

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



MB. 14/09

Université de JIJEL

Faculté des Sciences Exactes et Science de la Nature

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



Mémoire de fin d'étude en vue de l'Obtention du Diplôme des études Supérieure En Biologie
Option : Microbiologie

Thème

01
09

**LE RÔLE DES PROBIOTIQUES DANS LA
STIMULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

Membres de jury:

- Examineur : M^{me} Bouhafs
- Encadreur : M^{me} Bousdira F

Présenté par :

- Bahali Rofaida
- Belkhelfa Rima
- Bouchelouh Asma



Promotion : 2009.



Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le Tout- Puissant, qui nous a aidé à réaliser ce travail.

Nous remercions très sincèrement M^{me} Bousdira F., d'avoir accepté de diriger ce travail. Nous sommes très reconnaissantes envers elle pour son aide, ses conseils, sa compétence et sa présence en tout moment.

Nous remercions vigoureusement M^{me} Bouhafis L., d'avoir accepté d'examiner notre travail.

Enfin, nous remercions profondément nos précieuses familles et nos chères amies à la fois pour leur soutien infatigable, leur patience admirable et leur affection continuelle.

Sommaire

- Introduction.....	1
---------------------	---

Chapitre I : Les probiotiques

I.1.Historique.....	3
I.2.Définition.....	3
I.3.propriétés et critères de sélection.....	4
I.4.Classification.....	5
I.4.1 Bactéries.....	5
I.4.2 Levures.....	7
I.5 Conditions d'administration.....	9

Chapitre II : Le rôle des probiotiques

II.1 Dans la nutrition.....	12
II.2 Dans la santé.....	12
I.2.1 Neutralisation des produits toxiques.....	12
I.2.2 Inhibition des bactéries indésirables.....	12
I.2.3 Intolérance au lactose.....	13
I.2.4 Cholestérol.....	14
I.2.5 Constipation.....	14
I.2.6 Maladies inflammatoires de l'intestin.....	15
I.2.7 Effet anticancéreux.....	16
I.2.8 Stimulation de système immunitaire.....	17

Chapitre III : Les probiotiques et le système immunitaire

III.1 La flore microbienne intestinale.....	18
III.2 Le système immunitaire de l'hôte.....	20
III.2.1 Description générale.....	20
III.2.2 Système immunitaire de la muqueuse intestinale.....	22
III.3 Effets des probiotiques sur le système immunitaires de l'hôte.....	24
III.4 Effet immunomodulateur des probiotiques.....	27
III.4.1 Probiotiques et allergie.....	29
III.4.2 Probiotiques et infection.....	31
III.4.2.1 Infection par <i>Helicobacter pylori</i>	31
III.4.2.2 Infection de l'appareil génito-urinaire.....	31
III.4.2.3 Infections gastro-intestinal.....	34
III.4.2.4 Infection respiratoire.....	36
III.4.2.5 Prévention des diarrhées.....	37
Conclusion.....	41
Références bibliographiques.....	42

Les abréviations

BL : bactéries lactiques

L : *Lactobacillus*

B : *Bifidobacterium*.

MICI : maladies inflammatoires chronique de l'intestin.

MC : maladie de Crohn.

MII : maladies inflammatoires de l'intestin.

RCH : rectocolites hémorragiques.

NK : natural killer

PAMPS : pathogen associated molecular patterns.

TLR : Toll-like receptor

CD : cellules dendritiques

Ag : antigène

Ig : immunoglobuline.

cB : cellule B.

cT : cellule T.

CPA : cellule présentatrice d'antigène.

IL : interleukines.

Ac. : acide.

DAA : diarrhée associée aux antibiotiques.

Th : T helper.

INF : interférons.

TNF : tumor necrosis factor

NF- κ B : nuclear factor κ B

Liste Des Tableaux

Tableau 1 : Distribution des différentes espèces de Bifidobacterium en fonction de l'âge.....	6
Tableau 2 : Les microorganismes considérés comme probiotiques.....	9
Tableau 3 : Études <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> et cliniques récentes sur les effets immunomodulateurs des probiotiques.....	40

Liste Des Figures

Figure 1 : <i>Bifidobacterium breve</i>	5
Figure 2 : <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	6
Figure 3 : <i>Streptococcus thermophilus</i>	7
Figure 4 : <i>Saccharomyces sp.</i>	8
Figure 5 : Schéma simplifié décrivant les compartiment de l'appareil digestif de l'homme.....	19
Figure 6 : Les différents ligands des récepteurs Toll-like.....	21
Figure 7 : Description schématique générale du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale.....	24
Figure 8 : Action des probiotiques sur le système immunitaire de l'intestin.....	26
Figure 9 : Schéma illustrant l'interaction entre les composants bactériens (<i>Lactobacillus grasseri</i>) et la cellule immunitaire, TLR, Toll receptor.....	28

Introduction

Introduction :

Depuis au moins 4000 ans, l'homme utilise des microorganismes pour transformer ses aliments afin d'en modifier la saveur et de mieux les conserver.

Ce n'est qu'à l'époque pasteurienne qu'il a pris conscience du monde bactérien et que Mitchnikoff, récompensé du prix Nobel pour d'autres travaux, écrivait en 1907 que le yaourt prolongeait la durée de vie humaine (Roberfroid et *al.*, 2008). Il supposa que l'acide lactique produit, ainsi que d'autres facteurs non identifiés, agissait de façon synergique pour inhiber la croissance des bactéries de putréfaction dans le grand intestin (Moreau, 2001).

Par la suite, il identifiera dans le lait fermenté deux bactéries « actuellement classées comme probiotiques », le *Streptococcus thermophilus* et le *Lactobacillus bulgaricus*, aux quelles il attribuera ses bienfaits de « longue vie » ; probiotique en grec «pour la vie» (Muller et *al.*, 2004).

Depuis de nombreux chercheurs ont poursuivi ces travaux et ont étudiés les aspects thérapeutiques des probiotiques. Cette recherche est particulièrement intense depuis une vingtaine d'année.

Entre temps le succès rencontré en alimentation animale par l'utilisation de souches microbiennes probiotiques (levures et/ou bactérie) dans les aliments pour animaux d'élevage qui ont permis d'améliorer les performances des animaux soit par effet nutritionnel direct, soit par l'amélioration de leurs conditions sanitaires, a conduit les experts de santé a envisager leur emploi en alimentation humaine. C'est ainsi qui est né le concept de probiotiques, revitalisation moderne du postulat de Mitchnikoff et la relation entre bactéries lactiques et la longévité de vie de l'homme.

Depuis des travaux, de plus en plus nombreux, se succèdent pour étudier les effets « santé » de différentes souches de microorganismes et essayer de cerner leur mécanisme d'action chez l'homme.

Actuellement, on leur attribue, plusieurs vertus entre autres leurs effets bénéfiques sur les infections gastro-intestinales, les troubles de la digestion, les infections urogénitales, les allergies et sur le système immunitaire (FAO/OMS, 2001).

Les probiotiques agiraient particulièrement sur l'immunité, mais il est encore très difficile selon certains chercheurs d'avoir des idées claires quant à leurs propriétés immunomodulatrice (Moreau, 2001).

Selon la FAO, les probiotiques n'apportent pas forcément une amélioration directe sur la santé. Par contre, leur absence ou la faiblesse de leur nombre peut permettre à des bactéries pathogènes de coloniser tout ou une partie de notre tube digestif.

En Algérie, nous pensons que nous ne consommons pas ou peu de produits additionnés de probiotiques, car nous nous connaissons pas l'intérêt des ces microorganismes sur la santé.

Le choix de ce thème : « rôle des probiotiques dans la stimulation du système immunitaire » est justifié par l'intérêt et l'actualité de ce sujet.

Nos objectifs sont :

-Faire une synthèse bibliographique sur le rôle des probiotiques sur le système immunitaire afin d'apporter une information sur l'objectivité et la validité des effets attribués à ces microorganismes.

-Apporter des recommandations dans notre entourage pour la consommation des produits additionnés de probiotique et dont l'effet bénéfique a été démontré, entre autre, leur rôle dans l'amélioration des troubles digestifs.

-Réaliser une étude préliminaire pour d'autres études enquêtes de sensibilisation de la population locale voir nationale pour la consommation des probiotiques.

Chapitre I

Les probiotiques

I.1 Historique :

La notion de probiotique a été développée grâce aux travaux de Mitchnikoff (1907) qui avait constaté que les paysans bulgares, grands consommateurs de lait fermenté, vivaient très vieux et en bonne santé. Mitchnikoff avait alors proposé l'ingestion de bactéries vivantes, plus précisément de bactéries lactiques, pour réduire les désordres intestinaux et améliorer l'hygiène digestive et, donc, augmenter l'espérance de vie (Whitaker, 2007).

A cette époque Henry Tissier, pédiatre français, a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhées contenaient un petit nombre de bactéries caractérisées par une morphologie particulière en forme de Y ; Ces bactéries « bifides » étaient au contraire abondantes chez les enfants sains. A son avis, ces bactéries pourraient être administrées aux patients souffrant de diarrhée pour aider à rétablir une flore intestinale saine (FAO/OMS, 2001).

C'est en 1954 que le terme « probiotique » sera pour la première fois introduit dans la littérature par Ferdinand Vergin. La racine grecque du mot (pro: qui est positif, bios : vie) sous-entend pour son créateur que la substance ainsi dénommée a un effet bénéfique sur la vie en sens large du terme, par opposition aux effets négatifs des antibiotiques.

Quelques dix années plus tard, Lilly D.M et Stillwell R.H, publient dans la grande revue scientifique « science », les résultats de leurs travaux montrant que les probiotiques secrètent des facteurs capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes (Muler et al., 2004).

De nos jours, les probiotiques font l'objet de recherches intensives, et on trouve de plus en plus dans le commerce, des préparations renfermant divers microorganismes bénéfiques (Site web I).

I.2 Définition :

Selon Parker. 1974, (Amrouche, 2005), « Probiotiques » désigne les microorganismes et les substances qui contribuent au maintien de l'équilibre de la flore intestinale.

Afin de souligner la nature microbienne des probiotiques, Fuller. 1989, (FAO/OMS, 2001), a redéfini le terme comme suit : « un complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal.

Une définition très semblable a été proposée par Havenaar et Huis in't Veld. 1992, (FAO/OMS, 2001), « une culture viable composée d'une ou d'un mélange de bactéries qui, lorsqu'elle est appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène ».

Enfin, selon la définition adoptée par le groupe de travail mixte formé par l'Organisation des Nations Unies pour l'agriculture et l'alimentation et l'Organisation Mondiale pour la Santé (Report of FAO/WHO, 2002), « les probiotiques sont des microorganismes vivants administrés en quantités adéquates et qui sont bénéfiques pour la santé de l'hôte » (Amrouche, 2005).

I.3 Propriétés et critères de sélection :

Les probiotiques présentent des propriétés qui sont variables selon l'espèce ou la souche microbienne. Le choix des probiotiques dépend de propriétés suivantes et de type d'utilisation (Amrouche, 2005) :

- ❖ Innocuité totale : un probiotique ne doit pas être nocif pour l'organisme et ne doit présenter aucun risque pour la santé (Bohbot, 2006).
- ❖ Etre d'origine humaine si elles sont destinées à l'alimentation humaine. (Salminen, 1998) ; les souches bactériennes entrant dans la composition d'un probiotique sont des bactéries habituellement retrouvées dans la flore intestinale de l'homme (Bohbot, 2006).
- ❖ Survie au cours du transit digestif : les microorganismes probiotiques doivent être capables de survivre jusqu'à leur arrivée dans l'intestin où ils exerceront leurs effets bénéfiques sur la flore intestinale (Bohbot, 2006). Ils doivent donc présenter une résistance aux sécrétions gastriques, biliaires et pancréatiques, pour rester vivants au niveau de l'intestin grêle et du colon (Rambaud et al., 2004).
- ❖ Capacité à s'établir dans la flore endogène et survie dans le système intestinal : la capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale est un des critères de sélection les plus importants des probiotiques parce qu'elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation (Roy, 2006).

- ❖ **Activité antimicrobienne :** pour jouer son rôle d'amélioration de l'écosystème intestinal, un bon probiotique doit être capable d'inhiber localement le développement des germes indésirables (Bohbot, 2006).
- ❖ **Capacité d'immunomodulation (Boisseau, 2005).**
- ❖ **Propriété technologique :** Un probiotique doit survivre aux différentes conditions de stockage et de conservation (Bohbot, 2006).

I.4 Classification :

Parmi les microorganismes utilisés en terme probiotique, on trouve souvent :

I.4.1 Les bactéries :

I.4.1.1 Bactéries lactiques :

Les bactéries lactiques constituent l'un des groupes incontournables de la microbiologie alimentaire. Connues depuis longtemps pour leur capacité de fermentation associée à de nombreux aliments fermentés (yaourt, saucisson, choucroute), leur participation à l'acquisition des propriétés nutritionnelles ou la qualité sanitaire de l'aliment est plus récemment utilisée (Federighi, 2005). La plupart des probiotiques décrits appartiennent aux genres lactobacilles ou bifidobactéries (Muler et al, 2004).

I.4.1.1.1 Bifidobactéries :

Les bactéries appartenant au genre *Bifidobacterium* ont été décrites pour la première fois par Tissier (1900) qui a isolé à partir des fèces d'un enfant allaité au sein (Amrouche, 2005), des bactéries en forme de Y qui croissent dans le lait et produisent de l'acide lactique par fermentation (Aurélien et al., 2007). D'origine humaine ou animale, elles appartiennent à la flore intestinale normale et possèdent une bonne résistance aux sucs gastriques (Roy, 2006) (figure1).

