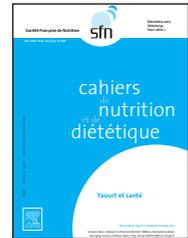


Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien

Link between probiotics and microbiota: perspective from a clinician

**Francisca Joly^{1,2,*}, Alexandre Nuzzo¹, Nathalie Kapel³,
Muriel Thomas⁴**

¹Service de gastroentérologie, MICI et assistance nutritive, hôpital Beaujon, AP-HP, université Paris VII, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

²Unité INSERM UMR 1149, centre de recherche sur l'inflammation, université Paris VII, site Bichat, 16, rue Henri-Huchard, 75890 Paris Cedex 18, France

³EA 4065, Écosystème intestinal, probiotiques, antibiotiques, université Paris-Descartes, Paris, France ; AP-HP, groupe hospitalier universitaire Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, service de coprologie fonctionnelle, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

⁴Micalis Institut, INRA, AgroParisTech, université Paris-Saclay, allée de Vilvert, 78352 Jouy-en-Josas, France

MOTS-CLÉS

Microbiote ;
Dysbiose ;
Probiotiques ;
Pathologies

Résumé

Un microbiote est l'ensemble des micro-organismes (bactéries, levures, champignons, virus) vivant dans un environnement spécifique. Il existe ainsi de nombreux microbiotes comme un microbiote du sol, un microbiote de l'océan, etc.

Il en existe aussi de nombreux associés au corps humain : microbiote cutané, microbiote vaginal et, le plus étudié actuellement, le microbiote intestinal, appelé auparavant « flore intestinale ». La vision d'un clinicien doit intégrer le fait que la physiologie et la santé résultent des relations symbiotiques existant entre les Hommes et leurs microbiotes. La santé des Hommes, en considérant qu'ils sont des écosystèmes, est l'expression d'une bonne homéostasie entre ces microbiotes et les cellules humaines.

Fort de ce constat, il apparaît intéressant de chercher à influencer sur le microbiote. Une approche possible est l'utilisation de produits (aliments ou compléments) probiotiques et/ou prébiotiques. Les premiers sont des micro-organismes qui, en quantités suffisantes, apportent un bénéfice sur la santé de l'hôte qui les ingère. Les prébiotiques sont des substrats qui facilitent le développement de micro-organismes favorables à la santé. L'objectif de cet article est de faire un bilan des connaissances actuelles sur microbiote et probiotique et leur applicabilité en pratique médicale.

© 2017 Société française de nutrition. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : francisca.joly@bjn.aphp.fr (F. Joly).

KEYWORDS

Microbiota;
Dysbiosis;
Probiotics;
Diseases

Summary

A microbiota is the set of micro-organisms (bacteria, yeasts, fungi, viruses) living in a specific environment. So there are many microbiotas, such as microbiota of the soil, microbiota of the ocean, etc.

There are also many microbiotas associated with the human body: cutaneous microbiota, vaginal microbiota and the most currently studied: the intestinal microbiota, formerly named intestinal flora. A clinician must integrate in his vision the fact that physiology and health result from the symbiotic relationships between humans and their microbiotas.

Considering that they are ecosystems, human health is the result of a good homeostasis between the microbiotas and the human cells.

Given this observation it seems interesting to try to influence the microbiota. One possible approach is the use of probiotic and/or prebiotic products (food or supplements). Probiotics are microorganisms which, in sufficient quantities, bring a benefit on the health of the host who ingests them. Prebiotics are the substrates of health-promoting microorganisms.

© 2017 Société française de nutrition. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Notre regard et nos méthodes d'analyse du microbiote ont changé récemment. L'intérêt scientifique et sociétal autour du microbiote intestinal s'explique par son rôle dans la physiologie, mais également par son implication dans des maladies intestinales et extra-intestinales. C'est cependant une révolution technique qui a permis l'essor de son exploration.

Avant les années 2000, la caractérisation du microbiote intestinal était réalisée à l'aide de techniques de culture qui ne permettaient d'identifier que 30 % environ des micro-organismes présents.

