction d'absorption. Elle présente plusieurs dispositifs de niveaux d'amplification de surface :

- anatomique = les anses intestinales et les valvules conniventes.
- histologique = les villosités intestinales et les microvillosités entérocytaires [15].

Tout comme l'estomac, dans le but d'être performant, l'intestin voit sa muqueuse se transformer un peu. La muqueuse du grêle est une barrière entre le milieu intérieur de l'organisme et les facteurs exogènes. Elle présente de nombreuses excroissances appelées villosités intestinales qui lui confèrent un aspect duveteux. Chaque villosité contient un réseau de capillaires sanguins et lymphatiques, le vaisseau chylifère. Cela permet une diffusion nutritionnelle des cellules épithéliales et une bonne circulation lymphatique. L'intestin grêle, réputé pour ses phénomènes de segmentation et de péristaltisme doit ses

fonctions aux bandes musculaires lisses contenues dans chacune des villosités. Ainsi le contenu intestinal est brassé et déplacé de manière complète jusqu'à la valve iléo-caecale.

Le voyage, du duodénum à l'iléum, dure environ deux heures, et se répète jusqu'à ce que l'intestin soit le plus propre possible. Une fois passé, le chyme par pression referme la valve.

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

Enfin, la dernière originalité de la muqueuse intestinale sont les microvillosités ou bordures en brosse. Ce sont de toutes petites villosités qui en plus d'augmenter la surface d'absorption, possèdent des enzymes qui effectuent les dernières étapes de la digestion des glucides. Cette disposition permet à l'intestin d'atteindre une surface de 200m².

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

Au niveau des villosités, on rencontre trois types :

- Les cellules absorbantes ou entérocytes sont liées entre elles par des jonctions serrées intermédiaires, les desmosomes.
- Les cellules caliciformes produisent le mucus.

- Les cellules M sont les défenses immunitaires du grêle. Ils forment des replis pour mieux loger les lymphocytes T, lymphocytes B, et les macrophages.

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

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

La sous-muqueuse contient comme dit précédemment les plaques de Peyer qui empêchent l'entrée dans la circulation sanguine des bactéries et les glandes de Brunner qui neutralisent l'acidité du chyme stomacal [2].

➤ **Le foie**

Le foie est un organe plein situé dans la cavité abdominale. C'est le plus gros des organes humains [15]. Il occupe l'hypochondre droit et traverse l'épigastre en direction de l'hypo- chondre gauche [17].

Le foie peut être divisé fonctionnellement en deux entités: le foie droit, vascularisé par la branche porte droite et le foie gauche, vascularisé par la branche porte gauche. L'anatomie de surface du foie divise le foie en deux lobes

[18]. Les lobes sont séparés par une bande de tissu appelée ligament falciforme, ou ligament suspenseur du foie, qui relie le foie au diaphragme (Figure 4).

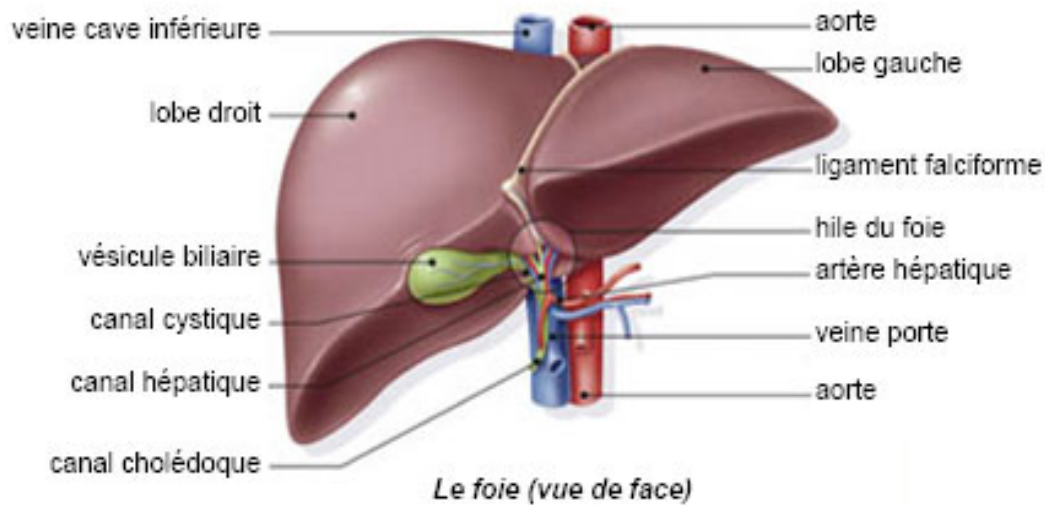


Figure 4 : anatomie du foie [104].

Une couche de tissu conjonctif, appelée capsule de Glisson ou simplement capsule, recouvre le foie. Contrairement à la plupart des autres organes, le foie compte 2 sources principales d'apport en sang :

La **veine porte** fait circuler le sang provenant de l'appareil digestif, qui enlève la majeure partie de l'oxygène dans le sang. Environ 75 % de l'apport sanguin du foie provient de la veine porte. Ce sang contient les nutriments provenant de l'appareil digestif.

L'**artère hépatique** fait circuler du sang riche en oxygène provenant du cœur.

La plus grande partie du sang quitte le foie par les veines hépatiques droite, centrale et gauche.

Les cellules du foie (appelées hépatocytes) produisent la bile, un liquide jaune-vert qui aide le corps à digérer les graisses. La bile circule à travers une série de canaux (tubes) dans le foie jusqu'à ce qu'elle atteigne l'intestin grêle ou la vésicule biliaire, où elle est emmagasinée.

Les **canaux hépatiques** reçoivent la bile du foie. Deux canaux hépatiques (droit et gauche) partent du foie et fusionnent pour former le canal hépatique commun.

Le **canal cystique** part de la vésicule biliaire et fusionne avec le canal hépatique commun pour former le canal cholédoque.

Le **canal cholédoque** évacue la bile dans le duodénum (première partie de l'intestin grêle).

Lorsqu'il y a de la nourriture dans l'intestin grêle, la bile produite par le foie circule directement dans le canal hépatique commun, puis le canal cholédoque, avant d'être évacuée dans le duodénum pour aider à la digestion.

Lorsque l'intestin grêle est vide, la bile s'accumule dans le canal cholédoque jusqu'à ce qu'elle remonte dans le canal cystique, puis dans la vésicule biliaire, où elle sera entreposée jusqu'à ce que le corps en ait besoin [19].

➤ **Le pancréas**

Le pancréas est un organe situé dans la cavité abdominale en arrière de l'estomac, devant et au dessus des reins. Chez l'Homme, il mesure environ 15 cm de long pour une masse allant de 70 à 100 g [20,21]. Le pancréas est composé de 3 parties :

-la tête qui représente la partie la plus volumineuse de cet organe et qui s'insère dans le cadre du duodénum.

-le corps.

-la queue qui se termine au contact de la rate.

Le pancréas possède deux parties fonctionnelles distinctes : la partie exocrine qui participe à la digestion en produisant le suc pancréatique et la partie endocrine qui produit des hormones impliquées notamment dans le métabolisme glucidique [22].

➤ Le gros intestin et l'anus.

La dernière partie du tube digestif est constituée du gros intestin qui se situe dans le prolongement de l'intestin grêle. Il mesure 1,50 mètre de longueur en moyenne et est divisé en trois parties : le caecum, auquel se rattache l'appendice, le colon puis le rectum. Le colon est lui-même subdivisé en quatre segments : ascendant, transverse, descendant et sigmoïde (Figure 4).



Figure 5: Anatomie du gros intestin [105].

Le colon est ensuite relié au rectum, lui-même se terminant par le canal anal. Le gros intestin a deux fonctions principales. Il sert de lieu de stockage pour le contenu intestinal et permet de poursuivre la réabsorption de l'eau et des électrolytes débutée dans l'intestin grêle [23].

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

I.2.1/ La digestion chimique :

La digestion est la dépolymérisation des molécules complexes ingérées, suivie de leur transformation en nutriments simples absorbables. Elle fait appel à des enzymes et à des sécrétions non enzymatiques qui maintiennent le chyme à l'état liquide (Tableau I).

La salive est le premier lubrifiant des aliments. Elle contient l'amylase salivaire qui débute la digestion de certains aliments comme les amidons. La salive contient aussi une lipase dite linguale qui agit uniquement au niveau de la cavité buccale, et qui hydrolyse une très faible quantité de triglycérides (moins de 2%) en acides gras libres. Dans l'estomac, les sécrétions gastriques sont le résultat de cellules spécialisées dans la production d'acide chlorhydrique. Le pH acide de l'estomac participe à la dénaturation des constituants alimentaires (cas de certaines protéines comme l'albumine bovine sérique). D'autres cellules sécrètent la pepsine: une protéase dont l'activité est optimale à des pH compris entre 1,7 et 3.

Il existe une lipase gastrique qui hydrolyse 25 à 40% des triglycérides dans l'estomac, libérant des acides gras libres directement absorbés dans la muqueuse gastrique [24].

I.2.2/ L'absorption :

L'absorption est le processus qui permet le passage sélectif des nutriments dans la circulation sanguine. Elle a lieu pour l'essentiel dans l'intestin grêle. Les mécanismes d'absorption diffèrent selon les substances absorbées. Dans le cas des protéines, leur digestion aboutit à la libération de peptides et d'acides aminés qui sont absorbés au niveau des entérocytes de l'intestin grêle, par un mécanisme actif impliquant un transporteur et un apport d'énergie. Le transporteur est différent selon qu'il s'agisse d'acides aminés neutres, acides ou basiques. L'absorption des peptides est quantitativement très faible, mais reste possible. L'absorption des lipides fait intervenir des mécanismes complexes. Leur solubilisation sous la forme de micelles nécessite une quantité suffisante de sels biliaires dans la lumière intestinale. Les micelles se dissocient par la suite, facilitant le passage des constituants lipidiques dans la membrane des entérocytes, à l'exclusion des sels biliaires qui restent dans la lumière intestinale. Dans l'entérocyte s'effectue la synthèse de triglycérides et d'apolipoprotéines. L'association de triglycérides, d'apolipoprotéines, de phospholipides et de cholestérol forme les chylomicrons.

L'absorption des glucides comme le glucose, le galactose et le fructose se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum. Le glucose et le galactose sont absorbés selon un mécanisme actif alors que l'absorption du fructose se fait par diffusion facilitée. Les glucides non absorbés arrivent dans le côlon où ils sont hydrolysés en sucres simples sous l'action de la microflore colique.

Au niveau des minéraux, l'absorption est fonction de la nature du minéral impliqué. L'exemple du fer montre que ce dernier est absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum, selon un processus actif régulé en fonction de l'état des stocks de fer. L'absorption du fer dépend de sa forme physicochimique, le fer organique lié à l'hémoglobine est absorbé plus vite que le fer inorganique ferreux, ce dernier encore plus rapidement que le fer ferrique. Les vitamines hydrosolubles sont absorbées dans le duodénum et le jéjunum à l'exception de la vitamine B12. Cette dernière est absorbée grâce à un récepteur spécifique présent dans l'iléon. Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont absorbées avec les lipides. Cette absorption dépend de la présence de sels biliaires et de la formation de micelles. L'eau et les électrolytes comme le Na^+ sont absorbés par voie essentiellement paracellulaire (par les pores des jonctions serrées) selon un gradient d'osmolarité. La perméabilité à l'eau varie selon les sites du tube digestif: elle est très faible dans l'estomac mais importante dans l'intestin grêle et le côlon [25] (Figure 6).

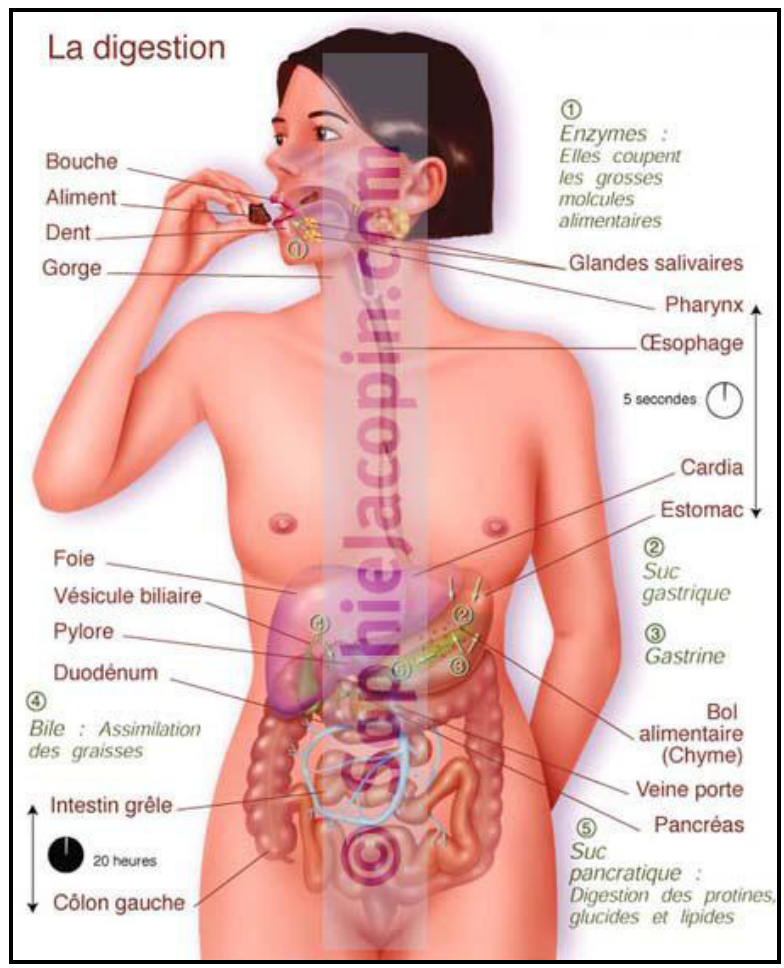


Figure 6 : Résumé des différentes fonctions digestives [2].

Tableau I : Hormones et substances jouant un rôle dans la digestion [108].

Hormone	Site de production	Stimulus de la production	Organe cible	Activité
Gastrine	Muqueuse de l'estomac	Aliments (en particulier les protéines partiellement digérées) présents dans l'estomac (stimulation chimique); acétylcholine libérée par les neurofibres	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la sécrétion des glandes gastriques; les effets les plus marqués concernent la sécrétion de HCl Stimule l'évacuation de l'estomac
			Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la contraction des muscles lisses de l'intestin
			Valve iléo-cæcale Gros intestin	<ul style="list-style-type: none"> Détend la valve iléo-cæcale Stimule les mouvements de masse
Sérotonine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Déclenche la contraction des muscles lisses de l'estomac
Histamine	Muqueuse de l'estomac	Aliments dans l'estomac	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la libération de HCl par les cellules pariétales
Somatostatine	Muqueuse de l'estomac; muqueuse du duodénum	Aliments dans l'estomac; stimulation par les neurofibres du système nerveux sympathique	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion gastrique de toutes les substances; inhibe la motilité et l'évacuation gastriques
			Pancréas Intestin grêle	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion Diminue la circulation sanguine dans le tube digestif et inhibe ainsi l'absorption intestinale
			Vésicule biliaire	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la contraction de l'organe et la libération de la bile
Gastrine entérique	Muqueuse du duodénum	Aliments acides partiellement digérés dans le duodénum	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Stimule les glandes et la motilité gastriques
Sécrétine	Muqueuse du duodénum	Chyme acide (aussi protéines partiellement digérées, graisses, liquides hypertoniques et hypotoniques, agents irritants présents dans le chyme)	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion et la motilité gastriques au cours de la phase gastrique de la sécrétion
			Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la sécrétion du suc pancréatique riche en ions bicarbonate; potentialise l'action de la CCK
Cholécystokinine (CCK)	Muqueuse du duodénum	Chyme gras en particulier; mais aussi protéines partiellement digérées	Foie	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la production de bile
			Foie, pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Potentialise l'action de la sécrétine sur ces organes
			Pancréas	<ul style="list-style-type: none"> Accroît la production de suc pancréatique riche en enzymes
			Vésicule biliaire	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la contraction de l'organe et l'expulsion de la bile qui y est emmagasinée
			Muscle sphincter de l'ampoule hépatopancréatique	<ul style="list-style-type: none"> Relâche le sphincter pour permettre l'entrée de la bile et du suc pancréatique dans le duodénum
Peptide inhibiteur gastrique (GIP) [†]	Muqueuse du duodénum	Chyme gras ou contenant du glucose	Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la sécrétion et la motilité de l'estomac au cours de la phase gastrique
Peptide intestinal vasoactif	Muqueuse du duodénum	Chyme contenant des aliments partiellement digérés	Duodénum	<ul style="list-style-type: none"> Stimule la sécrétion de tampons; dilate les capillaires intestinaux
			Estomac	<ul style="list-style-type: none"> Inhibe la production de HCl Détend les muscles lisses de l'intestin

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

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

Il existe deux grands types de défense immunitaire : innée et adaptative. C'est le système immunitaire dit inné qui est initialement activé par les bactéries de la flore intestinale.

Reconnaissance immune innée intestinale

Le système immunitaire inné est rapide (il réagit en quelques heures) et repose sur la reconnaissance de structures générales présentes à la surface des microbes par des récepteurs cellulaires spécialisés les TLR. Il existe aussi un système inné qui permet de reconnaître des composants microbiens qui ont réussi à pénétrer dans notre organisme, Il s'agit là des récepteurs baptisés NOD. Ces reconnaissances entraînent la production, par la cellule porteuse de ces récepteurs, de diverses molécules à visée pro-inflammatoire. Les cellules capables de conduire l'immunité innée sont celles de l'épithélium intestinal, mais aussi des cellules dendritiques et des macrophages présents localement. Les récepteurs participant à l'immunité innée permettent une défense rapide contre les microbes présents dans le tube digestif. Pourtant, à terme, le contact permanent avec la flore influence les cellules assurant l'immunité innée et les rend plus tolérantes, en partie par une expression réduite de ces récepteurs. L'inflammation normalement attendue sera donc réduite pour atteindre un équilibre avec la flore intestinale.