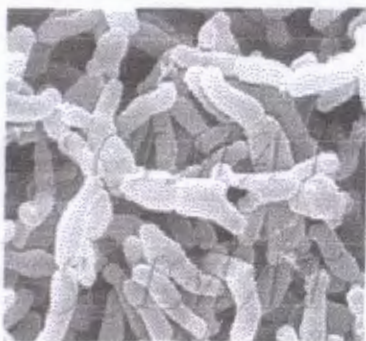


Figure 1 : *Bifidobacterium breve* (Rousseau, 2004).

Ces bactéries seraient notamment prédominantes chez les enfants nourris au sein, comparativement aux enfants ayant consommés des laits industriels (Aurélien et al., 2007). Leurs espèces varient selon l'âge (Robin et al., 2001). La variation de la distribution des bifidobactéries dans le tractus gastro-intestinal de l'homme selon l'âge est indiquée dans le tableau suivant :

Tableau 1 : distribution des différentes espèces de *Bifidobacterium* en fonction de l'âge. (Amrouche, 2005).

Population	Espèces mineures	Espèces majeures
Jeunes enfants nourris au sein		<i>B. longum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. breve</i>
Jeunes enfants nourris au biberon	<i>B. bifidum</i> biovar.b	<i>B. adolescentis</i>
Enfants et adolescents		<i>B. infantis</i> <i>B. breve</i> <i>B. bifidum</i> biovar.b <i>B. longum</i>
Adultes	<i>B. bifidum</i> biovar.a	<i>B. adolescentis</i> biovar.a et b
Personnes âgées		<i>B. adolescentis</i> biovar.b <i>B. longum</i>

B. Bifidobacterium

I.4.1.1.2 Lactobacilles:

Avec plus de 70 espèces (dont plusieurs sont divisées en sous espèces), le genre *Lactobacillus* est, quantitativement, le plus important des genres du groupe des bactéries lactiques (Euzéby, 2000) (figure 2).

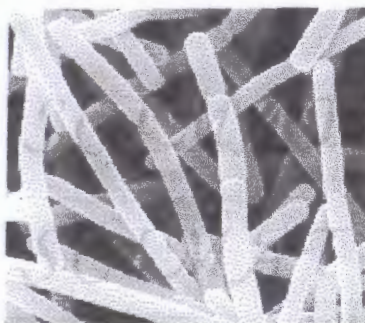


Figure 2 : *Lactobacillus bulgaricus* (Rousseau, 2004).

Il regroupe de nombreuses espèces isolées d'habitat varié : cavité buccale, tractus digestif, ce sont des bacilles acidotolérants, dont de nombreuses espèces sont impliquées dans des fermentations alimentaires (Federighi, 2005). Ils servent à la production d'aliments fermentés (choucroute, pickles, ensilage), de boissons (bière, vin, jus), et de pain au levain... (Prescott et al., 2003). La classification remaniée par Kandler et Weiss les subdivise en trois groupes selon leur type fermentaire (Federighi, 2005).

I.4.1.1.3 Autres bactéries :

Les autres bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus* (Robin et al., 2001). On peut y trouver aussi *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* (ou plutôt *Enterococcus hirae*), *Streptococcus thermophilus* (figure 3) (Leveau et al., 1993). Il faut souligner que paradoxalement, *Bacillus cereus* est aussi utilisé comme bactérie « bénéfique », d'une part comme probiotique pour les animaux d'élevage et dans certains pays pour l'homme (Federighi, 2005).

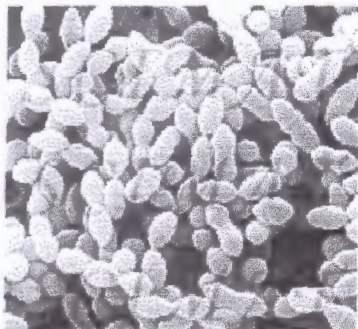


Figure 3 : *Streptococcus thermophilus* (Rousseau, 2004).

I.4.2 Levures :

Les différentes levures de type *Saccharomyces*, sont principalement utilisées par l'industrie agroalimentaire (Robin et al., 2001). Généralement de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae* de la souche *boulevardii*, communément appelée levure boulard. Ces micro-organismes, qui ne sont pas pathogènes, digèrent le sucre et l'amidon des céréales, créant un milieu riche en protéines et en vitamines, principalement en vitamines du groupe B (Site web I) (figure 4).

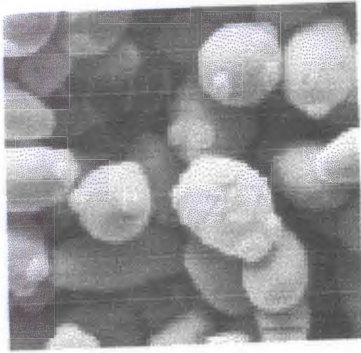


Figure 4 : *Saccharomyces sp* (Rousseau, 2004).

Tableau 2 : Les microorganismes considérés comme probiotiques (Ait belgnaoui, 2006).

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres bactéries lactiques	Autres microorganismes	Levures
- <i>L.acidophilus</i>	- <i>B.adolescentis</i>	- <i>Enterococcus faecalis</i>	- <i>Bacillus spp</i>	- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
- <i>L.amylovirus</i>	- <i>B.animalis</i>	- <i>Enterococcus faecium</i>	- <i>Escherichia coli</i> Nissele	- <i>Saccharomyces boulardii</i>
- <i>L.brevis</i>	- <i>B.bifidum</i>	- <i>Lactococcus lactis</i>	- <i>Propionobacterium</i> <i>Freudenreichii</i>	
- <i>L.casei</i>	- <i>B.breve</i>	- <i>Leuconostoc mesenteroides</i>		
- <i>L.cellobius</i>	- <i>B.infantis</i>	- <i>Pediococcus acidilactici</i>		
- <i>L.crispatus</i>	- <i>B.lactis</i>	<i>Sporolactobacillus inulinus</i>		
- <i>L.curvatus</i>	- <i>B.longum</i>	- <i>Streptococcus thermophilus</i>		
- <i>L.delbrueckii</i>	- <i>B.thermophilus</i>	- <i>Streptococcus diacetylactis</i>		
- <i>L.farciminis</i>		- <i>Streptococcus intermedius</i>		
- <i>L.fermentum</i>				
- <i>L.gallinarum</i>				
- <i>L.gasseri</i>				
- <i>L.johnsonii</i>				
- <i>L.paracasei</i>				
- <i>L.plantarum</i>				
<i>L.reuteri</i>				
- <i>L.rhamnosus</i>				

L: *Lactobacillus*

B: *Bifidobacterium*

I.5. Propriétés et conditions d'administration :

I.5.1 Colonisation-adhésion :

Les probiotiques transitent sans coloniser le tube digestif comme le font des bactéries résidentes. Cette persistance est plus ou moins longue de 2 à 20 jours, et il est admis que l'effet probiotique aura d'autant plus de chance d'exister que la bactérie vivante persistera longtemps (Moreau, 2001).

I.5.2 Dose :

Chaque souche probiotique devrait être évaluée à la gamme des doses effectives minimales et optimales (Roy, 2006). Plusieurs études sur souris gnotoxénique montrent qu'une bactérie résidente à un effet sur l'hôte dès lors que son taux dépasse 10^7 bactéries/g de fèces ; cette condition est vraisemblablement valable pour les probiotiques et le taux de survie dans le tube digestif (10 à 30%) selon les souches (Moreau, 2001).

Il est important de signaler qu'il existe une différence entre la colonisation des bactéries résidentes (microflore intestinale) et bactéries lactiques (probiotique) au niveau des parties hautes de l'intestin grêle, les bactéries résidentes colonisent très peu ces régions (10^4 et 10^5), alors que les bactéries lactiques vont transiter en nombre supérieur à 10^8 , les conséquences de cette différence quantitative ne sont pas connues (Moreau, 2001).

I.5.3 Espèces bactériennes :

Des travaux expérimentaux ont montré que l'ingestion de différentes espèces d'un même genre bactérien n'a pas le même effet immunomodulateurs. Ceci a été étudié pour la stimulation de la réponse intestinale IgA par différents lactobacilles ou bifides donnés comme probiotiques. Cette différence pourrait s'expliquer par l'induction d'un profil de cytokines variables suivant l'espèce bactérienne avec, pour conséquence, une modulation différente des réponses immunes mesurée au niveau intestinal et systémique. Les raisons de ces différences ne sont pas expliquées. Elles peuvent être associées aux souches elles même (parois, enzymes et métabolites bactériens...) ou à l'état de la flore intestinale résidente qui aura ou non déjà exprimée cet effet immunomodulateur permettant par conséquent au probiotique de ne pas avoir, ou d'avoir, l'effet considéré (Moreau, 2001).

I.5.4 Production de métabolites :

Le métabolisme bactérien conduit à des produits de fermentation pouvant avoir des effets directs sur l'immunité ou indirects *via* des modifications de la flore intestinale.

Suivant la forme sous la quelle les probiotiques seront donnés seuls ou associés au produit de fermentation, les effets peuvent être différents. Il est aussi très difficile de savoir, en nutrition, si un effet probiotique est seulement dû à la bactérie, à un effet synergique entre plusieurs probiotiques, ou à la bactérie et/ou ses produits de

fermentation. Suivant la finalité du probiotique, le mieux est de tester le produit tel qu'il sera commercialisé (Moreau, 2001).

Chapitre II

Le rôle des probiotiques

II.1 Rôle dans la nutrition :

Les probiotiques auraient des effets nutritionnels sur l'organisme (Leveau et al., 1993) Ces bactéries, dans certains cas, sont capables de synthétiser des vitamines du groupe B : B1, B2,...Les produits fermentés contiennent donc une quantité élevée de vitamines et de minéraux facilement assimilables par l'organisme (Robin et al., 2001). Ces bactéries par l'acidification du milieu par la production d'acide lactique, par leur activité lipolytique et protéolytique stimuleraient la digestion des aliments (Leveau et al., 1993). Les bifidobactéries agissent sur la digestion en modifiant la morphologie et la physiologie du système gastro-intestinal de l'hôte. Ils influencent la maturation et le renouvellement des enterocytes. L'hydrolyse des protéines enrichit le milieu en acides aminés libres dont la lysine excrétée par *Lactobacillus plantarum*. Les bifidobactéries sont capables d'excréter divers acides aminés dans le milieu de culture. L'intolérance au lactose de nombreuses populations humaines, due en particulier à la fermentation de ce sucre, pourrait être combattue par l'utilisation des laits fermentés comme le yaourt qui apporte moins de lactose et probablement de la β -galactosidase manquante libérée dans le milieu par lyse cellulaire (Leveau et al., 1993).

II.2 Rôle dans la santé :

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé sont associés à la consommation des probiotiques (Amrouche, 2005).

II.2.1 Neutralisation des produits toxiques :

Les probiotiques interviennent dans la neutralisation des produits toxiques (Robin et al., 2001). Ils provoqueraient une orientation de la microflore intestinale pour réduire l'absorption de substances toxiques telles que l'ammoniac, les indoles...et diminuer la biotransformation des sels biliaires ou acides gras en produits toxiques (site web I). Les bactéries probiotiques auraient aussi la capacité de produire des métabolites susceptibles de neutraliser in situ certaines toxines bactériennes (Robin et al., 2001).

II.2.2 Inhibition des bactéries indésirables :

La répression du développement des germes indésirables ou pathogènes peut se faire de plusieurs façons (Site web I). La production des acides organiques (acide lactique, acide acétique) à partir des glucides ingérés lors de la prise alimentaire limite en abaissant le pH, le développement des *Escherichia coli* et de *Salmonella* (Robin et al., 2001). Le peroxyde d'hydrogène produit par les bactéries joue aussi un rôle inhibiteur de ces bactéries (Larpent et al., 1997). Les souches probiotiques pourraient également réprimer la croissance des bactéries pathogènes par production de substances antimicrobiennes de type bactériocines (Site web I). Ce sont des peptides synthétisés par un très grand nombre de souches de bactéries lactiques, actifs uniquement sur les bactéries Gram positif avec un spectre d'activité étroit (Federighi, 2005). De même, certaines souches utilisées comme probiotiques possèdent la capacité de déconjuguer les sels biliaires ; les formes déconjuguées ont un pouvoir inhibiteur plus important sur le développement des bactéries que les formes conjuguées (Robin et al., 2001). Les souches probiotiques pourraient agir aussi en inhibant l'implantation des germes pathogènes par compétition pour la colonisation. L'adhésion des bactéries probiotiques aux cellules intestinales permettrait une colonisation rapide et dirigée du tube digestif. Par exemple, chez le porc, l'adhésion de souches probiotiques de *Lactobacillus* aux villosités de l'intestin grêle inhiberait la fixation d'*Escherichia coli* enteropathogènes (Larpent et al., 1997).

II.2.3 L'intolérance au lactose :

L'intolérance au lactose du lait est une pathologie extrêmement fréquente et doit être évoquée devant toute symptomatologie de ballonnement, de colite, de diarrhées chroniques. Ces symptômes se manifestent généralement de 30 minutes à 2 heures après la prise d'un lait lacté (Medart, 2006). Le lactose est un disaccharide composé de galactose et de glucose. Il se trouve dans le lait et plusieurs de ses dérivés (petit lait, fromage frais, etc...). Pour qu'il puisse être digéré par l'intestin, l'hydrolyse du lactose est réalisée par une β -galactosidase : la lactase qui est contenue dans les bordures en brosse (Courpotin et al., 1982). Le glucose et le galactose sont alors absorbés par la paroi intestinale. Si la lactase est particulièrement ou totalement absente, le lactose continue son chemin en direction du gros intestin. L'organisme réagit rapidement à la

présence de ce nutriment impossible à digérer par des nausées et/ou diarrhées (Baudat, 2008). Il a été rapporté que la consommation de lait ou de yaourts enrichis en probiotiques améliore l'absorption de lactose chez les patients déficients en lactase et réduit les symptômes digestifs dus à l'intolérance au lactose (Amrouche, 2005). Cet effet repose principalement sur le fait que les bactéries vivantes renferment de la lactase microbienne qui est libérée dans l'intestin grêle pour soutenir l'hydrolyse du lactose (Whitaker, 2007).