L'arrivée des outils moléculaires basés sur le séquençage de l'acide désoxyribonucléique (ADN) a permis de caractériser les espèces non cultivables et par conséquent de développer les connaissances autour de ce microbiote et ainsi de constater qu'il s'agit d'un écosystème complexe et que le nombre d'espèces identifiables dans le microbiote fécal des individus est considérable (> 500). De plus, chaque individu possède un microbiote qui lui est propre (on peut parler d'empreinte spécifique), même si quelques dizaines d'espèces bactériennes pourraient être partagées par la plupart des individus. En effet, les études ayant comparé le microbiote de différents individus ont conduit à la conclusion que des sujets différents hébergent des microbiotes dominants différents mais qui peuvent avoir des espèces communes, ce qui définit la notion de « noyau ». Les avancées des connaissances ont été possibles grâce à des approches moléculaires permettant d'extraire l'information génétique complète de contenus intestinaux et à la caractériser par séquençage. Ainsi, suite à des travaux basés sur les approches ribosomale et métagénomique, la vision actuelle s'appuie sur l'analyse comparée de séquences des gènes codant l'acide ribonucléique (ARN) ribosomal bactérien ou l'ensemble des gènes de tous les génomes bactériens dominants. Ce type de méthode repose sur le séquençage à haut débit de l'ensemble de l'ADN sans distinction entre les organismes.

La métagénomique donne accès à l'ensemble des gènes et donc des génomes dominants d'un écosystème complexe. Cette approche a révolutionné la connaissance en donnant accès à l'ensemble des gènes du microbiote intestinal humain dominant.

Des centaines d'espèces microbiennes sont donc reconnues aujourd'hui comme composant le microbiote intestinal humain. La densité des populations microbiennes y atteint plus de 10^{11} bactéries par gramme de contenu dans le côlon, en faisant l'un des écosystèmes microbiens les plus densément peuplés de la planète. On y trouve également des phages (virus infectant les bactéries), plus nombreux d'un facteur 10 à 100 que les bactéries les plus représentées et qui pourraient jouer un rôle régulateur dans l'équilibre des populations microbiennes. On y trouve enfin des levures, voire des parasites. Au sein du microbiote on distingue les micro-organismes implantés dominants (> 10^7 /g dans le côlon), sous-dominants (< 10^7 /g) et « de passage » (ou transitoires) ingérés et survivants pendant le transit.

En temps normal, les levures sont présentes à des niveaux de population très faibles (moins de 0,5 % du nombre de bactéries) et elles ne deviennent dominantes que sous l'influence de certains apports nutritionnels ou dans des contextes pathologiques.

Noyau phylogénétique

La majorité des espèces bactériennes dominantes chez l'adulte appartient à trois phyla bactériens majeurs que sont les *Bacteroidetes*, les *Firmicutes* et les *Actinobacteria* [1-3].

Le phylum des *Firmicutes* est toujours très représenté et regroupe différentes bactéries à Gram-positifs dominantes. Ce phylum comprend le groupe parfois dénommé *Clostridium* cluster XIVa ou *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides* qui représente 14 à 31 % des bactéries totales [4]. Les *Firmicutes* comprennent aussi le groupe des *Clostridium* cluster IV ou le groupe *Clostridium leptum* auquel appartiennent les espèces *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus*

et *Ruminococcus flavefaciens*. Il représente en moyenne 16 à 22 % de la dominance [5,6].

Les bactéries à Gram-négatifs dominantes sont représentées par le phylum *Bacteroidetes* et notamment les genres *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* et apparentés. Toujours présents, ils se partagent la dominance avec les précédents, avec en moyenne 9 à 42 % des bactéries totales. Le phylum des *Actinobacteria* est moins représenté (souvent quelques % de la dominance) mais on y retrouve des bactéries d'importance telles que celles du genre *Bifidobacterium* [7]. Cependant, l'abondance d'un genre bactérien n'est pas un indicateur de son importance fonctionnelle.

De nombreux facteurs interviennent pour déterminer ce que sera la composition du microbiote de l'adulte, comme l'exposition aux micro-organismes maternels lors de la naissance et à ceux de l'environnement, la pression de sélection écologique *via* les interactions microbiennes, l'alimentation et la génétique de l'hôte.

Développement et variation du microbiote intestinal

Les interactions entre l'Homme et ses microbes sont durables tout au long de la vie et se construisent de façon séquentielle et progressive à partir de la naissance. La comaturation microbiote/hôte se réalise pendant la période périnatale. Le partenariat entre le microbiote et l'hôte débute ainsi très précocement, la colonisation bactérienne commençant dès la rupture des membranes fœtales au moment de la naissance et même, selon certaines études récentes, *in utero* [8,9]. Chez l'Homme, la transmission verticale mère-enfant à la naissance est essentielle, puisque c'est le moment où le codéveloppement entre cellules humaines et microbiennes s'initie. Les enfants nés par voie basse vont davantage être en contact avec les microbiotes maternels (fécal et vaginal) alors que les enfants nés par césarienne vont débiter leur « histoire bactérienne » à partir des bactéries de l'environnement. Il a été montré que le microbiote de nouveau-nés qui naissent par césarienne peut être enrichi et bio-inoculé par une exposition volontaire postnatale à des bactéries du microbiote vaginal de la mère [10].