Parce que la reconnaissance des structures générales microbiennes est non spécifique, le système immunitaire inné est plus 'grossier' que le système adaptatif qui repose sur une reconnaissance fine d'antigènes très spécifiques de chaque corps étranger.

Reconnaissance immune adaptative intestinale

Le tube digestif constitue une surface d'entrée importante pour des corps étrangers. Il est donc important qu'un système de défense efficace soit mis en place.

Plusieurs types de cellules immunes y sont ainsi retrouvés, soit isolées, soit au sein de structures spécialisées. Le tissu intestinal est bordé d'un épithélium, c'est-à-dire une couche de cellules dites épithéliales.

Les lymphocytes sont présents à l'état isolé au niveau de l'épithélium et dans la lamina propria, mais ils sont aussi regroupés dans la sous-muqueuse dans des structures spécialisées appelées les plaques de Peyer. Ce sont des tissus lymphoïdes organisés, au même titre que les ganglions lymphatiques ou les follicules lymphoïdes de la rate. Les tissus lymphoïdes qui assurent la formation et la maturation des lymphocytes sont le thymus et la moelle osseuse, appelés organes lymphoïdes centraux. Les organes lymphoïdes dits périphériques sont les ganglions, la rate et les structures spécialisées du type de celles rencontrées dans l'intestin (plaques de Peyer).

A chaque site de l'intestin - épithélium, lamina propria et plaque de Peyer - les types et fonctions des lymphocytes diffèrent. Dans l'épithélium, il s'agit majoritairement de lymphocytes T CD8 et ils semblent exprimer un répertoire de reconnaissance d'antigènes étrangers relativement limité. Dans la lamina

propria et à l'état isolé, il s'agit de populations mélangées : des lymphocytes T CD4 et des lymphocytes B. Les plaques de Peyer contiennent un cœur de lymphocytes B et un petit nombre de lymphocytes T CD4 [26].

I.4/Le maillon faible c'est l'intestin !!

Long couloir de digestion des aliments et de leur absorption sous la forme de nutriments utiles à la vie, l'intestin est une barrière fragile à l'entrée d'indésirables : aliments incomplètement digérés ou agents infectieux (bactéries, champignons, virus, parasites, et leurs sous-produits) [27].

I.4.1/ A l'état physiologique :

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

A l'état physiologique, il existe un bruit de fond minime. Ce bruit de fond consiste au passage d'une petite quantité de macromolécules, lipopolysaccharides, peptides et protéines, à travers les jonctions serrées de deux entérocytes.

Pourtant, il reste exceptionnel de détecter des anticorps antibactériens intestinaux ou antiprotéines alimentaires.

On parle alors de processus d'acceptation de ces corps étrangers, il est nommé « tolérance orale » [2].

- **La tolérance orale**

La tolérance orale correspond à l'induction d'une tolérance immunologique périphérique vis-à-vis d'un antigène administré par voie orale, grâce à la mise en jeu du système immunitaire intestinal ou GALT (gut-associated lymphoid tissue)[28]. La fonction du GALT est de protéger l'organisme contre les pathogènes ingérés et de diminuer les réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes transitant dans le tube digestif. La conséquence immédiate est qu'un antigène ingéré ou inhalé est habituellement toléré par le système immunitaire. La tolérance périphérique, naturellement induite par les antigènes, contribue au développement du système immunitaire [29].

- **Méthode de mesure de la perméabilité du grêle.**

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

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

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

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

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

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

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

L'ingestion des sucres dans l'objectif du test se fait le matin à jeun depuis 6 heures au moins. Ce test est simple, non invasif avec une sensibilité et spécificité de 70 à 80% [31].

On dose en général les couples lactulose/rhamnose, lactulose/mannitol dans les urines par HPLC, ou lactulose/mannitol dans les urine par chromatographie gazeuse.

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

I.4.2 /A l'état pathologique.

Comme il est mentionné auparavant La barrière intestinale exerce un rôle de défense important contre les bactéries et autres toxines entre autres, contenus dans la lumière intestinale. La perméabilité sélective de la barrière intestinale permet, en conditions physiologiques, le passage de petites quantités d'antigènes pour pouvoir stimuler et maintenir le système immunitaire.

Il faut noter que c'est un système à l'équilibre fragile. Et, parfois (même souvent), le système se dérègle [32].

Cela conduit au passage exagéré de protéines alimentaires, d'endotoxines bactériennes et de polymères membranaires. Cette fuite est responsable de nombreuses pathologies regroupées sous le nom de syndrome d'hyperperméabilité intestinale [33] :

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

- **Causes et conséquences de l'hyperperméabilité intestinale.**

Les causes de l'hyperperméabilité intestinale sont extrêmement nombreuses. L'organisme va mettre en jeu ses défenses immunitaires pour s'y attaquer. La sollicitation sur le long terme de notre système immunitaire contribuera à son épuisement.

Plusieurs éléments peuvent diminuer l'efficacité de nos enzymes digestives.

Entre autres, le stress, les métaux lourds, les carences ou déficits en vitamine et minéraux ou encore les déficits enzymatiques d'origine génétique,

avec notamment l'exemple bien connu du déficit en lactase, enzyme qui dégrade le lactose du lait.

La lactase n'est pas efficace chez une majorité d'adultes, certains présenteront une indigestion du lait qui se manifeste par des ballonnements, gaz, diarrhées, car les bactéries fermentent le lactose [34].

A l'état physiologique, la muqueuse n'est pas parfaitement étanche, elle laisse passer des molécules de petite taille, mais s'oppose au passage de micro organismes, macromolécules et composés toxiques.

Malheureusement, la fermeture des jonctions serrées qui assure l'intégrité de la muqueuse intestinale est très facile à endommager. Les médicaments, les aliments industriels, une flore déséquilibrée, un régime alimentaire pauvre, une inflammation de l'organisme, les rayonnements ionisants et les toxiques environnementaux sont autant de facteurs qui affectent la muqueuse intestinale et la dégradent.

L'intestin devient alors une véritable "passoire ". Il laisse passer un grand nombre de substances éliminées en temps normal : des fragments d'aliments incomplètement dégradés, des toxines bactériennes, des champignons (candida) se retrouvent ainsi dans la circulation sanguine, entraînant une réaction de sensibilisation qui met l'organisme en situation d'inflammation chronique. Ceci entraîne la consommation du stock d'antioxydants. Ces antioxydants seront alors moins disponibles ailleurs, par exemple : le cholestérol s'oxydera et se déposera dans les artères sous forme d'athérome.

Une molécule protéique a récemment été mise en cause dans le phénomène de "relâchement" des jonctions serrées: la zonuline [35].

La zonuline est une protéine dont la fonction est de réguler la perméabilité des jonctions intercellulaire. C'est un régulateur endogène sécrété par l'entérocyte lui-même sous l'effet de certains facteurs. Elle a la propriété de désassembler la jonction serrée, qui va s'ouvrir (protéolysée par la zonuline) et laisser passer des substances inappropriées qui seront bien-sûr considérées comme étrangères et reconnues comme des allergènes et ce sera le point de départ de multiples séries de réactions inflammatoires.

Différents facteurs sont capables d'entraîner la libération de la zonuline. Ces facteurs inducteurs de zonuline sont responsables de l'hyperperméabilité de la paroi intestinale. Les facteurs les plus fréquents sont:

- les intolérances alimentaires.
- les perturbations de la flore intestinale, due en grande partie à une alimentation déséquilibrée, trop riche en produits laitiers et trop riche en sucres et en glucides.
- les infections bactériennes, virales, parasitaires et les proliférât mycosiques (*candida albicans*).
- l'achlorhydrie (manque d'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac).
- l'insuffisance pancréatique.
- une déficience en IgA totale ou en IgAs.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'alcool, les chélateurs et les métaux lourds.
- les agents conservateurs et les colorants.
- l'interféron, l'interleukine 4 (IL4), le TNF α (Tumor Necrosis Factor α).

- le stress (et les repas consommés dans le stress), et l'effort physique intense.
- l'ischémie intestinale.
- les radiations et les chimiothérapies.

Parmi les différentes causes d'hyperperméabilité intestinale précédemment citées, l'une des plus importantes pourrait être l'intolérance alimentaire [36].

La manifestation clinique de l'hyperperméabilité intestinale est souvent aiguë, suite à une activation de la réponse immune dans les circonstances telles que, une infection aiguë, une réaction anaphylactique, une grossesse, un accouchement ou encore suite à un traumatisme.

Cependant, nous sommes en fait déjà en contact prolongé avec certains des facteurs de cette hyperperméabilité, notamment en ce qui concerne les facteurs alimentaires. Dans certains cas, comme par exemple celui de l'intolérance au lactose ou au gluten, l'incompatibilité est flagrante. Malheureusement, nous consommons presque tous les jours des aliments auxquels nous sommes intolérants sans même le savoir.

L'intolérance alimentaire ne doit pas être confondue avec l'allergie classique.

Les allergies sont caractérisées par la présence d'IgE, induisant la libération de facteurs de l'inflammation comme l'histamine, et elles se manifestent par des réactions quasi-immédiates et intenses, telles que le gonflement des lèvres, de la gorge, une éruption cutanée, des crises d'éternuement, voire même des sensations de suffocation. Les allergies alimentaires classiques (IgE spécifiques) sont peu fréquentes et ne concernent qu'un faible pourcentage de la population.

L'intolérance alimentaire, à la différence de l'allergie alimentaire classique, se caractérise par la présence d'IgG. Elles sont à l'origine d'une porosité intestinale et sont responsables de pathologies de type subaiguës avec manifestations retardées. Elles se traduisent par des symptômes très variés et qui se manifestent parfois bien longtemps après l'ingestion de ces aliments. Nous pouvons ainsi sans nous en rendre compte dans l'immédiat, être intolérants à la tomate, au blé, au lait, aux œufs, etc.

L'intolérance alimentaire apparaît de la façon suivante : une stimulation continue du système immunitaire et la réaction inflammatoire soutenue par l'ingestion répétée et continue des aliments à risque. Ces intolérances perturbent la fonction intestinale : les aliments responsables ne sont pas complètement assimilés et les résidus partiellement digérés mobilisent votre système immunitaire. Ces résidus sont reconnus et attaqués en tant que corps étrangers. Ensuite, notre système immunitaire est fortement mis à contribution et affaiblit notre organisme. De plus, cette chronicité conduit à des lésions et des inflammations chroniques dans certains tissus et à l'apparition de maladies inflammatoires, auto-immunes et des phénomènes d'allergie et d'hypersensibilité.

Au bout du compte, les conséquences de ces phénomènes de dysbiose, d'inflammation, d'hyperperméabilité intestinale intercellulaire et de l'activation du syndrome de l'intestin irritable (SII) peuvent se manifester localement ou à distance et impliquer un ou plusieurs autres organes de l'organisme [34]

(Figure 7).

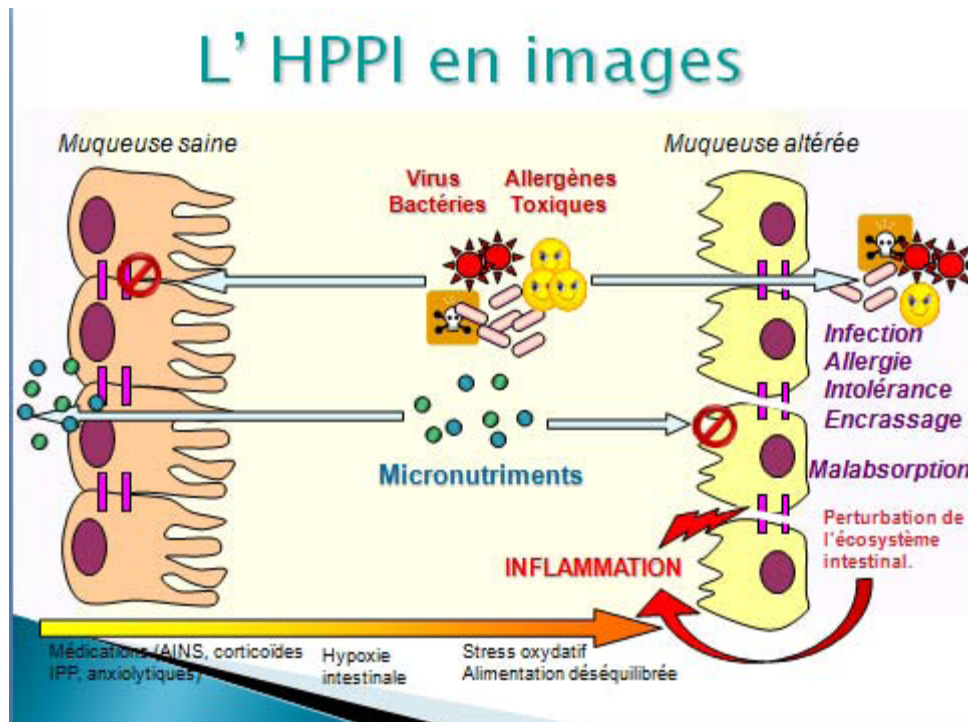


Figure 7 : Schéma montrant la relation à double sens qui existe entre

L'hyperperméabilité intestinale, ses causes, et ses conséquences [2].

I.5/conclusion.

En conclusion, nous savons que la santé du système digestif dépend, comme tous les tissus, d'apports suffisants en macronutriments (protides, lipides, glucides) et en micronutriments (vitamines et minéraux surtout) dont l'objectif de maintenir un bon équilibre de la flore colique. Mais les questions qui se posent.

-Comment restaurer un écosystème qui souffre ?

-De quoi se compose la flore dominante et quel est son rôle ?

II/ LE MICROBIOTE INTESTINAL.

Le microbiote aussi appelé flore commensale est l'ensemble des bactéries qui vivent au contact du revêtement cutané-muqueux d'un hôte sans entraîner de désordre.

Ces bactéries ne peuvent survivre qu'en présence de cellules humaines ou animales, car elles utilisent les produits du métabolisme de celles-ci pour se développer. On appelle ce type de survie : le commensalisme.

La flore commensale se développe au contact de toutes les muqueuses de notre organisme, chez tout individu, mais chaque muqueuse est colonisée par des bactéries de qualité et quantité différentes.

On pourrait répartir les bactéries commensales en quatre flores principales :

- Cutanée.
- Respiratoire haute.
- Génitale.
- Digestive [37].

Cependant certaines zones de l'organisme restent stériles chez un hôte sain: le sang, les voies respiratoires basses, les sinus, l'oreille moyenne, la plèvre, le péritoine, le foie, la vésicule biliaire, les os, les muscles, l'utérus, les voies génitales hautes et le tractus urinaire [38,39].

II.1 Composition et évolution du microbiote intestinal.

II.1.1/ composition

Le microbiote intestinal représente une biomasse et un potentiel génétique considérable avec 10^{14} bactéries correspondant à environ 1000 espèces bactériennes, et plus de 5 millions de gènes, ce qui dépasse largement le nombre de cellules et gènes eucaryotes [40].

Du fait de l'accès difficile à certaines parties du tractus digestif, et de la très grande complexité de la flore digestive, elle n'est pas totalement découverte. Cependant, les chercheurs ont déterminé les bactéries principales et un ordre de grandeur des quantités présentes dans les différentes régions du tractus digestif. Plus on avance vers le colon, plus le nombre de bactéries présentes grandit [41]

(Figure 8).

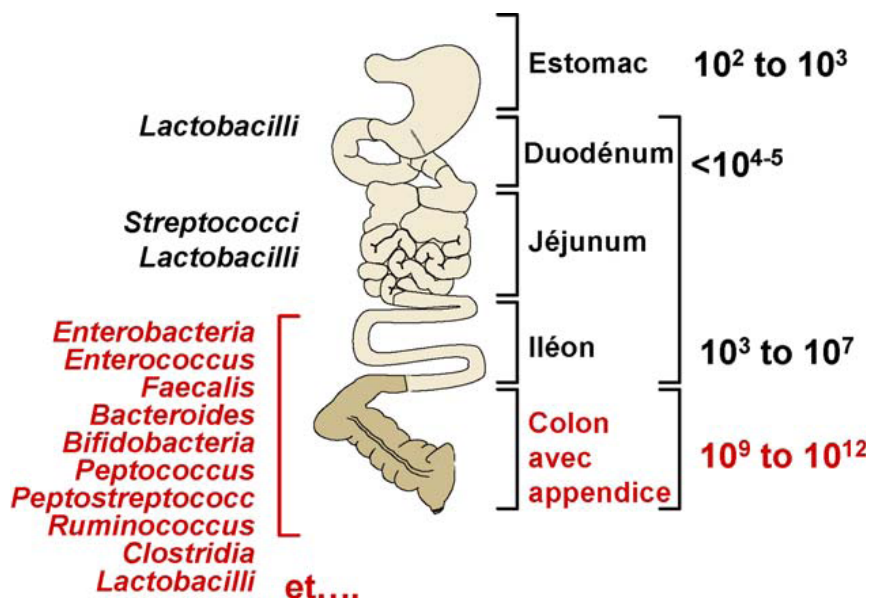


Figure 8 : colonisation du tractus intestinal [106].

- Dans la bouche et l'œsophage on retrouve de nombreux germes et en grande quantité. On considère cette flore comme transitoire issue des aliments ingérés même si dans sa partie distale, l'œsophage dispose d'une flore résidente c'est-à-dire qui est toujours la même.

- Dans l'estomac, on retrouve une flore très pauvre du fait de son acidité; principalement des streptocoques.

- Dans l'intestin grêle, la flore est également pauvre en raison du péristaltisme et de l'abondance des sécrétions. Les germes présents sont essentiellement des streptocoques, des staphylocoques et des lactobacilles.

- Dans le gros intestin, on retrouve des bactéries type aérobie : *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*. Et des bactéries type anaérobie : *Fusobacterium*, *clostridia* et des streptocoques de type anaérobie.

- Dans le colon, on retrouve une prédominance des bactéries de type anaérobie car en progressant dans le tractus digestif, la quantité d'oxygène présente diminue. On peut retrouver des bactéries de type bactéroïdes, bifidobactéries et clostridium. Il y a aussi des entérobactéries, des entérocoques et des staphylocoques. La flore colique est la plus abondante, elle représente 99% des bactéries de notre organisme [37].