II.2.4 Un effet sur le cholestérol :

Le cholestérol est un composant dans toutes les membranes cellulaires des mammifères et un précurseur des hormones stéroïdes, de la bile. C'est un facteur important dans la pathogénie de l'hypertension, cancer du grand intestin, et autres désordres (Marth et al., 2001). Des études préliminaires ont révélées que la consommation du yaourt ou lait fermenté contenant des probiotiques entraînent une diminution du taux de cholestérol dans le sang, et par conséquent la réduction des risques d'hypercholestérolémie responsable des maladies coronariennes (Amrouche, 2005, et Breagger, 2002).

Certaines bactéries lactiques inhiberaient la conversion de l'acétate en cholestérol : *Streptococcus thermophilus* serait responsable de cette action. L'ingestion de *Lactobacillus acidophilus* diminue le taux de cholestérol dans le sérum sanguin du rat, certaines souches pourraient assimiler le cholestérol lors de leur croissance en anaérobiose et en présence de sels biliaries. L'action pourrait aussi être indirecte. L'augmentation de la teneur en acides biliaries libres accélérerait le métabolisme du cholestérol. Le rôle de ces bactéries dans l'espèce humaine n'est pas encore bien établi. (Leveau et al., 1993).

II.2.5 Effet sur la constipation :

La constipation est un symptôme fréquent, qui correspond au retard à l'évacuation de matières dont le séjour dans l'intestin est prolongé. Elle résulte de deux mécanismes physiopathologiques souvent associés : un trouble de la progression des résidus digestifs au niveau colique ou un trouble de l'évacuation de ces résidus au niveau rectal ou sigmoïdien (Feery et al., 2002).

La complémentarité de l'alimentation avec des souches de *Lactobacillus* influence favorablement le transit digestif (Site web I). La capacité de la thérapie probiotiques d'atténuer la constipation (selles difficiles, dureté excessive des selles, et transit lent) est controversé, mais pourrait être une caractéristique des souches sélectionnées (FAO/OMS, 2001). Des effets bénéfiques sur la constipation ont été obtenus en utilisant des souches de *Bifidobacterium*. Une étude de Grimaud et al. (1993). (Amrouche, 2005) a montrée que l'ingestion de lait fermenté avec *Bifidobacterium animalis* entraîne une réduction significative du temps du transit du contenu gastro-intestinal. Mais aussi la consommation du lait à *Lactobacillus acidophilus* vivant faciliterait le transit intestinal et combattrait la constipation (Leveau et al., 1993). Les effets sur la motricité et la diminution du temps de transit ont clairement montrés, sans observer d'autres effets significatifs tels qu'une variation dans le poids des selles ou la diminution du pH (Roberfroid et al., 2008). Cet effet contre la constipation n'a été qu'avec des bactéries vivantes (Site web I).

II.2.6 Effet sur les maladies inflammatoires de l'intestin :

Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI) sont des maladies relativement fréquentes nécessitant un traitement lourd, parfois à base de cortisone (Muler et al., 2004). Elles peuvent être causées ou aggravées par des altérations dans la flore intestinale incluant l'infection (FAO/OMS, 2001). On distingue la maladie de Crohn (MC) qui intéresse d'avantage la partie terminale de l'intestin grêle soit l'iléon et/ou le colon, la Rectocolite hémorragique (RCH) ou Colite ulcéreuse, qui touche plus précisément le côlon et le rectum et encore la pouchite, inflammation du réservoir iléal après un anastomose iléo- anale, complication fréquente après une chirurgie iléale (Luquet et al., 2005). Le panel thérapeutique est large allant de la prise de médicaments à la chirurgie digestive (Roberfroid et al., 2008).

Récemment, Madsen et al, ont montré que des lésions inflammatoires causées par certains composants bactériens pouvaient être atténués par d'autres organismes, suggérant l'intérêt des probiotiques dans les MICI (Rambaud et al, 2004).

II.2.7 L'effet anticancéreux :

Plusieurs travaux ont mis en évidence une association inverse entre la consommation de produits laitiers fermentés, en particulier yaourt et risque de tumeurs colorectales, cancers ou adénomes. Cependant, d'autres effets que ceux propres des probiotiques peuvent expliquer ces associations. Les yaourts sont souvent associés à un comportement «santé» sur le plan alimentaire, ils font partie de ce qui a été décrit comme une alimentation prudente ou saine souvent elle-même associée à un risque diminué de cancer colorectal sans qu'il soit possible d'attribuer cet effet à un aliment précis de ce type d'alimentation (Boutron, 2007). En outre, plusieurs auteurs ont montré que certains probiotiques pourraient chacun être impliqués dans la cancérogenèse colique (Robin et al., 2001). Un travail épidémiologique Français a montré un moindre risque d'adénomes coliques de grande taille (ceux dont le risque dégénérescence est plus grand) chez les sujets consommant du yaourt plus de trois fois par semaine (Luquet et al., 2005).

Chez le rat, l'ingestion de bifidobactéries diminue également l'apparition de crypte aberrantes, la prolifération cellulaire et l'expression de l'oncoprotéine p21 codée par les protooncogènes (Rambaud et al., 2004). Par conséquent, l'administration de lactobacilles et de bifidobactéries pourraient théoriquement modifier la flore (FAO/OMS, 2001) et agir sur la prévention de l'initiation d'un cancer soit en détruisant des substances précancérigènes présentes dans l'organismes telles que β -glucosidase, la β -glucuronidase, l'azoréductase et la nitroréductase (Site web I), qui transforment des précarcinogènes en carcinogènes actifs (Rambaud et al., 2004). En outre, il y a des preuves que la réapparition du cancer sur d'autres sites, par exemple la vésicule urinaire peut être réduite par l'installation intestinale de probiotiques dont *Lactobacillus casei* (FAO/OMS, 2001). Deux essais contrôlés ont montré que l'administration orale de *Lactobacillus casei* diminuait de manière significative le risque de récurrence de tumeur superficielle de la vessie chez l'homme (Robin et al., 2001).

Chez l'homme, des effets de modulation d'enzymes impliquées dans les mécanismes de détoxification ou d'activation de carcinogènes ont été confirmés, avec les résultats similaires de ceux observés chez l'animal (Boutron, 2007).

II.2.8 La stimulation du système immunitaire :

Parmi les allégations-santé attribuées aux probiotiques, la modulation de la fonction immunitaire suscite actuellement une attention particulière à cause du bien établi entre l'altération de la flore microbienne de l'hôte et les maladies auto-immunes et l'émergence des maladies atopiques et des allergies (Amrouche, 2005). Cette partie sera traitée dans le chapitre suivant.



Chapitre III

Les probiotiques et le système immunitaire

III.1 La flore microbienne intestinale :

A la naissance, les bébés sont dépourvus de microorganismes, mais ils deviennent rapidement colonisés par une flore dense complexe venant de la mère, et du milieu environnant. La flore normale peut être définie comme l'ensemble des microorganismes qui sont fréquemment présents à la surface ou à l'intérieur du corps des individus en bonne santé. Certains de ces microorganismes sont spécifiques de l'homme ou de l'animal (Schaechter et *al.*, 1999). La flore microbienne est estimée numériquement dix fois supérieure au nombre de cellules de l'organisme. Elle représente un écosystème très complexe d'au moins 500 espèces (Ait belganaoui, 2006).

Du point de vue microbiologique, l'environnement gastro-intestinal comprend trois régions principales qui offrent des conditions très différentes pour la survie des différents organismes.

Dans le premier compartiment ; l'estomac, la prolifération microbienne est fortement réduite par la présence d'oxygène apporté par déglutition d'une forte acidité. De ce fait l'estomac héberge sélectivement les microorganismes acidotolérants comme les lactobacilles, streptocoques, levures, etc.

Dans le deuxième compartiment ; qui est le petit intestin, la microflore est constituée essentiellement de bactéries anaérobies facultatives tels que lactobacilles, streptocoques et les entérobactéries, et les anaérobies stricts notamment les bifidobactéries, les bactéroïdes et les clostridies.

Dans le dernier compartiment qui est le côlon (dépourvu d'oxygène), le transit digestif est le plus lent et la flore microbienne est plus abondante, représentant 35% à 50% du volume du colôn humain (Gournier -Chateau et *al.*, 1994).

La microflore du côlon est très complexe et dominée par les bactéries anaérobies strictes (bifidobactéries *spp*, bactéroïdes *spp*). Tandis que les bactéries anaérobies facultatives sont moins nombreuses représentées par les lactobacilles, les entérocoques les *Enterobacteriaceae*, les levures sont relativement faiblement représentées (Ouwehand et *al.*, 2003). Le tractus gastro-intestinal est ouvert aux microorganismes exogènes. De part sa surface totale (muqueuse) estimée à 200-300m², il représente la plus grande surface du corps (humain) en contact avec l'environnement (Holtzapfel et *al.*,

1998). Cette flore exerce de nombreuses fonctions physiologiques telles que la synthèse des métabolites (fermentation...) (Martau *et al.*, 1998). Elle est capable d'éliminer les microorganismes pathogènes envahissants comme par exemple la *Salmonella spp* et la *Shigella spp* (Descheemaeker *et al.*, 2004), par compétition avec ces bactéries «étrangères» pour les nutriments et les sites d'attachement cellulaires, aussi en produisant des substances à effet antimicrobien (bactériocines, acide organique) (Singleton, 1999).

Après une colonisation complète, la microflore intestinale est considérée comme un organe acquis après la naissance (Moor *et al.*, 1974) (figure 5).

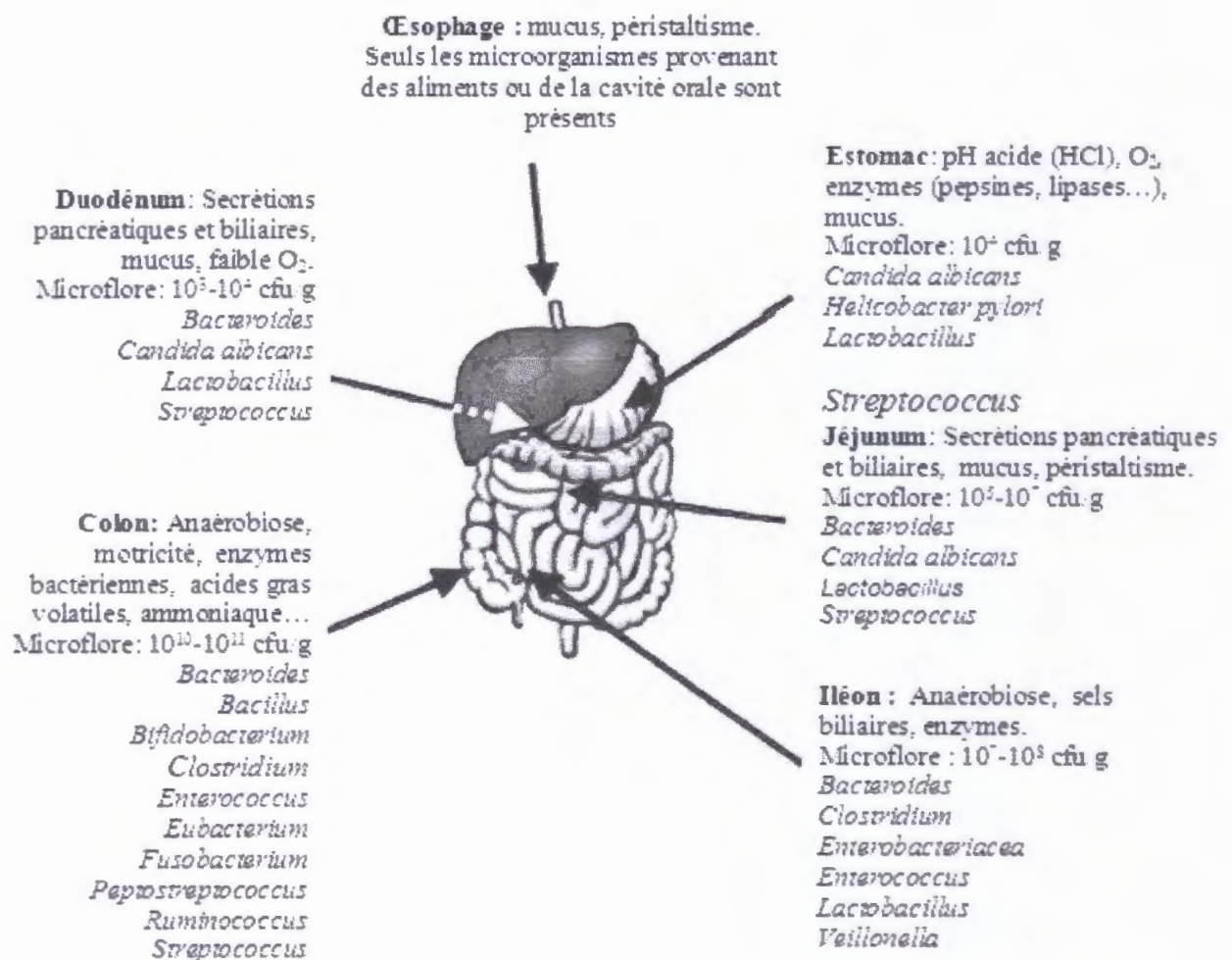


Figure 5 : Schéma simplifié décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'homme et leurs microflores (Amrouche, 2005).