Le nouveau-né héberge d'abord des bactéries aérobies-anaérobies facultatives (se développant en présence d'oxygène) puis anaérobies strictes (se développant uniquement en absence d'oxygène) provenant des microbiotes maternels et plus ou moins de l'environnement. Le microbiote intestinal se diversifie au cours des premiers mois de vie. Il se stabilise vers l'âge de 3 ans, alors proche du microbiote adulte mais pouvant garder une empreinte du profil microbien des premières semaines. La composition du microbiote dominant varie dans les premières années de vie mais aussi avec le grand âge. L'âge adulte est une période de la vie où la composition du microbiote ne varie que peu dans sa structure globale. La stabilité est telle que la comparaison de profils moléculaires de microbiotes permet toujours de rassembler les échantillons issus d'un même sujet. Pour illustrer cette stabilité, on parle de noyau phylogénétique intra-individu.

La composition du microbiote peut cependant varier sous l'influence de nombreux facteurs endogènes (par exemple déficit du système immunitaire) et exogènes (alimentation,

médicaments...), le génome de l'hôte lui-même pouvant être un déterminant. Les variations de ces facteurs endogènes et exogènes vont induire une perturbation qui, tant qu'elle reste modérée, n'aura que des conséquences temporaires et réversibles sur le microbiote intestinal. Le microbiote peut donc être considéré comme résilient. Ainsi, après un traitement antibiotique unique, il faut une période de 1 à 2 mois pour un retour à la composition initiale [11]. En revanche, des stress forts ou chroniques comme l'enchaînement de plusieurs traitements antibiotiques pourraient conduire à une altération irréversible du microbiote [12,13]. Aussi, le clinicien devra avoir conscience que la nature et la durée des traitements peuvent avoir un impact sur la composition et l'activité du microbiote et que sa capacité de résilience n'est pas sans limites.

Entérotypes : de la description fondamentale à leur intérêt en clinique

Aujourd'hui grâce aux milliers d'individus dont le profil métagénomique complet a été établi, les chercheurs ont pu cartographier des profils de microbiote. Une stratification des populations a été proposée, les individus présentant des homologues de microbiote ont été regroupés en trois groupes appelés « entérotypes » [14-16]. Ainsi, en termes de composition, il semble que les microbiotes humains occupent préférentiellement trois entérotypes respectivement dominés par le genre *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus*. Les entérotypes restent encore débattus dans le monde de la biostatistique mais sont une base de réflexion majeure. En effet, si chaque entérotype est relativement stable et résilient, des études montrent que des interventions nutritionnelles peuvent conduire à un changement d'entérotype. Tap et al indiquent ainsi qu'une augmentation de la quantité de fibres dans le régime alimentaire (passant de 10 à 40 grammes de fibres par jour) provoque un basculement d'entérotype chez 25 % des sujets d'entérotype *Bacteroides* et de seulement 5 % des sujets d'entérotype *Prevotella* [17]. Il est très intéressant de constater que malgré un agencement écologique préférentiel du microbiote intestinal, il n'est pas exclu qu'un microbiote donné évolue au fil du temps. Les habitudes alimentaires au long cours pourraient avoir une influence majeure, l'entérotype *Bacteroides* étant dominant chez les individus suivant un régime occidental riche en sucres simples, protéines et graisses animales tandis que l'entérotype *Prevotella* est dominant chez les forts consommateurs de fruits et légumes [18].

Initialement, il n'a pas été fait de lien entre entérotype et santé, mais l'analyse de profils métagénomiques de patients dans différents contextes cliniques a montré l'importance de la diversité du microbiote. Ainsi, dans différentes pathologies, il a été mis en évidence une plus faible diversité du microbiote dominant chez les patients par rapport à des sujets sains. Chez des sujets sains européens, environ 15 % de la population a un microbiote dit « pauvre » (dont la diversité est faible). Dans le contexte des maladies métaboliques (surpoids, obésité, diabète de type 2), la fraction de la population à microbiote pauvre augmente pour atteindre, par exemple, 25 % en cas de surpoids et d'obésité modérée et 50 % et plus chez les sujets avec une obésité sévère ou

morbide [19]. Il existe aussi un lien entre entérotipe et diversité du microbiote (mesurée par la richesse en gènes et espèces), l'entérotipe *Bacteroides* étant surreprésenté dans les microbiotes présentant une faible richesse en gènes/espèces, tandis que les entérotypes *Ruminococcus/Methanobrevibacter* et *Prevotella* sont surreprésentés dans les microbiotes riches en gènes/espèces.

Aujourd'hui, nous pouvons constater qu'il existe des configurations écologiques distinctes. Une association avec le phénotype physiopathologique de l'individu pourrait en faire des signatures de santé et des cibles de modulation du microbiote. Il semble essentiel de favoriser un microbiote avec une importante diversité. Il est également possible que l'utilisation des entérotypes ou du critère de diversité puisse être un outil pour comprendre et/ou prédire les susceptibilités individuelles face à l'efficacité d'un traitement.