II.1.2/ Evolution

- **Chez le nouveau né :**

La formation du microbiote intestinal débute dès la rupture des membranes fœtales, le tube digestif étant rapidement colonisé par les bactéries provenant des microbiotes maternels et de l'environnement [42]. Puis, au cours des premiers mois de vie, le nouveau-né va se coloniser à partir des nombreuses bactéries rencontrées dans l'environnement incluant les parents, fratrie et l'alimentation. Ainsi, s'établit un microbiote de plus en plus diversifié avec une grande variabilité entre les sujets pendant les premières semaines de vie. Le microbiote est considéré comme stable aux alentours de 3 ans [43].

Il faut noter que Le mode d'accouchement (voie naturelle ou césarienne), la nature du régime alimentaire (sein ou lait maternisé) pourraient affecter le modèle de colonisation [44]. D'autres facteurs environnementaux ont également un rôle important puisque des différences notables existent entre des enfants en bas âge nés dans les pays développés et ceux nés dans les pays en voie de développement.

Les bactéries pionnières peuvent moduler l'expression des gènes des cellules épithéliales de l'hôte, créant de ce fait un habitat favorable pour elles-mêmes et peuvent empêcher la croissance de d'autres bactéries introduites plus tard dans l'écosystème. La colonisation initiale est donc très déterminante dans la composition finale de la microflore permanente des adultes [45].

La colonisation se fait dans un ordre établi, indépendamment de l'alimentation dans les premières 48 heures. Les premières bactéries qui s'installent sont des germes de type aérobie facultative, notamment des streptocoques, des entérobactéries et des staphylocoques, puis viennent les bactéries de type aérobie stricte puis au troisième jour il y a installation des bactéries de type anaérobie stricte: Bifidobactéries, Lactobacilles, et dans des proportions moindres: Bactéroïdes, Clostridia. Le groupe des staphylocoques diminue parallèlement. L'installation des bactéries de type anaérobie stricte est clairement influencée par l'alimentation.

Chez les enfants nés par césarienne, la flore de type anaérobie s'installe plus tardivement (1 à 6 mois) par rapport à un enfant né par voie basse. Dans une étude visant à déterminer les taux de colonisation des bifidobactéries et lactobacilles, les chercheurs ont montré que la complexité de la flore d'un nourrisson dix jours après une naissance par voie vaginale peut être atteinte un mois plus tard dans le cas de naissance par césarienne.

Les enfants prématurés connaissent un retard de la colonisation par les bifidobactéries, notamment en lien avec un séjour dans un environnement aseptisé et donc ne sont pas tout de suite en contact avec leurs mères mais plutôt avec le personnel soignant, de plus ils ont souvent une antibiothérapie prophylactique à cause de la perméabilité trop importante de leur intestin.

Les enfants prématurés à flore protectrice retardée peuvent être colonisés précocement par le *Clostridium difficile*, impliqué dans l'entérocologie ulcéro-nécrosante du nourrisson [39].

- **Modification avec l'âge**

La composition du microbiote évolue au cours des années. Avec l'âge on observe :

- une diminution des sécrétions digestives en général et une hypochlorhydrie stomacale en particulier, ce qui réduit les processus de digestion chimiques et enzymatiques, donc l'absorption des nutriments.
- un ralentissement du transit est observé chez les personnes âgées, en relation avec une diminution de la motilité du tractus digestif.
- un changement des habitudes alimentaires dû à un ensemble de facteurs survenant plus ou moins selon les individus: altération de l'odorat et du goût pouvant rendre les aliments insipides ou modifiant simplement leur goût, isolement social, fatigue accrue, régime adapté à certaines pathologies liées à l'âge (diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie), difficultés à mâcher et à déglutir, etc.

Ceci aboutit à une réduction globale des apports alimentaires conjointement à une modification des abondances relatives des aliments. L'ensemble de ces modifications du tractus digestif exerce un impact sur le microbiote intestinal. Les personnes âgées ont aussi un risque plus élevé d'hospitalisation et d'antibiothérapie par rapport aux jeunes adultes.

Globalement, la plupart des études ont décrit une réduction du nombre et de la diversité des bifidobactéries et une augmentation des bactéries de type anaérobie facultative, tout particulièrement les Entérobactéries [41] (Figure 9).

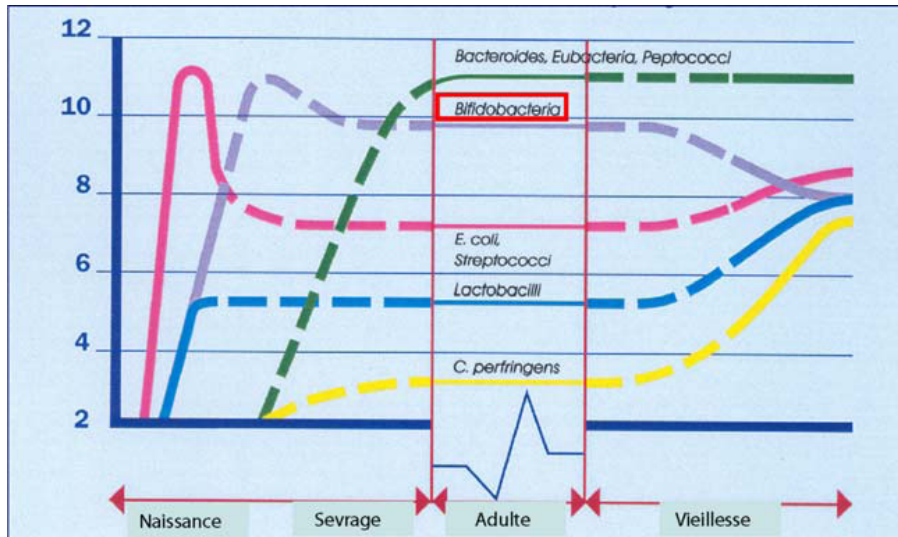


Figure 9 : Microbiote intestinal, évolution au cours du temps. [106]

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

La microflore intestinale se distingue par deux types de flore :

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

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

Ces deux flores sont accompagnées d'espèces méthanogènes, comme le genre *Methanobrevibacter*, pour qui les substrats sont l'hydrogène, les lactates, le succinate et l'éthanol, ainsi que d'espèces sulfato-réductrices, comme le genre *Desulfovibrio*, qui utilise les dérivés sulfates et nitrates pour sa survie [2].

II.2.1 /La fermentation bactérienne de type saccharolytique.

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

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

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

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

La dégradation des oses et oligosides met en jeu une compétition entre les bactéries hydrolytiques et les bactéries dites glycolytiques, c'est-à-dire incapables d'hydrolyser les polymères complexes et donc utilisant des fragments

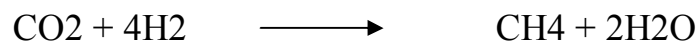
oligosidiques libérés par les espèces hydrolytiques. La survie des espèces glycolytiques dépend de l'activité des bactéries hydrolytiques. Quelle que soit la dégradation effectuée, il se produit des molécules intermédiaires comme le lactate, le succinate ou le formate, puis des produits définitifs: des acides gras à courtes chaînes, l'acétate, le propionate, le butyrate, rapidement absorbés par l'intestin, et des gaz, le dioxyde de carbone, l'hydrogène, et le sulfate excrétés ou réutilisés par la flore hydrogénotrophes [2].

II.2.1.1/ Mécanismes hydrogénotrophes décrits dans le côlon :

3 mécanismes sont décrits :

- **La méthanogénèse**

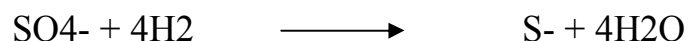
Effectuée par *Methanobrevibacter smithii* en particulier, transforme le dioxyde de carbone et l'hydrogène en méthane et eau par réduction. Le méthane produit est excrété par les voies pulmonaires ou dans les flatulences.



Il est à noter qu'il existe deux phénotypes différents: les individus non méthanoexcréteurs, qui ne possèdent pas d'espèces d'archae méthanogènes, et les sujets méthanoexcréteurs.

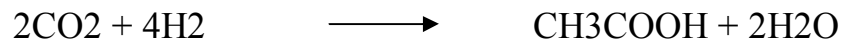
- **La sulfato-réduction**

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



- **L'acétogenèse réductrice**

Est une voie empruntée par la population de phénotype non méthano-excréteurs. On y voit les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Streptococcus*. Ils permettent l'excrétion de l'hydrogène après réduction du dioxyde de carbone par l'hydrogène, formant ainsi le groupement méthyle de l'acétate [46].



II.2.2 La fermentation bactérienne de type protéolytique.

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

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

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

II.2.2.1 Dégradation des protéines et peptides.

Dans un premier temps, les bactéries dotées d'une activité protéolytique appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus*, entrent en jeu. Les protéines et les peptides sont hydrolysés en acides aminés par des protéases. Les protéases bactériennes nécessitent un pH proche de la neutralité, elles sont donc très actives dans la partie distale du côlon [47].

II.2.2.2 Dégradation des acides aminés.

Les espèces des genres *Peptococcus*, *Fusobacterium*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium* utilisent les acides aminés comme substrats énergétiques ne pouvant d'aucune manière dégrader les polysides. Cependant, certaines bactéries glycolytiques sont capables d'utiliser les acides aminés comme source d'azote [48].

La principale voie de dégradation est une voie de désamination aboutissant à la formation d'acides gras à courtes chaînes et d'ammoniaque.

Ainsi, *Clostridium* fermente la thréonine en propionate, *Fusobacterium nucleatum* métabolise la lysine en acétate et butyrate, *Bacteroides sp* produit de l'acétate et du succinate en dégradant l'aspartate.

Une autre voie de dégradation existe, il s'agit d'une voie de décarboxylation concernant les acides aminés aromatiques, tels que la tyrosine, le tryptophane et la phénylalanine. Ce processus donne naissance aux composés phénoliques et indoliques qui sont détoxifiés au sein même de la muqueuse colique. Elle concerne essentiellement les genres *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et les entérobactéries [2].

II.3/ Rôles physiologiques du microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal joue un rôle multiple et complexe, aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le développement des défenses immunitaires de la muqueuse intestinale.

II.3.1/ Fonction de protection: effet barrière

Il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales [49].

De plus, les membres du microbiote produisent un certain nombre de substances antimicrobiennes comme des bactériocines ou du peroxyde d'hydrogène. Le microbiote limite aussi la survie d'autres micro-organismes en modifiant les conditions physico-chimiques du milieu, par exemple en diminuant le potentiel oxydo-réducteur et en éliminant l'oxygène au niveau iléo-caecal.

Le mucus est majoritairement constitué de mucines et de substances antimicrobiennes telles que le lysozyme, les immunoglobulines A (IgA) sécrétoires ou les défensines.

La composition du mucus en mucines est régulée par le microbiote à la fois via la stimulation de la différenciation des cellules caliciformes qui les produisent et via la modification de leurs niveaux de synthèse et de sécrétion par ces mêmes cellules. Elles piègent les microorganismes grâce à la viscosité du réseau qu'elles forment et à leurs résidus glycosylés sur lesquels les bactéries se fixent par l'intermédiaire d'adhésines. Une partie des microorganismes fixés au mucus est d'ailleurs régulièrement éliminée avec le mucus flottant sous l'effet du passage du bol alimentaire dans le tube digestif ou sous l'action de l'épithélium cilié dans les voies respiratoires [41].

II.3.2 Fonctions métaboliques et nutritionnelles.

La microflore intestinale joue un rôle multiple et complexe, aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le développement des défenses immunitaires de la muqueuse intestinale.

II.3.2.1 Synthèse de facteurs vitaminiques.

Les bactéries participent à la synthèse de facteurs vitaminiques :

- ✓ **vitamine K:** qui intervient dans le processus de la coagulation sanguine et dans le métabolisme des os et d'autres tissus.
- ✓ **cobalamine (B12):** vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau, du système nerveux et à la formation du sang, synthétisée essentiellement par *Pseudomonas* et *Klebsiella* [50].
- ✓ **acide folique (B9):** vitamine hydrosoluble précurseur métabolique d'une coenzyme, le tétrahydrofolate, impliquée notamment dans la synthèse des bases nucléiques constituant les acides nucléiques (ADN et ARN) du matériel génétique. Cette coenzyme intervient également dans la synthèse d'acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine.
- ✓ **pyridoxine (B6):** vitamine hydrosoluble qui intervient dans le métabolisme des acides aminés et du glycogène ainsi que dans la synthèse de l'ADN, de l'hémoglobine et de nombreux messagers chimiques du cerveau.
- ✓ **biotine (B8):** vitamine hydrosoluble et coenzyme qui participe au métabolisme des acides gras, des glucides et des acides aminés, ainsi qu'à la biosynthèse des vitamines B9 et B12.

- ✓ **riboflavine (B2):** vitamine hydrosoluble qui joue un rôle important dans la transformation des aliments simples (glucides, lipides et protéines) en énergie. Elle intervient dans le métabolisme de réparation des muscles.

Les facteurs vitaminiques synthétisés constituent un apport complémentaire par rapport à l'alimentation.

Le microbiote fournit également des acides aminés essentiels à l'hôte [51].

II.3.2.2 Métabolisation des stérols.

- **Le cholestérol :**

Un gramme de cholestérol par jour arrive au côlon où il est métabolisé par la microflore intestinale. Cette transformation mène à la synthèse de deux produits: le coprostanol et la coprostanone, retrouvés dans les selles.

Ces processus sont la conséquence des genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* et *Bacteroides* [46].

- **Les acides biliaires :**

Synthétisés dans le foie à partir du cholestérol, ils sont conjugués à la glycine ou à la taurine grâce à une liaison amide. Cette conjugaison aboutit à la formation des acides biliaires primaires: les acides choliques et chénodésoxycholique.

5% des sels biliaires échappent au cycle enterohépatique et arrivent au côlon. Le microbiote intestinal les prend alors en charge, et effectue une déconjugaison, et forme ainsi, si on se base sur l'analyse de selles humaines, plus de vingt acides biliaires secondaires.

Les réactions les plus étudiées sont [46] :

- L'hydrolyse de la glycine et de la taurine par les genres suivants :

- o *Bacteroides*
- o *Bifidobacterium*
- o *Fusobacterium*
- o *Clostridium*
- o *Lactobacillus*
- o *Streptococcus*

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

- o *Clostridium*
- o *Eubacterium*
- o *Fusobacterium*
- o *Ruminococcus (Ruminococcus productus)*

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

- o *Clostridium*
- o *Eubacterium*

- L'estérification des acides biliaires par les genres :

- o *Bacteroides*
- o *Eubacterium*

- o *Citrobacter*
- o *Lactobacillus*
- o *Ruminococcus (Ruminococcus productus)*

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

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

• **Les hormones stéroïdiennes :**

Présentes dans les acides biliaires sous forme conjuguée, glucuronide ou sulfate, elles sont métabolisées par la flore intestinale. 2mg de ces hormones stéroïdiennes subissent donc des hydrolyses de leur groupements sulfate ou glucuronide grâce à des sulfatases et glucuronidases bactériennes.

Les genres bactériens responsables de ces réactions enzymatiques sont :

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

Eubacterium lentum hydroxyle le groupement C-21 des corticostéroïdes,

Eubacterium desmolans et *Clostridium scindens* possèdent une activité desmolase qui clive les chaînes latérales des glucocorticoïdes.

Bacteroides fragilis et *Bifidobacterium adolescentis* se chargent des réactions d'oxydoréductions pour transformer les groupements hydroxyle ou oxo en positions 16, 17, 20 des stéroïdes.

II.3.3 Fonction immunitaire.

Soumise à de multiples agressions d'agents infectieux, la muqueuse intestinale contient tous les éléments capables d'assurer la défense de l'organisme. Elle contient un nombre de cellules immunes très important : c'est le premier organe lymphoïde de l'organisme [51].

Le système immunitaire périphérique comporte des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses appelés MALT; dans le cas de la muqueuse intestinale, ces tissus sont dénommés GALT. Le GALT est constitué de plaques de Peyer, de follicules lymphoïdes isolés et de lymphocytes disséminés inclus dans la lamina propria.

La découverte de la fonction immunitaire de la microflore intestinale vient de l'observation des différences entre souris axéniques (élevés en milieu stériles et donc dépourvues de microbiote) et souris conventionnelles (élevées en animalerie classique) [52].

Les souris axéniques présentaient de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, déficit en certaines populations lymphocytaires T, diminution de la sécrétion intestinale d'IgA, de la concentration d'immunoglobulines sériques et de la production de cytokines.

Mais le plus intéressant est que ces anomalies ne se cantonnaient pas au système immunitaire intestinal, puisqu'on observait dans la rate et les ganglions lymphatiques des zones lymphocytaires atrophiées. Par ailleurs, quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques, l'ensemble de ces anomalies disparaissaient. Au-delà de ces observations sur les fonctions globales du microbiote, il semble que certaines espèces bactériennes aient des propriétés spécifiques. L'homéostasie intestinale est notamment sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17 principalement) et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Il a récemment été montré que certaines bactéries stimulent particulièrement les populations Th17 intestinales [53] alors que d'autres stimulent les Treg [54] par l'intermédiaire des acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent [55]. Elles participent ainsi au maintien de l'homéostasie intestinale [56].

II.4/ Les facteurs influençant la flore au cours de la vie

II.4.1 / L'acidité gastrique

En cas d'apochlorhydrie ou hypochlorhydrie, la prolifération bactérienne s'accroît au niveau de l'intestin grêle. Cette prolifération conduit à un nombre important de bactéries d'origines fécale et orale, créant ainsi un *SIBO* avec ou non toutes les pathologies en découlant. Il faut donc être vigilant quant à la prise médicamenteuse d'antiacides, de type inhibiteur de la pompe à protons, véritable « bombe » au sein de l'écosystème intestinal [57].

II.4.2/ Le péristaltisme

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

Les lactobacilles et les bifidobactéries aident aux péristaltismes en acidifiant le milieu environnant du côlon, notamment *Bifidobacterium longum* [2].

II.4.3 Les sécrétions digestives

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

Les défensines synthétisées par les cellules de Paneth sont des peptides antimicrobiens. Leur action se base sur la destruction des membranes bactériennes des espèces suivantes : *Escherichia Coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* et *Candida albicans* [58].