III.2 Le système immunitaire de l'hôte :

III.2.1 Description générale :

L'organisme humain ou animal met en œuvre divers mécanismes de défense pour se protéger contre l'invasion massive des microorganismes ou matières étrangères. La nature de la réponse de l'organisme dépend du type de particules étrangères (virus, bactéries, parasites, champignons, pollen) et de la voie d'entrée (peau, poumons, épithélium...) (Amrouche, 2005).

La microflore bactérienne tient une place importante dans la maturation et l'intégrité épithéliale ainsi que la modulation des réponses immunitaires vis-à-vis des antigènes lumineux (AFSSA, 2005).

Les réponses immunitaires peuvent être classées en deux grandes catégories : les réponses naturelles (ou non adaptative) et spécifique (Male et al., 1994), impliquant des facteurs cellulaires et humoraux qui régulent la réponse à l'antigène (Amrouche, 2005).

III.2.1.A L'immunité innée :

La première ligne de défense de l'hôte, et la plus ancienne (Luquet et al., 2005), l'immunité innée est rapide, non spécifique, et n'est pas dotée de mémoire (Ouwehand et al., 2006).

L'immunité innée utilise essentiellement des mécanismes visant à éliminer de façon rapide et non spécifique des microorganismes pathogènes par les phagocytes ou à éliminer des molécules du non-soi par la stimulation de l'activité des lymphocytes Natural Killer (NK). Ces mécanismes impliquent la phagocytose de bactéries pathogènes par les macrophages *via* une reconnaissance de motifs bactériens hautement conservés appelés «PAMPS» pour «Pathogen Associated Molecular Patterns», par les cellules immunitaires (AFSSA, 2005).

Les cellules épithéliales et immunitaires possèdent certains récepteurs cytoplasmiques (NOD) ou de surface («Toll-like» récepteurs ; TLR) capable de reconnaître des substances bactériennes. Par exemple, le TLR2 est un récepteur du peptidoglycane des bactéries à Gram positif ; le TLR4 est un récepteur du lipopolysaccharide (LPS), composant majeur des parois de bactéries à Gram négatif et le TLR5 reconnaît les flagelles bactériens (Roberfroid et al., 2008), Et le TLR9 reconnaît les motifs CpG non méthylés des ADN bactériens.

Ces oligonucléotides sont connus pour stimuler la prolifération des cellules B et pour activer les macrophages et les cellules dendritiques (Ait belgnaoui, 2000).

Les cellules de l'immunité innée, essentiellement monocytes (sang) ou macrophages (tissus), cellules dendritiques (CD) et cellules « *Natural Killer* » (NK), ce sont les sentinelles de l'organisme, capables de détecter une molécule anormale, étrangère à l'organisme où devant s'exprimer comme les antigènes (Ags) tumoraux. Ainsi certaines cellules ont une activité phagocytaire (macrophages, CD), ou cytotoxique (NK) permettent la destruction de la cellule anormale. Elles peuvent également envoyer le message « danger » à d'autres cellules, par la synthèse de molécules appelées chimiokines et cytokines, qui sont produites localement et en faible quantité mais dont les effets sont très net et pléiotropes (Luquet *et al.*, 2005).

Les cellules du système immunitaire inné permettent l'initiation de la réponse immunitaire de l'hôte et l'orientation du système immunitaire adaptatif (Amrouche, 2005).

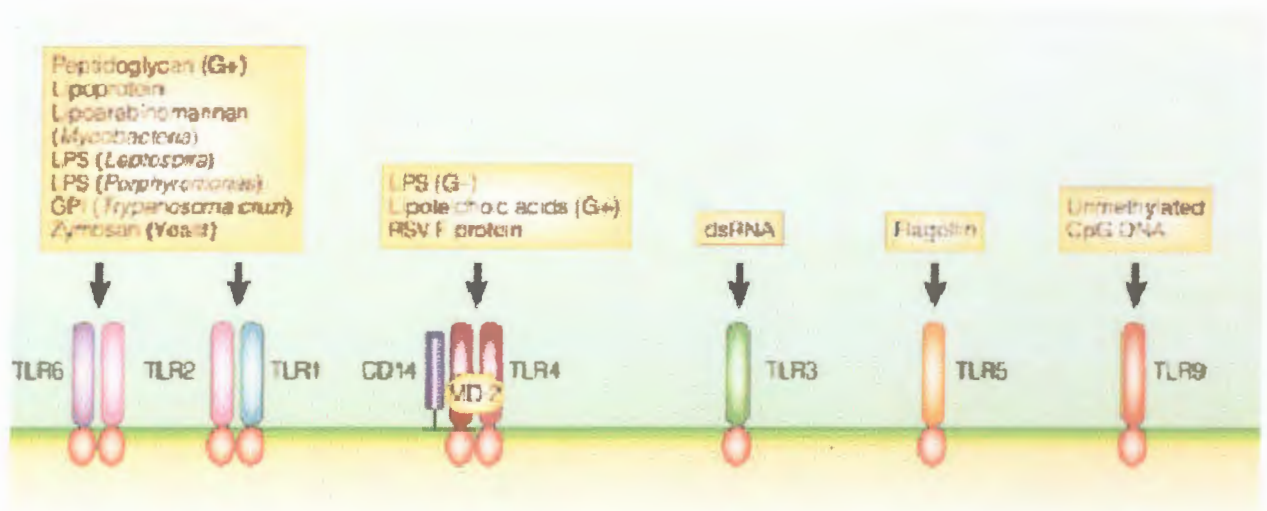


Figure 6 : Les différents ligands des récepteurs Toll-like (Ait belgnaoui, 2006)

III.2.1.B L'immunité adaptative :

L'immunité adaptative est spécifique d'un antigène et plus lente à mettre en œuvre que l'immunité innée. Après un contact avec un antigène ou un microorganisme, le système immunitaire répond par la production d'anticorps protecteurs (IgG, IgA) et par l'activation de

cellules T CD4⁺ ou CD8⁺. Cette immunité spécifique peut être locale pour la protection des muqueuses (IgA), ou périphérique (IgG) pour une réponse plus générale de l'organisme.

La réponse immunitaire adaptative est hautement spécifique d'un pathogène particulier. Cette réponse s'améliore à chaque nouveau contact avec le mémoire de l'agent infectieux et peut empêcher son action pathogène lors d'un nouveau contact. Par exemple, les maladies comme la rougeole ou la diphtérie induisent une réponse immunitaire spécifique, qui protège pendant toute la vie après une première infection. Les deux propriétés essentielles de la réponse immunitaire adaptative sont donc la spécificité et la mémoire (Male et al., 1994). L'immunité acquise concerne l'élaboration de réponses immunes spécifiques de l'Ag, douées de mémoire immunitaire et pouvant être cellulaires (destruction de cellules infectées ou exprimant des antigènes anormaux) ou humorales (synthèse d'anticorps). Elles font intervenir d'autres populations de cellules immunes, les cellules T (cT), et les cellules B (cB). Lors d'un premier contact avec l'Ag, leur mise en place est longue (7 à 10 jours), mais la mémoire qui s'installe permet une réponse très rapide lors d'un deuxième contact. Ces réponses exigent une coopération cellulaire entre les cellules de l'immunité innée, capables de présenter l'antigène aux cT, et que l'on appellera cellules présentatrices de l'antigène (CPA), essentiellement les macrophages et les CD. La reconnaissance «ligand-récepteur» est exprimée à la fois par les CPA et les cT. La totalité de ces liaisons type «clé-serreure» conduit alors à l'activation de la cT, de phénotype CD8⁺ pour les réponses de type cellulaire et CD4⁺ pour les réponses de type cellulaire et humoral (Luquet et al., 2005).

III.2.2 Le système immunitaire de la muqueuse intestinale :

La muqueuse du tractus intestinal représente la plus importante interface entre l'hôte et son environnement. Pour assurer la protection de l'hôte contre l'invasion d'organismes nocifs, et contrôler la réaction vis à vis des antigènes (Lessard, 2004, et Rampal, 2001). Elle héberge 80% de la population des leucocytes du corps. Ces leucocytes sont indispensables pour l'homéostasie du corps avec l'immense population bactérienne de l'intestin comme la colite infectieuse et la maladie de Crohn (Amrouche, 2005).

Pour préserver l'homéostasie, la muqueuse doit développer des stratégies de défense afin d'empêcher les antigènes intestinaux de pénétrer dans le compartiment

systémique (Prioult, 2003). Le système immunitaire de l'intestin est actuellement divisé en trois compartiments. Le premier est constitué par les plaques de Payer et les ganglions mésentériques (appelé GALT, Gut Associated Lymphoïde Tissue). Il contient des structures lymphoïdes organisées et des cellules souvent immatures qui, après activation antigénique, sont capables de circuler à travers le compartiment périphérique, revenir peupler les muqueuses. La plaque de Payer et les ganglions mésentériques sont considérés comme le site d'induction majeur des réponses immunes de l'intestin. Le deuxième compartiment, la *lamina propria*, est un site effecteur contenant un grand nombre de cellules immunitaires activées et matures : cellules présentatrices d'antigènes (CD macrophage), cellules T dont une majorité de cellule T de type helper (CD4) et beaucoup de cellules «mémoire», cellules B et plasmocytes dont 90% synthétisent une classe d'immunoglobulines les IgA. Celles-ci sont excrétées dans la lumière intestinale sous une forme dimérique associée à une protéine, la pièce sécrétoire, leur conférant une résistance à l'action des enzymes protéolytiques intestinales présentes dans l'intestin.

Enfin, le troisième compartiment, l'épithélium, contient entre les jonctions serrées de certains entérocytes, des lymphocytes T intra-épithéliaux cytotoxiques (CD8) et des cellules NK à activité antitumorale (Luquet et al., 2005).

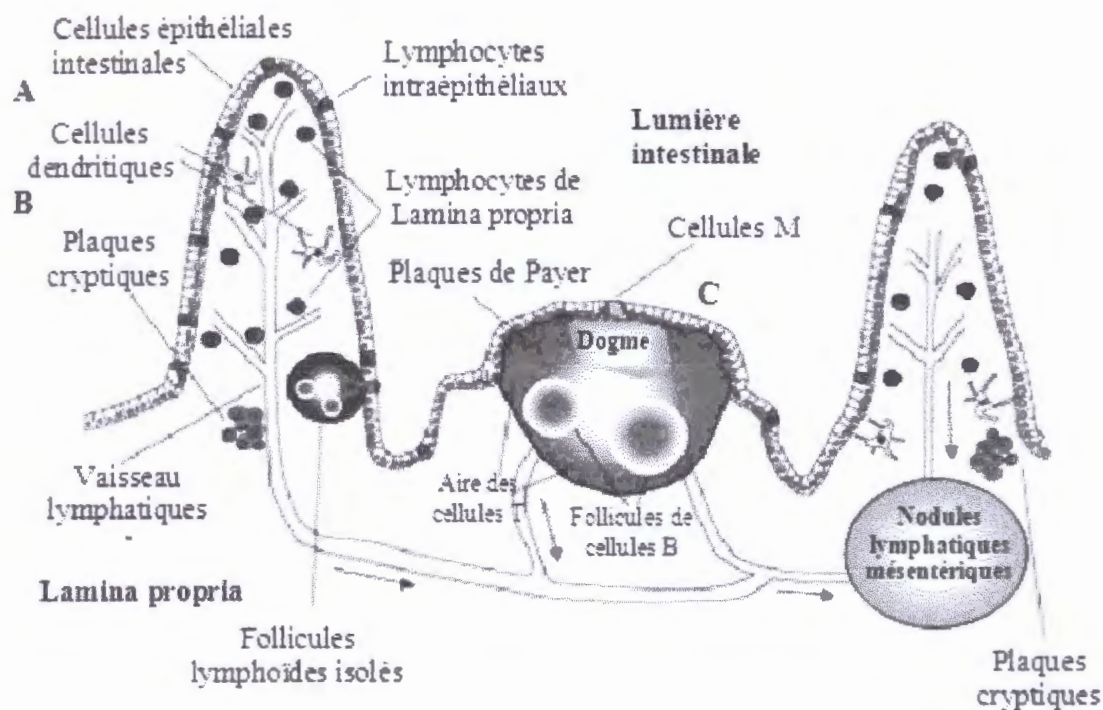


Figure 7 : Description schématique générale du système immunitaire associé à la muqueuse intestinale (Amrouche, 2005).

III.3 L'effet des probiotiques et leurs composants sur le système immunitaire :

Les probiotiques peuvent interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Ils transitent dans la lumière intestinale et sont normalement séparés du système immunitaire local par la barrière épithéliale. Ils peuvent communiquer avec les cellules de *lamina propria* soit indirectement en envoyant des signaux (cytokines) *via* les entérocytes, soit directement par contact, en cas de translocation vers la *lamina propria* et les ganglions mésentériques. Ce phénomène de translocation est minime en condition normale.

Les probiotiques peuvent aussi libérer des composés dans la lumière intestinale, qui sont susceptibles d'être absorbés par l'épithélium intestinal et d'agir sur les cellules immunitaires (AFSSA, 2005).

Il est intéressant de constater que des études indépendantes, réalisées avec des bactéries lactiques différentes, ont montré des effets similaires sur la stimulation de la phagocytose, fonction qui joue un rôle important dans l'immunité innée et acquise, tant au niveau intestinal que systémique (Luquet et al., 2005).