Cependant, en pratique clinique, il n'est pas encore possible d'analyser en routine le microbiote des patients, il s'agit d'analyses encore réservées à la recherche. Il convient donc d'expliquer que de nos jours, la connaissance de ces entérotypes est importante en recherche pour mieux appréhender les liens potentiels entre type de microbiote, fonction, et santé, mais qu'il n'est pas encore possible de proposer des traitements, ou une modulation du microbiote en fonction de l'analyse de son propre microbiote. En effet, la coproculture standard a pour finalité de rechercher des agents pathogènes et non de faire une analyse qualitative ou quantitative du microbiote intestinal.

Effet de l'alimentation sur le microbiote

Il existe un continuum entre l'alimentation et le microbiote. Le microbiote agit sur les nutriments non digérés, tandis que l'alimentation a un impact majeur sur la diversité du microbiote et sur nombre de ses fonctions liées à la digestion. Les activités métaboliques du microbiote intestinal dépendent largement de la quantité et de la proportion de protéines et de glucides non digestibles atteignant le côlon. La « bonne santé » de l'Homme dépend de l'équilibre de ce microbiote qui le protège des bactéries pathogènes ingérées (effet barrière) et stimule le système immunitaire.

Les premières années de vie représentent la période pendant laquelle le microbiote intestinal et le système immunitaire de l'hôte mûrent mutuellement de façon synchrone et indissociable. L'alimentation des nourrissons va avoir un impact à la fois sur le microbiote primo-colonisateur et sur l'hôte. Les nourrissons allaités sont surtout colonisés par des bactéries appartenant au genre *Bifidobacterium* (jusqu'à 90 % de la flore). Les oligosaccharides du lait humain agissent comme des facteurs de croissance pour certaines bactéries intestinales bénéfiques et peuvent promouvoir le développement précoce du système immunitaire [20,21]. En revanche, les nourrissons alimentés avec des substituts de lait maternel ont un microbiote différent incluant des *Bacteroides*, des clostridies et des entérobactéries [22,23]. Certains laits infantiles sont désormais enrichis de prébiotiques comme les galacto-oligosaccharides (GOS) et fructo-oligosaccharides (FOS), capables d'accroître le nombre des bifidobactéries et lactobacilles dans le côlon.

Dysbiose et microbiote intestinal associés à des pathologies

Le microbiote est maintenant considéré comme un organe à part entière avec de multiples fonctions. Les principales fonctions du microbiote sont : un rôle de barrière vis-à-vis de la colonisation par des micro-organismes pathogènes, la fermentation des substrats disponibles au niveau du côlon, la synthèse de vitamines et de composés bioactifs, ainsi que la maturation du système immunitaire et de l'épithélium intestinal. Ces fonctions vont donc participer au maintien de la santé de l'hôte en le protégeant des infections, en aidant à la digestion et en mûrant la muqueuse intestinale.

Aujourd'hui, de nombreuses études révèlent qu'un déséquilibre du microbiote, c'est-à-dire des anomalies qualitatives du microbiote, peut être un des maillons explicatifs de certaines pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le syndrome de l'intestin irritable (SII), mais également l'obésité et certaines maladies neurologiques, etc. Par exemple, en ce qui concerne le SII, il a été décrit une augmentation du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* [24]. Ou bien, lors de l'infection à *Clostridium difficile*, il a pu être retrouvé une augmentation des bactéries du genre *Bacteroides* avec une réduction de la diversité [25,26]. Dans ces pathologies, une altération de la composition du microbiote, associée à une réponse inappropriée de l'hôte, est retrouvée et perturbe notamment le système immunitaire et la barrière intestinale [24,27]. L'altération de la symbiose entre le microbiote et l'hôte, comme décrit précédemment, est appelée « dysbiose » et apparaît aujourd'hui comme un déterminant majeur des pathologies intestinales.

Il semblerait qu'une dysbiose lors de la période périnatale ait un impact sur la santé de l'enfant et de l'adulte. En effet, de nombreux déterminants périnataux influencent l'établissement du microbiote comme l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, le type d'alimentation, l'antibiothérapie pré-/per-/postpartum ou encore l'environnement.

Des études suggèrent une relation entre une dysbiose lors de l'établissement du microbiote intestinal et la survenue de pathologies à court terme, comme des infections, une entéropathie, ou à long terme l'allergie ou l'obésité.