II.4.4 Le système immunitaire intestinal

La diminution des IgA provoque un important développement d'infections intestinales récurrentes. Les IgA sont connues non seulement pour inhiber la

prolifération bactérienne, mais aussi pour empêcher son adhésion à l'épithélium de la muqueuse.

Cela prouve encore une fois le lien fort qui existe entre le GALT, la muqueuse intestinale et la flore résidente [59].

II.4.5 L'alimentation

Deux principaux types de flores existant au sein de l'écosystème intestinal ont été décrits. Un régime carné augmente la flore de putréfaction, entraînant une augmentation de volume de la partie distale du côlon, alors qu'un régime sucré surdéveloppe la flore de fermentation, gonflant la partie proximale du côlon [60].

II.5/ Les conséquences du déséquilibre de l'écosystème intestinal.

Les déséquilibres au sein du microbiote intestinal peuvent entraîner plusieurs types de troubles.

La dysbiose est déjà un facteur favorisant la prolifération de germes pathogènes qui, en outre, est souvent responsable d'un dysfonctionnement immunitaire, une inflammation digestive et une hyperperméabilité digestive.

II.5.1/ Perturbation locale : L'inflammation digestive

Il s'agit, soit d'une inflammation de bas grade, qui correspond à une inflammation chronique silencieuse, soit d'une inflammation de haut grade de la muqueuse intestinale.

La cause de l'inflammation est simple; L'absence d'allaitement maternel, les régimes riches en graisses animales souvent associés aux protéines de même origine, le syndrome d'hyper hygiène des pays occidentaux, et d'autre [2].

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

Le risque de survenue d'une recto-colite quadruple sous l'effet d'un régime carné et la maladie de Crohn montre une augmentation des concentrations des genres suivants, *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus* alors que les genres appartenant à la flore de fermentation, tels que, *Bifidobacterium* diminuent fortement [61].

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

II.5.2/ Les perturbations à distance.

Elles peuvent se manifester au niveau des autres muqueuses (urinaires, vaginales, sinus, pharynx, larynx, oreilles, œil, bronches), des tissus cutanés, articulaire et péri-articulaire, et s'exprimer sous forme d'infection ORL, urinaires, broncho-pulmonaires ou gynécologiques mais aussi d'urticaire, d'eczéma, et de douleurs musculo-squelettiques.

Dans certains cas les plus sévères, ces perturbations participent à l'installation ou l'aggravation de maladies articulaires telles que la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante, ou encore d'allergies vraies, de fibromyalgie et de maladies auto-immune (lupus, diabète, sclérose en plaque...) [62].

II.5.3/ L'hyperperméabilité intestinale ("leaky gut syndrome")

Un déséquilibre bactérien au sein de l'écosystème entraîne une hyperperméabilité intestinale.

Il a été démontré que les infections bactériennes dues au genre *Yersinia*, responsable de diarrhées aiguës, et les gastroentérites à *rotavirus*, sont plus fréquentes chez les patients souffrant de dysbiose intestinale et entraînent une augmentation de la perméabilité intestinale [63].

II.6/ Conclusion

Le microbiote intestinal humain contient, entre autres micro-organismes, environ 10^{14} bactéries, et représente un écosystème extrêmement complexe. Plus de 90 % des espèces du microbiote intestinal ne sont pas cultivables au laboratoire. Au-delà de l'étude de sa composition, il a été mis en évidence que le microbiote intestinal exerce des fonctions majeures pour la physiologie de l'hôte à la fois métaboliques mais aussi d'effet barrière et de maturation du système immunitaire. Des modifications structurales et, par conséquent, fonctionnelles du microbiote sont impliquées dans de nombreuses pathologies humaines, notamment digestives et métaboliques.

Alors Comment restaurer un écosystème qui souffre ?

Est-il réellement possible de moduler la flore intestinale pour arriver à des fins thérapeutiques ?

Chapitre II :
Les probiotiques



I/ Concept du probiotiques.

I.1/ Définition

Le terme probiotique vient de deux mots grecs « pros » et « bios » qui signifient littéralement «pour la vie» contrairement au terme antibiotique signifiant

« Contre la vie ». L'utilisation de ce terme remonte à 1965 et fait référence à toute substance ou organisme qui contribue à l'équilibre dans l'intestin [64].

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, les probiotiques sont des microorganismes (bactéries ou levures) vivants, qui, consommés en quantité suffisante, ont des effets bénéfiques sur leur hôte. Ils doivent également présenter une totale innocuité.

Les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits comme les aliments ou les compléments alimentaires [65].

I.2/Découverte et historique des probiotiques

Le concept de probiotique est issu des travaux de Elie Metchnikoff (scientifique russe, lauréat du Nobel et professeur à l'Institut Pasteur à Paris) qui attribuait la longévité des paysans bulgares à leur consommation de yogourt contenant des espèces de *Lactobacillus*. Selon lui, l'ingestion de bactéries vivantes, particulièrement des bactéries lactiques, pouvait réduire les désordres intestinaux, améliorer l'hygiène digestive, et donc augmenter l'espérance de vie. Il identifie deux bactéries bienfaisantes : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* [64].

Alfred Nissle (médecin allemand) eut pour la première fois l'idée d'administrer des bactéries ne produisant pas d'acide lactique une dizaine d'années plus tard. Nissle étudiait la flore fécale de soldats de la première guerre mondiale n'ayant contracté aucune infection intestinale ou diarrhée, qui affectaient pourtant gravement les troupes. Il comparait alors l'antagonisme des bactéries ainsi isolées, c'est-à-dire leur capacité à inhiber la croissance de pathogènes. Cette méthode lui a permis d'isoler une souche particulièrement efficace d'*Escherichia coli* qu'il utilisa avec succès dans le traitement d'infections intestinales aiguës telles que les salmonelloses et les shigelloses et qu'il commercialisa en 1917.

Les recherches ont ensuite continué; une bifidobactérie a d'abord été isolée par un chercheur à l'Institut Pasteur (Henry Tissier) à partir d'un enfant nourri au sein, et il l'appela *Bacillus bifidus communis*. Ce chercheur affirma que la bifidobactérie réduisait la quantité de bactérie protéolytique (*Clostridium difficile*), qui cause des diarrhées et il recommanda l'administration de bifidobactéries aux enfants souffrant de ce symptôme.

Le terme "probiotiques" fut introduit en 1965 par Lilly et Stillwell; par contraste avec les antibiotiques, les probiotiques furent définis comme facteurs microbiologiquement dérivés stimulant la croissance des autres organismes [67].

I.3/ Les 4 grand groupes de probiotiques. (Tableau II)

A) Les ferments lactiques

Ils sont regroupés en 2 catégories, en fonction de leur morphologie :

- ✓ les Lactobacilles (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus johnsonii* La1, *Lactobacillus casei*, Shirota, *Lactobacillus acidophilus* NCFM, *Lactobacillus plantarum* 299v et *Lactobacillus casei* DN-114 001)

- ✓ les coques (Entérocoques et Streptocoques).

Les bactéries lactiques sont employées empiriquement depuis des siècles dans la fabrication de nombreux aliments fermentés comme les produits laitiers (yaourts et fromages). L'action de la flore lactique sur la conservation d'un aliment est liée à l'abaissement du pH consécutif à la production d'acide lactique. Les bactéries lactiques peuvent aussi produire de nombreux agents antibactériens tels que les bactériocines, qui contribuent à inhiber la croissance de flores indésirables [71]. Enfin elles ont une action déterminante sur les qualités organoleptiques des produits fermentés (texture et arôme par exemple). Les lactobacilles sont en général des bâtonnets non flagellés, non sporulés et à Gram positif. Plus de 56 espèces de lactobacilles ont été dénombrées, dont 21 ont été trouvées chez l'homme. Leurs principales caractéristiques sont : un métabolisme des sucres homo-fermentaire ou hétéro-fermentaire, des conditions de croissance anaérobies facultatives, un pourcentage de bases G+C variant de 32 à 55% et une faible variabilité dans la composition des peptidoglycanes.

De nombreuses autres souches ont montré des effets intéressants in vitro qui n'ont pas toujours été validés par des études cliniques.

B) Les bifidobactéries

Les bifidobactéries sont des bâtonnets aux formes variées dont la plus caractéristique est une forme en 'Y'. Ils ne sporulent pas, sont Gram positif, hétéro-fermentaires, anaérobies strictes, avec un pourcentage de bases G+C compris entre 55 et 67%, et dont les compositions en peptidoglycanes sont très variables. Plus de 30 espèces sont maintenant connues, dont 10 ont été isolées chez l'humain.

Les bifidobactéries, ayant des effets probiotiques et utilisées commercialement, sont moins nombreuses que les lactobacilles. La souche la plus étudiée est *Bifidobacterium animalis lactis* Bb12.

C) Les différentes levures de type *Saccharomyces cerevisiae*.

Elles sont principalement utilisées par l'industrie agroalimentaire mais peuvent aussi être utilisées en tant que complément alimentaire.

D) Les autres bactéries sporulées, dont *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus*. [66]

(Tableau II)

Tableau II : principales espèces microbiennes utilisés comme probiotiques [107].

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. casei</i> <i>L. bulgaricus</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. reuterii</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> <i>L. lactis</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>Pediococcus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. cereus</i> <i>B. subtilis</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. megaterium</i> <i>B. clausii</i> <i>B. laterosporus</i> <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. cerevisiae</i> <i>S. cerevisiae var boulardii</i>

I.4/Directives de la consultation FAO/OMS concernant les probiotiques

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

I.4.1/ Nomenclature.

Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue pour les souches probiotiques, elles doivent être classées par genre, espèce, avec une désignation alphanumérique de la souche ; par exemple : *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG.

Il n'existe pas de réglementation pour les noms commerciaux et les marques, et les compagnies peuvent appeler leurs « produits » probiotiques comme elles le désirent par exemple : LGG pour *Lactobacillus rhamnosus* GG [67].

I.4.2/Propriétés et critères de sélection des probiotiques

Pour qu'un organisme soit considéré comme étant potentiellement probiotique, il doit présenter les caractéristiques suivantes:

- être un hôte naturel de l'intestin.
- être capable de persister dans le milieu intestinal.
- adhérer aux cellules épithéliales intestinales et exclure ou réduire l'adhérence des pathogènes.

- avoir un métabolisme actif et produire des substances inhibant les pathogènes (acides, H₂O₂, bactériocines...).
- être non invasif, non carcinogène et non pathogène.
- être capable de co-agréger pour former une flore normale équilibrée.
- survivre aux différents procédés technologiques de production.
- demeurer vivant dans la préparation alimentaire.

Toutefois, certains de ces critères sont maintenant remis en question, comme les propriétés d'adhérence et la notion de viabilité. Des études récentes, ont clairement démontré que même les souches non viables de probiotiques sont capables d'exercer certains effets positifs sur la santé entre autres la stimulation de certaines fonctions immunitaires, l'inhibition de l'adhésion et de l'invasion de certains pathogènes [68].

Ceci laisserait donc envisager une éventuelle redéfinition des probiotiques où les notions d'adhérence et de viabilité seraient à reconsidérer.

I.4.3/ Evaluation du risque sanitaire des probiotiques sur l'homme.

Les probiotiques sont connue sans danger pour l'Homme. Cependant, depuis 2001, on connaît aux probiotiques, quatre effets secondaires [69,70] :

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

- **Les infections systémiques.**

Les probiotiques peuvent passer dans le sang par translocation. On définit la translocation bactérienne par le passage de microorganismes du tractus gastro-intestinal aux sites « extra-intestinaux » comme les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie, la rate ou le système sanguin.

Normalement, les bactéries indigènes sont continuellement en translocation, mais rapidement détruites par les organes lymphoïdes. Mais, chez les patients atteints de traumatismes graves ou immunodéficients, la translocation est une des causes principales des infections systémiques.

Les études montrent que les entérocoques et les saccharomyces sont les principaux responsables de ces infections. *Enterococcus faecium* et *E. faecalis* sont reconnues comme agents étiologiques de certaines maladies nosocomiales et de résistance à la vancomycine.

Quant aux *Saccharomyces boulardii* elle a été rendue responsable de fongémies chez des patients hospitalisés par passage dans le sang via un cathéter. Il est bien important de mentionner que ce n'est pas l'ingestion qui est à l'origine de la fongémie mais bien la contamination du site d'injection, et par conséquent le passage systémique de la levure, qui est responsable de l'infection.

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

- **Les réactions métaboliques délétères**

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

- **Les réactions immunologiques anormales**

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

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

- **Les transferts de gènes et la résistance aux antibiotiques.**

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

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

I.5/ Procédés de fabrication des probiotiques.

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

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

Il y a plusieurs étapes dans la production des probiotiques :

I.5.1/Sélection des souches :

La sélection des souches doit se faire en fonction de nombreux critères comme sa résistance aux acides gastriques, aux sels biliaires, de son adhésion aux cellules intestinales, de sa multiplication dans le tractus intestinal etc.

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

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

I.5.2/Fermentation :

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

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

I.5.3/Centrifugation :

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

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

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

I.5.4/Lyophilisation :

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

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

I.5.5/Broyage :

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

I.5.6/Mélange :

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

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

I.5.7/Conditionnement :

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

Bien souvent, les étapes de production sont séparées dans deux industries différentes ; une usine fait les étapes depuis la sélection des souches jusqu'au broyage, la deuxième usine réalise le produit commercial prêt à être vendu et fait les étapes depuis le mélange jusqu'au conditionnement.

Contrôles qualité :

Pour satisfaire à l'exigence de sécurité des produits, les industriels doivent effectuer des contrôles stricts et répétés au cours de la production. Il s'agit de s'assurer de l'innocuité des souches de micro-organismes utilisées [51,72].

I.6/ Recommandations.

D'après le rapport de la Consultation Mixte d'experts FAO/OMS, les recommandations établies par l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation mondiale de la Santé sont [73]:

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

2. Pour être appelé probiotique, le microorganisme doit être capable d'exercer des effets bénéfiques précis sur la santé de l'hôte.
3. Il est nécessaire de perfectionner les tests *in vitro* et *in vivo* afin de mieux prévoir l'aptitude des microorganismes à fonctionner chez l'homme.
4. Il faudrait disposer de données plus significatives sur le plan statistique concernant l'efficacité chez l'homme.
5. De bonnes pratiques de fabrication doivent être appliquées avec une assurance de qualité, les conditions de durée de conservation doivent être établies, et l'étiquetage doit être clair afin d'inclure une dose minimale et des allégations santé vérifiables.
6. La situation réglementaire des probiotiques en tant que composants d'un aliment doit être établie à un niveau international.
7. La Consultation recommande qu'un cadre réglementaire soit mis en place afin de mieux traiter les questions liées aux probiotiques, y compris l'efficacité, la sécurité, l'étiquetage, les fraudes et les allégations.
8. Les produits probiotiques qui s'avèrent exercer des effets bénéfiques établis sur la santé de l'hôte devraient pouvoir décrire ces effets bénéfiques spécifiques.
9. Des systèmes de surveillance, y compris le retraçage et la surveillance après la mise sur le marché, devraient être mis en place afin d'enregistrer et d'analyser tout fait négatif associé aux probiotiques dans les aliments. Ces systèmes pourraient aussi être utilisés pour surveiller les effets bénéfiques à long terme des souches probiotiques.

10. Des efforts devraient être entrepris pour rendre les probiotiques plus largement disponibles, en particulier pour les travailleurs de l'humanitaire et les populations à haut risque de morbidité et de mortalité.
11. Il est nécessaire de poursuivre les travaux concernant les critères et les méthodologies pour les probiotiques.

II. / Mode d'action des probiotiques.

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé associés à la consommation des probiotiques ont été documentés et rapportés.

II.1/Amélioration de la digestibilité des protéines, du lactose et des nutriments.

Certaines souches probiotiques comme les Lactobacilles, excrètent la lactase, une enzyme capable de digérer le lactose souvent déficiente dans le tractus digestif de l'hôte, notamment chez les personnes que l'on appelle « intolérants au lactose ». L'intolérance au lactose se traduit par des ballonnements, des flatulences, des spasmes intestinaux, des douleurs abdominales et des diarrhées osmotiques suite à l'ingestion de produits laitiers [41].

Il a été montré que chez l'adulte déficient en lactase, le yaourt contenant *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* augmente la digestion du lactose dans l'intestin grêle, par comparaison à un lait standard ou à un produit laitier fermenté et thermisé, le traitement thermique affectant la viabilité des micro-organismes et neutralisant l'activité de la lactase bactérienne.

Les probiotiques du yaourt réduisent la maldigestion d'une charge en lactose chez des sujets hypolactasiques de 6 % à 33 % selon les études.

De nombreux autres probiotiques, tel *Lactobacillus acidophilus*, ont aussi un effet favorable, bien qu'en général quantitativement moins prononcé. L'effet favorable des probiotiques sur la digestion du lactose s'explique principalement par l'ajout intra-luminal de la lactase d'origine bactérienne [74].

Des probiotiques permettraient, d'améliorer l'assimilation des acides aminés essentiels pour l'hôte en inhibant l'action destructrice des désaminases et des décarboxylases bactériennes excrétées par la microflore résidante du tube digestif. De plus, certains probiotiques peuvent synthétiser des acides aminés essentiels eux-mêmes comme par exemple les bifidobactéries qui sont capables de synthétiser de nombreux acides aminés : alanine, valine, thréonine, acide aspartique.

Les bifidobactéries agissent aussi en modifiant la morphologie et la physiologie du système gastro-intestinal de l'hôte car ils influencent la maturation et le renouvellement des entérocytes.

A la surface des entérocytes, grâce aux enzymes accrochés aux bordures en brosse, se fait la digestion membranaire. En général au terme de cette digestion membranaire, les particules seront suffisamment petites (monomères) pour être absorbées. Ainsi, à la suite de l'absorption de bifidobactéries, il y a des entérocytes qui se développent ce qui entraîne une meilleure absorption des particules comme les nutriments.

II.2/Le traitement des infections gastro-intestinales.

Des études cliniques ont démontré que des infections gastro-intestinales peuvent être contrecarrées avec succès par l'utilisation de probiotiques. Plusieurs travaux ont bien montré l'existence d'un antagonisme in vitro et in vivo entre certaines souches probiotiques, *Lactobacillus acidophilus* La5 et de *Bifidobacterium animalis* Bb12 par exemple, et *Helicobacter pylori* [75,76].