III.3.1 L'effet sur l'immunité innée :

La plupart des probiotiques stimulent généralement le système immunitaire de l'hôte de façon non spécifique, en stimulant l'activité phagocytaire et la production d'Immunoglobulines A sécrétoires (IgA), néanmoins quelques études suggèrent une diminution de la réponse immunitaire de l'hôte (Ait belgnaoui, 2006).

La stimulation potentielle de l'immunité innée par les probiotiques en transit est généralement évaluée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation de lymphocytes NK (Roberfroid et al., 2008).

L'ingestion de lait fermenté par *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium* pendant trois semaines chez des volontaires n'induisait pas de modifications de la distribution des sous types lymphocytaires, mais induisait une augmentation de la phagocytose (AFSSA, 2005).

Chez des sujets sains, l'ingestion de la souche *Lactobacillus* GG a un effet immunostimulant (augmentation de l'expression des récepteurs) (Roberfroid et al., 2008).

De même, un traitement par *Bifidobacterium lactis* ou *Lactobacillus rhamnosus* suivi d'un challenge avec une souche d'*Escherichia coli* entérohémorragique se traduit chez la souris par une augmentation d'IgA (Ait belgnaoui, 2006).

En conclusion, l'ensemble des études cliniques chez l'homme montre une tendance vers une modulation de l'immunité innée (activation de la phagocytose et de lymphocytes NK) par l'administration orale de différentes souches de Lactobacilles et de Bifidobactéries (Roberfroid et al., 2008).

III.3.2 L'effet sur l'immunité acquise :

Lorsque des antigènes infectieux (antigènes bactériens ou viraux) pénètrent par voie orale, une réponse IgA sécrétoire est induite visant à bloquer l'entrée des agents pathogènes dans la muqueuse. Lorsque l'on administre une flore intestinale à des souris axéniques, on observe l'apparition rapide de plasmocytes à IgA dans la *lamina propria* intestinale. Il a donc été suggéré que l'administration de probiotiques par voie orale pourrait être utilisée pour activer l'immunité sécrétoire (AFSSA, 2005). Cet effet

n'impliquera pas nécessairement un effet bénéfique sur la santé sauf dans les modèles infectieux (Roberfroid et al., 2008).

Chez l'enfant, lors de la vaccination orale contre le rotavirus, une supplémentation avec la souche *Lactobacillus* GG conduisait à une réponse IgM antirotavirus plus élevée que chez les témoins non supplémentés (Roberfroid et al., 2008).

Dans une étude menée chez les enfants sains, l'administration d'un produit fermenté contenant des Bifidobactéries entraînait une augmentation significative des IgA fécales totales et des IgA antipoliavirus pendant la consommation du produit (AFSSA, 2005).

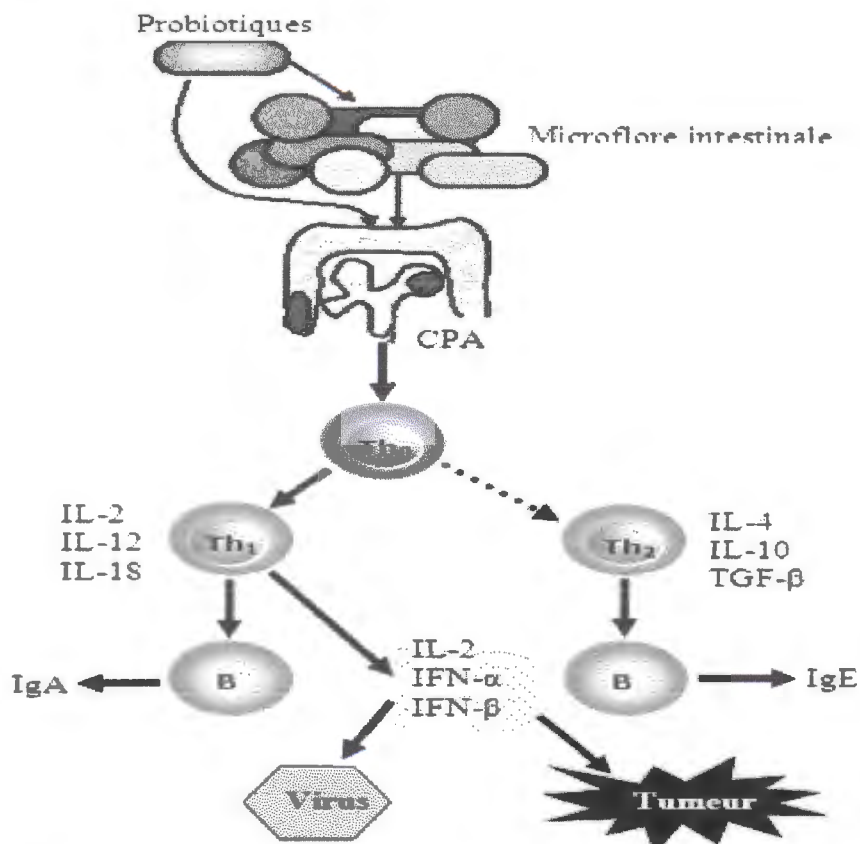


Figure 8 : Action des probiotiques sur le système immunitaire de l'intestin (Amrouche, 2005).

III.4 L'effet immunomodulateur des probiotiques :

De nombreuses études *in vitro* ont montré que les probiotiques stimulent la sécrétion de cytokines, en activant la réponse de type Th1, par les cellules immunitaires avec des effets dépendants des souches. Ainsi *Streptococcus thermophilus* stimule la sécrétion de cytokines (INF- α , IL-6), l'intensité de la réponse étant souche et dose dépendante (Ait belgnaoui, 2006).

Les études chez l'homme, les plus crédibles, sont onéreuses et très difficiles car elles exigent un nombre d'individus conséquents. De plus, pour mettre en évidence un effet quelconque il faut se placer dans des conditions pathologiques. Les premiers résultats ont surtout décrit le traitement curatif de pathologie touchant la sphère intestinale, l'aspect préventif, nécessitant des études plus longues et exigeantes en nombre d'individus, étant souvent considéré ensuite.

Les premières études les plus complètes proviennent des groupes fins dentés utilisant le *Lactobacillus rhamnosus* GG seul ou en association avec d'autres bactéries lactiques. Les résultats ne sont pas toujours spectaculaires, les bactéries lactiques (BL) n'étant pas des médicaments, leur action ne peut être aussi rapide et ciblée. Pour toutes ces raisons, seules un petit nombre de BL appartenant à des grandes firmes commerciales ont pu faire l'objet d'essais chez l'homme malade ou sain ne sont pas toujours publiées, alors qu'elles peuvent constituer des données intéressantes. Par exemple, il est important de savoir que, chez l'homme sain, la prise régulière de probiotiques n'a pas d'effet immunostimulants délétères pour l'organisme.

Des effets immunorégulateurs bénéfiques des BL ont été rapportés lors des pathologies suivantes : diarrhées virales, allergies alimentaires se manifestent par de l'eczéma atopique, maladies inflammatoires chroniques intestinales et certaines formes de cancer.

Il est intéressant de distinguer les études faites chez l'enfant et l'adulte, l'équilibre bactérien intestinal présentant des différences dans ces deux populations. Pour la personne âgée, les études commencent tant pour la connaissance des modifications de la flore intestinale que pour l'effet des BL (Luquet et *al.*, 2005).

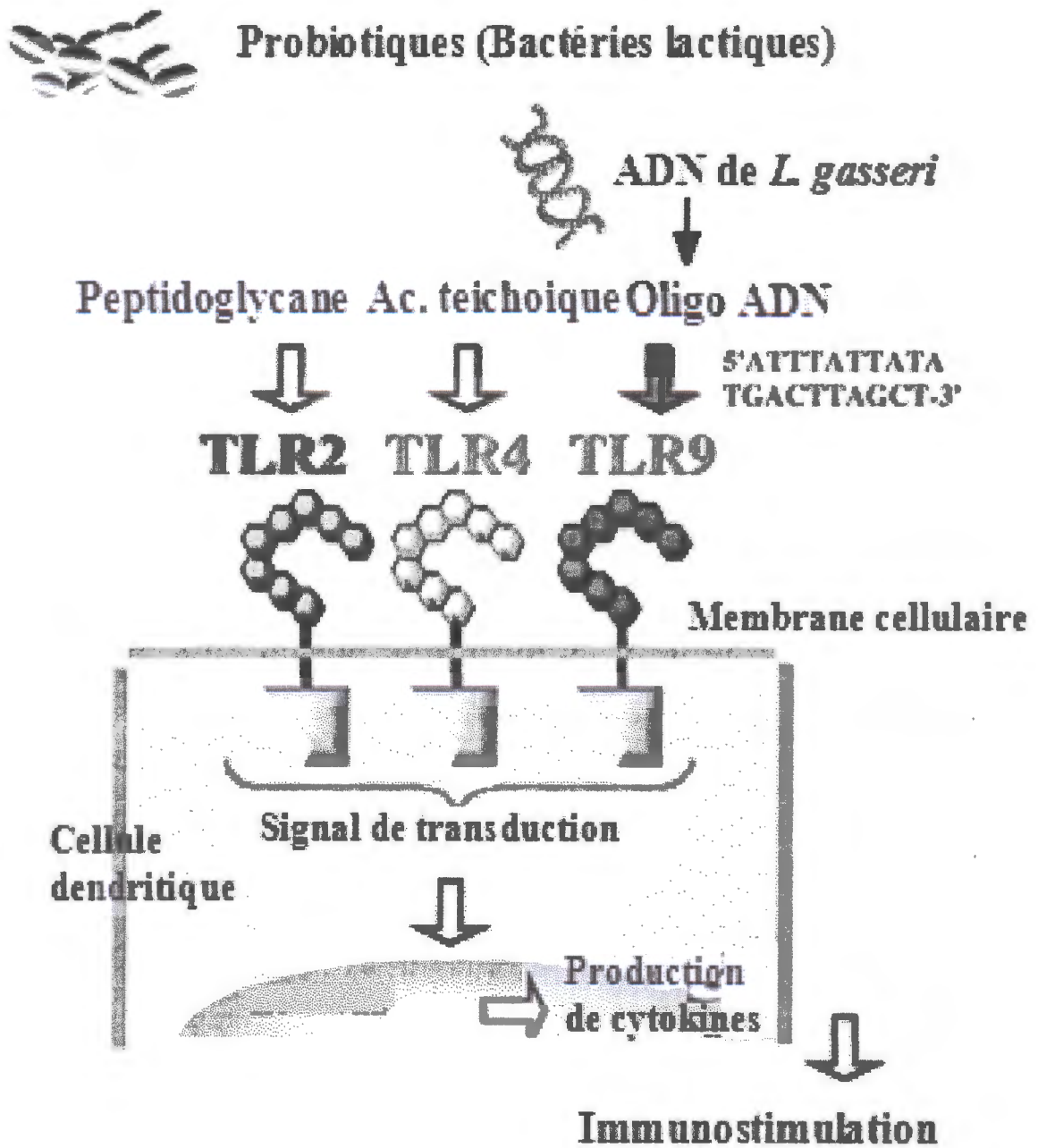


Figure 9 : schéma illustrant l'interaction entre les composants bactériens (*Lactobacillus gasseri*) et la cellule immunitaire. TLR, Toll recepto(Amrouche, 2005).

III.4.1 Probiotiques et allergie :

Approximativement 20% de la population dans le monde entier souffre d'une certaine forme d'allergie et la prédominance de ces maladies monte toujours (Michail et al., 2008).

Les maladies atopiques sont associées à une réaction immédiate contre un antigène par des cellules Th2. Ceci mène aux diverses maladies immunologiques dues à l'évasion des mécanismes de défense de l'hôte. Bien que l'étiologie des maladies demeure évasive, beaucoup d'attention a été accordée aux changements environnementaux comme facteurs important du développement des maladies allergiques (Michail et al., 2008).

Les allergies ont fortement augmentés dans les pays industrialisés ces dernières années, elles seraient la conséquence d'une dérégulation du système immunitaire, réagissant de façon exacerbée face aux Ag (Roberfroid et al., 2008). Ces faites ont relancé l'hypothèse hygiéniste développée initialement par Strachan. L'augmentation rapide de l'atopie dans les pays à haut niveau de vie pourrait résulter d'une hygiène accrue (exposition moindre aux bactéries et aux endotoxines), mais aussi à d'autres facteurs : une nombreuse fratries favorisant la survenue des infections dans la phase initiale de la vie du jeune enfant (Vervloet et al., 2003). Il a montré que les changements dans le microbiote intestinal peuvent influencer l'immunité muqueuse. La composition de la flore microbienne intestinale est affectée par beaucoup de facteurs tels que l'âge, le genre, le régime alimentaire et l'utilisation des antibiotiques (Michail et al., 2008). Par exemple, La composition de la flore des enfants allergiques diffère quantitativement et qualitativement de celle des enfants sains. La flore des enfants allergiques contient moins de bifidobactéries et plus de clostridies que les enfants sains, et cette différence se maintient jusqu'à l'âge adulte. De plus, la souche *B. adolescentis* (caractéristique de la flore adulte) est majoritairement retrouvée dans la flore des enfants allergiques, alors que *B. bifidum* est prédominante dans la flore des enfants sains. La composition de la flore intestinale, en particulier la présence de bactéries du genre *Bifidobacterium*, jouent donc un rôle important dans la prévention allergique, l'administration orale de certaines souches probiotiques semble avoir aussi un effet bénéfique (Prioult, 2003).