La relation la plus documentée concerne le lien entre une dysbiose précoce et une augmentation du risque de développer une allergie en raison d'une maturation inadéquate du système immunitaire [28,29]. Le nouveau-né naît avec une immaturité de son système immunitaire, associée à un déséquilibre de ses lymphocytes T *helpers* (Th) avec une orientation Th2, le fœtus présentant ce profil immunitaire pour ne pas être rejeté par la mère. Les bactéries commensales du microbiote intestinal vont jouer un rôle dans la stimulation de l'immunité et l'équilibre entre les sous-populations lymphocytaires. Une déviation persistante au profit des Th2 favorise l'apparition de phénomènes allergiques. Le microbiote est actuellement reconnu comme intervenant dans la maturation immunitaire et le rééquilibrage des Th. Des différences de microbiote ont été rapportées entre des nourrissons allergiques et non allergiques [30]. Des suivis de cohortes ont relié la naissance par césarienne (et donc avec une dysbiose précoce) à un risque augmenté de développer une allergie [31]. La naissance par césarienne a été associée à une augmentation du risque d'obésité à 7 ans ou encore

de développer un diabète de type 1. Ceci semble être lié à une colonisation faible par les bifidobactéries à l'âge de 6 mois [32-34].

La prise d'antibiotiques au cours des 6 premiers mois de vie a été corrélée à une augmentation significative de l'indice de masse corporelle, alors qu'il n'y avait aucun effet lorsque l'exposition aux antibiotiques était plus tardive [35]. La dysbiose majeure observée chez certains prématurés peut également être un facteur de risque de survenue de pathologies à long terme et ce d'autant que la dysbiose est prolongée. Une récente méta-analyse a relié la prématurité à une diminution de la sensibilité à l'insuline [36]. L'antibiothérapie a aussi été mise en cause dans l'augmentation du risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante chez le nouveau-né prématuré, en relation avec la perturbation du microbiote [37]. La complémentation de l'alimentation infantile par des probiotiques (voir ci-dessous) ou des prébiotiques sont des pistes intéressantes pour favoriser l'établissement d'un microbiote bénéfique pour la santé de l'enfant [38].

Le microbiote joue donc un rôle clef et la sphère digestive est de plus en plus placée au centre des approches thérapeutiques. Le clinicien doit tendre vers une vision globale des pathologies et de leur traitement.

La notion de « rupture » de symbiose doit donc être considérée comme un déterminant majeur des pathologies intestinales et extra-intestinales.

Transplantation de microbiote fécal (TMF) : un espoir et un défi pour les cliniciens

Les liens entre maladies digestives et dysbiose du microbiote ont conduit à explorer comment corriger cette dysbiose. Le microbiote est un écosystème qui peut se transférer d'un individu à l'autre par bio-inoculation, le transfert du microbiote de sujets sains à des patients présentant une dysbiose a donc été envisagé comme thérapie.

Afin de répondre à des problématiques de régulation et de contrôle de ces transferts, le « Groupe français de transplantation fécale » (GFTF) a été créé en 2014 avec le support de la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE). Des recommandations pour encadrer l'utilisation de cette procédure dans le cadre du soin ont été publiées [39]. En accord avec les recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) de 2014, le GFTF considère que la TMF est indiquée dans les infections à *C. difficile* récidivantes [40].

En pratique, la TMF est recommandée en soins courants à partir de la seconde récurrence (soit le 3^e épisode), en prévention d'un épisode suivant. La TMF envisagée dans le cadre d'une infection récidivante à *C. difficile* ne peut être réalisée qu'après échec d'un traitement bien conduit par vancomycine ou fidaxomicine. La séquence thérapeutique pour le receveur va comporter trois étapes : une antibiothérapie par vancomycine *per os*, une préparation colique et l'administration de la suspension fécale. L'administration du microbiote fécal peut se faire soit par lavement, soit au

cours d'une coloscopie, soit par une sonde nasoduodénale ou gastrique. Dans le cadre d'un don de selles, des tests de dépistage de maladies transmissibles sont réalisés chez le donneur. Ces tests de dépistages nombreux, complexes et coûteux rendent la TMF difficile en réalisation de routine. Cependant, cette liste n'est pas figée et devra être réévaluée en fonction des données disponibles. De plus, les candidats au don doivent être interrogés minutieusement, par le biais d'un questionnaire pour diminuer le risque de transmission de pathogènes. Les donneurs porteurs de maladies chroniques sont également exclus du don du fait de leur relation potentielle avec le microbiote.