L'utilisation de probiotiques ou de produits laitiers fermentés a des effets tant curatifs, réduction de la durée des gastro-entérites aiguës, que préventifs contre la diarrhée causée par les Rotavirus, ou associée aux antibiotiques comme celle causée par *Clostridium difficile*, ainsi que la diarrhée du voyageur et autres maladies infectieuses [77]

II.3/ Synthèse de certaines vitamines.

Les Lactobacilles sont dans certains cas, capables de synthétiser des vitamines B: La thiamine (B1), la riboflavine (B2), la niacine (B3), l'acide pantothénique (B5), la pyridoxine (B6), l'acide folique (B9) et la cyanocobalamine (B12)... nécessaires pour beaucoup de fonctions de notre organisme.

II.4/Les maladies inflammatoires de l'intestin

La maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique et la pochite sont des affections sévères du tube digestif caractérisées par une inflammation chronique.

De nombreux travaux ont permis de découvrir que certains micro-organismes de la flore intestinale pouvaient jouer un rôle délétère pro-inflammatoire au cours des maladies inflammatoires du tube digestif [78].

Dans une étude, l'ingestion de Lactobacillus GG entraîne une amélioration notable de l'état clinique chez des enfants souffrant de la maladie de Crohn [79].

De même, des effets cliniques bénéfiques ont été observés chez des patients affectés par une colite ulcéreuse après ingestion de produits fermentés contenant

Lactobacillus GG. Cependant, les travaux montrant une amélioration des maladies inflammatoire de l'intestin suite à la consommation de probiotiques restent en nombre très limité, et donc aucune conclusion ne peut être proposée dans l'état actuel des connaissances.

II.5/Rôle dans l'inhibition compétitive de l'adhésion des bactéries pathogènes.

Les probiotiques vont empêcher les bactéries pathogènes de s'installer et de se reproduire dans le tube digestif de plusieurs manières :

- La consommation compétitive de certains nutriments empêchant les bactéries pathogènes de les consommer. Les bactéries pathogènes privées de ces nutriments ne peuvent pas survivre,
- La production d'acides organiques (acide lactique ou acide acétique) à partir de glucides ingérés lors de la prise alimentaire limite, en abaissant le pH, le développement de certaines souches bactériennes.
- La production par les Lactobactéries du peroxyde d'hydrogène qui est inhibiteur de nombreuses souches bactériennes pathogènes.

Cette production de peroxyde d'hydrogène et d'acide lactique peut bloquer le développement de certaines espèces pathogènes comme le virus de la fièvre aphteuse, certains virus de la poliomyélite, certains champignons comme le

Candida albicans, ou encore certaines bactéries comme *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium butyricum*, *Pseudomonas sp*, *Salmonella*.

- La production de substances antimicrobiennes, de type bactériocine.

- Les probiotiques pourraient inhiber la prolifération des bactéries pathogènes par compétition pour la colonisation. En effet, si les probiotiques prolifèrent en adhérant à l'épithélium digestif, ils laissent moins place aux bactéries pathogènes [39].

II.6/ La diminution du cholestérol sanguin.

Il a été rapporté que la consommation de lait fermenté avec *Lactobacillus* diminuait largement le risque de maladie cardiovasculaire chez les habitants Massai en Afrique de l'Est malgré leur alimentation athérogène. Des diminutions de cholestérol sanguin par l'administration de yaourt ou de lait fermenté avec des bactéries lactiques ont été observées chez le cochon, la poule, l'homme, le lapin et le rat [80]. L'administration de *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 aux souris hypercholestérolémiques pendant 7 jours a diminué la concentration en cholestérol sanguin total de 38%. Cette dernière devenant équivalente à la concentration des souris témoins (67.4 mg/ml). Cette dose faible de *L. reuteri* a introduit une réduction de 40% des triglycérides et une augmentation de 20% sur le ratio de HDLch/LDLch sans translocation de bactéries de la microflore naïve vers la rate ou vers le foie.

Les auteurs ont conclu que l'administration de probiotiques contribuait à la normalisation du cholestérol sanguin. Cependant cet effet n'est pas toujours observé.

Par exemple, des études dans lesquelles on fait consommer *Lactobacillus acidophilus* L1 à des hommes hypercholestérolémiques concluent à une faible réduction (3%) en LDLch et aucune modification significative de cholestérol total, du HDLch ou du niveau de triglycérides sanguins [81].

II.7/La stimulation du système immunitaire

Il y a un dialogue actif entre les microorganismes commensaux et le système immunitaire de l'hôte. Les bactéries probiotiques peuvent renforcer l'immunité systémique et l'immunité des muqueuses, elles peuvent introduire des réponses spécifiques et non spécifiques.

La propriété la plus renforcée par des microorganismes probiotiques, ou par les laits fermentés est l'augmentation du nombre des cellules capables de produire des IgA [82].

Des nombreuses bactéries ayant cet effet ont été mis en évidence, comme *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *S.thermophilus* et *Lactococcus lactis*.

La consommation de bactéries probiotiques viables peut représenter une voie de stimulation d'activité phagocytaire des macrophages. Certaines souches de probiotiques peuvent adhérer à la muqueuse intestinale et stimuler ainsi les cellules phagocytaires [83].

Chez des souris nourries avec *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) et *Bifidobacterium lactis* (HN019) à 109UFC/jour, une augmentation de la fonction phagocytaire dans le sang périphérique est devenue significative après 10 jours d'alimentation, et a été maintenue à un niveau semblable pendant toute la période d'alimentation.

Une activation des macrophages péritonéaux a également été démontrée chez la souris suite à la consommation de fromages enrichis en *Lactobacillus* sp. et en *Bifidobacterium animalis* Bb12, se traduisant par une augmentation de leur activité phagocytaire.

III/ Effet clinique des probiotiques.

III.1/ Probiotiques et diarrhée.

Les infections intestinales sont une des principales cibles des probiotiques. Parmi elles, les diarrhées d'origine infectieuses sont une des premières utilisations des probiotiques par leur effet barrière contre les pathogènes. Plusieurs études démontrent une certaine efficacité dans le traitement des diarrhées à rotavirus avec une diminution significative mais modeste de la durée de la diarrhée d'environ un jour, une diminution des diarrhées durant plus de 4 jours et du nombre de selles, comme le montre la méta-analyse de la Cochrane sur 63 essais cliniques [84]. Deux autres méta-analyses ont également montré une modeste diminution de la durée de la diarrhée [85,86].

L'effet des probiotiques paraît limité en cas de diarrhée persistante [48].

Cependant, des effets positifs ont été observés dans des diarrhées persistantes chez des enfants de zones précaires. Chez l'adulte, quelles que soient les conditions de survenue de la diarrhée, les effets ne sont pas probants [87].

III.1.1/ Diarrhées induite par *C.difficile*.

L'infection par *Clostridium difficile* engendre des colites pseudomembraneuses, et constitue une complication commune d'une antibiothérapie, plus particulièrement chez les personnes âgées [88].

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

L'incidence des diarrhées induite par *C.difficile* chez les personnes du groupe

« Probiotiques » est de 2,9% contre 7,2% chez les personnes du groupe

« Placebo », et 46% des patients sous probiotiques sont toxine-positifs contre 78% dans le groupe « placebo » [88].

La levure *Saccharomyces boulardii* a largement son indication en cas de diarrhées récidivantes [89].

Une méta-analyse de six essais cliniques a permis de conclure que *S.boulardii* est efficace pour prévenir la colite à *C.difficile* induite par les antibiotiques avec un risque relatif à 0,59 [90].

III.1.2 Diarrhées induite par *E.coli*.

La souche *Lactobacillus acidophilus* LB protège la bordure en brosse de l'intestin de l'invasion par *E.coli* entéro-toxinique [91].

Saccharomyces boulardii retarde, dans la lignée colique, l'apoptose induite par *E.coli* entéropathogène [92].

III.2/ Les probiotiques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

En contradiction avec leur pouvoir immunostimulant, certains probiotiques peuvent aussi exercer des effets anti-inflammatoires dans les MICI.

En effet, les probiotiques peuvent apporter des améliorations dans la prévention des rechutes et le traitement de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Les effets bénéfiques des probiotiques sur ces pathologies sont vraisemblablement liés à une amélioration de la fonction de barrière et à une modulation des réponses inflammatoires.

III.2.1/ Rôle des probiotiques dans la rectocolite hémorragique :

Au cours de la rectocolite hémorragique, la plupart des essais ont utilisé une souche d'*Escherichia coli* de sérotype bien défini, non pathogène appelé *Escherichia coli* Nissle 1917.

Laake et al. en 2005 étudient la supplémentation de 4 semaines en probiotiques sur les symptômes et l'aspect endoscopique muqueux chez 6 sujets ayant eu une anastomose iléo-anale avec réservoir iléal pour recto-colite hémorragique.

Les probiotiques, *Lactobacillus acidophilus* LA-5 et *Bifidobacterium lactis* Bb 12, sont consommés dans une boisson lactée de 500ml. Leur concentration est de 108 CFU/ml pour chaque souche.

Une amélioration significative de l'incontinence fécale, des crampes abdominales, des anomalies de la fréquence et consistance des selles, des impériosités et de l'inflammation endoscopique est observée après quatre semaines de supplémentation [93].

III.2.2/ Rôle des probiotiques dans la maladie de Crohn :

Concernant la maladie de Crohn, plusieurs essais randomisés contrôlés ont tenté de montrer une efficacité de divers probiotiques soit dans le maintien en rémission, soit en prévention de la récurrence postopératoire.

Un essai randomisé contrôlé a comparé *Escherichia coli Nissle 1917* à un placebo chez les malades atteints de maladie de Crohn colique. Cette étude pilote n'incluait que vingt-huit malades qui ont reçu pendant un an le probiotique ou un placebo. À un an, 70 % des malades du groupe placebo ont rechuté contre seulement 30 % dans le groupe probiotique.

Plusieurs essais randomisés contrôlés ont étudié l'efficacité de *Saccharomyces boulardii* dans le traitement de la maladie de Crohn. Un essai réalisé chez vingt malades qui, après le traitement d'une poussée de la maladie de Crohn associé à *Saccharomyces boulardii* pendant 2 semaines pour tous, recevaient pendant sept semaines *Sacchaomyces boulardii* ou un placebo. Le critère de jugement était le nombre de selles émises par jour. Ce nombre ne différait pas entre les deux groupes au début du traitement mais, au terme de l'étude, il était diminué dans le groupe *Saccharomyces boulardii*.

D'autres chercheurs ont réalisé une étude de prévention de la rechute de la maladie de Crohn. Trente-deux malades ont été traités pendant 6 mois après une poussée, soit par mésalazine (3 g/j), soit par mésalazine (2 g/j) associée à *Saccharomyces boulardii* (1 g/j). Les auteurs ont observé douze rechutes dans le groupe mésalazine seule, contre deux dans le groupe mésalazine et probiotique.

Des essais ouverts sur de très faibles effectifs avaient fait espérer une action bénéfique de *Lactobacillus rhamnosus GG* au cours de la maladie de Crohn, néanmoins, ceci a été contredit par deux essais randomisés contre placebo. Les scientifiques ont administré cette souche ou un placebo à 45 malades opérés pour la maladie de Crohn et constaté qu'à un an, la fréquence des rechutes n'était pas diminuée par le probiotique.

Récemment, une autre étude a été conduite chez 75 enfants ayant une maladie de Crohn en rémission. Ils poursuivaient tous leur traitement habituel et étaient randomisés pour recevoir *Lactobacillus rhamnosus GG* : 1010 CFU deux fois par jour ou un placebo. Le critère de jugement était la durée du maintien en rémission. Cette durée n'était pas différente entre les 2 groupes : 11,6 mois dans le groupe du probiotique versus 12,8 dans le groupe placebo [94].

III.2.3/ Rôle des probiotiques dans la pochite :

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

Les probiotiques s'avèrent efficaces dans cet état inflammatoire.

Un mélange, appelé VSL#3, de quatre souches de lactobacilles, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, avec trois souches de bifidobactéries, *B.longum*, *B.breve*, *B.infantis*, et *Streptococcus salivarius thermophilus* a été testé pendant 9 mois sur 20 malades, les 20 autres recevant un placebo. Le groupe probiotique

a obtenu 15% de rechute seulement contre 100% dans le groupe placebo [2]. Les auteurs de cette étude, Gionchetti et al. ont alors proposé de réaliser un autre essai : administrer des probiotiques dès la fin de la réalisation du réservoir iléo-anal. Un traitement de 12 mois est entrepris, avec deux groupes, un groupe recevant le mélange de probiotiques, l'autre un placebo. Une pouchite aiguë est survenue chez 10% du groupe « probiotiques » contre 40% chez les sujets « placebo ». Ce mélange de probiotiques est capable d'induire la sécrétion d'IL-10 par des cellules dendritiques isolées du sang périphérique et de la muqueuse intestinale. Dans un modèle expérimental, le mélange inhibe l'orientation Th1 de la réponse immunitaire induite par les cellules dendritiques [94].

III.3/Les probiotiques et le syndrome de l'intestin irritable.

Dans le syndrome de l'intestin irritable, les scientifiques ont observé une élévation des cytokines et de nombreux ballonnements. Ces anomalies peuvent être des cibles pour des probiotiques. En effet, les probiotiques sont dotés, au moins expérimentalement de propriétés anti-inflammatoires avec une capacité à restaurer une balance adéquate entre cytokines pro- et anti-inflammatoires, notamment entre IL-10 et IL-12. Des travaux expérimentaux ont permis également de mettre en évidence que certaines souches avaient la propriété de supprimer l'hypercontractilité musculaire intestinale secondaire à une infection intestinale. Comme ils apparaissaient une option thérapeutique à la fois originale et séduisante, différents probiotiques ont été testés dans le syndrome de l'intestin irritable depuis le début des années 2000.

Les effets actuellement démontrés de différentes souches probiotiques dans le SII sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau III). On peut remarquer que le ballonnement abdominal a été souvent amélioré dans les essais cliniques [95].

Tableau III: Tableau regroupant les résultats de plusieurs études sur l'action de souches bactériennes sur des symptômes précis [2].

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

III.4/ Probiotiques et allergie.

L'idée de l'utilisation de probiotiques dans le traitement de désordres allergiques est fondée sur le fait que cette pathologie est associée à une dérégulation des réponses lymphocytaires Th1/Th2 et T régulatrices vis-à-vis d'antigènes exogènes.

L'étude publiée en 2001 par Kalliomaki a montré l'effet préventif de l'administration de probiotiques sur l'apparition de l'eczéma atopique chez le nouveau-né et le nourrisson. Cette étude a consisté à administrer à la maman un supplément contenant 1010 CFU de *Lactobacillus GG* pendant 2 à 4 semaines avant l'accouchement. La supplémentation a été poursuivie chez la mère allaitant ou chez le nouveau né, pendant 6 mois à la même dose. L'incidence des manifestations allergiques a été réduite de moitié. Cette administration de *Lactobacillus GG* à des mères augmentait la teneur du lait en TGF- β 2 (une cytokine intervenant dans les mécanismes de tolérance orale et de production d'IgA) [96].

Weston et al ont étudié l'effet de *Lactobacillus fermentum VRI-033 PCC* par rapport à un placebo chez 56 enfants âgés de six à dix-huit mois présentant un eczéma atopique de forme modérée à sévère.

À la 16ème semaine d'administration des probiotiques, 92 % des enfants du groupe traité ont réduit la sévérité et l'étendue de l'eczéma, apprécié selon le score de SCORAD (score de gravité de l'eczéma atopique). Cette étude montre donc un bénéfice de l'administration d'un probiotique sur la sévérité et l'extension de l'eczéma.

A l'état actuel des connaissances, l'administration de probiotiques ne peut faire l'objet de recommandations pour prévenir l'allergie car on dispose de très peu d'études notamment chez l'adulte allergique et elles sont assez contradictoires.

III.5/ Probiotiques et antibiotiques.

L'émergence et la dissémination de la résistance aux antibiotiques est un problème mondial. Si les probiotiques sont un facteur de risque de transmission de gènes de résistance aux antibiotiques, ils ont aussi été proposés comme traitement alternatif et/ou adjuvant aux antibiotiques. En alimentation animale, les antibiotiques ont été largement utilisés comme promoteur de croissance, utilisation maintenant interdite en Europe depuis 2006 en raison de la sélection de bactéries résistantes aux antibiotiques. Cependant, l'administration d'antibiotique permettait de maintenir une incidence faible de portage de bactéries potentiellement pathogènes comme les *Campylobacter* par exemple [88].

Des essais chez l'animal ont montré l'intérêt de la supplémentation en probiotiques dans la réduction du portage de pathogènes mais avec des résultats discordants justifiant de poursuivre les travaux pour définir la ou les meilleures souches, les doses, et les mécanismes d'action. Par ailleurs, des essais d'effets bénéfiques des probiotiques sur des bactéries résistantes aux antibiotiques ont été effectués. En modèle animal, des souches de *Bifidobacterium* ont inhibé le transfert entre 2 souches d'entérobactéries du plasmide portant le gène codant une bêtalactamase de spectre étendu, cet effet étant souche dépendant [89].

Une souche de lactobacille a diminué le portage intestinal d'entérocoques résistants aux glycopeptides alors que la souche d'*E. Coli* Nissle n'a pas eu d'effet [90].

En revanche, un essai chez l'homme avec cette souche de lactobacille n'a eu aucun effet. De même, le suivi sur plusieurs mois dans 2 services hospitaliers de patients ayant reçu des probiotiques n'a pas permis d'éviter la colonisation par des entérocoques résistants soit aux glycopeptides soit à l'ampicilline [91].

Malgré ces résultats peu probants des probiotiques dans le but de limiter le portage de bactéries résistantes aux antibiotiques, les recherches dans ce but sont intéressantes et permettront peut-être de déterminer la souche ou le mélange de souches pouvant avoir un effet significatif.

IV/ Les probiotiques à l'officine.

On va présenter dans cette partie quelques produits à base de probiotiques commercialisés au Maroc.