Cet effet des probiotiques dans la prévention ou le traitement de l'allergie a été mis en exergue par différentes études récentes. Cette utilisation repose sur l'hypothèse initiale que l'augmentation de l'incidence de l'atopie puisse être reliée au profil bactérien

de la flore intestinale. Les effets potentiels des probiotiques dans ce domaine peuvent s'exercer par un retour à une fonction barrière normale, une atténuation de la réponse inflammatoire intestinale et une régulation négative de la réponse immunitaire de type Th2 du fait d'une stimulation de la réponse Th1 et Th2 (Bourrain, 2005). Le bénéfice santé des probiotiques a été principalement étudié sur la dermatite atopique et les rhinites allergiques. Les premiers résultats solides qui montrent l'efficacité d'un probiotique contre allergie et plus particulièrement la dermatite atopique chez le nourrisson ont été fournis par l'équipe de Isolauri (Roberfroid et al., 2008). La dermatite atopique ou l'eczéma atopique, est une maladie complexe, où interviennent des facteurs génétiques et environnementaux. La dermatite atopique est la plus fréquente des maladies chroniques de la petite enfance : elle atteint probablement environ 10% des nourrissons (Wallach, 2007).

Dans la dermatite atopique, à peu près 10% des tests de provocation orale positifs ne sont pas médiés par les IgE (notamment du blé). Ce test de provocation orale ne doit pas être réalisé du fait de la présence d'IgE spécifique mais du fait de la suspicion des symptômes réalisés aux aliments (Collet, 2002). Plusieurs études ont été menées pour démontrer l'efficacité des probiotiques sur la prévention de l'allergie (Roberfroid et al., 2008). Dans une étude réalisée sur les enfants de 21 mois souffrant d'un eczéma atopique, l'ingestion des lactobacilles pendant 4 semaines augmente la concentration sérique d'IL-10 en comparaison avec le taux circulant mesurés avant puis début du traitement (Bourrain, 2005). La fréquence de l'eczéma atopique a été divisée par deux dans le groupe d'enfants dont les mères avaient reçus un traitement par la lactobacilles, par rapport aux enfants dont les mères avaient pris un placebo. Le traitement avait consisté à prendre de lactobacilles durant deux à quatre semaines avant l'accouchement, le même traitement ayant été poursuivi pendant six mois après la naissance chez l'enfant ou chez la mère si celle-ci allaitait. Cette étude montre bien que la flore intestinale possède des propriétés de modulation de la réponse immunitaire qui peuvent être utilisées pour diminuer la fréquence de la maladie atopique (Sebban, 2006). Certaines études, essentiellement du groupe d'Erika Isolauri en Finlande, ont suggéré que *Lactobacillus rhamnosus* pouvait aider à la diminution des symptômes de dermatite atopique chez des enfants allergiques aux protéines du lait de vache et nourris par hydrolysats de protéines

de lait de vache supplémentées en *Lactobacillus rhamnosus* ou en *Bifidobacterium lactis* (AFSSA, 2005).

III.4.2 probiotiques et infection :

III.4.2.1 L'infection à *Helicobacter pylori* :

La colonisation de la muqueuse gastrique par *Helicobacter pylori* est fréquente. (Whitaker, 2007). Agent causal des ulcères de l'estomac et des gastrites. Représente un facteur de risque important sur la survenue du cancer gastrique (Roberfroid et al., 2008). Il a été prouvé in vitro que différentes souches de probiotiques et, particulièrement, les lactobacilles développent une activité contre *Helicobacter pylori* (Whitaker, 2007). Dans un travail déjà ancien, Bhatia et al ont suggéré que *Lactobacillus acidophilus* était capable d'inhiber la croissance d'*Helicobacter pylori* in vitro. Canducci et al ont confirmé cette observation dans un essai thérapeutique récent, au cours duquel cent vingt malades infecté par *Helicobacter pylori* recevaient un lyophilisat de *Lactobacillus acidophilus* ou un placebo en plus du traitement conventionnel d'éradication. (Rimbaud et al., 2004). Des résultats similaires ont été obtenus sur l'effet adjuvant du traitement anti-*Helicobacter pylori* par d'autres *Lactobacillus* comme *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus* (seul ou en mélange avec d'autres espèces. (Roberfroid et al., 2008)

III.4.2.2 Les infections de l'appareil génito-urinaire :

A l'exception des maladies sexuellement transmissibles, la quasi-totalité des infections du vagin et de la vessie sont dues à des microorganismes qui proviennent de l'intestin. Il y a une forte corrélation entre la présence des commensaux particulièrement de lactobacilles dans le vagin, et une absence de ces microorganismes chez le patient souffrant d'infection génito-urinaires. Quelques éléments prouvent que les microorganismes probiotiques ingérés comme aliments et les préparations topiques ont un rôle dans la prévention des troubles de l'appareil génito-urinaire (FAO/OMS, 2001).

III.4.2.2.1 Vaginose bactérienne :

La vaginose bactérienne est la conséquence d'un déséquilibre de l'écosystème vaginal. D'une prévalence estimée à 15-20 %, la vaginose bactérienne est la cause la plus

fréquente d'écoulement vaginal chez la femme en âge de reproduction. Cependant, un très haut pourcentage de femmes ayant une vaginose bactérienne reste totalement asymptomatique (CVAO, 2008).

L'application des probiotiques au niveau vaginal est une voie en pleine expansion. L'écosystème vaginal est moins complexe que l'écosystème intestinal.

Depuis, différentes études ont montré l'efficacité de l'application de souches de lactobacilles exogènes au niveau vaginal pour lutter contre les infections urinaires, la vaginose bactérienne et les vaginites.

- Bruce *et al.* En 1992 ont administré une gélule à $2 \cdot 10^9$ cellules de souches de *L. casei* GR-1 et *L. fermentum* B-54 par semaine pendant 1 an à 10 patientes souffrant d'infections urinaires récidivantes. A la suite de ce traitement, la moitié de ces femmes n'ont plus déclaré de récurrences (Rousseau, 2004).
- Hallen *et al.* En 1992 ont traité 28 femmes présentant une vaginose bactérienne avec des gélules contenant 10^8 à 10^9 cellules d'une souche de *L. acidophilus* (suppositoires vaginaux Vivag, Pharma-Vinci, Dannemark) 2 fois par jour pendant 6 jours de sorte que la période de menstruation arrive plus d'une semaine après la fin de l'administration. Suite à ce traitement, plus de 50 % des femmes traitées ont vu leurs prélèvements vaginaux normalisés avec élimination de *Bacteroides sp.* Alors que ce n'était le cas pour aucune des femmes du groupe placebo.
- D'après une étude de Hilton *et al.* en 1992, 13 patientes présentant de nombreuses récurrences de vaginites ont consommé pendant 6 mois quotidiennement 200 mL de lait fermenté avec une souche de *L. acidophilus* (yaourt Colombo, Methuen, Massachusetts) présente à 10^8 cellules par mL. Elles ont présenté par la suite moins de récurrences que le groupe placebo (Rousseau, 2004).

De ce fait, la définition originelle des probiotiques proposée par Fuller en 1989 dans laquelle l'application probiotique était réservée au côlon, s'est généralisée à divers compartiments de l'hôte dont le vagin (FAO/OMS, 2001).

Des études ont montré que les probiotiques intestinaux comme *L. acidophilus* NCFM et *L. rhamnosus* GG sont peu efficaces au niveau vaginal. En effet, Reid en 2000 a montré que *L. acidophilus* présentait de moins bons résultats sur des modèles vaginaux *in vitro*

que des souches isolées d'écosystèmes vaginaux (adhésion à des cellules épithéliales vaginales, exclusion compétitive vis-à-vis de pathogènes urogénitaux et inhibition de leur croissance). De plus, Gardiner *et al.* En 2002 ont identifié par analyse génomique dans des prélèvements vaginaux les souches des lactobacilles préalablement administrées au niveau du vagin à 10^9 cellules pendant 3 jours consécutifs. Les souches issues d'isolements vaginaux ont persisté dans le vagin jusqu'à 19 jours après le traitement alors que *L. rhamnosus* GG n'a été détecté que jusqu'à 5 jours. Ainsi, chaque biotope exerce une pression de sélection : un crible de sélection spécifique au milieu vaginal est donc nécessaire. Cependant, les critères fonctionnels appliqués au niveau vaginal sont moins exigeants qu'au niveau intestinal car les souches ne doivent pas, par exemple, résister au pH acide et tolérer la bile (Rousseau, 2004).

III.4.2.2.2 Candidose vaginale :

La candidose vaginale est une maladie très commune, due à la croissance de *Candida albicans* ou d'autres espèces de *Candida*, souvent accélérée par l'utilisation d'antibiotique (FAO/OMS, 2001).

Une synthèse de la littérature conclut que l'efficacité de l'administration de probiotiques par voie orale ou intravaginale en prévention de rechutes d'une vulvo-vaginite à *candida* reste controversée. Des études ont montré que des souches différentes de probiotiques exerçaient aussi des effets différents sur *Candida* (Chevalier, 2008).

III.4.2.2.3 Infection urinaire :

Plusieurs centaines de millions de femmes sont touchées chaque année par des infections urinaires. L'uropathogène *Escherichia coli* qui se développe dans l'intestin sont responsable jusqu'à 85% des cas. Il y a des preuves qui indiquent que des gélules vaginales de souches *Lactobacillus* lyophilisées appliquées une fois par semaine et l'ingestion 1 fois par jour par voie orale d'une capsule de souche de *Lactobacillus*, peuvent restaurer une flore vaginale dominée par lactobacilles et réduire le risque de réapparition des infections urinaires (FAO/OMS, 2001).

III.4.2.3 Infections gastro-intestinales :

On conçoit que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) puissent résulter d'une réaction immunitaire «anormale» à des composants de la flore (Marteau, 2003).

La relation flore intestinale et système immunitaire intestinal (SII), associée à un terrain génétique, semble donc jouer un rôle déterminant dans l'étiologie de ces maladies puisque le système immunitaire intestinal semble ne plus tolérer la présence de la flore, créant un état inflammatoire incompatible avec un bon fonctionnement de l'intestin. Il était donc intéressant de voir si la «manipulation» de la flore par les bactéries lactiques pouvait avoir des conséquences bénéfiques dans le traitement et/ou la prévention des MICI (Luquet *et al.*, 2005).

De nombreuses données suggèrent que la microflore joue un rôle déterminant dans la pathogénie des MICI (Rambaud *et al.*, 2004).

Récemment, Madsen *et al.*, ont montré que des lésions inflammatoires causées par certains composants bactériens pouvaient être atténués par d'autres organismes, suggérant l'intérêt des probiotiques dans les MICI (Rambaud *et al.*, 2004).

III.4.2.3.1 Maladie de Crohn :

C'est la maladie inflammatoire intestinale (MII) la plus récemment connue et la plus difficile à définir dans son activité (Modigliani, 1988).

Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire de la muqueuse intestinale segmentaire ou plurisegmentaire qui peut toucher toutes les parties du tube digestif «de la bouche à l'anus» (Bureau, 2008). Touchant plus souvent le grêle que le côlon (Debonne *et al.*, 1998).

Il y a une augmentation des lymphocytes T dans le chorion (avec respect du rapport normal T4/T8) et de la production des cytokines (Interleukines 1 et Tumor necrosis factor). Ces cytokines ont des effets toxiques directs sur les cellules intestinales ; elles activent les macrophages et les leucocytes qui produisent des radicaux libres et des métabolites de l'acide arachidonique, dont les leucotriène, substances toxiques pour les cellules. La muqueuse secrète, non plus de IgA comme normalement, mais des Ig G, surtout des Ig G2 (Debonne *et al.*, 1998).

Le processus serait entre tenu par un défaut de communication entre cellules intestinales et lymphocytes suppresseurs (Debonne *et al.*, 1998).

Les probiotiques pourraient influencer le développement des cellules T régulatrices ce qui permettrait d'expliquer leur efficacité clinique apparente dans des maladies immunologiques impliquant la réponse immunologique Th2 et Th1 (Luquet *et al.*, 2005).

Chez l'homme, l'administration de *Lactobacillus* GG à quatorze enfants porteurs d'une maladie de Crohn augmentait le nombre de cellules productrices d'IgA dans la muqueuse intestinale, fait indiquant une interaction entre le probiotique et le système immunitaire muqueux.

L'efficacité de *Saccharomyces boulardii* en traitement d'entretien de la maladie de Crohn a été évalué dans un essai préliminaire avec un effet certain, cependant, d'autres travaux sont nécessaires pour confirmer les premiers travaux (Poupardin *et al.*, 2006).

III.4.2.3.2 La rectocolite hémorragique :

Elle est la maladie inflammatoire intestinale la plus anciennement connue et la mieux définie dans son activité (Modigliani, 1988). Elle est caractérisée par une atteinte inflammatoire chronique qui débute au niveau du rectum et peut s'étendre par contiguïté à tout ou partie du côlon, mais sans jamais atteindre le grêle (Bureau *et al.*, 2008).

Il y a apparition d'un état inflammatoire avec un déséquilibre de la balance Th1/Th2 avec prédominance Th2 pour la rectocolite hémorragique.

Les auteurs ont comparé l'effet du probiotique et du traitement de référence, la méسالazine, dans la prévention de la rechute de la rectocolite hémorragique. Après 12 semaines de traitement, ils n'ont pas observé de différence significative (11,3% contre 16%) et on conclut à une équivalence de traitement.

Dans la rectocolite hémorragique, deux études ont comparé l'efficacité d'une préparation orale d'*Escherichia coli* à celle de la méسالazine sur le maintien en rémission. Ces études montraient que le taux de rechute est similaire entre le groupe probiotique et le groupe méسالazine, de l'ordre de 13%.

Quelques probiotiques (*Escherichia coli* souche Nissle 1917), *B. bifidum* souche non précisée et *L. rhamnosus* souche GG) pourraient jouer un rôle dans la rectocolite

hémorragique : ils sont au moins équivalents au traitement de référence (**Roberfroid et al., 2008**).