Une des particularités françaises est que la TMF a un statut de médicament (préparation magistrale), ce qui implique que la préparation des selles doit être réalisée sous la responsabilité du pharmacien gérant d'une pharmacie à usage intérieur (PUI) d'un établissement de santé. Si aujourd'hui la TMF a une vraie place thérapeutique dans les soins courants, elle reste encore difficile à mettre en place compte tenu des différentes contraintes comme trouver un donneur et mettre en place un circuit validé avec la pharmacie. Néanmoins, celle-ci devrait se développer car les résultats sont particulièrement concluants dans le traitement de la récurrence des infections à *C. difficile* [41]. De plus, les résultats des nombreuses études en cours devraient permettre d'harmoniser les pratiques au niveau de la sélection des donneurs, de la préparation des prélèvements, mais aussi de simplifier l'administration en utilisant par exemple des gélules.

Concernant son indication, si les patients sont nombreux à réclamer cette TMF dans le cadre d'autres pathologies comme les maladies inflammatoires intestinales, le SII, il est essentiel d'expliquer qu'aujourd'hui la TMF ne peut pas être réalisée dans ce type d'indication en dehors de protocoles de recherche [39,42].

Probiotiques

Définition

Les probiotiques sont les micro-organismes vivants (le plus souvent des bactéries, mais il peut s'agir aussi de levures) dont la consommation a un effet bénéfique sur notre santé. La définition précise des probiotiques établit par l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture/ Organisation mondiale de la santé (FAO/OMS) en 2001 est : « Micro-organismes vivants qui, une fois ingérés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice de santé à l'hôte. » En 2013, un groupe d'experts a permis d'établir de grandes lignes directrices sur les probiotiques à partir des publications et a confirmé la définition établie initialement [43].

La transcription du terme scientifique probiotique dans un cadre réglementaire européen se fait par l'obtention d'allégations santé qui établissent une relation de cause à effet entre la consommation d'un produit et l'effet allégué. Aussi ne peut être défini comme probiotique qu'un micro-organisme spécifique dont le bénéfice sur la santé a été prouvé par des études contrôlées. Ceci explique que les micro-organismes vivants des aliments qui en contiennent naturellement (exemple des aliments fermentés) ne peuvent

être considérés comme des probiotiques s'ils n'ont pas fait la preuve de leurs bénéfices sur la santé par la réalisation d'études spécifiques.

Aussi, dans le domaine alimentaire, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) n'a pas encore autorisé d'allégations santé pour les probiotiques, sauf pour le yaourt. Les micro-organismes (*Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*) utilisés pour la fabrication du yaourt sont, pour le moment, les seuls qui ont reçu une allégation santé. Il a été reconnu que les ferments du yaourt permettent une meilleure digestion du lactose contenu dans cet aliment pour les individus digérant mal le lactose. En France, il est interdit d'utiliser le mot « probiotique » à des fins commerciales car il induit implicitement un bénéfice santé. Ce terme est donc davantage utilisé par la communauté scientifique. Même si l'EFSA ne reconnaît aujourd'hui que les bénéfices santé des bactéries du yaourt favorisant la digestion du lactose, il existe de bons niveaux d'évidence concernant les effets d'autres micro-organismes sur la santé.

Aujourd'hui les probiotiques ont du mal à trouver leur place en tant qu'armes thérapeutique ou de prévention, puisque légalement ils ne sont pas considérés comme un médicament. Aussi, cette définition ne permet pas d'emblée de les destiner à des personnes malades. Il y a un décalage entre le fait que le terme « probiotique » soit souvent utilisé par les scientifiques ou les acteurs de la santé et son absence de reconnaissance réglementaire qui limite sa connaissance par le grand public.

Effets sur la santé

Les effets bénéfiques des probiotiques habituellement observés sur la santé sont : la régulation du transit intestinal, la production de métabolites bactériens bénéfiques, l'exclusion compétitive de pathogènes, etc.

On comprend néanmoins que selon le type de micro-organismes, certaines souches probiotiques peuvent avoir des effets spécifiques pouvant inclure la synthèse de vitamines, le renforcement de la barrière intestinale, une action sur le métabolisme des sels biliaires et/ou certaines activités enzymatiques.

Si les probiotiques sont proposés de manière préventive, voire en complément thérapeutique dans certaines maladies, nous manquons souvent de données sur leur efficacité spécifique, selon le type de souche utilisée et son mode d'administration. Ce manque de données est lié à de nombreux facteurs comme la définition même du probiotique, le coût des études, la définition précise du critère d'efficacité, etc.

S'il existe des situations où certains probiotiques ont montré une réelle efficacité et ont une place assez bien déterminée, comme dans la prévention des troubles digestifs en cas de prise d'antibiotique, il reste souvent difficile pour les médecins de faire des prescriptions précises compte tenu de la multitude de probiotiques disponibles. Type, durée, doses du probiotique à prescrire deviennent un casse-tête, d'autant que les patients ont souvent déjà été conseillés par leur pharmacien. Ces traitements finissent par s'apparenter plus à de la médecine « alternative » qu'à une médecine justifiée par des preuves scientifiques.