IV.1/ Lactibiane®



Lactibiane® Référence

Composition nutritionnelle :

Bifidobacterium longum LA 101 10 Mrd

Lactobacillus helveticus LA 102 10 Mrd

Lactococcus lactis LA 103 10 Mrd

Streptococcus thermophilus LA 104 10 Mrd

Indications :

Traitement long :

- Colopathies fonctionnelles.

Prendre une gélule par jour pendant un mois. Le traitement peut être renouvelé jusqu'à trois mois selon l'intensité des troubles.

Traitement court de dix jours :

- Inconfort digestif (ballonnements, flatulences).

Une gélule par jour pendant dix jours.

Traitement court de quatre jours :

- Troubles gastro-intestinaux d'origine virale ou bactérienne.

Prendre trois gélules par jour les deux premiers jours puis deux gélules par jour les deux suivants.



Lactibiane® Enfant

Composition nutritionnelle :

<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	4 Mrd
<i>Lactobacillus helveticus</i> LA 102	4 Mrd
<i>Lactococcus lactis</i> LA 103	4 Mrd
<i>Streptococcus thermophilus</i> LA 104	4 Mrd
Lactobacillus rhamnosus LA801	4 Mrd
Vitamine D	3,75 µg (150 UI) soit 75% des apports journaliers recommandés

Indications :

- Inconfort digestif
- Diminution du risque d'infection par le rotavirus

Utilisation :

Un sachet par jour, à diluer dans l'eau. A prendre avant un repas.

Complémentation de 10 jours à 1 mois renouvelable.



Lactibiane® condisis

Composition nutritionnelle :

Lactobacillus helveticus LA 102

5Mrd / 10Mrd

Indications :

Inconfort intime

Utilisation :

Lactibiane condisis 5 M : conseillé en phase d'entretien. 1 gélule par jour.

Lactibiane condisis 10M : conseillé en phase d'attaque. 2 gélules par jour.

IV.2/ Ultra levure®



Composition nutritionnel :

Saccharomyces boulardii 250mg

Indications :

- Traitement des diarrhées Infectieuses.
- Traitement et prophylaxie des accidents digestifs liés à l'antibiothérapie.
- Chez le nourrisson (moins de 2 ans), le traitement sera instauré en complément de la réhydratation.

Utilisation :

1 à 2 sachets par jour en 1 ou 2 prises.

IV.5/ Bion3®



Compositions :

- *Lactobacillus acidophilus*,
- *Bifidobacterium bifidum*,
- *Bifidobacterium longum*
- 13 vitamines et 7 oligo-éléments,

Indications :

- Pour Renforcer les défenses naturelles de l'organisme.
- Pour Activer les réactions biologiques.
- Pour Entretenir la fonction digestive intestinale.

Utilisations :

1comprime par jour.

V/ Conclusion.

Les souches probiotiques sont cultivées industriellement etensemencées dans des aliments ou lyophilisées pour être administrées directement sous une forme galénique.

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

A noter que la liste des pathologies citée n'est pas exhaustive, les probiotiques ont fait l'objet d'études portant sur de nombreuses pathologies.

*Chapitre III :
Questionnaire*



Evaluation de la connaissance des patients sur les probiotiques

Le traitement par les probiotiques est un domaine en plein essor. Notre stage de fin d'études a l'officine a été l'occasion de rencontrer de nombreux patients demandeurs de renseignements et de conseils sur leur utilisation et d'autres qui ne s'avent même pas de quoi il s'agit.

Dans cette partie nous exposerons les résultats du questionnaire que nous avons réalisé au niveau de 2 pharmacies.

I. / Matériels et méthodes.

Afin d'appréhender la connaissance de la patientèle sur les probiotiques, d'identifier si elle les utilisait et le cas échéant, si elle les trouvait efficaces, nous avons réalisé un questionnaire (Figure 10) que nous avons ensuite présenté aux patients de la Pharmacie ATHENES à SALA AL JADIDA et à la Pharmacie LES ORANGER à RABAT.

Notre étude a duré 3 mois : du 01/09/2015 au 28/11/2015.

Les patients interrogés étaient intéressés par la démarche et ont pris le temps d'y répondre tout en posant des questions en cas de difficultés.

En outre, à l'issue du questionnaire, nous avons échangé sur les probiotiques en expliquant ou en rappelant leur utilité, mais également à quelle périodicité les prendre.

Questionnaire : évaluation de la connaissance des patients sur les probiotiques.

Sexe :

Age :

1) Avez-vous déjà entendu parler de terme « probiotique » ?

- Oui.
- Non.

2) Si oui, qu'est- ce qu'un probiotique ?

- C'est une sorte de prescription d'antibiotique.
- C'est une formule à base de bactéries lactiques lyophilisées.
- C'est un anti-acide.

3) Quelle(s) marques achetez-vous ?

- Activia (Danone).
- Ultra levure.
- Prodefen.
- Lactibiane.
- Autres.

4) Y a-t-il parmi ces produits certains dont vous n'avez jamais entendu parler ?

- Activia (Danone).
- Ultra levure.

- Prodefen.
- Lactibiane.

5) Devrait-on prendre des probiotiques tous les jours ?

- Non.
- Oui.

6) Quand doit-on prendre un probiotique ?

- À jeun.
- Entre les repas.
- Après les repas.

7) A votre avis est-ce que les probiotiques ont un ou des effets secondaires ?

- Oui.
- Non.

8) Est-ce que les probiotiques peuvent être pris pendant la période d'allaitement et administrée aux enfants ?

- Oui.
- Non.

9) Saviez-vous que les probiotiques sont considérés comme des vaccins naturels dans le cas de :

- Diarrhée associée à la turista.
- déséquilibre de la flore intestinale.

- Faiblesse du système immunitaire.

- Etc.

Oui.

Non.

10) A quelle fréquence achetez-vous ces produits ?

Régulièrement (au moins une fois par semaine).

Occasionnellement (deux fois par mois).

Rarement (une fois par mois).

Une consommation irrégulière (selon les envies, les promotions...).

Le questionnaire est terminé, merci d'y avoir participé.

Figure 10 : Questionnaire destiné aux patients pour évaluer leur connaissances sur les probiotiques.

II. / Résultats.

II.1/ Généralités.

-Cette enquête a été réalisée auprès de 240 patients.

-La moyenne de l'âge des patients est de 39 ans. Dont les extrêmes sont [17-58]

-Par ailleurs, deux fois plus de femmes (67,5%) que d'hommes ont répondu à ce questionnaire, soit un sex-ratio de 0.48

II.2/ Les questions.

• **Question n°1 :avez-vous déjà entendu parler de terme « probiotiques » ?**

112 patients soit la proportion de 47% parmi le groupe interrogés n'ont jamais entendu parler du probiotiques, et ne savent pas de quoi-il s'agit. (Figure 11)

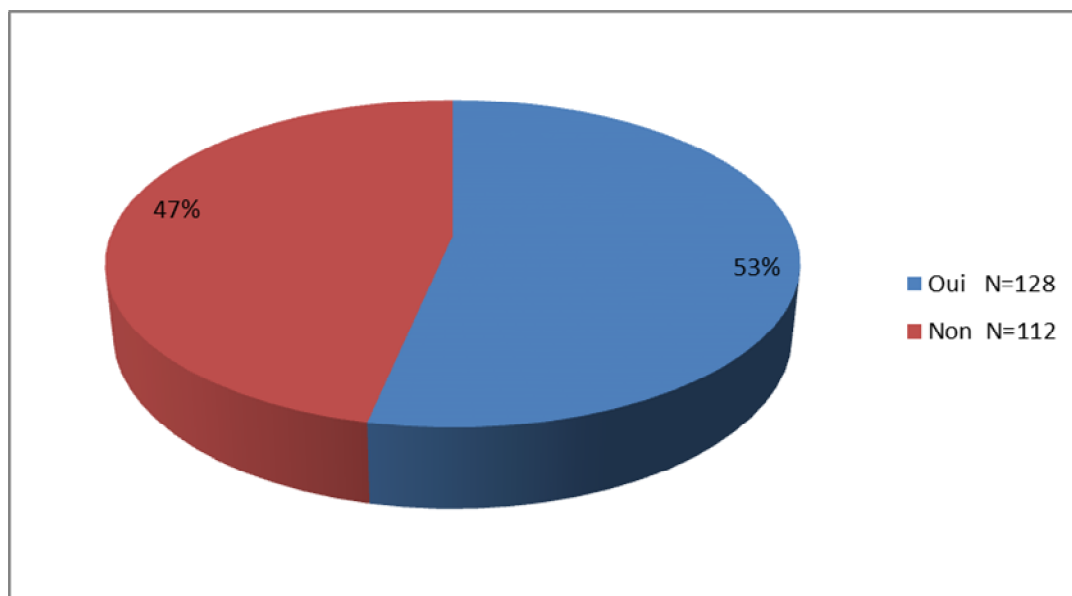


Figure 11 : Réponses obtenues à la question n° 1 : avez-vous déjà entendu parler de terme « probiotiques » ?

- **Question n°2 : Si oui, qu'est-ce qu'un probiotiques ?**

Une grande partie de patients qui ont répondu par oui à la 1^{ère} question a su donner la bonne réponse soit 118 patients (92.20%).

Dix patients n'ont par contre pas bien répondu; quatre d'entre eux (soit 3.12%) pensent que les probiotiques correspondent à des anti-acide. Six d'entre eux (soit 4.68%) ont répondu qu'il s'agit d'une sorte de prescription d'antibiotique. (Figure 12)

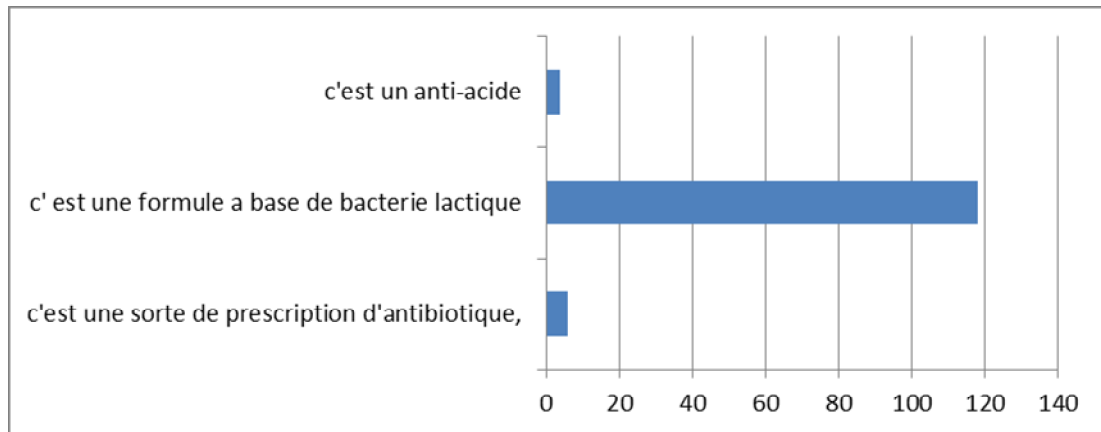


Figure 12 : Réponses obtenues à la question n° 2 : Si oui, qu'est-ce qu'un probiotiques ?

• **Question n°3 : Quelle(s) marques achetez-vous ?**

86.90% des interrogés soit 172 patients, consomme Activia (Danone) 63 d'entre eux ne s'avent même pas qu'il contient du bifidus regularis. En revanche, seulement 25.30% soit 50 patients achète Ultra-levure® *Saccharomyces boulardii*. Pour Prodefen® et Lactibiane® un très faible pourcentage de patients qui les consomme soit en automédication soit prescrit par les médecins (Figure 13).

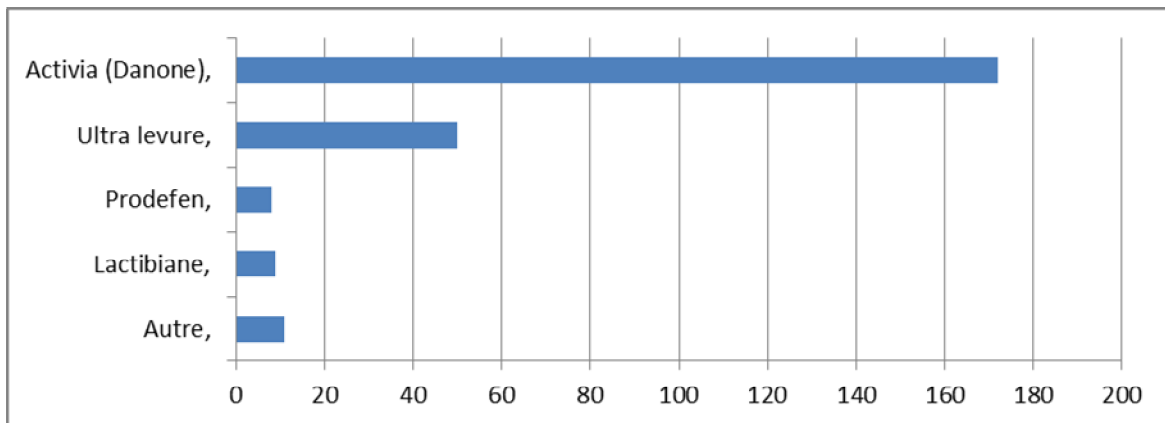


Figure 13: Réponses obtenues à la question n° 3 : quelle(s) marques achetez-vous ?

- **Question n°4 : Y a-t-il parmi ces produits certains dont vous n'avez jamais entendu parler ?**

Malgré que Lactibiane® soit une gamme de plusieurs produits à base de probiotiques, 84.6% de patients ne le connaissent pas, alors qu'un faible pourcentage 6.2% ne connaissent pas Activia. (Figure 14)

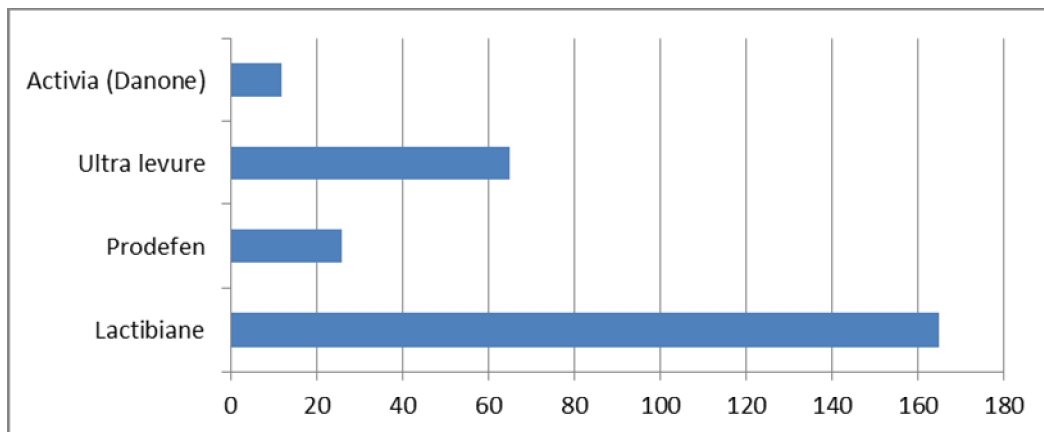


Figure 14 : Réponses obtenues à la question n° 4 : Y a-t-il parmi ces produits certains dont vous n'avez jamais entendu parler ?

- **Question n°5 : Devrait-on prendre des probiotiques tous les jours ?**

Pour 72% des patients les probiotiques ne doivent pas être consommés tous les jours (figure : 15), 4 d'entre eux ont répondu qu'ils doivent être prise seulement avec les antibiotiques.

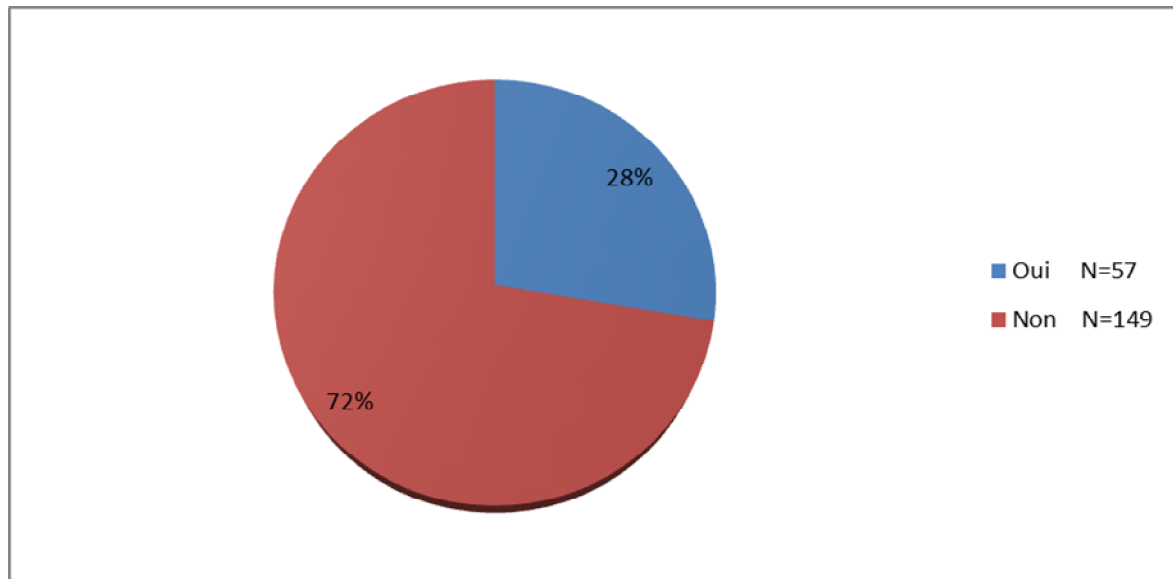


Figure 15: Réponses obtenues à la question n° 5 : Devrait-on prendre des probiotiques tous les jours?