III.4.2.3.3 Pouchite :

La pouchite est une inflammation non spécifique du réservoir iléal, qui survient après colectomie totale avec anastomose iléo-anale, effectuée dans le cadre d'une rectocolite hémorragique : sa fréquence cumulée après dix ans est d'environ 50% ; elle peut être aiguë, unique ou récidivante, ou chronique : son étiologie est inconnue et probablement multifactorielle : toutefois, la réponse immédiate au traitement antibiotiques suggère un rôle pathogénique de la microflore et la pouchite est associée à une diminution du ratio anaérobies/aérobies et à une réduction des concentrations des lactobacilles et des bifidobactérie (**Rambaud et al, 2004**).

Un effet bénéfique de bactéries lactiques (et tout particulièrement du mélange probiotique VSL#3 qui contient des lactobacilles, des bidifobactéries et un streptocoque) a été observé pour la prévention des rechutes ou de l'apparition de pouchite (**AFSSA, 2005**).

Gionchetti a mené en 2000, une étude humaine sur 40 patients atteints de pouchite qui consommaient soit le mélange VSL#3 (5×10^{11} bactéries totales/g de produit) à raison de 9 g/jour pendant 9 mois, soit un placebo. Ils ont montré que seulement 15% des patients du groupe VSL#3 ont récidivé comparativement aux 100% du groupe placebo (**Roberfroid et al, 2008**).

Dans une étude contrôlée, quarante patients présentant une pouchite chronique en rémission clinique et endoscopique après métronidazole, ont reçu, soit le VSL#3, soit le placebo. Au cours des neuf mois de suivi, trois patients sous VSL #3 ont rechuté contre 100% sous placebo. Sous produit actif, les concentrations fécales de lactobacille, bifidobactérie et *streptococcus thermophilus* étaient significativement augmentées (**Roberfroid et al., 2008**).

III.4.2.4 Les infections respiratoires :

Les probiotiques doués de propriétés (immunostimulateur) immunostimulantes pourraient aider à prévenir et traiter certaines infections virales courantes. Dans une étude

Finlandaise contre placebo, des enfants de garderies (âgés de 1 à 6 ans) ont reçu pendant 7 mois du lait additionné d'une souche de *L. rhamnosus*. Le probiotique a diminué la durée de la maladie de l'appareil digestif ou infections des voies respiratoires de 0,7 jour par rapport à celle des témoins. Les enfants avaient également un moins risque d'infections des voies respiratoires (Withaker, 2007).

III.4.2.5 Prévention des diarrhées :

La diarrhée d'origine infectieuse est un grave problème sanitaire mondial, responsable chaque année de la mort de plusieurs millions de personnes (FAO/OMS, 2001). Les diarrhées infectieuses ou diarrhées brutales ont une évolution brève qui surviennent chez un patient jusqu'alors en bonne santé. Les diarrhées aiguës infectieuses peuvent être bactériennes, virales ou parasitaires (Roberfroid et al., 2008). Depuis de nombreuses années, les produits fermentés sont considérés comme des produits capables de prévenir ou de traiter les désordres intestinaux (site web I). Les probiotiques pourraient constitués un important moyen de réduire ces problèmes (FAO/OMS, 2001). Le nombre d'études avec différents probiotiques sous différentes formes (lait fermenté, lait infantile ou gélules de lyophilisat), pour diverses cibles étudiées (enfants ou adultes) et types de diarrhées (virales ou bactériennes) présentent un effet positif sur le traitement et/ou la prévention des diarrhées (Roberfroid et al., 2008). Par des effets tels que la restauration probiotique de la microflore intestinale dominée par des agents non pathogènes après infection, maintenant l'intégrité des muqueuses et améliorant l'équilibration électrolytique (FAO/OMS, 2001).

III.4.2.5.A La diarrhée chez l'enfant :

Chez l'enfant, les diarrhées infectieuses constituent un problème de santé publique et dans le tiers-monde. Plusieurs millions d'enfants meurent de déshydratation chaque année. Certains probiotiques ont été évalués pour leur capacité à prévenir la survenue de diarrhées infectieuses (Rambaud et al., 2004).

Le rôle bénéfique des bactéries lactiques dans le traitement des diarrhées consécutives à des infections chez l'enfant, a été depuis longtemps reporté dans le cas du yaourt (Roberfroid et al., 2008). Une des premières études publiées consternait l'effet curatif de l'ingestion de *L. rhamnosus* GG chez des enfants souffrant de diarrhées à

rotavirus. Dans le groupe d'enfants ingérant soit un lait fermenté avec *L. rhamnosus*, soit la souche seule (10^{10} bactéries deux fois par jour), On observait une diminution significative de la durée de la diarrhée d'environ un jour par rapport au groupe placebo recevant du yaourt thermisé (Luquet et al., 2005). Deux études menées par Rosenfeldt au Danemark ont examiné deux probiotique (*L. rhamnosus* et *L. reuteri*) et leur efficacité dans le traitement de la gastroentérite aqueuse aiguë. La première étude sur 69 enfants âgés de 6 à 36 mois hospitalisés pour la diarrhée aiguë. Chez les patients qui ont reçu un mélange de ces deux probiotiques, la phase diarrhéique de la maladie a été réduite de 20%. L'effet positif était plus évident chez les patients soignés dans les 60 premiers heurs de la maladie avec une réduction de la durée de l'hospitalisation. La deuxième étude sur 43 enfants atteints de gastroentérite légère permis de montrer que le bénéfice de la consommation de ce mélange probiotique réduit la durée de la diarrhée (Michail et al., 2008).

L'effet préventif des probiotiques sur les diarrhées a été étudié essentiellement chez les nourrissons et les enfants en bas âges qui placés en crèche, sont particulièrement exposés aux risques d'infections gastrointestinales ou chez les enfants hospitalisés avec un risque d'infection nosocomiale important. Plusieurs études de prévention ont été menées chez des nourrissons consommant des laits infantiles ou des laits fermentés contenant *L. rhamnosus* GG ou *L. casei* ou *B. lactis* ou *L. reuteri* (Roberfoid et al., 2008).

III.4.2.5.B Diarrhée associée aux antibiotiques :

Un problème grave associé au traitement antibiotique est l'apparition de la diarrhée, souvent causée par *Clostridium difficile* (FAO /OMS, 2001). Une modification de la consistance des selles ou une diarrhée vraie complique 5% à 30% des traitements antibiotiques au cours du traitement ou après son arrêt. La fréquence de la diarrhée est variable suivant les antibiotiques considérés. Une diarrhée est observée chez 5% à 10% des malades sous ampicilline, chez 10% à 20% des patients qui reçoivent l'association amoxicilline et acide clavulanique, 15% à 20% des sujets sous cefixime et, enfin, les fluoroquinolones, la clarithromycine, l'érythromycine et les tetracyclines (Rambaud et al., 2004). *Saccharomyces boulardii* est une levure non pathogène résistante aux

antibiotiques très utilisée en Europe se montrant efficace dans la prévention des diarrhées survenant lors d'un traitement antibiotique (Calop et al., 2008).

Les lactobacilles probiotiques conduisent à la formation des principes actifs, à propriétés anti-diarrhéiques par une action bactériostatique par une augmentation de la flore acidogène intestinale de défense, par un renforcement de la barrière immunologique, suite à l'augmentation du taux d'IgA (Calop et al., 2008). L'administration de *Lactobacillus GG* dans une étude contrôlée contre placebo réduit la durée de DAA de 8 jours à 2 jours (Timothy et al., 2003). En outre, une étude a porté sur 135 patients âgés en moyenne de 74 ans prenant des antibiotiques. Ils ont pris deux fois par jours 100 g de lait contenant des lactobacilles pendant la durée de l'antibiothérapie et après, pendant une semaine supplémentaire. Le groupe témoin a reçu du lait. La supplémentation en probiotique a réduit l'incidence de la diarrhée associée à l'antibiothérapie et celle du *Clostridium difficile* associée à la diarrhée seuls 12% des sujets prenant des probiotiques contre 34% dans le groupe témoin (Whitaker, 2007). L'efficacité des probiotiques dans la prévention des diarrhées post antibiotiques incite à les utiliser soit en prévention ; soit en traitement (Apfelbaum et al., 2004).

III.4.2.5.C La diarrhée du voyageur :

La diarrhée du voyageur est une situation clinique très fréquente, affectant jusqu'à 50% des touristes dans certaines régions du monde (Luquet et al., 2005). Caractérisée par des infections bactériennes à *Escherichia coli*, *Shigella*, ou *Salmonella*, infections souvent contractées lors de voyages dans des pays tropicaux (Roberfroid et al., 2008). Plusieurs études ont tenté de démontrer l'effet préventif des probiotiques sur ce type de diarrhée.

La souche de *Lactobacillus GG* est efficace en prévention des diarrhées survenant chez les touristes. L'administration du probiotique durant la période à risques a permis de réduire l'apparition des diarrhées de 39,5% chez les sujets traités (site web I). D'autres probiotiques, seuls ou mélanges, ont fait également l'objet d'études cliniques. La prise du mélange contenant *L. acidophilus*, *L. bulgaricus* et *S. thermophilus* a réduit de façon significative la fréquence des diarrhées chez des voyageurs en Egypte (43% vs 71%) (Roberfroid et al., 2008).

Tableau 3 : études in vitro, in vivo et cliniques récentes sur les effets immunomodulateurs des probiotiques (Amrouche, 2005).

Méthodologie	Effets observés	Références
Études in vitro		
Co-culture : macrophages (J774.1) – bifidobactéries : <i>B. adolescentis</i> et <i>B. longum</i>	Induction de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires : IL-12 et TNF- α	He et al., 2002
Cellules de <i>Lactobacillus casei</i> testées sur les macrophages RAW264.7	Activation de NF- κ B et production de TNF- α : protoplaste > paroi cellulaire >> complexe peptidoglycane – polysaccharide. Activation de I κ -Jun N-terminal kinase par l'acide lipotéichoïque.	Matsuguchi et al., 2003
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299 testé sur les cellules mononuclées du colon	Augmentation de IL-1 β , TNF- α et IFN- γ (en présence de <i>E. coli</i> pathogène). Augmentation de IL-10 produite par les cellules de colon en inflammation.	Pathmakanthan et al., 2004
Études ex vivo et in vivo		
Ingestion (14 jours) par les souris B6C3F1 de : <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>L. acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium</i>	Absence d'effet sur CD3 $^+$ (cellules Tc), B220 $^+$ (cellules B), IgA, ni IgM $^+$ dans la rate et les plaques de Peyer. Augmentation significative du nombre de cellules CD4 $^+$ (Th)	Pestka et al., 2001
Co-culture: Muqueuse (iléon humain: maladie de Crohn) – <i>L. casei</i> et <i>L. bulgaricus</i>	Réduction du nombre de cellules CD4 $^+$. Inhibition de l'expression de TNF- α par les lymphocytes intra épithéliaux	Borruei et al., 2002
Co-culture : Cellules de colon (humain et murin) – <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Activation de la protéine anti-apoptotique Akt protéine kinase. Inhibition de la protéine pro-apoptotique p38 protéine kinase	Yan & Polk, 2002
Ingestion par des souris de <i>L. casei shirota</i> après infection à <i>Helicobacter pylori</i> .	Réduction significative du taux de colonisation de <i>H. pylori</i> dans la muqueuse et diminution de l'inflammation de la muqueuse gastrique.	Sgouras et al., 2004
Études cliniques		
Ingestion de <i>L. rhamnosus</i> HN001 ou <i>B. lactis</i> HN019. Volontaires âgés (70 ans)	Augmentation de lymphocytes CD3 $^+$ dans le sang. élévation ex vivo de l'activité anti-tumorale.	Gill et al., 2001
Administration orale de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> subspecies GG à des volontaires sains (5 semaines)	Activation des lymphocytes T CD4 $^+$. Diminution significative de TNF- α , IL-6 et IFN- γ . Augmentation de IL-10 et IL-4.	Schultz et al., 2003
Ingestion de <i>L. rhamnosus</i> GR-1 et <i>L. fermentum</i> RC-14 par des femmes (60 jours)	Réduction de la colonisation vaginale due aux coliformes et levures.	Reid et al., 2003

Conclusion

IV. Conclusion :

Selon la littérature, les aliments probiotiques présentent incontestablement un fort potentiel pour prévenir certaines maladies infectieuses et ont des effets positifs sur l'homéostasie du système immunitaire sans induction d'effets négatifs, comme l'allergie ou les réponses auto-immunes. En effet, une amélioration de la protection de l'organisme contre les maladies observées suite à la consommation de produits fermentés laisse suggérer qu'il existe une relation directe entre les probiotiques et les systèmes immunitaires inné et adaptatif qui réagissent d'une manière simultanée et coordonnée (Amrouche, 2005).

Malgré leur intérêt, les études *in vitro* de modulation de l'immunité innée et de l'immunité spécifique par les probiotiques ne permettent pas de refléter la complexité des phénomènes tels qu'ils ont lieu *in vivo* chez l'homme. Une augmentation des IgA anti-pathogènes viraux et bactériens a été rapportée au niveau de la muqueuse intestinale humaine suite à la consommation de probiotiques. La corrélation entre cet effet et la prévention des infections reste controversée. Contrairement à ce qui a été montré chez l'enfant, aucun travail ne permet de démontrer un effet significatif d'un probiotique ou d'un prébiotique sur des affections de nature allergique chez l'adulte. Par leurs effets anti-inflammatoires, certains probiotiques pourraient agir sur la prévention d'apparition ou de rechute de pochte (AFSSA, 2005).

Le mode d'emploi des probiotiques en tant que composantes d'un aliment n'est pas homologué actuellement à l'échelon international. Dans quelques pays seulement, des mesures réglementaires sont en place ou suffisamment développés qui permettent de décrire les produits probiotiques comme étant bénéfiques pour la santé.

En Algérie, différents axes de recherche se développent sur les probiotiques. Par ailleurs, la population reste peu ou pas informée des bienfaits de ces microorganismes, effet accentué par l'absence, sur le marché, d'une gamme suffisante, d'aliments probiotiques.

Des études complémentaires objectives et des campagnes de sensibilisation sont nécessaires pour inciter les gens à consommer ces produits et en bénéficier de leurs vertus.

Références

Bibliographiques

- Larpent J.P., et Larpent-Gourgaud M., 1997, « Les microorganismes procaryotes ». In *Mémento technique de microbiologie*. 3^{ème} édition. Lavoisier Tec et Doc. Paris. pp : 225-631.
- Lessard M., 2004, Utilisation des probiotiques chez le porc: modulateurs potentiel de le santé intestinale. CRAAQ.
- Leveau J. Y., Bouix M., 1993. « Les bactéries lactiques ». In *Microbiologie industrielle : Les microorganismes d'intérêt industriel*. Edition Tec et Doc. pp : 312- 315.
- Luquet F.M., et Corrieu G., 2005, « Bactéries lactiques probiotiques et immunité ». In *Bactéries lactiques et Probiotiques*. Édition Lavoisier Tec et Doc. pp : 211-246.
- Male D., Roitt I.M., Brostoff J., et Roth D. B., 1994, «Hypersensibilité-type I». In *Immunologie*. 3^{ème} édition. De Boeck Université. pp: 345-357.
- Marteau Ph., et Rambaud J.C., 1998, Probiotiques en gastroentérologie : bases rationnelles, effets démontrés et perspectives. *hepato-gastro*. Vol 5. N°4. 267-273.
- Marteau Ph., 2003, « Les MICI en France au début du troisième millénaire ». In *Prise en charge des MICI*. Edition John Libbey Eurotext. pp: 1-7.
- Marth E.H., et Steele J.L., 2001, «Probiotics and prebiotics». In *Applied dairy microbiology*. 2^{ème} édition. Marcel Dekker. pp : 327-345.
- Médart J., 2006, « Les troubles digestifs et la dysbiose ». In *Manuel pratique de la nutrition*. De boeck Université. pp ; 163-192..
- Michail S. M. D., Philip M., et Shermen, M D, FRCO., 2008, «Probiotics outside the gut». In *Probiotics in pediatric medicine*. Humana press. USA. pp:243.-283.
- Modigliani R., 1988, « Traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ». In *Maladies inflammatoires de l'intestin: Progrès en hépatho-enterologie*. Edition DOIN. pp : 17-37.
- Moor W.E.C., and L.V. 1974, «Human fecal flora: The normal flora of 20 Japanese Hawaicans». In *Appleid Microbiology*.27.pp: 961-979.
- Muller K., et Rieutord D., 2004, 3^{ème} convention internationale sur les probiotiques Paris. Danone.
- Ouwehand A.C., Vesterlund S., 2003, Health aspects of probiotics drugs, 6:537-580.
- Ouwehand A. C., et Vaughan E. E., 2006, «Normal microbiota of the human Gastrointestinal Tract»In *Gastrointestinal microbiology*. Edition Taylor et Francis. pp :50-70.

- Chevalier P., 2008, Probiotiques: pour la vie, pour tout et pour le monde? Revue de la médecine générale 9031 Drongen. N°253. p : 193.
- Collet E., 2002, « Dermatite atopique, actualité ». In *Progrès en dermato-allergologie*. Dijon. Edition John Libbey Eurotext. pp : 219-237.
- Courpotin Ch., Ferre P., Gerard J.P., et Lebras M. A., 1982, « Les régimes aux cours des anomalies des principaux métabolismes ». In *Alimentation de l'enfant malade*. Edition Flammarion Médecine Science .pp : 77-122.
- CVAO : comité pour la valorisation de j'acte officinal JenWin 4 av. Cely L., 2600. pp : 1-28.
- Debonne J.M., et Bernard., 1998, « Maladie de crohn ». In *Gastroentérologie 2*. Doin Editeurs .Paris. pp : 29-55.
- Euzéby J.P., 2000, *Dictionnaire de bactériologie vétérinaire*. Publication de la société de Bactériologie Systémique et Vétérinaire (SBSV).
- 4) 3) FAO: 2001, « Directives pour l'évaluation des microorganismes probiotiques ». In *Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes*. Cordoba- Argentine. pp : 6-14.
- Federighi M., 2005, « Bactéries lactiques ». In *Bactériologie alimentaire : compendium d'hygiène des aliments*. 2^{ème} édition. Economica. Paris. pp : 219-239.
- Ferry M., Alix E., Brocker P., Constans T., Lesourd B., Mischlich D., Pflitzenmeyer P., et Vella B., 2002, « Situations cliniques particulières ». In *Nutrition de la personne âgée*. 2^{ème} édition, Masson. pp : 167-243.
- Frexinos J., Buscail L., 1994, « Endoscopie digestive ». In *Hépto gastroentérologie*. 5^{ème} édition, Masson. pp : 55-62.
- Gournier-Château N., Larpent J.P., Gastillanos M.I., et Larpent J.L., 1994. Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Edition Tec et Doc Lavoisier, Paris .p :1-192.
- Holtzapfel W.H., Hberer P., Snel J., Schillinger U., et Huis in't Veld J.H.J., 1998, Overview of gut flora and probiotics. *International journal of food microbiology* p: 85-101.

LA BIBLIOGRAPHIE:

-AFSSA : 2005, « Effets des pré-probiotiques sur le système immunitaire ». In *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte*. pp : 36-41.

-Ait belgnaoui A., 2006, « Microflore intestinale et probiotiques ». In *L'influence d'un traitement probiotiques (Lactobacillus farciminis) sur les altérations de la sensibilité viscérale liées au stress : rôle de la barrière*. Thèse d'état. INRA. pp : 9-22.

2) * -Amrouche T., 2005, « Revue de littérature ». In *Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des Bifidobactéries : analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués*. Thèse d'état. Université Laval. pp : 5-57.

-Apfelbaum M., Romon M., Dubus M., 2004, « Besoins nutritionnels et nutriments ». In *Diététique de nutrition*, 6^{ème} édition, Masson. pp : 25-134.

-Aurélien C., et Oriana P., 2007, Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques : que se cache-t-il derrière ces mots ? Publication de : Haute école de santé Genève, filière diététique.

-Boisseau N., 2005, « Apports nutritionnels, régulation pondérale et composition corporelle ». In *Nutrition et bioénergétique du sportif : bases fondamentales*. Edition STAPS. pp : 67-106.

-Boudat N., 2008, Petit précis de nutrition .édition Lamarre. pp : 1-57.

-Bourrain J.L., 2005, « Flore intestinale, probiotiques et allergie alimentaire ». In *Progrès en dermato-Allergologie* , Grenoble. Edition John Libbey Eurotext. pp : 207-221.

-Boutron-Ruault M. Ch., 2007, Probiotiques et cancer colorectal. Publication Institut Gustave Roussy.

* -Breagger C., 2002, Le rôle des probiotiques dans la prévention et le traitement de la gastro-entérite aigue chez l'enfant. Die deutsche fassung dieses artikels ist in der *pediatria* erschieeren. Vol 13. N° 5. 2933. Zurich. S 29-33.

-Bureau C., Péron J.M ., et Vinel J.P., 2008, « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ». In *Hépatogastro-entérologie*. Edition Masson. pp : 107-111.

-Calop J., Limat S., et Fernandez Ch., 2008, « Pathologie cardio-vasculaire ». In *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3^{ème} édition, Masson. pp : 41-202.

- Poupardin C., et Nahon S., 2006, Prévention des récives de la maladie de crohn : pourquoi et comment ? *Hépto gastroentérologie*. Vol 36. N°6.
- Prescott L.M., Harley P.J., Klein D.A., Bacq-Calberg C.M., Dusart J., 2003., « La diversité du monde bactérien ». In *Microbiologie*. 2^{ème} édition. De boeck Université. Paris. pp : 421-583.
- Prioult G., 2003, « Revue de littérature ». In *Effets des probiotiques sur l'induction et le maintien de la tolérance orale à la β -lactoglobuline chez la souris et étude de leurs mécanisme d'action*. Thèse d'état. Université laval. pp : 3-45.
- Rambaud J. C., Butus J. P., Corthier G., et Flourié B., 2004, « Rôles physiologique et physiopathologique de la flore ». In *Flore microbienne intestinale*. Edition John Libbey Eurotext. pp : 1-121.
- Rampel p., Beaugerie L., Rambaud J.L., et Corthier G., 2001, « Données physiologiques et expérimentables sur la flore intestinale ». In *Colite infectieuse de l'adulte*. Edition John Libbey Eurotext. pp : 4-28.
- Roberfroid M. B., Coxan V., et Delzenne N., 2008, « Les probiotiques consommés comme aliments ou compléments alimentaires ». In *Aliments fonctionnels*. 2^{ème} édition, Tec et Doc. Lavoisier, Paris pp : 83-100.
- Robin J.M., et Rouchy A., 2001, Les probiotiques, *Nutribiothérapie*, INFO.
- Rousseau V., 2004, « Les probiotiques ». In *Evaluation d'oligosaccharides à effet prébiotiques vis à vis de la microflore vaginale*. Thèse d'état. pp : 42-50.
- Roy D., 2006, Innocuité, Qualité et efficacité des probiotiques, AISA. Laval.
- Salminen S., Bouley C., Boutron-Ruault MC., Contor L., Cummings J.H., Frank A., Gibson G.R., Isolauri E., Moreau M.C., Roberfroi M., Rowlan I., 1998. Functional food Science and gastrointestini physiology and function. *Br J Nutr* .80 S 147-171.
- Schaechter M., Medoff G., Barry I., Assous M.V., 1999, «Principes». In *Microbiologie et pathologie infectieuse*. 2^{ème} édition. De boeck université. pp ; 1-192.
- Sebban S., 2006, « Les thérapies complémentaires ». In *Asthme sous contrôle : le guide pratique qui donnera un nouveau souffle à votre*. Edition Alpen .pp : 78-84.
- Singleton P., 1999, «Le conflit hôte bactérie ». In *Bactériologie*. 4^{ème} édition. DUNOD. pp : 9-33.
- Timothy R., et Koch M.D., 2003, «Colorectal physiology». In *Colonic diseases* .Humana press. pp: 6-163.

- Vervloet D., et Magnan A.,** 2003, « Orientation des réponses immunitaires dans les réactions IgE-dépendantes : le paradigme Th1/Th2 dans l'atopie ». In *Traité d'allergologie*. Edition Flammarion Médecine Science .pp : 219-228.
- Wallach D.,** 2007, « Les pathologies cutanées ». In *Guide pratique de dermatologie*. 3^{ème} édition. Masson. pp : 28-316.
- Whitaker J.,** 2007, Les probiotiques, de nombreux effets préventifs et curatifs. *Neutra News*.
- Site web I: www.univ-rouen.fr.**

Présenté par :
Bahali raoufaira
Belkhalifa Rima
Bouchelouh Asma

Dirigé par : M^{me} Bousdira
Examiné par : M^{me} Bouhafs
Date de soutenance : 13/06/2009.

ROLE DES PROBIOTIQUES DANS LA STIMULATION DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Nature du diplôme : Diplôme d'études supérieures en Biologie option Microbiologie

Résumé :

.Depuis plus d'une dizaine d'années, de nouvelles bactéries, appelées probiotiques, ont été introduites dans notre alimentation.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants (le plus souvent des bactéries) qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent un effet positif sur la santé de l'homme.

La conviction des scientifiques quant à l'influence positive des probiotiques sur la santé ne cesse de se renforcer. Leurs effets cliniques préventifs et thérapeutiques sur l'allergie, l'eczéma atopique et sur les diarrhées infectieuses ont été démontrés.

La stimulation du système immunitaire par les probiotiques chez l'homme a été également démontrée par modulation directe ou indirecte de la flore endogène ou du système immunitaire local.

Mots-clés : Probiotiques, Système immunitaire.

Abstract:

For over ten years, new bacteria, apples probiotics have been introduced into our diet. Probiotics are living micro organisms (usually bacteria) witch, when ingested in adequate amounts; exert a positive effect in human health.

Conviction of scientists about this positive effect of probiotics on human health continues to improve. Their clinical effects on preventive and therapeutic allergy, atopic eczema and infectious diarrhoea have been demonstrated Stimulation of immune system by probiotics has been also demonstrated by direct or indirect modulation of the endogenous flora or the immune system locally.

Keywords: Probiotics, immune system.

المخلص:

منذ أكثر من عشر سنوات أخذت بكتيريا جديدة في غذائنا تدعى بروبيوتيك. البروبيوتيك هي كائنات حية دقيقة (غالبا بكتيريا) التي عندما تستهلك بكميات كافية، تلعب دور إيجابي على صحة الإنسان. إن اعتقاد العلماء بهذا التأثير الإيجابي للبروبيوتيك هو في تأكيد مستمر. لقد تم إثبات إكلينيكي الدور الوقائي و العلاجي للبروبيوتيك على الحساسية و الإسهال المعدي. إن تحريض الجهاز المناعي بواسطة البروبيوتيك قد تم إثباته أيضا و ذلك عن طريق التدخل المباشر و الغير مباشر على الميكرو فلورا الداخلية أو على الجهاز المناعي المحلي. الكلمات المفتاحية: البروبيوتيك، الجهاز المناعي.

Faculté des Sciences – Département de la Biologie Cellulaire et Moléculaire
Université de Jijel