Bien que de nouvelles études soient requises, l'efficacité de probiotiques (souche dépendante) a été démontrée dans le traitement du SII [44], en cas de prévention de l'infection à *C. difficile* et de sa récurrence (*Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus rhamnosus* GG et la combinaison de *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *Lactobacillus casei* LBC80R, *Lactobacillus rhamnosus* CLR2) [45]. Les maladies pour lesquelles certains probiotiques semblent intéressants sont la diarrhée secondaire aux antibiotiques avec l'utilisation de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii*.

Dans le SII, les résultats de nombreuses observations suggèrent l'implication des modifications du microbiote dans les manifestations digestives douloureuses associées à la pathologie. Plusieurs études ont objectivé des différences de profil de microbiote entre des sujets sains et des patients ayant un SII, avec notamment une moindre diversité des populations microbiennes. Ainsi, il est habituellement rapporté que de nombreux mécanismes sont impliqués dans les interactions entre le microbiote intestinal et la physiopathologie du SII : l'activité fermentaire, la pullulation bactérienne, le métabolisme des acides biliaires et la dysfonction de l'appareil épithélial intestinal avec l'apparition d'une inflammation de faible grade, une activité immunitaire mucosale et l'altération de la viscéro-sensibilité. Les probiotiques semblent avoir un intérêt dans cette pathologie, avec des résultats encourageants chez l'Homme même si les mécanismes d'action restent à préciser. Il est important de noter que les effets sont avant tout spécifiques des espèces et des souches, ce qui entraîne des difficultés méthodologiques concernant les études réalisées et limite les possibilités de généralisation quant à l'utilisation. Ainsi, certaines souches ont montré des effets sur la réduction des douleurs abdominales, des ballonnements et des troubles du transit [46]. Dans certaines études, l'amélioration symptomatique était associée à une amélioration du rapport entre les cytokines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires (interleukines IL-10/IL-12) suggérant bien un effet immuno-modulateur du probiotique [47]. Ainsi l'association *Lactobacillus acidophilus* NCFM et *Bifidobacterium lactis* Bi-07 permettrait de réduire les ballonnements abdominaux particulièrement chez des patients atteints de douleurs abdominales. Un des mécanismes d'action pourrait être l'induction de l'expression colique de récepteurs essentiels pour la régulation de la douleur de type récepteur mu pour les opioïdes et récepteur pour les cannabinoïdes de type II sur les cellules épithéliales intestinales [48].

Prébiotiques et symbiotiques

Les prébiotiques sont des ingrédients alimentaires résistant aux étapes de la digestion, qui ont un effet physiologique bénéfique en stimulant de manière sélective la croissance ou l'activité d'un nombre limité de micro-organismes. Ces prébiotiques vont donc induire des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé. Les symbiotiques sont des produits contenant des associations « appropriées » et bénéfiques de prébiotiques et de probiotiques. Il s'agit donc de combinaison de plusieurs éléments.

Conclusion

En pratique, alors que plus de recherches restent nécessaires, il y a suffisamment de données pour que les cliniciens surmontent leur méfiance quant à la prescription, voire l'efficacité des probiotiques. Le nombre de patients inclus dans les études doit être suffisant pour fournir des données cliniques utiles et solides d'un point de vue statistique pour les prescripteurs. Les études à venir devraient être plus sélectives, en s'intéressant à des souches spécifiques et des combinaisons qui ont prouvé une activité probiotique. Les cliniciens doivent poser des questions à leurs patients au sujet de leur utilisation des probiotiques, mais aussi les guider vers les souches appropriées ayant fait l'objet d'études scientifiques.

Liens d'intérêts

F. Joly collabore avec Biocodex et Mayoli et a reçu un financement par Danone produits frais France pour la rédaction de cet article.

Concernant ce travail de publication, les co-auteurs (A. Nuzzo, N. Kapel et M. Thomas) n'ont pas de liens d'intérêt à déclarer et n'ont pas été rémunérés.

Références

- [1] Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4799-807.
- [2] Mangin I, Bonnet R, Seksik P, Rigottier-Gois L, Sutren M, Bouhnik Y, et al. Molecular inventory of faecal microflora in patients with Crohn's disease. *FEMS Microbiol Ecol* 2004;50:25-36.
- [3] Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308:1635-8.
- [4] Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol* 2007;9:2125-36.
- [5] Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:2263-6.
- [6] Lay C, Rigottier-Gois L, Holmstrom K, Rajilic M, Vaughan EE, de Vos WM, et al. Colonic microbiota signatures across five Northern European countries. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:4153-5.
- [7] Rigottier-Gois L, Bourhis AG, Gramet G, Rochet V, Doré J. Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. *FEMS Microbiol Ecol* 2003;43:237-45.
- [8] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65.
- [9] DiGiulio DB. Diversity of microbes in amniotic fluid. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:2-11.
- [10] Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med* 2016;22:250-3.
- [11] De La Cochetiere MF, Durand T, Lepage P, Bourreille A, Galmiche JP, Dore J. Resilience of the dominant human fecal microbiota upon short-course antibiotic challenge. *J Clin Microbiol* 2005;43:5588-92.
- [12] Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. *Nat Commun* 2015;6:7486.
- [13] Sonnenburg ED, Smits SA, Tikhonov M, Higginbottom SK, Wingreen NS, Sonnenburg JL. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. *Nature* 2016;529:212-5.
- [14] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
- [15] Ding T, Schloss PD. Dynamics and associations of microbial community types across the human body. *Nature* 2014;509:357-60.
- [16] Knights D, Ward TL, McKinlay CE, Miller H, Gonzalez A, McDonald D, et al. Rethinking "enterotypes." *Cell Host Microbe* 2014;16:433-7.
- [17] Tap J, Furet JP, Bensaada M, Philippe C, Roth H, Rabot S, et al. Gut microbiota richness promotes its stability upon increased dietary fibre intake in healthy adults. *Environ Microbiol* 2015;17:4954-64.
- [18] Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
- [19] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-6.
- [20] Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* 2000;20:699-722.
- [21] Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuro-modulation. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:39-51.
- [22] Martin CR, Walker WA. Probiotics: role in pathophysiology and prevention in necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2008;32:127-37.
- [23] Martin R, Jiménez E, Heilig H, Fernández L, Marín ML, Zoetendal EG, et al. Isolation of bifidobacteria from breast milk and assessment of the bifidobacterial population by PCR-denaturing gradient gel electrophoresis and quantitative real-time PCR. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:965-9.
- [24] Ducrotte P. Le microbiote intestinal : un organe à part entière - Microbiote et troubles fonctionnels intestinaux, John Libbey Eurotext; 2017, p. 113-24.
- [25] Lagier JC. Gut microbiota and *Clostridium difficile* infections. *Hum Microbiome J* 2016;2:10-4.
- [26] Milani C, Ticinesi A, Gerritsen J, Nouvenne A, Lugli GA, Mancabelli L, et al. Gut microbiota composition and *Clostridium difficile* infection in hospitalized elderly individuals: a metagenomic study. *Sci Rep* 2016;6:25945.
- [27] Camilleri M. Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:1626-35.
- [28] Kalliomäki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
- [29] Penders J, Stobberingh EE, van den Brandt PA, Thijs C. The role of the intestinal microbiota in the development of atopic disorders. *Allergy* 2007;62:1223-36.
- [30] Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The "hygiene hypothesis" for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2010;160:1-9.
- [31] Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.

- [32] Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
- [33] Huh SY, Rifas-Shiman SL, Zera CA, Edwards JWR, Oken E, Weiss ST, et al. Delivery by caesarean section and risk of obesity in preschool age children: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2012;97:610-6.
- [34] Cardwell CR, Stene LC, Joner G, Cinek O, Svensson J, Goldacre MJ, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia* 2008;51:726-35.
- [35] Trasande L, Blustein J, Liu M, Corwin E, Cox LM, Blaser MJ. Infant antibiotic exposures and early-life body mass. *Int J Obes* 2013;37:16-23.
- [36] Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child* 2014;99:362-8.
- [37] Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008;32:70-82.
- [38] Waligora-Dupriet A, Chatel J-M. Le microbiote intestinal : un organe à part entière - Microbiote et réactions allergiques. John Libbey Eurotext; 2017.
- [39] Sokol H, Galperine T, Kapel N, Bourlioux P, Seksik P, Barbut F, et al. Transplantation de microbiote fécal dans le cadre des infections à *Clostridium difficile* récidivantes : recommandations pour la pratique clinique courante. *Hépatogastro Oncol Dig* 2015;22:278-90.
- [40] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:1-26.
- [41] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-15.
- [42] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol* 2013;108:478-98.
- [43] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
- [44] Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain - gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2014;146:1500-12.
- [45] Goldstein EJC, Johnson SJ, Maziade P-J, Evans CT, Sniffen JC, Millette M, et al. Probiotics and prevention of *Clostridium difficile* infection. *Anaerobe* 2017;45:114-9.
- [46] Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007;13:35-7.
- [47] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein AE, Brandt LJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010;59:325-32.
- [48] Ringel-Kulka T, Pálsson OS, Maier D, Carroll I, Galanko JA, Leyer G, et al. Probiotic Bacteria *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* Bi-07 versus placebo for the symptoms of bloating in patients with functional bowel disorders : a double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:518-25.