- **Question n°6 : Quand doit-on prendre un probiotique ?**

En ce qui concerne cette question, la plupart des patients, soit 139, ont répondu que les probiotiques doivent être pris après les repas. (Figure 16)

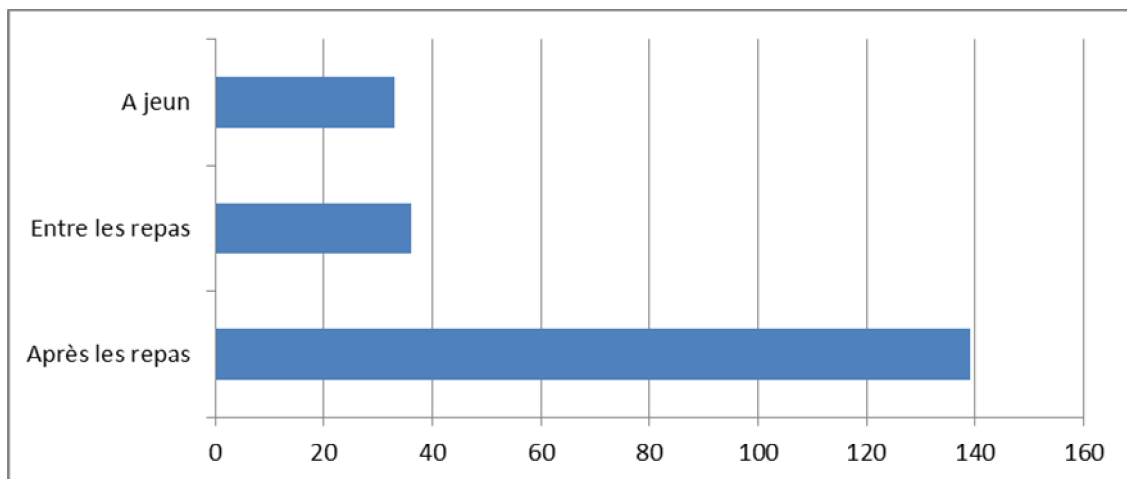


Figure 16: Réponses obtenues à la question n°6: Quand doit-on prendre un probiotique ?

- **Question n°7 : A votre avis, est-ce que les probiotiques ont un ou des effets secondaires ?**

57% des patients ont répondu lors du questionnaire que les probiotiques ont des effets secondaires. Alors que pour 43%,ils ne presentent aucun effet indésirable. (Figure 17)

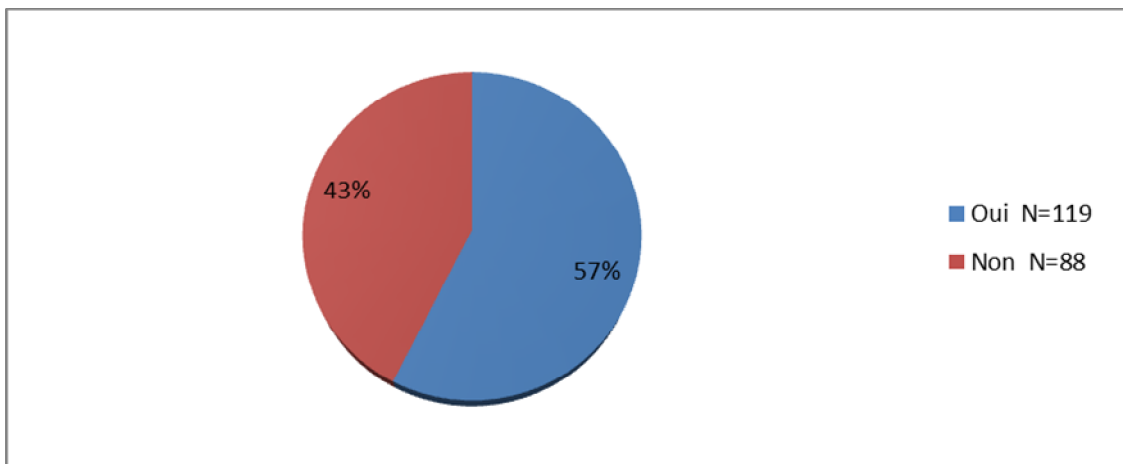


Figure 17: Réponses obtenues à la question n° 7 : A votre avis, est-ce que les probiotiques ont un ou des effets secondaires ?

• **Question n°8 : Est-ce que les probiotiques peuvent être administrés aux enfants et à la femme allaitante?**

La majorité des patients, soit 64%, ont répondu que la femme allaitante et les enfants peuvent consommer des préparations à base de probiotiques mais à condition que ce soit sous avis médical. (Figure 18)

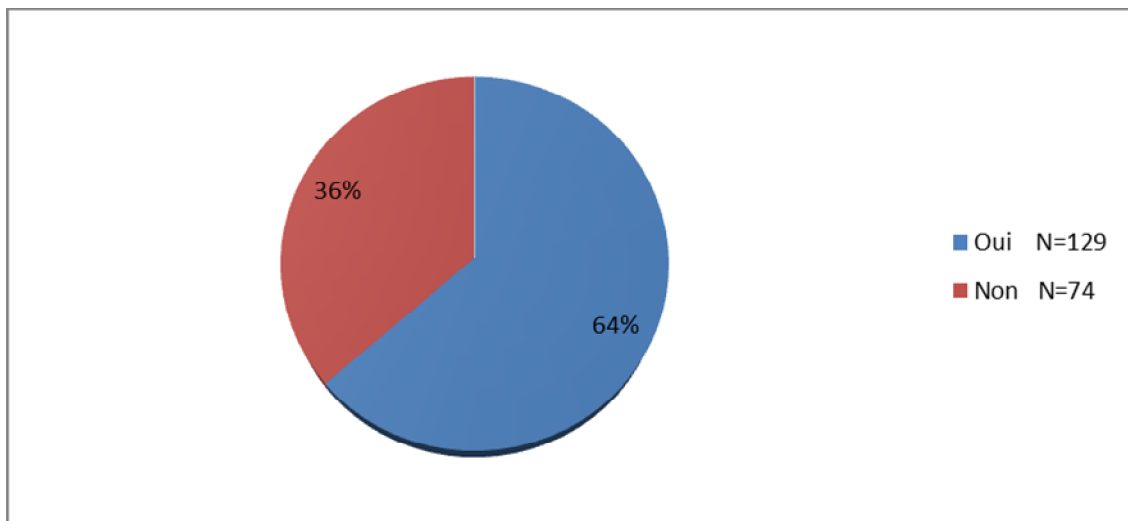


Figure 18 : Réponses obtenues à la question n° 8: Est-ce que les probiotiques peuvent être administrés aux enfants et à la femme allaitante?

• **Question n°9 : Saviez-vous que les probiotiques sont considérés comme des vaccins naturels dans le cas de : déséquilibre de la flore intestinale, faiblesse du système immunitaire...**

42% des patients sont conscients que les probiotiques jouent un rôle importants contre le déséquilibre de la flore intestinale et aussi dans la guérison de plusieurs maladie. (Figure 19)

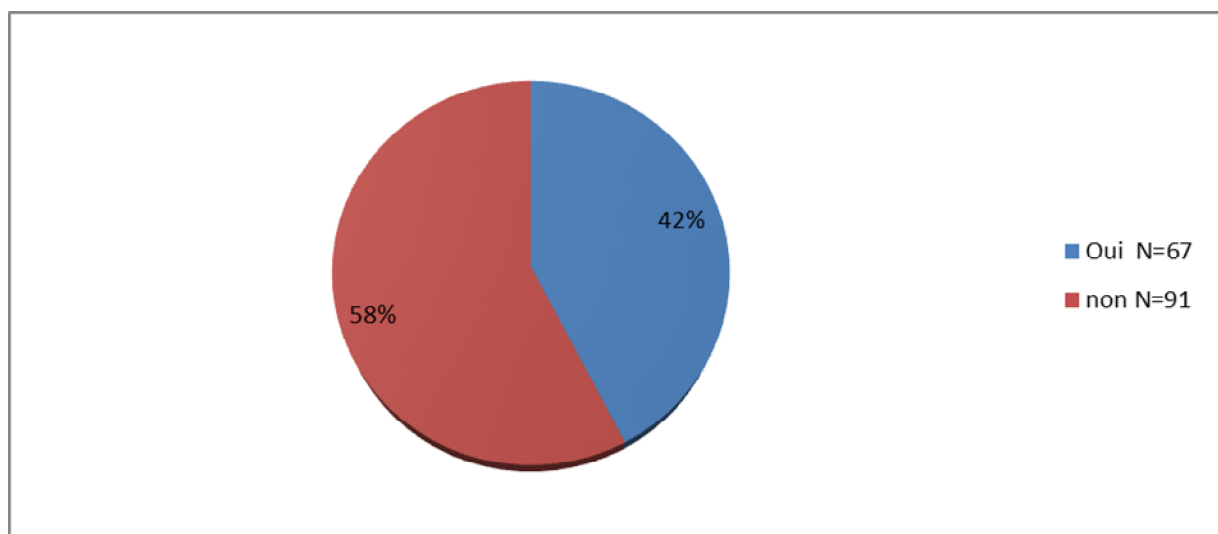


Figure 19: Réponses obtenues à la question n° 9: Saviez-vous que les probiotiques sont considérés comme des vaccins naturels dans plusieurs cas.

- **Question n°10 : A quelle fréquence achetez-vous ces produits ?**

Cette dernière question a comme objectif d'avoir une idée sur la fréquence de consommation des probiotiques. 47.90% soit 101 des patients déclarent les consomme de façon irrégulière et seulement 17.50% soit 34 patients les consomment régulièrement. (Figure 20)

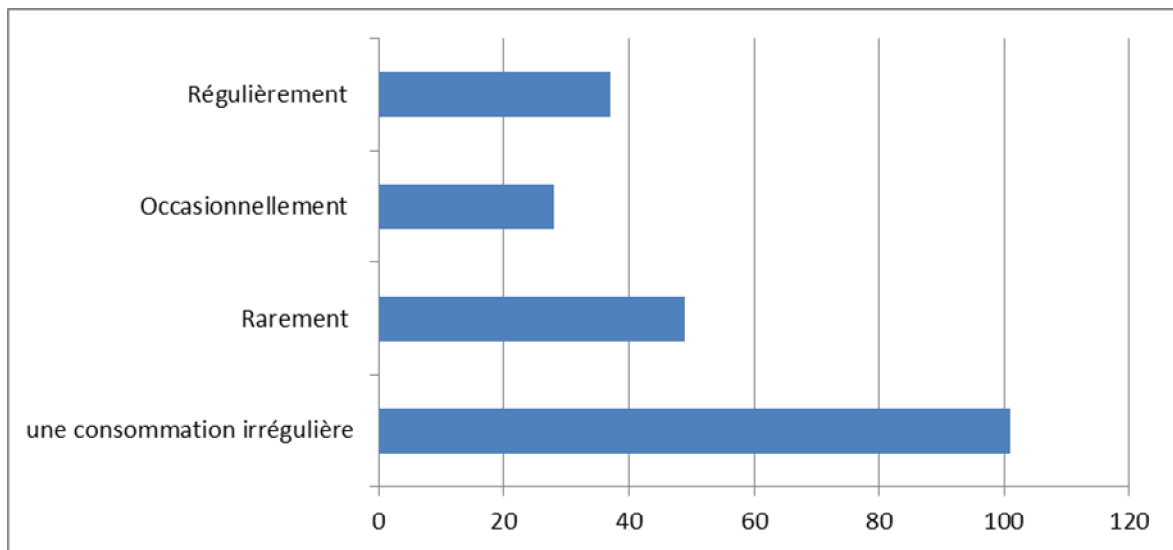


Figure 20: Réponses obtenues à la question n° 10: A quelle fréquence achetez-vous ces produits ?

III/ Discussion

Le questionnaire a été réalisé auprès de patients. Il était destiné à évaluer leurs connaissances dans le domaine des probiotiques. La plupart des interrogés étaient des jeunes. C'était l'occasion de leur rappeler que ces compléments alimentaires restaient un traitement et donc qu'ils devaient être utilisés à bon escient. Nous avons également pu répondre aux questions des patients et rectifier des idées reçues.

Les deux pharmacies dans lesquelles ce questionnaire a été exploité achetaient les probiotiques principalement d'un seul laboratoire pharmaceutique. Les résultats obtenus portent donc seulement sur trois spécialités car les patients ne connaissaient que les compléments alimentaires vendus dans ces deux Officines.

En effet, la question n°1 fait ressortir un paradoxe, 47% des patients s'accorderaient à dire qu'ils ne connaissaient pas les probiotiques, alors que la majorité d'entre-eux consommaient des produits à base de probiotiques. (Figure 13)

Néanmoins, les probiotiques étant relativement récents, certaines spécialités et spécificités restent mal connues par les patients (figure 14). Ceci fait apparaitre que les différents moyens de communication notamment la publicité sur tous supports (télévision, radio, prospectus) et le « bouche à oreille» influencent la consommation. Nous sommes amenés également à poser la question sur le rôle des laboratoires pharmaceutiques à travers leurs délégués dans la bonne présentation des spécialités qu'ils produisent, et ainsi inciter à la prescription par les médecins et au conseil par les pharmaciens.

La question ayant obtenu le moins de bonnes réponses concerne la fréquence de consommation des souches probiotiques (figure 15). Idéalement, il faut en prendre chaque jour, car les bactéries probiotiques ne s'installent pas de façon permanente dans notre tube digestif. Elles sont là de façon transitoire. Donc, pour avoir les effets bénéfiques, il faut les consommer régulièrement.

Concernant la sixième question, il est conseillé de consommer les probiotiques environ une demi-heure avant les repas ou deux heures après, afin qu'ils ne restent pas trop longtemps dans l'estomac et rejoignent ainsi l'intestin le plus vite possible. Les effets secondaires peuvent varier, les plus courants sont les gaz et les ballonnements. Ils sont généralement bénins et transitoires.

D'autre part, 64% des patients interrogés sont bien informés sur l'importance des probiotiques pour la femme allaitante et pour les enfants (figure18) car ils peuvent aider à renforcer l'immunité. C'est également un excellent moyen de réguler le métabolisme fluctuant.

Par ailleurs, ce travail nous a permis de mettre en évidence un contraste entre les larges gammes de probiotiques développées et le faible niveau d'information dédiée à la patientèle et aux pharmaciens d'officine.

Il faut également noter que cette thématique « thérapeutique » est peu (voire pas du tout) enseignée dans le cursus universitaire. C'est pour cela, qu'après analyse des résultats du questionnaire, nous pouvons constater qu'un outil de formation dans ce sens serait non seulement bénéfique pour le conseil au comptoir mais également très apprécié par les pharmaciens afin de développer leurs connaissances sur ce sujet.

Il serait également conseillé de faire des présentations synthétiques pouvant servir de support de formation à destination du personnel officinal (Pharmaciens et Préparateurs), cette synthèse comporterait un rappel des caractéristiques des probiotiques, de leurs utilisations et de leurs prescriptions.

Enfin, la réalisation de fiches concises, pratiques et fonctionnelles (en arabe et en Français) destinées aux patients serait d'une grande utilité.

Conclusion générale



Nous avons pu constater au cours de ce travail que la santé de notre intestin est très importante et il faut donc lui apporter les aliments et nutriments indispensables à son bon fonctionnement.

La variabilité du microbiote intestinal peut conditionner la résistance de notre organisme face à des pathologies et on peut même dire qu'elle conditionne notre état de santé global.

Très intéressants sur le plan nutritionnel, les probiotiques ne suffisent pas à eux seuls à assurer une bonne santé. Ainsi, d'une part, ils ne remplacent pas les traitements habituellement utilisés pour tel ou tel trouble intestinal et, d'autre part, le plus important reste d'avoir une alimentation équilibrée. La règle d'or pour conserver une bonne santé reste donc de manger varié, équilibré, et de pratiquer un exercice physique.

En se basant sur les connaissances actuelles, il faudrait rester prudent concernant les probiotiques qui n'ont pas encore révélé tous leurs secrets aux microbiologistes. Une meilleure connaissance de l'action des différentes souches permettra une sélection plus spécifique en fonction des différentes pathologies.

Les recherches sur les probiotiques sont très récentes et malgré les études faites par les laboratoires les commercialisant, ces produits sont arrivés probablement trop rapidement sur le marché sans que les réels bienfaits pour la santé soient élucidés. Les connaissances devraient donc continuer à évoluer pour nous aider à y voir plus clair.

La plupart des études souffrent de faiblesses méthodologiques avec notamment un nombre de sujets inclus trop faible et l'absence de confirmation de la survie de la souche administrée sur des analyses de selles. De plus, beaucoup d'études utilisent une combinaison de probiotiques, ce qui ne permet pas d'identifier la souche potentiellement active.

Malgré tout, les probiotiques semblent avoir un bon potentiel et même s'ils peuvent être prescrits par certains médecins, le pharmacien d'officine est en première ligne pour les conseiller aux patients en fonction de leurs besoins.

Résumé



RÉSUMÉ

Titre : PROBIOTIQUES et leur intérêt dans la prévention des troubles digestifs.

Auteur : Abrada Sofia

Mots clés : Probiotiques – Microbiote intestinal – Lactobacilles – Bifidobactéries – Immunomodulateur

La flore intestinale est constituée de nombreuses bactéries. Elle évolue tout au long de la vie, transversalement et longitudinalement pour éduquer et contrôler les cellules immunitaires du GALT (Gut Associated Lymphoid Tissu). Dans le cas de dysbioses, les probiotiques peuvent agir à différents niveaux pour rétablir cet équilibre: inhibition de l'adhésion des pathogènes, restauration de la barrière intestinale, et contrôle des cellules immunitaires du GALT.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte.

La souche probiotique idéale doit remplir plusieurs conditions, d'une part l'absence de son caractère pathogène et sa capacité à résister aux sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, pour rester vivante dans le tube digestif et d'autre part, sa capacité à garder une stabilité et viabilité suffisante au cours de la chaîne de production industrielle et lors de la conservation.

La fonction thérapeutique des probiotiques est dépendante de plusieurs facteurs et notamment de la nature du probiotique. Ainsi, chaque souche de probiotiques a des propriétés particulières qui peuvent être immunomodulatrices, anti-inflammatoires, antiallergiques, anti-infectieuses.

Nous avons réalisé un questionnaire dont le but était d'évaluer les connaissances ainsi que l'efficacité des probiotiques chez la patientèle. Ce travail nous a permis de mettre en évidence un contraste entre les larges gammes de probiotiques développées et mises sur le marché et le faible niveau d'information dédiée aux patients et aux pharmaciens officinaux.

ABSTRACT

Title: PROBIOTICS and their interest in the prevention of digestive disorders

Author : Abrada Sofia

Key words: Probiotic - Intestinal microbiota - Lactobacilli - Bifidobacteria – Immunomodulatory

The intestinal flora consists of many bacteria. It evolves throughout life, transversely and longitudinally to educate and control the immune cells of the GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). In the case of dysbioses, probiotics may act at different levels to restore this balance: inhibition of adhesion of pathogens, restoring the intestinal barrier and control of immune cells of the GALT.

The probiotics are living microorganisms which when administered in adequate amounts, produce a benefit to the health of the host.

The ideal probiotic strain must fulfill several conditions, on the one hand the absence of its pathogenic nature and its capacity to resist gastric, biliary and pancreatic secretions in order to stay alive in the gastrointestinal tract and also its capacity to keep sufficient stability and viability during the industrial production chain and the conservation as well.

The therapeutic function of probiotics depends on several factors in particular the nature of the probiotic, and each strain of probiotics has specific properties that can be immunomodulatory, anti-inflammatory, anti-allergic, and anti-infectious.

we conducted a questionnaire The aim of this work was to assess the knowledge and the effectiveness of probiotics in patients. This work allowed us to highlight a contrast between the broad ranges of probiotics developed and the low level of information dedicated to patients and pharmacist.

ملخص

العنوان البروبيوتيك و فائدتهم في الوقاية من اضطرابات الجهاز الهضمي.

الكاتبة عبادة صوفيا

الكلمات الأساسية البروبيوتيك- الجراثيم المعوية- العصيات اللبنية- البفيدوبكتريا- معدل المناعة

الفلورا المعوية تتكون من العديد من أنواع البكتيريا. إنها تتطور في جميع مراحل الحياة، بالعرض وطول من اجل تثقيف والسيطرة على الخلايا المناعية للأمعاء الغليظة المرتبطة بالأنسجة اللمفاوية. في حالة خلل، البروبيوتيك قد تعمل على مختلف المستويات لاستعادة هذا التوازن: منع التصاق الجراثيم، واستعادة الحاجز المعوي والسيطرة على الخلايا المناعية من الأمعاء الغليظة المرتبطة بالأنسجة اللمفاوية.

البروبيوتيك هي كائنات دقيقة حية عندما تعطى بكميات كافية و مقننة تعود بالفائدة على صحة الإنسان.

يجب على سلالة الكائنات الحية المجهرية المكونة للبروبيوتيك ان تستوفي عدة شروط اولاً ان تكون غير سامة او مسببة للمرض و تكون قادرة على مقاومة افرازات العصارة المعدية و الصفراوية و البنكرياس من اجل البقاء حية في القنوات الهضمية و كذلك قدرتها على التبات و الفعالية الكافية اثناء الانتاج الصناعي و التخزين.

يعتمد الدور العلاجي بواسطة البروبيوتيك على عدة عوامل منها طبيعة الكائنات الحية المجهرية و لكل سلالة من البروبيوتيك خصائصها المحددة الامر الذي يمكن ان يكسبها صفة مناعية مضادة للالتهاب و مضادة للحساسية و مكافحة للأمراض المعدية.

لقد قمنا باجراء استطلاع الهدف منه تقييم معرفة و فعالية البروبيوتيك عند المرضى. هذا العمل مكننا من تسليط الضوء علي التناقضات بين المجموعات الواسعة من البروبيوتيك و المعلومات القليلة المكرسة للمرضى و الصيادلة.

Références



- [1] *TDM des tumeurs abdominales* © 2013, Elsevier Masson SAS.
Chapitre 13 : intestin grêle.
- [2] Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle. Thèse de Maïlys COLARELLI, 2010.
- [3] Appareil digestif-fonctionnement, Journal des femmes Santé
www.Santé-medecine.journaldesfemmes.com consulté le 25/11/2016.
- [4] Histologie du tubes digestif(2)-epatologies.
www.eopathologies.com/acad/hcd/dig2.pdf consulté le 12/11/2016.
- [5] L.P. GARTNER & J.L. HIATT. Color textbook of histology.
W.B.Saunders, Philadelphia.1997.
- [6] J.P chambon,G , Bozzini. Pathologie vasculaire du tube digestif.2012
- [7] Brunet.c, Moutardir V. Dimarino V (1993) la région dite de « bouton coelomésentériques » etude anatomo-chirurgical. J chir 130 : 70-73
- [8] www.chups.Jussieu.fr/polys/histo/histoP2/poly.chp1.2.1.3.html
Le tube digestif-FmPMC-PS-Histologie: organes système et appareil.
- [9] Benarroch EE. Enteric nervous system : functional organisation and neurologic implications neurology 2007 ; 69 : 1935-7
- [10] Système nerveux entérique et maladie de Parkinson. La revue de médecine interne 33 (2012).
- [11] bibliothèque virtuelle l'anatomie du système digestif.

- [12] ikonet.com, corps humains virtuel-atlasanatomique.
- [13] anatomie-atlas du corps humain: la cavité buccale- doctissimo.
- [14] alimentation-digestion-absorption-métabolisme-excrétion.
Pst.chez-alice.fr/svtiufm/mang.html
- [15] histologie : organes, système et appareils-Pr Martin Catala, Dr Jean.
Michel André et Jacques poirier 2007-2008.
- [16] TDM des tumeurs abdominal_ intestin grêle. Chapitre 13.
- [17] Dufour M.Foie. Kinesither Rev (2016).
- [18] Journal de radiologie volume 88 issue 7.2007
Issue 7-8, Part 2, July 2007 page 1020-1035.
- [19] American Cancer Society. (2015, January). *Liver Cancer*. Extrait de:
[http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003114-
pdf.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003114-pdf.pdf).
- [20] PAPIN Julien, LANG Jochen (dir.). *Bases moléculaires des défauts sécrétoires des cellules β pancréatiques lors de la glucotoxicité*. 192 p.
Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux :
Bordeaux 1 : 2009

- [21] LAFITTE Marie, MOREAU-GAUDRY François (dir.)
Adénocarcinome canalaire pancréatique : mécanisme moléculaire et approche thérapeutique. 220 p. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la santé. Bordeaux : Bordeaux 2 : 2012
- [22] POCOCK Gillian, D.RICHARDS Christopher. Fonction exocrine du pancréas.
Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Paris : Masson, 2004, p. 422-426
- [23] implications biologiques et pathologiques de la mucine MUC5AC le tractus gastro-intestinal, page 22.
Thèse de Yannick Rossy, Lille, 2011.
- [24] Armand M. 2008. Digestibilité des matières grasses chez l'homme. *Sciences des Aliments*, 28(1-2), 84-98.
- [25] aspects physicochimiques de l'encapsulation et de la désencapsulation des probiotiques. Page 17
Thèse de Gildas Komenan GBSSI ,2010.
- [26] tube digestif et système immunitaire, janvier 2010 dans protocole 59.
- [27] <https://www.thais.fr> consulté le 07/09/2016
- [28] Cerf-Bensoussan N., Guy-Grand D. 1993. Organisation du système lymphoïde associé à l'intestin. *Rev Fr Allergol* 33 : 197-203.

- [29] la tolérance orale : application au traitement du diabète de type 1. Caroline Aspod, charles thivolet page : 549-52,2001
- [30] Worbs T, Bode U, Yan S, Hoffmann MW, Hintzen G, Bernhardt G, et al. Oral tolerance originates in the intestinal immune system and relies on antigen carriage by dendritic cells. *J Exp Med* 2006;203(3):519–27.
- [31] Bouhnik, Y., & de Saussure, P. (2008). *Comment surveiller un patient atteint de maladie de crohn ?*, 2313.
- [32] Cathy WONG Leaky Gut Syndrome/Intestinal Permeability (en ligne) c2013 Disponible sur <http://altmedicine.about.com/od/healthconditionsdisease/a/TestLeakyGut.html> consulté le 10/11/2016
- [33] Scott-Mumby, K. (2010, Février 15). *Leaky Gut Syndrom*.
- [34] le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé page 101. Thèse de Cassil Cyril, 2016.
- [35] FASANO A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases c2012 *Ann NY Acad Sci.* 2012 Jul 1258:25-33.
- [36] <http://fr.food-intolerance.ca/24/quelles-sont-les-differences-entre-une-intolerance-alimentaire-une-allergie-alimentaire-ou-encore-une-hypersensibilite-alimentaire/>
Consulté le 25/12/2016

- [37] O. Bellon, “Les flores normales.” Sep-2011.
- [38] S. Charachon, “Relations hôte-bactéries.” Jan-2007.
- [39] intérêts du microbiote intestinal et probiotiques page 12.thèse de rofes camille, 2014.
- [40] Sommer F, Backhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11: 227—38.
- [41] S. Coudeyras and C. Forestier, “Microbiote et probiotiques: impact en santé humaine,” *Can. J. Microbiol.*, vol. 56, no. 8, pp. 611–650, 2010.
- [42] Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ. [Establishment of the intestinal microflora in neonates] . *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533—42.
- [43] FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food inclusion powder milk with live lactic acid bacteria, . 30, 2001;S23—33 [suppl. 2, Argentina] .
- [44] GRONLUND M.M., LEHTONEN O.P., EEROLA E., KERO P. Faecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery : permanent changes in intestinal flora after caesarean delivery. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1999, 28 : 19-25.

- [45] probiotiques et prébiotiques ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôles du pharmacien dans leur conseil à l'officine, page 10. Thèse de geraldine fave, 2014.
- [46] Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. (2004). *Flore microbienne intestinale*. PARIS: John Libbey Eurotext.
- [47] Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale* (Vol. I, 3ème édition.). Embourg:Resurgence.
- [48] Marteau, P. (2009). *Lactobacillus plantarum 299v, données scientifiques*. Paris: Merck SantéFamiliale.
- [49] Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *TrendsMicrobiol* 2004;12:129–34.
- [50] Ducrotté, P. (2008). *Lactéol, synthèse technique et scientifique*. ALN.
- [51] J. Robin and A. Rouchy, “Les probiotiques.” Centre d'étude et de développement de la nutrithérapie, Juin-2011.
- [52] Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:478–85.
- [53] Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, Mulder I, Lan A, Bridonneau C, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity* 2009;31:677–89.

- [54] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, Imaoka A, Kuwahara T, Momose Y, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science* 2011;331:337–41.
- [55] Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569–73.
- [56] Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Med Interne* (2015),
- [57] Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale* (Vol. I, 3ème édition.). Embourg: Resurgence.
- [58] Afssa. (2005). *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte*.
- [59] Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. (2004). *Flore microbienne intestinale*. PARIS: John Libbey Eurotext.
- [60] Seignalet, J. (2004). *L'alimentation ou la troisième médecine*. Paris: François-Xavier de Guibert.
- [61] Larsen, N., & al. (2010, Février). *PLoS ONE*
- [62] le rôle de l'intestin dans l'équilibre de notre santé page 102. thèse de cyril cassil, 2015.

- [63] Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et Santé Optimale*. Collection Résurgence.
- [64] LILLY, STILLWELL Probiotics : Growth-Promoting Factors Produced by Microorganism ; c1965 Science, feb, 12;147(3659):747-8
- [65] C. Salvatge, “Institut Rosell Lallemand,” Oct-2013.
- [66] J. Robin and A. Rouchy, “Les probiotiques.” Centre d’étude et de développement de la nutrithérapie, Juin-2011.
- [67] World Gastroenterology Organisation, “Probiotiques et prébiotiques.” mai-2008.
- [68] MOTTET C. MICHETTI P. Probiotics : wanted dead or alive. c2005 Dig Liver Dis, Jan;37(1):3-6
- [69] Marteau, P. (2001). Safety aspects of probiotic products. 45.
- [70] Marteau, P., & Shanahan, F. (2003). Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* , 17, 725-740.
- [71] NAIDU, BIDLACK, CLEMENS Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB) (en ligne) ; c1999 Crit Rev Food Sci Nutr , Jan;39(1):13-126 (consulté le 15/9/2012)
- [72] FAO/OMS. (2002). *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. London Ontario, CANADA.

- [73] FAO/OMS. (2001). *Report of a joint FAO/OMS Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional properties of Probiotics in food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria*. Cordoba, ARGENTINE.
- [74] B. Flourié and S. Nancey, “Propriétés fonctionnelles des probiotiques,” *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 38–44, 2007
- [75] PARK SK. PARK DI. CHOI JS. The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication (en ligne) ; c2007 *Hepatology*, Oct-Nov;54(79):2032-6 Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18251154> consulté le 14/11/2016
- [76] CHIN YP. TSUI KC. CHEN MC. Bactericidal Activity of Soymilk Fermentation Broth *In Vitro* and Animal Models (en ligne) ; c2012 *J Med Food* ,jun;15(6):520-526
- [77] PHUAPRADIT P. VARAVITHYA W. Reduction of rotavirus infection in children receiving bifidobacteria-supplemented formula (en ligne) ; c1999 *J Med Assoc Thai*, Nov;82 suppl 1 : S43-8
- [78] Glinborg and Nielsen, Probiotic therapy: Mechanisms of action and indications in adult gastrointestinal disease.

- [79] GUANDALINI S. Use of Lactobacillus-GG in pediatric Crohn's disease (en ligne) ; c2002 Dig Liver Dis, Sep;34 Suppl 2 : 563-5
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12408443>
consulté le 10/10/2016.
- [80] TARANTO MP. MEDICI M. Evidence for hypocholesterolemic effect of Lactobacillus reuteri in hypercholesterolemic mice
(En ligne) ; c1998 J.Dairy Sci. Sep;81(9):2336-40
- [81] Anderson JW. Gilliland SE. Effect of fermented milk (yogurt) containing Lactobacillus acidophilus L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans (en ligne) ; c1999 J.Am Coll Nutr. Feb;18(1):43-50
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10067658>
- [82] Perdigon G. Fuller R. Rava R. Lactic acid bacteria and their effect on the immune system (en ligne) ; c2001 Curr Issues Intest Microbiol, Mar;2(1) :27-42
- [83] Schiffrin EJ. Brassart D. Immune modulation of blood leukocytes in humans by lactic acid bacteria: criteria for strain selection (en ligne) ; c1997 Am J Clin Nutr. Aug;66(2):515S-520S. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9250141> consulté le 10/09/2016.
- [84] Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010;CD480030.

- [85] Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625—34.
- [86] Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33(Suppl. 2):S17—25.
- [87] Salari P, Nikfar S, Abdollahi M. A meta-analysis and systematic review on the effect of probiotics in acute diarrhea. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2012;11:3—14.
- [88] Plummer, S., Weaver, M. A., Harris, J. C., Dee, P., & Hunter, J. (2004). Clostridium difficile pilot study : effects of probiotic supplementation on the incidence of C.difficile diarrhoea. *International Microbiology* , 7, 59-62
- [89] Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B. (2004). *Flore microbienne intestinale*. PARIS: John Libbey Eurotext.
- [90] Ruemmele, F.-M., & Goulet, O. (2007). Probiotiques et pathologies digestives de l'enfant. *Cahiers de nutrition et diététique*, 42, 2S45-2S50
- [91] Mouton, G. (2007). *Ecosystème intestinal et santé optimale* (Vol. I, 3ème édition.). Embourg:Resurgence.

- [92] Afssa. (2005). *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte.*
- [93] Laake, K., & al. (2005). Outcome of four weeks' intervention with probiotics on symptoms and endoscopic appearance after surgical reconstruction with J-configured ileal-pouch-anal anastomosis in ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40, 43-51.
- [94] P. Seksik, "Probiotiques et maladies inflammatoires chroniques intestinales," *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 42, pp. 51–59, 2007.
- [95] P. Ducrotté, "Syndrome de l'intestin irritable : rôle de la flore et intérêt potentiel des probiotiques," *Côlon Rectum*, vol. 1, no. 4, pp. 237–241, Jan. 2008.
- [96] J. Chouraqui, C. Dupont, A. Bocquet, and J. Bresson, "Alimentation des premiers mois de vie et prévention de l'allergie," avril 2008.
- [97] Gaggia F, Mattarelli P, Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production. *Int J Food Microbiol* 2010;141(Suppl. 1):S15—28.
- [98] Moubareck C, Dantier R, Butel MJ, Doucet-Populaire F. Influence of *Bifidobacterium* on the transfert of beta-lactam resistance between enterobacteria. *Anaerobe* 2005;11:50.

- [99] Vidal M, Forestier C, Charbonnel N, Henard S, Rabaud C, Lesens O. Probiotics and intestinal colonization by vancomycin-resistant enterococci in mice and humans. *J Clin Microbiol* 2010;48:2595—8.
- [100] de Regt MJ, Willems RJ, Hene RJ, Siersema PD, Verhaar HJ, Hopmans TE, et al. Effects of probiotics on acquisition and spread of multiresistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2801—5.
- [101] inserm. Maladie de Parkinson : le tube digestif une fenêtre ouverte sur le cerveau ! (2010)
- [102] Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonction. Anatomie de l'estomac.
www.ressources.unisciel.fr consulté le 27/12/2016
- [103] Intestin grêle, anatomie dysfonctionnement de l'intestin grêle, maladie de crohn.
www.psychologie-sante.blogspot.com consulté le 12/11/2016
- [104] www.univers-connaissances.blogspot.com (qu'est ce que l'anatomie du foie ?)
Consulté le 15/09/2016
- [105] Anatomie du gros intestin- medical illustration, Human Anatomy drawing.
www.graphiewitness.medicalillustration.com consulté le 15/09/2016

- [106] la flore intestinale : un monde vivant à préserver. Journal de pédiatrie et de puériculture (2002)22 102-106
- [107] Bernier L. Les probiotiques en 2010 : une revue de la littérature. 2010. Thèse Pharm : Université d'Angers.2010; 166.
- [108] Marieb, E. (1999). *Anatomie et Physiologie humaine* (Vol. IVème édition).p. 87

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبآداب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 18

سنة : 2017

البروبيوتيك وفائدتهم في الوقاية من أمراض الجهاز الهضمي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيدة: صوفيا عبادة

المزودة في: 20 يونيو 1992 بوادي زم

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البروبيوتيك – الجراثيم المعوية – العصيات اللبنية – البيفدو بكتيريا –
معدل المناعة.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة