

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار تليجي بالاغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie appliquée

THEME

**Effets préventifs et thérapeutiques des probiotiques
et maladie de Crohn**

Présenté par :

AMMARI hanane

Devant le jury composé de :

Président: Chaïbi Rachid Pr.

UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

Examineur : Gouzi Hicham Pr.

UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

Promoteur : Benaceur Farouk MCA.

UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

Co-promotrice : Benlahreche Zakia Batoul Pr. UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

Année universitaire 2020/2021

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا

إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ

الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية (٢٢)

Dédicaces

A la mémoire de mon père

De tous les pères, tu es le meilleur comment t'oublier ? Tu as été toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme, j'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'espère réaliser l'un de tes rêves, j'aurai voulu que tu assistes à l'aboutissement de ces années de dur labeur, Dieu en a décidé autrement. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Que Dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son paradis.

A ma très chère maman

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A mes chères sœurs

Ces quelques mots ne suffiront pas à exprimer à quel point je vous suis reconnaissante. Merci pour vos nombreux encouragements et pour votre soutien au quotidien, tant dans la vie professionnelle que personnelle. Vous nous avez donné la possibilité de réussir et c'est avec tout mon amour que je vous dédie cette thèse en guise de remerciements.

A mon cher fiancé Seddik

Je tiens à présenter mes reconnaissances et mes remerciements à mon fiancé qui n'a jamais cessé de me soutenir pour que je puisse finir mes études et avoir une bonne formation et surtout être la meilleure et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitudes.

A ma chère amie Meriem

Merci d'être toujours là et de me faire partager autant de bons moments. Merci pour tous vos encouragements, votre soutien, et votre amitié

Remerciements

Tout d'abord je tiens à remercier **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail

اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك و عظيم سلطانك

Aux membres du jury, **Pr Chaibi** et **Pr Gouzi**, Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma sincère gratitude, de toute mon estime et de mon profond respect.

A **Pr Benlahreche** Je souhaite vous remercier pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je me rappelle, encore, de la première fois où je suis venu vous voir, c'était pour un sujet complètement différent ; mais vous avez su me réorienter vers une nouvelle voie. Merci encore pour votre disponibilité, vos conseils et votre écoute.

A **Dr Benaceur**, Merci d'avoir accepté d'encadrer ce projet. Merci pour votre aide précieuse, votre gentillesse et vos compétences. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance.

Aux différents acteurs de ce projet, A leur tête **Dr Nazif Nassim** de m'avoir accueilli dans son cabinet médical de gastro-entérologie, A toute l'équipe de département de biologie, Merci de m'avoir accueillie et formée tout au long de cette année. Merci pour tous vos conseils qui me seront précieux dans ma future carrière professionnelle.

Résumé

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, se définit par l'ensemble des micro-organismes peuplant le tube digestif. Constitué principalement de bactéries, auxquelles s'ajoute la présence de virus, de levures et de protozoaires, cet écosystème complexe occupe une place importante et reconnue dans la santé de l'homme. Sa composition est globalement stable dans le temps pour un même individu. Cependant, certains facteurs peuvent induire des modifications de la flore intestinale et entraîner un déséquilibre, que l'on observe dans plusieurs maladies tel que la maladie de Crohn.

Nous avons décrit la maladie de Crohn à travers son épidémiologie, son origine, sa physiopathologie, et sa prise en charge. Malgré une physiopathologie de la maladie encore actuellement mal connue, il semblerait qu'elle corresponde à une hyper-activation du système immunitaire intestinal anormalement dirigé contre l'intestin des patients génétiquement prédisposés. La maladie de Crohn affectant la sphère digestive, nous nous sommes intéressés à l'impact qu'avait cette maladie sur la biodiversité de la flore digestive, et si les probiotiques pouvant être proposés dans la prise en charge nutritionnelle, avoir un impact sur sa symptomatologie, ses récurrences et ses complications et restaurer le microbiote intestinal.

A l'heure actuelle l'utilisation de souches probiotiques dans le but de rétablir la flore intestinale, est une option thérapeutique de plus en plus étudiée. Nous avons cherché à savoir quel était l'usage en pratique de ces composés chez les patients atteints de maladie de Crohn. Nous avons donc cherché à interroger ces patients en élaborant un questionnaire visant à décrire l'histoire de leur maladie et à connaître la place du traitement nutritionnel dans leur prise en charge afin d'appréhender quel était leur usage des probiotiques et leur connaissance de l'utilité de ces composés dans leur maladie.

Mots-clés: microbiote intestinal, flore intestinale, maladie de Crohn, probiotiques.

Table des matières

	Page
Dédicace	
Remerciements	
Résumé	
Table des matières	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	01
I. Premier chapitre : Microbiote intestinale	02
I.1. Définition	02
I.2. Composition	02
I.3. Les différentes fonctions du microbiote intestinal :	06
I.3.1. Fonctions métaboliques :	06
I.3.1.1. Métabolisme des glucides	06
I.3.1.2. Métabolisme des protéines	08
I.3.1.3. Métabolisme lipides	08
I.3.1.4. Métabolisme de gaz	09
I.3.1.5. Production de vitamines	09
I.3.1.6. Effets sur les xénobiotiques	09
I.3.2. Protection antimicrobienne :	10
I.3.2.1. Compétition avec les pathogènes	10
I.3.2.2. Diminution intra-luminal du pH intestinal	10
I.3.2.3. Production de facteurs antimicrobiens	11
I.3.2.4. Production de mucus	11

I.3.3.Immuno-modulation :	11
I.3.3.1.Activation du système immunitaire intestinal	12
I.3.3.2. Modulation des réponses spécifiques	13
I.3.3.3.Régulation des processus immuns	15
I.4.Dysbiose	16
II. Deuxième chapitre : Maladie de Crohn	18
II.1.Historique et définition	18
II.2.Physiopathologie	18
II.3.Epidémiologie	19
II.4. Etiologie	20
II.5. Traitement	22
II.6.Nouvelles stratégies thérapeutiques	22
III. Troisième chapitre : Probiotiques	23
III.1. Historique et définition	23
III.2.Notions complémentaires prébiotiques et symbiotiques	23
III.3. Caractéristiques des probiotiques :.....	24
III.3.1.Identification de la souche	25
III.3.2. Innocuité	25
III.3.3.Stabilité	26
III.3.4.Survie au cours du transit et adhésion aux cellules intestinales	26
III.3.5. Effets bénéfiques chez l'homme	26
III.4. Classification des principaux microorganismes probiotiques à usage humain	27
III.4.1. Les bactéries lactiques :	27
III.4.1. 1. Les lactobacilles	28
III.4.1. 2. Les coques	28
III.4.1. 3. Les bifidobactéries	30
III.4.2. Les bactéries non lactiques	31

III.4.3. Les levures	31
III.5. Mécanismes d'action des probiotiques :	33
III.5.1. Effets sur les fonctions intestinales :	34
III.5.1. 1. Digestion intestinale	34
III.5.1. 2. Motricité intestinale et transit	35
III.5.2. Modulation du microbiote intestinal :	35
III.5.2.1. Production de bactériocines	36
III.5.2.2. Diminution du pH intra-luminal intestinal	36
III.5.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes.....	37
III.5.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments	37
III.5.3. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale :	38
III.5.3.1. Stimulation des défensines	38
III.5.3.2. Préservation de l'intégrité de la barrière	38
III.5.3.3. Production de mucus	38
III.5.4. Immunomodulation	38
III.5.4.1. Stimulation de l'immunité innée	39
III.5.4.2. Stimulation de l'immunité adaptative	40
III.6. Probiotiques et maladie de Crohn	40
IV. Quatrième chapitre : Etude épidémiologique des malades de Crohn	43
IV.1. Paramètres épidémiologiques :	43
IV.1.1. Répartition de la population selon le sexe	43
IV.1.2. Répartition de la population selon l'âge	44
V. Cinquième chapitre : Evaluation de la connaissance des malades de Crohn sur le domaine des probiotiques	46
V.1. Matériel et Méthodes :	46
V. 1.1. Le questionnaire :	46
V.1.2. Recherche des populations cibles :	46
V.1.3. Distribution du questionnaire	46

V.2.Résultats :	47
V.2.1. Définition de la population cible	47
V.2.2. Typologie des patients atteints de MC ayant répondu à ce questionnaire.	47
V.2.3. Prise en charge de ces patients	48
V.2.4. Usage des probiotiques	49
V.3.Interprétations :	50
V. 3.1. Population cible	50
V.3.2. Typologie des patients interrogés.....	50
V.3.3. Prise en charge de la MC	51
V.3.4. Connaissances des probiotiques	51

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures

N° Figure	Page
Figure 1 : Composition de la flore intestinale	2
Figure 2 : Microbiote intestinal et répartition le long du tractus digestif	4
Figure 3 : Evolution du microbiote intestinal au cours du temps	5
Figure 4 : Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique	7
Figure 5 : Métabolisme des protéines par la microflore colique	8
Figure 6 : De l'eubiose à la dysbiose	16
Figure 7 : Schéma de la physiopathologie de la MC	19
Figure 8 : Caractéristiques des souches probiotiques	24
Figure 9 : Vue au microscope de Lactobacillus casei	28
Figure 10 : Vue au microscope de Streptococcus thermophilus	29
Figure 11 : Enterococcus faecalis /Lactococcus lactis	30
Figure 12 : Vue au microscope de Bifidobacterium longum	30
Figure 13 : Escherichia coli Nissle 1917	31
Figure 14 : Saccharomyces boulardii	32
Figure 15 : Faecalibacterium prausnitzii, résumé des différents mécanismes d'action..	42
Figure 16 : Répartition de la population selon le sexe au niveau national	43
Figure 17 : Répartition de la population selon le sexe au niveau de Laghouat	44
Figure 18 : Maladie de crohn au niveau national.....	44
Figure 19 : Date de diagnostic.....	47
Figure 20 : Nombre de phases de poussées.....	48
Figure 21 : Les régimes alimentaires suivis.....	49
Figure 22: Consommation des probiotiques.....	50

Liste des tableaux

N° Tableau	Page
Tableau 1: Nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présentes dans la muqueuse de l'intestin de souris hébergeant des flores intestinales différentes.....	14
Tableau 2 : Incidences, prévalences et rapports femme-homme de la maladie de Crohn de quelques pays et zones géographiques	20
Tableau 3 : Principaux gènes de prédisposition de MC	21
Tableau 4: Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'homme	33

Liste des abréviations

5-ASA acide 5 aminosalicylique

% GC pourcentage en bases guanine et cytosine

°C Degrés Celsius

μM micromètre

ADN Acide désoxyribonucléique

AGCC acides gras à chaînes courtes

AFSSA Agence française de sécurité sanitaire des aliments

ARN Acide ribonucléique

ARNr 16S constituant ARN de la petite sous-unité ribosomale du 30S des procaryotes

ASCA anticorps anti-Saccharomyces cevisiae

AX axénique

CDU-HGE collégiale des universitaires en hepato-gastro-entérologie

CNAS Caisse nationale des assurances sociales

CV conventionnelle

DNBS Dinitrobenzene sulfonic acid

FAO l'organisation pour l'alimentation et l'agriculture

gr gramme

GALT Gut Associated Lymphoid Tissue

IgA immunoglobulines A

IgM immunoglobulines M

IL interleukine

INF interféron

MALT Mucosal Associated Lymphoid Tissue

MC maladie de Crohn

MICI maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

ml millilitre

MUC gènes codant pour les mucines

NF-KB nuclear factor kappa B

pH potentiel hydrogène

OMS organisation mondiale de la santé

RCH rectocolite hémorragique

Th1 lymphocyte T auxiliaire de la réponse immune cellulaire

Th2 lymphocyte T auxiliaire de la réponse immunitaire humorale

TNF facteur de nécrose tumorale

QSP Qualified Presumption of Safety

UFC unité formatrice de colonie

Introduction

INTRODUCTION

A nos jours la consommation des compléments alimentaires augmentent ainsi les recherches de nouvelles technologies se développent. Ces compléments peuvent avoir des effets positifs sur la santé humaine, les plus important d'entre eux les probiotiques qui ont des effets bénéfiques sur la flore intestinale d'où leur intérêt dans le traitement des malades de Crohn.

Il est admis depuis longtemps que le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions physiologiques essentielles au maintien de la santé de l'hôte. De plus, il joue un rôle prépondérant dans le développement et l'activation du système immunitaire (**Cerf-Bensunna, 2018**).

Longtemps délaissés faute de preuves rigoureuses quant à leur efficacité, les probiotiques font aujourd'hui l'objet de nombreuses études et les publications à leur sujet se multiplient. Les preuves s'accumulent pour montrer que l'administration de probiotiques peut avoir un rôle thérapeutique préventif ou curatif dans certaines affections intestinales, en favorisant le maintien de l'équilibre du microbiote.

Dans une première partie, nous allons définir ce qu'est le microbiote intestinal grâce aux connaissances actuelles. Nous parlerons de la mise en place du microbiote, de sa composition et nous aborderons ses fonctions essentielles au sein de l'organisme. Nous verrons ensuite dans la seconde partie la maladie de Crohn et comment ce microbiote intervient dans la genèse de cette maladie. Dans la troisième partie, nous aborderons les indications reconnues des probiotiques ainsi que les nouvelles avancées de la recherche. Nous verrons dans la quatrième une étude épidémiologique de la maladie de Crohn au niveau de l'Algérie. Pour finir une cinquième partie qui traite les résultats d'un questionnaire destiné aux patients atteints de maladie de Crohn.

Premier chapitre

Microbiote intestinal

MICROBIOTE INTESTINAL

I.1. Définition :

La dernière décennie a vu la découverte d'un nouvel organe, le microbiote intestinal, caractérisé par d'immenses et pléiotropes fonctions biologiques. Les milliards de cellules qui le constituent sont en très étroite harmonie fonctionnelle avec leur hôte (**Burcelin et al., 2013**). Ce microbiote intestinal, connu aussi sous le nom de flore intestinale, est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des micro-organismes vivants (bactéries, levures, champignons, virus) répartis le long du tube digestif. A lui seul, il contient plus de 100 000 milliards de micro-organismes (**Bourlioux , 2014**).

I.2. Composition :

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu, d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Les micro-organismes majoritairement retrouvés sont les bactéries.

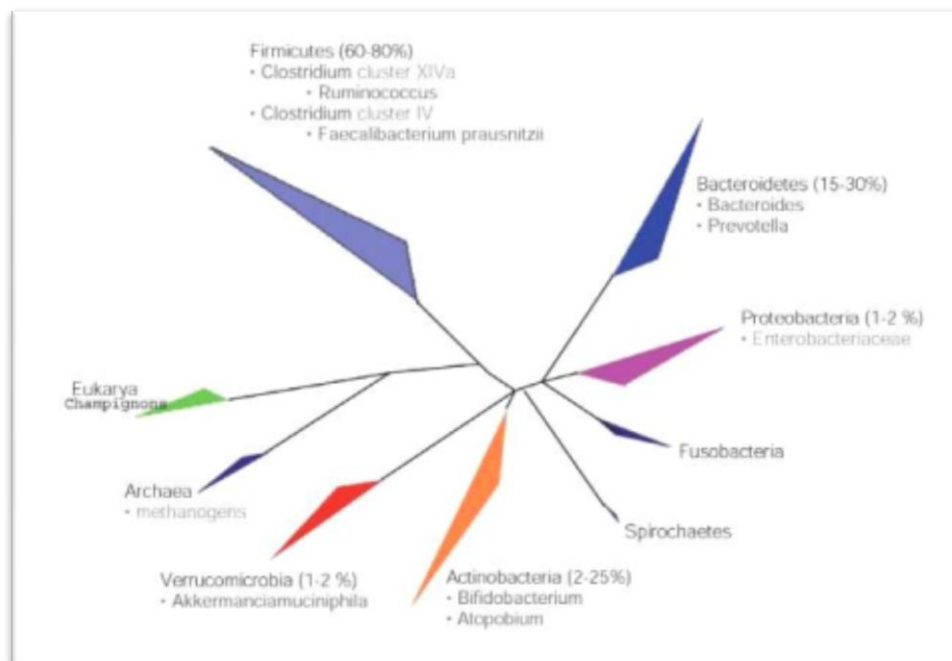


Figure 1 : Composition de la flore intestinale (Cheng et al.,2013)

Ce microbiote intestinal est composé de 10^{14} bactéries ainsi que d'autres micro-organismes comme les virus, les champignons et les archées. L'étude du microbiote intestinal a dévoilé le rôle fondamental qu'il joue dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine de façon plus générale, comme un véritable « organe caché ».

MICROBIOTE INTESTINAL

Ces 10^{14} bactéries répartis en 160 espèces bactériennes chez un individu donné parmi le millier d'espèces qui ont pu être identifiées dans différentes cohortes humaines. Ces 10^{14} bactéries sont réparties en 4 phyla bactériens: firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria, et proteobacteria. Les firmicutes et les bacteroidetes constituent les deux phyla dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–75 % et 30–40 % (**Landmana et Quévrain ,2016**)

Les bactéries dominantes du microbiote peuvent être réparties en 3 phyla bactériens majeurs (**Barbut et Joly 2010**) :

- le phylum des Firmicutes : Les Firmicutes sont des bactéries à gram positif. Elles représentent habituellement plus de la moitié des micro-organismes de la flore. Ce phylum comporte 3 classes de bactéries :
 - la classe I des Clostridia qui contient les genres Clostridium, Ruminococcus et Faecalibacterium,
 - la classe II des Mollicutes contenant les bactéries du genre Mycoplasma
 - la classe III des Bacilli contenant les genres Listeria, Staphylococcus, Lactobacillus, Enterococcus et Streptococcus.
- le phylum des Bacteroidetes : Ce phylum représente jusqu'à 30% de la population bactérienne. On y retrouve notamment les bactéries du genre Bacteroides qui sont des bactéries sous-forme de bacille gram négatif anaérobie et le genre Prevotella.
- le phylum des Actinobacteria : Les Actinobacteria représentent en général moins de 10% de la population du microbiote. Ce sont des bactéries gram positif, notamment des genres Actinomyces, Mycobacterium ou Bifidobacterium.

On trouve également des bactéries du phylum des Proteobacteria, contenant l'ordre des Entérobacterales qui sont des bactéries anaérobies facultatives que l'on retrouve en faible quantité.

De façon minoritaire, on retrouve des bactéries des phyla Fusobacteria, Verrucomicrobia et Spirochaetes.

La composante fongique est constituée de champignons et de levures.

MICROBIOTE INTESTINAL

Des archées sont également retrouvées : ce sont des micro-organismes unicellulaires procaryotes. Elles ont longtemps été considérées comme des bactéries mais les analyses génétiques et les méthodes de classification phylogénétiques ont permis de justifier la création d'un groupe à part entière. Dans le tractus digestif humain, ces archées sont en grande majorité méthanogènes.

Les virus sont des agents infectieux qui nécessitent un hôte. Ils utilisent le métabolisme et les constituants de son hôte pour se répliquer. On retrouve une importante quantité de virus bactériophages, archaéphages ou prophages, insérés dans certains génomes bactériens. Les phages, en infectant et en lysant certaines bactéries sont impliqués dans le maintien de la diversité des espèces microbiennes. Il a été établi que l'ensemble des individus peuvent être répartis en 3 groupes ou entérotypes distincts selon la signature bactérienne caractérisée par un genre bactérien dominant parmi *Prevotella*, *Bacteroides* et *Ruminococcus*.

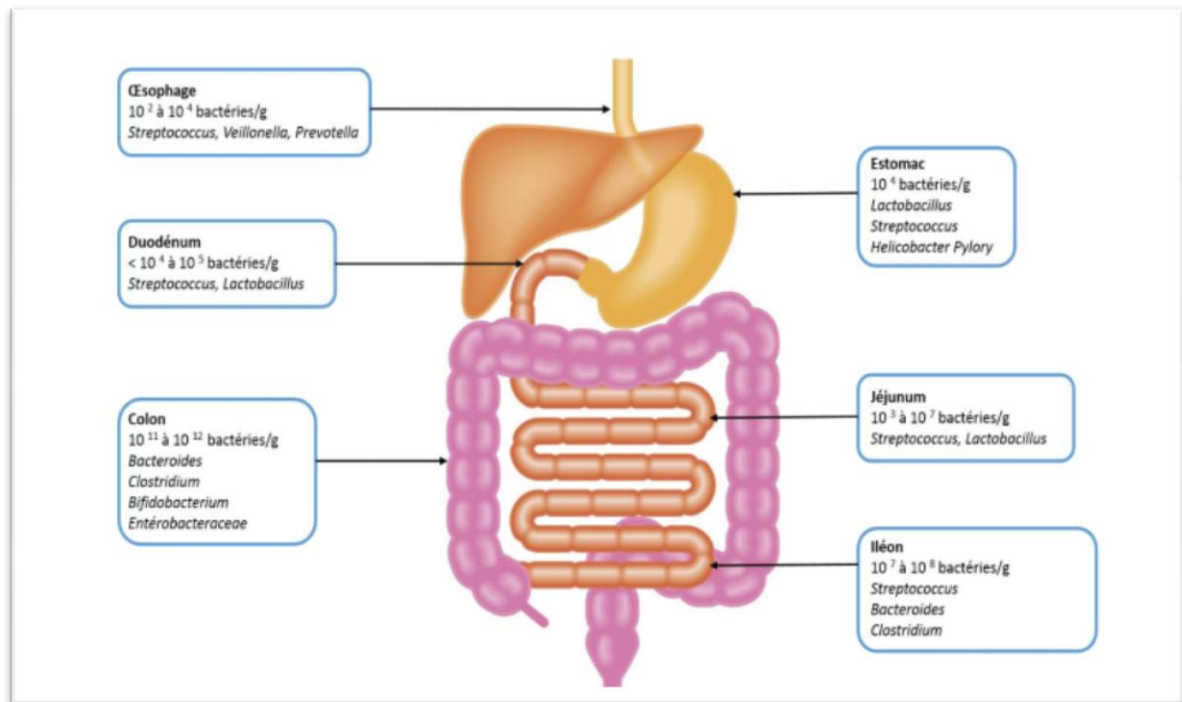


Figure 2 : Microbiote intestinal et répartition le long du tractus digestif (Goulet ,2009)

A la naissance, le tube digestif est stérile. Des déterminants prénataux influent sur la colonisation en bactéries du microbiote : mode d'accouchement (voie basse, césarienne), âge gestationnel, alimentation, prise d'antibiotiques. La composition du microbiote, propre à chaque individu, se diversifie ensuite sous l'influence de facteurs environnementaux

MICROBIOTE INTESTINAL

(alimentation, hygiène, prise de médicaments...). Le microbiote atteint sa composition «adulte» à l'âge de 3 ans environ. Le microbiote reste stable pendant des dizaines d'années, mais peut être perturbé ponctuellement par des facteurs environnementaux. Il se produit alors une modification de la composition du microbiote, appelée dysbiose. Un effet de résilience en cas de correction de ces facteurs peut se produire, permettant au microbiote de retrouver sa composition initiale. Enfin, de nombreuses études ont prouvé que la diversité du microbiote tend à diminuer au cours du vieillissement (Bruneau, et al.,2017)

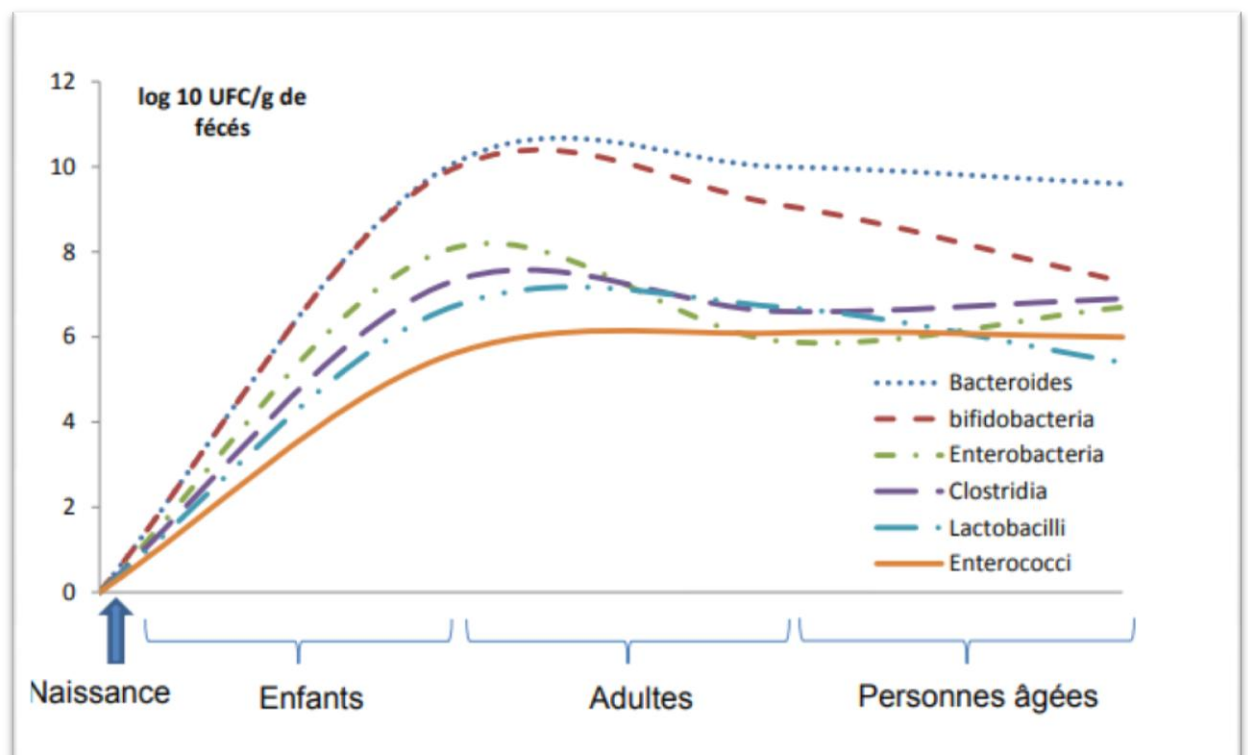


Figure 3 : Evolution du microbiote intestinal au cours du temps (Goulet,2009)

Le microbiote intestinal varie tout au long de la vie et se complexifie avec l'âge (aux environs de 65 ans) ; même si l'évolution du microbiote intestinal peut être grossièrement divisée en trois grandes périodes (Figure 3), il ne cesse d'évoluer au cours de la vie.

I.3. Les différentes fonctions du microbiote intestinal :

I.3.1. Fonctions métaboliques :

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

Le microbiote exerce un rôle dans la digestion et dans le métabolisme et la dégradation des substances exogènes (apportées par l'alimentation) et endogènes (secrétées par l'épithélium) ayant échappé à la digestion par les enzymes de l'hôte et arrivant au côlon. Ces derniers sont sources d'énergie pour les bactéries et permettent de générer des métabolites bénéfiques pour l'hôte.

I.3.1.1 .Métabolisme des glucides :

Selon les individus et leur régime alimentaire, 10 à 60 g de glucides fermentescibles par jour parviennent au côlon. Différents groupes bactériens du microbiote colique avec des activités complémentaires forment une chaîne trophique de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires. La première étape est la dégradation des différents polymères en fragments plus petits (oligosides, oses, etc.) qui fait intervenir une grande variété d'hydrolases (polysaccharidase, glycosidases, etc.). Ces enzymes sont produites par les bactéries du microbiote colique dites « fibrolytiques », appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia*. Les bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate en utilisant la voie de la glycolyse. Par la suite, le pyruvate est lui-même transformé via différentes voies métaboliques en acides gras à chaînes courtes, produits finaux de la fermentation. Il s'agit de l'acétate produit par la majorité des espèces prédominantes du côlon (*Bacteroides*, *Clostridium* . . .), du propionate synthétisé principalement par les espèces du genre *Bacteroides* et également par *Propionibacterium* et *Veillonella* et enfin du butyrate produit par les espèces des genres *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* (**Landman et Quévrain,2016**).

Des polysaccharides non digérés dans la partie supérieure du tube digestif, composés d'amidon, de polysaccharides végétaux et d'oligosaccharides comme l'inuline, les gomm

MICROBIOTE INTESTINAL

et mucilages. Ces substrats vont être dégradés, par un processus anaérobie, en acides gras à chaînes courtes (AGCC) ou en gaz. Pour convertir ces polysides en métabolites fermentaires, les bactéries du microbiote vont s'organiser et former une chaîne trophique dont la première étape est l'hydrolyse. C'est une étape essentielle car les sucres et les oligosaccharides ainsi libérés vont permettre de fournir du carbone et de l'énergie à toutes les bactéries. Cette activité d'hydrolyse nécessite l'intervention de plusieurs enzymes, non produites par l'hôte, mais produites chez les bactéries du genre *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* et chez certaines espèces de *Clostridium*, *Eubacterium* et *Enterococcus*. Les genres bactériens n'ont pas tous la même capacité à utiliser les substrats. Par exemple, le genre *Bacteroides* est prédominant en terme d'activité amylolytique, et peut facilement hydrolyser un grand nombre de polysides différents. Cette capacité lui permet de mieux s'adapter aux changements de régimes alimentaires (Marteau et Doré ,2017).

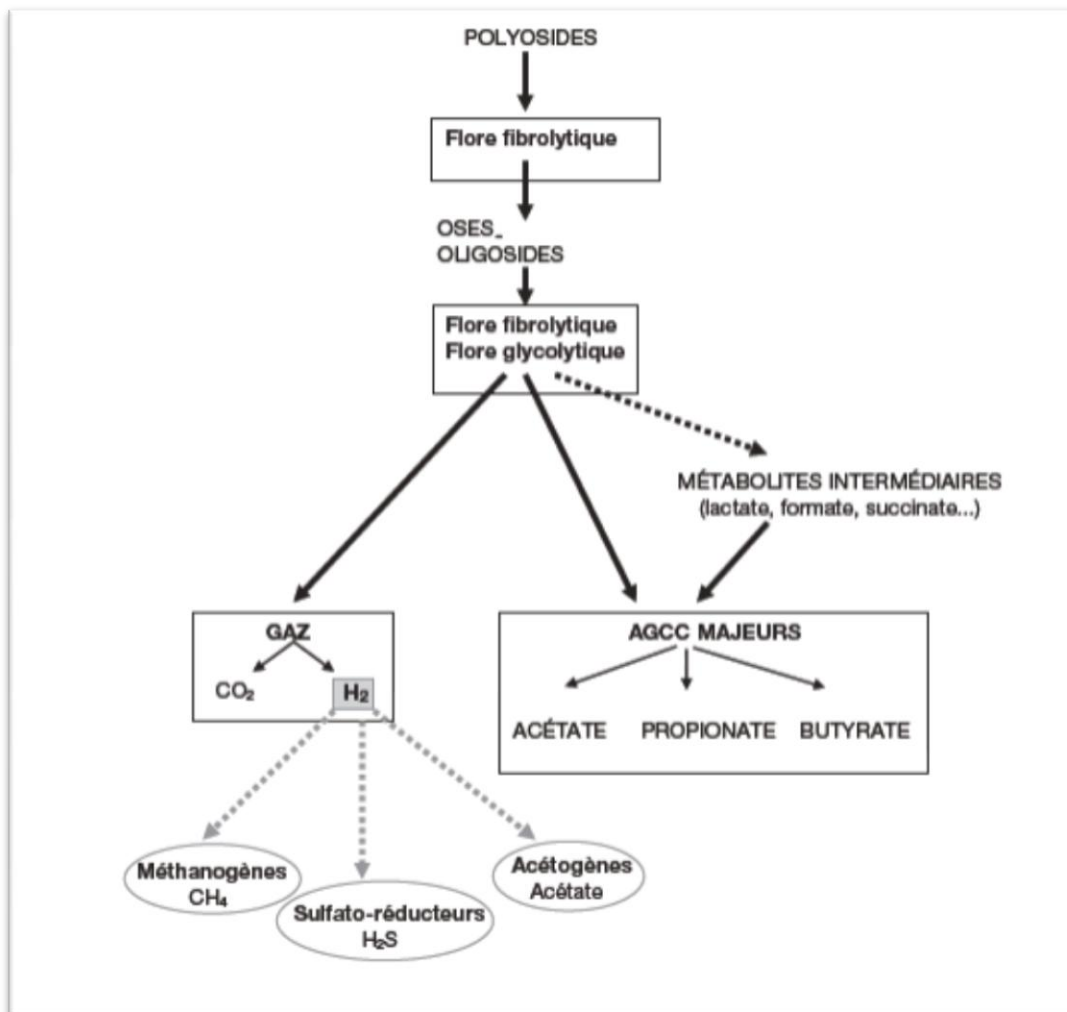


Figure 4 : Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique (Gérard et Bernalier-Donadille , 2007)

I.3.1.2 .Métabolisme des protéines :

Les sources protéiques arrivant au côlon sont majoritairement des protéines non digérées dans l'intestin et issues de l'alimentation, mais également de la synthèse endogène, ce qui représente 6 à 18 grammes par jour d'azote protéique. Les mécanismes de protéolyses microbiennes dans le côlon aboutissent à la formation d'acides gras à courtes chaînes (acétate, propionate et butyrate), des peptides et des acides aminés. Ces métabolites, vont être utilisés comme substrats énergétiques par le microbiote pour stimuler la croissance bactérienne. Toutefois, des métabolites toxiques sont également générés (phénols, indoles, ammoniac et amines), mais seront absorbés et détoxifiés par la muqueuse colique puis excrétés dans les urines (**Gérard et Bernalier-Donadille , 2007**)

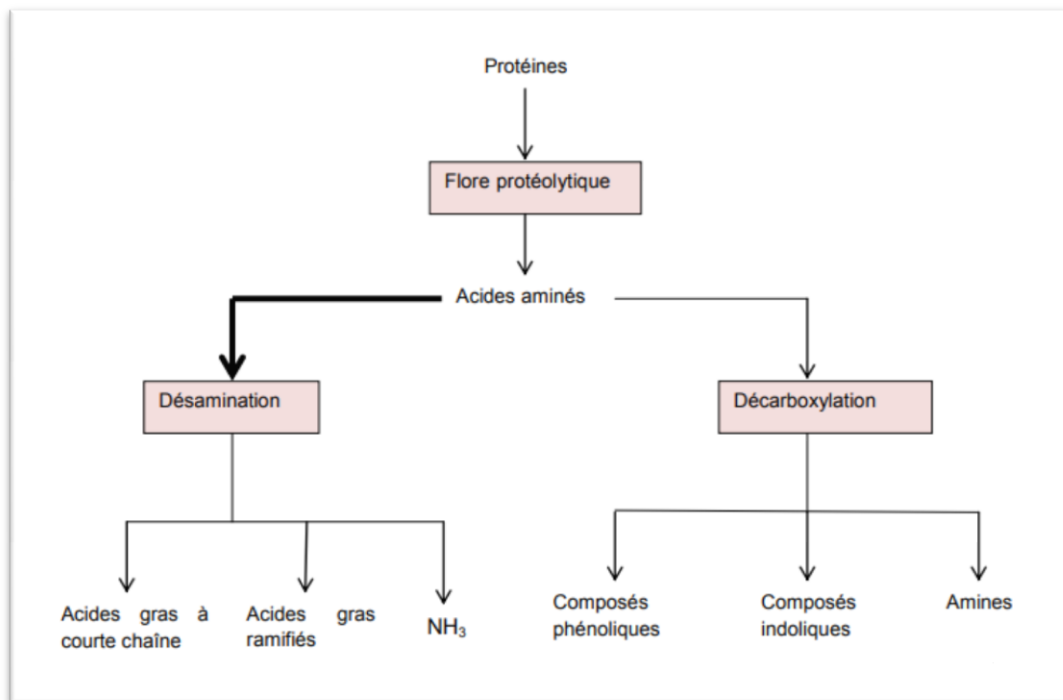


Figure 5 : Métabolisme des protéines par la microflore colique (Gérard et Bernalier-Donadille , 2007)

I.3.1.3. Métabolisme des lipides :

Les lipides de la lumière colique comprennent les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens. Ces acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation...) par les bactéries du microbiote colique. Le cholestérol colique provient pour la majorité de la bile (70 %) et pour le reste de l'alimentation (20 %) et de la desquamation des cellules

épithéliales intestinales (10 %). Il est converti par le microbiote en coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les fèces (**Lichtenstein, 1990**)

I.3.1.4 .Métabolisme de gaz :

L'hydrogène est un des gaz majoritairement formé par la fermentation, et de grandes quantités en sont produites quotidiennement dans le côlon « environ 300 ml par gr de substrat fermenté ». L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité de l'écosystème à éliminer cet hydrogène. Son excrétion peut se faire soit par les émissions de gaz rectaux soit par voie pulmonaire. Néanmoins, la plus grande partie de l'hydrogène est transformée in situ par des bactéries du microbiote colique dites hydrogénotrophes. Trois principaux types de transformations sont possibles. Les archaea ou archées méthanogènes, présents dans le microbiote colique de 30 à 50 % des adultes, produisent du méthane à partir de l'hydrogène. Il existe d'autres voies hydrogénotrophes, notamment chez les sujets non méthano-excréteurs. L'acétogenèse réductrice permet aux espèces acétogènes de synthétiser de l'acétate à partir d'hydrogène et du dioxyde de carbone. Enfin, la sulfato-réduction est utilisée par les bactéries sulfato-réductrices « dont le genre prédominant est *Desulfovibrio* » pour former des sulfures qui sont potentiellement délétères pour le colonocyte (**CDU-HGE, 2014**).

I.3.1.5 .Production de vitamines :

Certaines bactéries sont capables de synthétiser des vitamines

- Riboflavine (Vitamine B2)
- Acide pantothénique (Vitamine B5)
- Pyridoxine (Vitamine B6)
- Biotine (Vitamine B8 ou H)
- vitamine B12 (son déficit entraîne une anémie)
- vitamine K (Facteurs II, VII, IX, X –Coagulation) (**Jean-Christophe, 2017**)

I.3.1.6 .Effets sur les xénobiotiques

Les glucosinolates, les flavonoïdes et les phyto-oestrogènes sont des exemples de xénobiotiques naturels issus des plantes sur lesquels la flore intestinale va agir. En effet, elle les métabolise en micronutriments, dont certains ont été démontré bénéfiques et d'autres néfastes pour la santé de l'hôte. Par exemple, les glucosinolates, qui proviennent

des légumes crucifères, sont métabolisés par la flore microbienne en isothiocyanates, et apportent un effet protecteur contre le cancer. En revanche, la rutine, xénobiotique présent dans le vin, le thé et dans de nombreux légumes, est hydrolysée en quercétine par la flore, dont l'action mutagène a été démontrée. Cette substance est capable de stimuler des enzymes hépatiques, elles même capables de convertir des précurseurs formés lors de la cuisson de la viande en substances mutagènes actives (**Fonty et Chaucheyras-Durand, 2007**).

I.3.2. Protection antimicrobienne :

Les micro-organismes pathogènes doivent, pour la majorité d'entre eux, adhérer à la muqueuse pour exprimer leur pouvoir pathogène. Cependant, la présence de la flore intestinale ancrée durablement dans le tube digestif constitue une barrière permettant de limiter la colonisation par des bactéries pathogènes. Cet effet protecteur du microbiote s'exerce non seulement vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes, mais également contre les micro-organismes présents dans l'intestin en faible quantité et potentiellement délétères, si leur concentration venaient à augmenter. Les mécanismes de l'effet de barrière sont de plusieurs ordres (**Fonty et Chaucheyras-Durand, 2007**)

I.3.2.1. Compétition avec les pathogènes :

En ce qui concerne l'implantation et l'utilisation des nutriments. En effet, l'occupation des sites d'adhésion par les bonnes bactéries de la flore commensale permet de saturer les sites d'ancrages, empêchant ainsi, la fixation des micro-organismes pathogènes et leur croissance. Non-fixées, ceux-ci sont entraînés plus rapidement par le transit colique, et ont donc moins de risque d'exercer un effet potentiellement délétère sur la muqueuse.

I.3.2.2. Diminution intra-luminal du pH intestinal :

D'une manière générale, les bactéries pathogènes se développent mieux dans un milieu neutre ou légèrement alcalin. Ainsi, les acides gras à courtes chaînes (acétate, propionate, butyrate) produit par le métabolisme microbien au cours des processus de fermentation contribuent à diminuer le pH intraluminal colique. Cette acidification permet de favoriser la croissance de la flore colique lactique (*Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) et limite le risque de colonisation par les bactéries pathogènes (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Clostridium difficile*).

I.3.2.3. Production de facteurs antimicrobiens :

Certaines bactéries de la flore intestinale sont capables de produire des bactériocines, dont il existe plusieurs classes. Ces peptides synthétisés par voie ribosomale présentent une action antibactérienne contre des souches distinctes de la souche productrice. Le mécanisme d'action de ces peptides antimicrobiens diffère en fonction des classes. Cependant, il est généralement admis que la grande majorité de ces bactériocines en formant des pores dans la membrane cytoplasmique de la bactérie cible, induisent une perméabilisation caractérisée par la fuite de composés cellulaires. La bactérie inductrice est protégée contre la ou les bactériocines qu'elle produit par la synthèse d'une protéine dite d'immunité, dont le mécanisme d'action reste très mal connu. Les bactériocines agissent principalement sur les bactéries Gram positif car la membrane cytoplasmique des Gram négatif est protégée par une membrane externe formant une barrière empêchant la molécule d'atteindre sa cible. De nombreuses espèces de bactéries sont capables de produire des bactériocines mais c'est chez *Escherichia coli* et chez les bactéries lactiques qu'elles sont le plus étudiées.

I.3.2.4. Production de mucus :

Le mucus forme une barrière physique protectrice entre la lumière et les cellules épithéliales de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon. Ce gel translucide de 50 à 450 μM d'épaisseur est formé principalement de mucines et de glycoprotéines de haut poids moléculaire sécrétées par les cellules caliciformes de l'épithélium. Selon la localisation du tube digestif, la composition du mucus est différente du fait de l'existence de plusieurs gènes codant pour les mucines : de MUC1 à MUC20. Il contient également de nombreux peptides antimicrobiens (immunoglobuline A sécrétoires, la lactoferrine, le lysozyme). Certains travaux suggèrent que la flore pourrait stimuler la sécrétion de mucus en augmentant l'expression des gènes codant pour les mucines. Ainsi, certains lactobacilles sont capables d'inhiber l'adhésion épithéliale d'*Escherichia coli* entéropathogène en stimulant la synthèse de mucine, renforçant l'effet barrière (**Gaudier et Hoebler, 2006**)

I.3.3. Immunomodulation :

Parmi les effets exercés par le microbiote chez l'homme, ceux concernant la stimulation des fonctions immunitaires sont les plus étudiés mais les résultats ne sont pas toujours faciles à interpréter. Le système immunitaire est constitué d'organes lymphoïdes primaires

MICROBIOTE INTESTINAL

correspondant au lieu de production et de maturation des lymphocytes (moelle osseuse et thymus) ainsi que d'organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions et les tissus lymphoïdes associés aux 20 muqueuses) lieu de rencontre entre les antigènes et les différentes cellules participant à la réaction immunitaire. Parmi les différents tissus lymphoïdes associés aux muqueuses ou MALT celui de l'intestin appelé GALT est le plus important puisqu'il concentre environ 70 % du nombre total de nos cellules immunitaire, ce qui en fait le premier organe immunitaire de l'organisme (**Koboziév et al., 2010**). Le système immunitaire associé à l'intestin est en contact permanent avec une quantité importante de protéines étrangères à l'organisme, les antigènes présents dans les aliments, et les bactéries de la flore intestinale. Il ne doit pas cependant déclencher de réponses immunes contre ces antigènes sous peine de créer, au niveau de la muqueuse intestinale, un état inflammatoire incompatible avec la fonction d'assimilation des nutriments. Ce phénomène prend le nom de tolérance orale. On peut caractériser l'action de la flore intestinale sur l'immunité de l'hôte selon trois termes (**Luquet et Corrieu, 2005**) :

- Activation du système immunitaire
- Modulation des réponses immunes spécifiques
- Régulation des mécanismes impliqués dans certains processus immuns

L'implication du microbiote sur l'immunité de l'hôte provient de travaux réalisés chez l'animal dépourvu de microbiote encore appelé axénique (AX). Ces animaux de laboratoires (souris ou rats), sont nés et élevés dans des bulles où tout l'environnement (l'air, la nourriture et le matériel) est stérile. La comparaison de souris AX et conventionnelle (CV) permet de mettre en évidence in vivo, le rôle du microbiote sur le système immunitaire. De plus, ce modèle de souris sans germe est intéressant car il permet de créer des souris gnotoxéniques. Ce sont des animaux élevés en milieu stérile et dont le tube digestif vierge peut être colonisé par une flore fécale humaine, ou par certaines souches microbiennes composant le microbiote. Ces modèles permettent ainsi, de déterminer le rôle spécifique joué par les différentes bactéries (**Rambaud et al., 2004**)

I.3.3.1. Activation du système immunitaire intestinal :

La comparaison de la souris AX et CV a permis de montrer le rôle important du microbiote dans la maturation du système immunitaire intestinal. En effet, la souris AX présente des anomalies au niveau du système immunitaire intestinal aussi bien en terme de

structure que de fonction (Gaboriau-Routhiau et al., 2003),(Moreau et Gaboriau-Routhiau , 2001):

- Hypoplasie des plaques de Payer
- Nombre de lymphocytes réduit
- Sécrétion d'immunoglobulines A réduite
- Production de cytokines limitées

L'ensemble de ces anomalies peuvent être réparées en quelques semaines en inoculant un microbiote de souris CV à ces souris AX. Celui-ci induit l'activation du système immunitaire (augmentation du nombre de plasmocytes à IgA et de lymphocytes). De plus, une étude portant sur la comparaison du nombre de plasmocytes à IgA peuplant la muqueuse intestinale entre les souris AX, CV et gnotoxéniques montre l'importance du microbiote dans la maturation du système immunitaire intestinal. A la naissance, le souriceau CV a, comme la souris AX adulte, un nombre réduit de plasmocytes à IgA qui augmente progressivement pour atteindre, vers l'âge de 6 semaines, un nombre équivalent à celui de la souris CV adulte. Cette situation est comparable au système immunitaire intestinal du nouveau-né dont l'équivalence avec l'adulte est atteinte vers l'âge de 2 ans, parallèlement à l'instauration progressive de la flore intestinale. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce long délai d'attente : immaturité du système immunitaire, effet inhibiteur des anticorps du lait maternel ou établissement séquentiel de la flore intestinale. Grâce aux modèles de souris AX adultes dont le tube digestif a été colonisé avec des flores de souriceaux âgés de un à vingt-cinq jours, il a été montré que la colonisation séquentielle du tube digestif par les bactéries intestinales est l'élément majeur responsable de la maturation complète du système immunitaire intestinal, mesurée par le nombre de plasmocytes à IgA. Certaines espèces ont été identifiées comme bénéfiques dans la mise en place du système immunitaire (*Escherichia coli* et *Bacteroides*) mais il faut cependant que la flore soit suffisamment diversifiée comme celle de l'adulte pour avoir une stimulation maximale. Ces résultats montrent l'étroite relation qui existe entre l'alimentation, la diversification du microbiote et son impact sur le système immunitaire intestinal (Luquet et Corrieu, 2005).

I.3.3.2. Modulation des réponses spécifiques :

La présence des bactéries de la flore commensale a une influence considérable sur le développement et la modulation des fonctions du système immunitaire intestinal. Ceci est

MICROBIOTE INTESTINAL

important chez l'enfant où, à la naissance, le système immunitaire intestinal est immature et le tube digestif stérile. Le tractus digestif de l'enfant va progressivement se coloniser pour atteindre un taux de germes comparable à celui de l'adulte mais dont la composition qualitative est très différente. L'alimentation et le type de lait vont influencer l'équilibre microbien de la flore intestinale. En effet, on sait depuis longtemps que la flore des enfants nourris exclusivement au sein est très riche en bifides, contrairement à celle des enfants nourris avec du lait de vache adapté où la présence de bifides est plus aléatoire.

Parallèlement, les enfants nourris au sein ont moins d'épisodes diarrhéiques que les autres. Pour distinguer l'effet protecteur apporté par le lait maternel et celui dû au microbiote, un modèle de souris adultes gnotoxéniques infectées avec un rotavirus a été mis au point. Ce modèle a permis de comparer les effets immunomodulateurs de la flore fécale, d'un bébé nourri au sein par rapport à celle d'un bébé nourri avec une formule infantile, sur la réponse IgA anti-rotavirus (**Moreau, 2000**). Ces souris gnotoxéniques sont identiques en tous points, sauf en ce qui concerne leur flore intestinale. En effet, la flore "bébé sein" était composée d'*Escherichia coli*, *Streptococcus* et d'une souche de *Bifidobacterium bifidum*, et celle du "bébé formule infantile" d'*Escherichia coli* et *Bacteroides*. Ainsi, la réponse IgAs anti-rotavirus a été mesurée, durant 30 jours après l'inoculation virale, dans les fèces puis évaluée après sacrifice, par le nombre de plasmocytes intestinaux producteurs d'IgA anti-rotavirus

Groupe de souris	Genres bactériens présents	Nombre de cellules sécrétrices d'IgAs anti-rotavirus/villosité	Taux d'Ac IgA anti-rotavirus (en UA : unité arbitraires/g de faeces)
Souris hébergeant une flore "bébé sein"	<i>Bifidobacterium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Escherichia coli</i>	156 ± 40**	18
Souris hébergeant une flore "bébé formule infantile"	<i>Escherichia coli</i> <i>Bacteroides</i>	29 ± 9	4

Expression des résultats : moyenne des nombres trouvés chez dix souris ± écart-type à la moyenne : ** différence significative à 1%.

Tableau 1 : Nombre de cellules sécrétrices d'IgA anti-rotavirus présentes dans la muqueuse de l'intestin de souris hébergeant des flores intestinales différentes

(Moreau, 2000)

I.3.3.3. Régulation des processus immuns :

- Cas de la balance lymphocytaire Th1/Th2 :

Les cellules Th1 secrètent de l'IL-2 et 3, de l'INF gamma et du TNF bêta. Leurs activations conduisent à des réponses immunes cellulaires et une faible réponse anticorps. Ces cellules sont impliquées dans la résistance aux infections bactériennes. Au contraire, l'activation des cellules Th2 induit la sécrétion de cytokine "anti-inflammatoire" (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) et la production importante par les lymphocytes B d'anticorps. Les réactions immunes faisant intervenir les Th2 sont associées à la résistance aux parasites, à l'allergie et une synthèse accrue d'anticorps (**Koboziev et al., 2010**). Il est donc important que la balance Th1/Th2 soit en équilibre pour permettre une réponse immune adaptée à chaque type d'antigène. En effet, un déséquilibre de celle-ci pourrait être impliqué dans les phénomènes allergiques. Il a été montré qu'à la naissance l'enfant naît dans un contexte immunologique Th2 nécessaire au bon déroulement de la grossesse, les réponses Th1 étant en grande partie supprimées pour permettre le non rejet du fœtus. Après la naissance, le nouveau-né doit rétablir l'équilibre Th1/Th2 qui s'effectue durant les deux premières années de vie. C'est ce que l'on appelle le "switch" Th2 vers Th1. Différentes études ont montré que chez l'enfant atopique, le "switch" Th2 vers Th1 ne se serait pas opéré induisant une prédisposition à développer des réactions allergiques (**Renz et al. 2002**). Même si les mécanismes dans cette réponse immunitaire sont encore peu connus, toutes les études qui ont été faites sur le sujet confirment l'importance de l'environnement bactérien durant les premières années de vie dans ce processus régulateur. Le contact avec un environnement microbien diversifié semble jouer un rôle déterminant dans l'équilibre Th1/Th2.

- Cas de la tolérance :

Pour ce qui est de la tolérance du système immunitaire intestinal vis-à-vis de la flore intestinale, des travaux ont montré qu'in vivo chez la souris, le microbiote a un rôle régulateur induisant l'inhibition de la voie d'activation du facteur nucléaire NF-KB, ce qui empêche la production de cytokine pro-inflammatoire nécessaire à la mise en place de l'immunité adaptative. Chez la souris AX, cette voie est activée alors qu'elle est inhibée chez la souris CV (**Rambaud et al., 2004**). Toutes ces informations tirées de la littérature mettent en évidence l'importance de la présence de la flore intestinale sur la régulation du fonctionnement du système immunitaire périphérique et intestinal.

MICROBIOTE INTESTINAL

I.4.Dysbiose :

On parle d'eubiose lorsque le microbiote est en équilibre. Il est capable de s'autoréguler et d'exercer ses fonctions bénéfiques pour l'organisme. A l'inverse, la dysbiose est une altération qualitative ou quantitative du microbiote intestinal. Ce dernier n'est plus capable d'assurer ses fonctions et conduit à des perturbations physiologiques, métaboliques et immunitaires entraînant la survenue de pathologies. La dysbiose peut être représentée par trois cas de figure, pouvant survenir de façon indépendante ou de façon synchrone :

- Une diminution de la population bactérienne commensale
- Une augmentation des bactéries pathogènes pour l'hôte
- Une diminution de la diversité bactérienne.

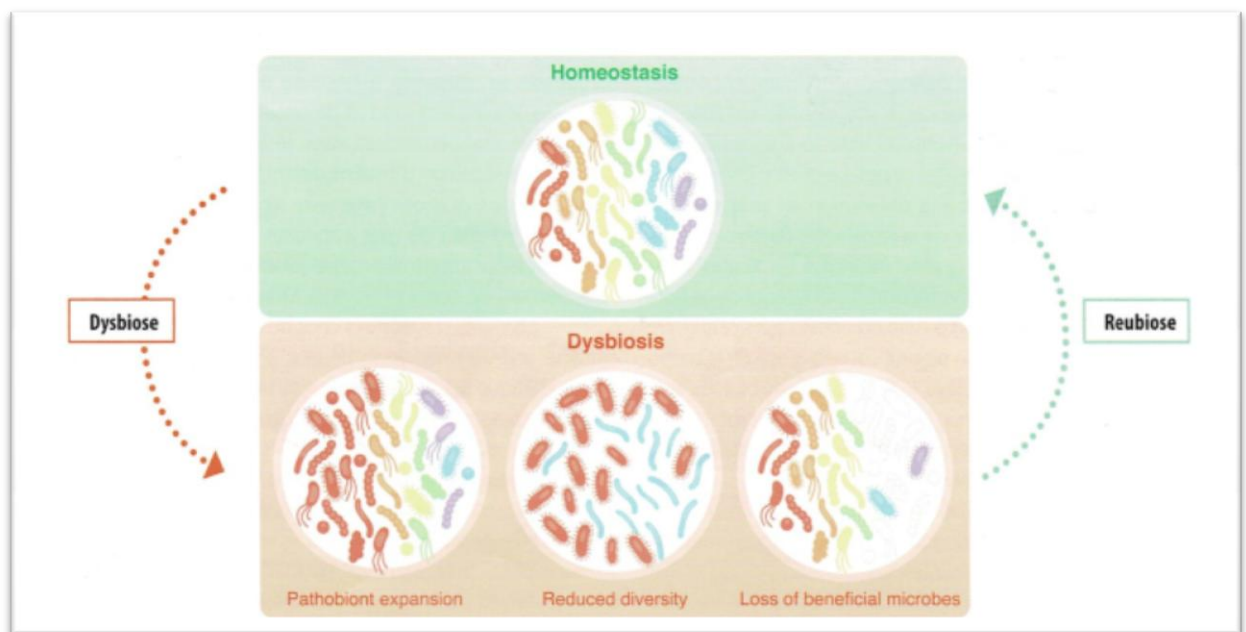


Figure 6 : De l'eubiose à la dysbiose (Petersen et Round, 2014)

La rupture d'équilibre peut être engendrée par plusieurs facteurs comme (Faure et al., 2013) :

- Les traitements médicamenteux (antibiotiques, anti-acides, laxatifs irritants, chimiothérapie...)
- les modifications du transit (constipation, diarrhées)

MICROBIOTE INTESTINAL

- les changements alimentaires ou environnementaux (stress, mauvaise hygiène, vieillissement physiologique)
- Les bactéries pathogènes spécifiques (exemple des salmonelles) La perte de diversité bactérienne a clairement été démontrée dans plusieurs pathologies comme celles du système digestif (maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique, le syndrome de l'intestin irritable), les diabètes de type 1 et 2, et les allergies.

Certains auteurs ont décrit le retour à un microbiote sain par le terme "reubiose". Ce phénomène peut être envisagé par l'utilisation de probiotiques.

Deuxième chapitre

MALADIE DE CROHN

II.1. Historique et définition

La maladie de Crohn fait partie d'une classe de pathologies appelées MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin. Ce terme désigne des affections caractérisées par des lésions inflammatoires chroniques au niveau du tractus digestif et pouvant s'accompagner de manifestations extra-intestinales (articulaires, cutanées, oculaires...). C'est une maladie chronique évoluant par poussées, alternant avec des phases de rémission (**HASF, 2008**)

La MC a été reconnue comme une entité distincte en 1932 par les médecins américains DT Crohn, D' Ginzburg et D'Opedeier Cette découverte résulte de la distinction entre la MC et la tuberculose intestinale, auparavant confondues (**Feidman et al., 2002**). Depuis son identification, plusieurs noms ont été proposés puis abandonnés pour décrire la MC iléite terminale, entérite régionale et entérocolite granulomateuse . L'appellation de cette maladie a évolué avec l'avancement des connaissances, car on sait maintenant que la maladie touche l'ensemble du tube digestif, soit de la bouche à l'anus.

II.2. Physiopathologie

La MC est responsable d'une inflammation chronique de la paroi intestinale qui conduit progressivement à une perte du fonctionnement physiologique de l'intestin. Elle est caractérisée par une perte de tolérance vis-à-vis des antigènes de la flore commensale, ainsi qu'une activation anormale de l'immunité cellulaire au niveau de l'intestin. La MC frappe à égalité les hommes et les femmes et se déclare le plus souvent chez les adolescents ou les jeunes adultes (**Karlinger et al., 2000**). Les lésions du tube digestif peuvent constituer à certains endroits des fistules (communication anormale des organes entre eux). La cicatrisation des lésions engendre quelques fois des épaissements de la paroi digestive appelés sténoses conduisant à un rétrécissement du diamètre intestinal. Nous pouvons voir sur la figure 6 l'illustration de ces phénomènes. Les parties malades de l'intestin sont clairement séparées des parties saines adjacentes de l'intestin.

→ 35% des cas de MC touchent l'iléon seul (iléite).

MALADIE DE CROHN

→ 45% touchent l'iléon et le côlon (iléocolite), avec une prédilection pour le côté droit du côlon.

→ 20% impliquent le côlon seul (colite granulomateuse) (Lichtenstein et al., 2009).

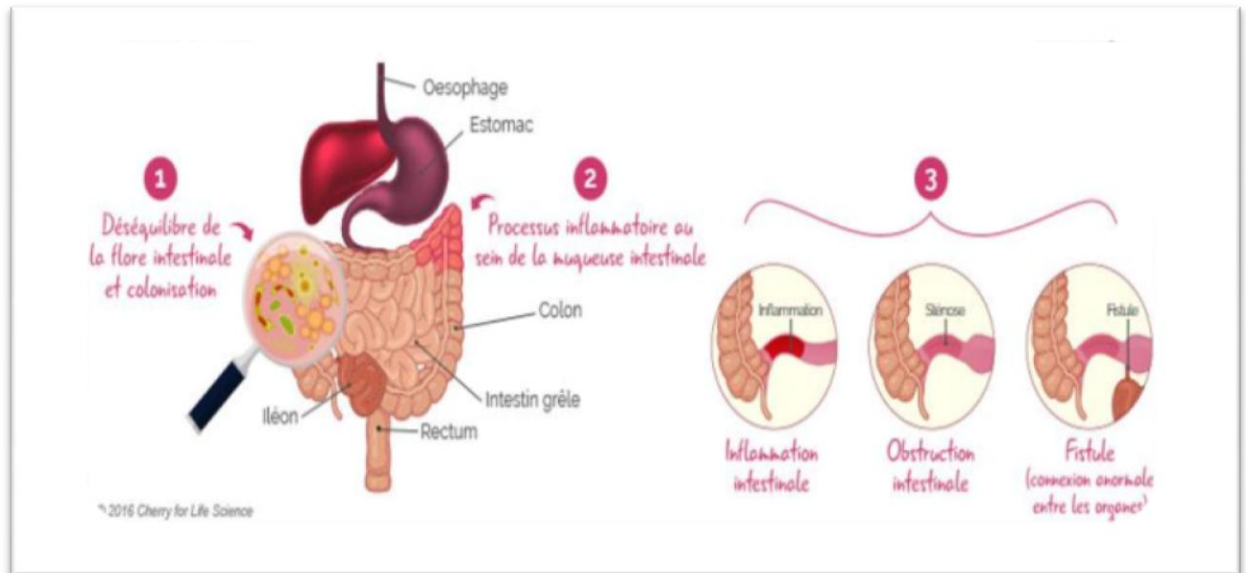


Figure 7 : Schéma de la physiopathologie de la MC (Charline, 2016)

II.3.Epidémiologie

La MC est une pathologie qui touche essentiellement les pays du monde occidental. L'Amérique du nord et l'Europe du nord sont les régions présentant la plus grande prévalence. Dans les pays en voie de développement, la prévalence de la MC reste beaucoup plus faible, mais leur incidence (nombre de nouveaux cas) augmente très fortement. Cette répartition géographique laisse entrevoir une corrélation MC-mode de vie.

La MC touche généralement des sujets jeunes. Le pic d'occurrence est situé entre 15 et 35 ans. Cependant, elle peut se manifester à tout âge. Elle est significativement plus fréquente chez la femme (Piront et al., 2003) tableau 2.

MALADIE DE CROHN

Zones (continent/ pays)	Population concernée (%)	Incidence moyenne/10 ⁵ (année)	Prévalence/10 ⁵ (année)	Ratio F/H	Références
Europe					
-Royaume-Uni	0,18 %	9,56 (2003-7)	181,8 (2012)	1,8/1	[Steed <i>et al.</i> , 2010]
-France	0,11 %	6,7 (2006-7)	110 (2000)		[Chouraki <i>et al.</i> , 2011]
-Croatie	0,047 %	5,7 (2001)	46,4 (2001)		[Lakatos <i>et al.</i> , 2006]
Amérique du nord					
-Les États-Unis	0,17 %	5,64	241,3 (2008)		[Loftus <i>et al.</i> , 2002]
-Canada	0,37 %	13,6	369,8 (2012)	1,3/1	[Fondation canadienne des MII, 2012]
Asie et Océanie					
-Corée du Sud		0,5 (1986-90) 1,34 (2001-05)			[Yang <i>et al.</i> , 2008]
-Japon	0,021 %	1,2 (1998)	21,2 (2005)	0,5/1	[Leong <i>et al.</i> , 2004]
-Chine	0,0035 %	1 (2006)	3,5 (2006)	M > F	
Afrique					
-Afrique du Sud		2,6 (Blancs) 1,8 (Métis) 0,3 (Noirs) (1980-84)			[Gower- Rousseau, 2012]
-Algérie (Alger)		1,49 (2003-6)	22,3 (2003-6)	1,064/1	[Balamane <i>et al.</i> , 2013]
Amérique du sud					
-Brésil	0,0056 %	3,5	3,65 (2005)	F > M	[Victoria <i>et al.</i> , 2009]
Australie	0,137 %	17,4 (2008)	137,3 (2005)	1,43/1	[Wilson <i>et al.</i> , 2010]

Tableau 2 : Incidences, prévalences et rapports femme-homme de la maladie de Crohn de quelques pays et zones géographiques (Piront *et al.*, 2003)

II.4. Etiologie

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

- un terrain génétiquement prédisposé, une dizaine de criblage du génome entier ont été réalisés pour les MICI entre 1996 et 2004. Ces études ont permis l'identification de neuf loci de prédisposition aux MICI probables

MALADIE DE CROHN

Gène	Rôles	Conséquences du polymorphisme
NOD2	Reconnaissance de pathogènes bactériens	-↓activité bactéricide -↑ inflammation
ATG 16L1	Autophagie	- Multiplication bactérienne - Inflammation
IRGM		
SLC 22 A4	Codent pour des cations capables d'expulser des toxines	-↑ toxines bactériennes
SLC 22A5		
Toutes ces mutations pourraient par conséquent altérer la composition du microbiote et induire une expression défectueuse en défensines.		

Tableau 3 : Principaux gènes de prédisposition de MC (Chassaing et Darfeuille-Michaud, 2011)

- des facteurs environnementaux :

- rôle d'une infection déclenchante à démontrer

- le rôle néfaste du tabac est clairement établi, augmentant le risque de récurrence endoscopique et clinique de la maladie. De manière récente, la présence d'anticorps de type ASCA a été mise en évidence dans 50 à 70% des maladies de Crohn alors que ce marqueur est absent au cours de la RCH. Le domaine d'étude moléculaire, basé sur le séquençage des gènes codants pour l'ARN ribosomal-16S, mis en évidence certaines anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI (**Rajca et al., 2014**) . Ces anomalies sont:

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

Cette dysbiose est caractérisée par un déficit en certaines bactéries, telles que *Faecalibacterium prausnitzii* semble plus marquée chez les patients en poussée par rapport

à ceux en rémission. du groupe Clostridium leptum, mais aussi par une augmentation de certains pathogènes tels que Escherichia coli ou Mycobacterium avium paratuberculosis.

II.5. Traitement

Les traitements diffèrent selon l'atteinte et la sévérité de la maladie mais aussi en fonction du but recherché : induire ou maintenir une rémission. Il existe un large éventail de médicaments utilisés dans le traitement de la MC, regroupés en plusieurs classes thérapeutiques. On distingue les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les antibiotiques. Il existe les traitements de la crise (poussées) et le traitement de fond (maintien de la rémission) (**Vincent , 2019**):

- Anti-inflammatoires dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (Mésalazine , Sulfasalazine..)
- Corticoïdes (Prednisolone, Méthylprednisolone, Bétaméthasone..)
- Antimétabolites immunosuppresseurs (Azathioprine)
- Anticorps anti-TNF α (Adalimumab, Infliximab)
- Régime alimentaire

II.6.Nouvelles stratégies thérapeutiques

Bien que la diversité génétique, phénotypique et microbienne dans la MC montrent que les désordres rencontrés dans la pathologie sont hétérogènes et patients dépendant, les nouvelles connaissances apportées sur les différences entre microbiote du patient atteint de MC et celui d'un patient sain ouvrent la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique : celle des **probiotiques**. En effet, le but est celui de restaurer une empreinte du microbiote similaire à celle des patients contrôles. Des études de supplémentation en probiotiques et prébiotiques ont été réalisées chez des patients atteints de la MC. Ces travaux sont illustrés dans le chapitre suivant.

Troisième chapitre

Probiotiques

III.1. Historique et définition

En 1974, l'idée de modulation de la microflore intestinale initialement soulevée par Tissier et Metchnikoff fut réintroduite dans la définition de Parker : les probiotiques sont des « organismes et substances qui participent à l'équilibre microbien intestinal ». Selon cette définition, la famille des probiotiques pourraient également englober des composés limitant le développement bactérien : les antibiotiques (**Parker, 1974**)

Cette imprécision fut relevée par Fuller en 1989, qui redéfinit alors les probiotiques comme suit : « des compléments nutritionnels vivants qui apportent un bénéfice à l'animal hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal » (**Fuller, 1989**). Il appuya ainsi l'idée que les probiotiques sont des cellules vivantes et non des substances quelconques, tout en conservant la notion d'équilibre de l'écosystème bactérien intestinal. Plusieurs auteurs réévaluèrent ensuite cette définition, lui apportant modifications et compléments successifs, jusqu'à celle actuellement retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Depuis 2001, La Food and Agriculture Organization des Nations unies et l'Organisation Mondiale de la Santé ont défini les probiotiques comme des "micro-organismes vivants qui, administrés en quantité suffisante, apportent un bénéfice pour la santé" (**FAO/OMS**).

III.2. Notion complémentaire « prébiotiques / symbiotiques »

En 1995, Gibson et Roberfroid qualifient pour la première fois les prébiotiques comme "ingrédients alimentaires non digestibles influençant de manière bénéfique la santé de l'hôte en stimulant l'activité d'une ou plusieurs bactéries commensales du côlon" (**Davani-Davari et al., 2019**). Depuis l'acquisition de nouvelles connaissances scientifiques sur le mode d'action des prébiotiques, ces derniers ont été réactualisés en 2017 par l'Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques comme "substrats sélectivement utilisés par les microorganismes de l'hôte conférant des bénéfices pour sa santé" (**Parnet et al. 2018**). Ce sont des fibres alimentaires, non digestibles, et non viables contrairement aux probiotiques. Ils sont composés essentiellement de sucres comme les oligosaccharides et les polysaccharides à chaîne courte. Les prébiotiques les plus étudiés à ce jour pour leurs effets modulateurs sur le microbiote sont : l'oligofructose, l'inuline, les galacto-oligosaccharides, le lactulose et les oligosaccharides du lait maternel. Trois critères s'imposent aux prébiotiques pour être qualifiés comme tels :

PROBIOTIQUES

- Etre résistant au pH acide de l'estomac et la partie haute de l'intestin
- Etre fermentescible par le microbiote de l'intestin
- Stimuler spécifiquement la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales bénéfiques pour la santé de l'hôte.

Les symbiotiques sont une association appropriée et bénéfique de probiotiques et prébiotiques (Joly et al, 2017)

III.3. Caractéristiques des probiotiques

Qu'il soit d'origine bactérienne ou fongique, un probiotique doit respecter des conditions scientifiques, réglementaires et économiques pour être qualifié comme tel (Fontana et al., 2013). Ces critères, rappelés dans le rapport de l'AFSSA en 2005, doivent être mis en évidence lors d'études in vitro et in vivo.

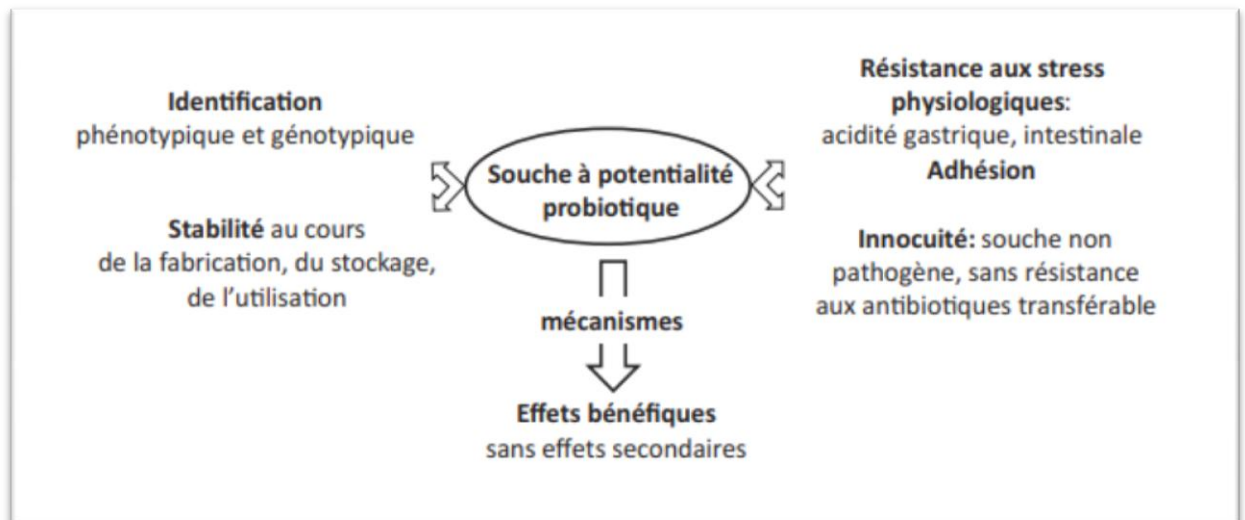


Figure 8 : Caractéristiques des souches probiotiques (Butel , 2014)

III.3.1. Identification de la souche

Il faut savoir tout d'abord que les différentes souches d'une même espèce bactérienne ne sont pas équivalentes en terme d'effets biologiques et cliniques. De ce fait, les résultats de travaux sur une souche donnée ne peuvent être extrapolés à une autre souche, même si elles appartiennent au même genre ou à la même espèce bactérienne. C'est pourquoi les souches utilisées dans les produits probiotiques doivent être caractérisées de façon précise. Pour ce faire, il existe des méthodes moléculaires de détermination phénotypique et génotypiques. La méthode de référence est la méthode d'hybridation ADN-ADN, ou le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S. Ensuite, la caractérisation de la souche doit être réalisée par une méthode reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé. Les souches sont ensuite déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international, où un code alphanumérique d'identification leur est attribué.

III.3.2. Innocuité

Une souche probiotique se doit d'être exempte de toute pathogénicité vis-à-vis du consommateur. Leur évaluation doit démontrer l'absence d'effets secondaires, de pathogénicité et d'effets carcinogènes. Leur innocuité reste pour le moment plus présumée que prouvée puisque c'est leur consommation historique dans le domaine agroalimentaire qui constitue une preuve de sécurité pour certains microorganismes. En effet, la directive relative aux nouveaux aliments et nouveaux ingrédients alimentaires, impose que les souches n'ayant pas été utilisées pour la consommation humaine avant 1997 doivent fournir un dossier toxicologique complet avec commercialisation afin d'évaluer son innocuité. Le niveau d'exigence étant élevé, seuls 14 dossiers sur 53 ont été approuvés. Par ailleurs, les industriels sont tenus d'éliminer les souches probiotiques pouvant être des réservoirs de gènes de résistance aux antibiotiques ou encore l'éventuelle présence de métabolites de fermentation (notamment des entérotoxines) potentiellement délétères, dans le produit fini (Azais-Braesco, 2007) .

Depuis 2007, l'Agence européenne de sécurité sanitaire des aliments, dresse une liste de compléments alimentaires jugés inoffensifs pour l'homme : la liste QSP (Qualified Presumption of Safety). La plupart des souches probiotiques font parti de cette liste pour leur présomption d'innocuité.

III.3.3. Stabilité

Les probiotiques doivent être ingérés vivants pour être actifs dans l'organisme. Pour cela, ils requièrent une stabilité optimale durant la préparation, l'entreposage et jusqu'à l'ingestion chez l'hôte. Ils doivent résister aux différentes conditions de stress rencontrées lors du traitement industriel et plus spécifiquement durant le temps de séchage, de chauffage ou de congélation.

III.3.4. Survie au cours du transit et adhésion aux cellules intestinales

Une fois ingéré, les probiotiques doivent faire face aux différents facteurs de résistance de l'organisme et arriver vivants au niveau du site d'action. La capacité de survie dépend de la résistance de la souche, de la dose de probiotique ingérée, des facteurs liés à l'hôte mais aussi du vecteur alimentaire ou galénique avec lequel ils sont ingérés (**Boclé, 2005**). Dans l'estomac, l'acidité gastrique est le premier facteur de défense auquel les microorganismes sont confrontés. Par conséquent, une tolérance élevée à l'acidité stomacale est requise pour tout probiotique. Le prochain obstacle se trouve au niveau du duodénum où les acides biliaires sécrétés exercent une activité antiseptique et donc détergente pour les bactéries exogènes. Là encore, le pourcentage de survie des probiotiques peut diminuer. Dans l'intestin, les microorganismes probiotiques doivent résister au mucus, qui contient des substances antimicrobiennes, ainsi qu'au péristaltisme qui limite toute colonisation bactérienne par son important effet propulsif. Pour cela, les souches probiotiques ingérées doivent avoir une grande capacité d'adhésion à la paroi intestinale afin d'augmenter leur survie et leur efficacité (**Flourié et Nancey, 2007**). La flore endogène, quantitativement plus importante que la flore allochtone, est une barrière puissante contre l'implantation des bactéries exogènes, et empêche de ce fait toute colonisation de probiotiques. Ces derniers font partis de la flore de passage : ils ne s'implantent pas dans l'intestin mais le colonisent de façon transitoire (de deux à vingt jours en moyenne). Il est donc indispensable d'apporter des probiotiques de manière régulière pour avoir un effet bénéfique persistant.

III.3.5. Effets bénéfiques chez l'homme

Après avoir résisté à tous ces facteurs, le probiotique pourra exercer des effets bénéfiques sur son hôte. Ces effets peuvent agir sur des troubles intestinaux comme par exemple la prévention ou le traitement de diarrhée, de constipation ...ect. Des études in

PROBIOTIQUES

in vitro sont importantes mais doivent être confortées par des études in vivo, en double aveugle et contrôle placebo, pour prouver les bénéfices sur la santé. De plus, le fabricant doit indiquer pour chaque souche la durée d'utilisation et la dose nécessaire et suffisante pour avoir un effet sur la santé de l'hôte (FAO/OMS, 2001).

III.4. Classification des principaux microorganismes probiotiques à usage humain

Les probiotiques sont des bactéries ou des levures ingérées vivantes, présentes ou non dans le microbiote intestinal résident. Ils se répartissent en trois principaux groupes :

III.4.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont utilisées depuis des siècles pour la conservation et la fabrication d'aliments, notamment des produits laitiers, bien avant que l'on ne connaisse leur existence en tant que telles. Elles constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres caractérisés par leur capacité à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. La fermentation est dite homolactique lorsque l'acide lactique est le seul métabolite formé ; elle est qualifiée hétérolactique lorsque d'autres composés (éthanol, dioxyde de carbone, acides organiques volatils) sont produits en plus de l'acide acétique. Selon le mode de fermentation obligatoire ou préférentielle, on parle de bactéries homofermentaires ou hétérofermentaires (Ventura et al., 2004). Les bactéries lactiques sont souvent associées à la nourriture puisqu'elles ont la capacité de préserver les aliments. En effet, la production d'acide lactique réduit la croissance d'autres microorganismes, réduisant à son tour les dommages pouvant être causés par une telle prolifération. Leur habitat naturel varie grandement, passant de la nourriture, aux plantes et à l'eau usée. Les bactéries lactiques colonisent aussi la cavité buccale et uro-génitale ainsi que le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux (Corrieu et Luquet, 2008). Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN montre une hétérogénéité des espèces constituant ces genres. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries (Claesson et al., 2007).

III.4.1. 1. Les lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum des Firmicutes, de la classe des Bacilli, de l'ordre des Lactobacillales et de la famille des Lactobacillaceae. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes (**Felis et Dellaglio , 2007**).

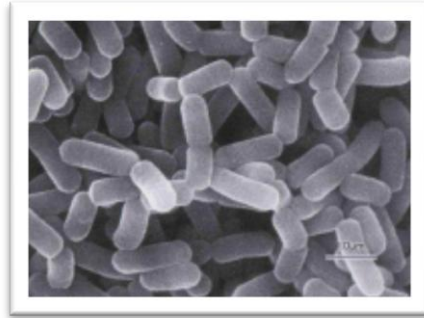


Figure 9 : Vue au microscope de Lactobacillus casei

Le genre Lactobacillus regroupe à ce jour plus de cent espèces, largement répandues dans les règnes humain, animal et végétal. Elles sont caractérisées par leur hétérogénéité : le % GC varie de 32 à 53 %. De par leur variété, elles sont présentes dans des milieux très différents (laits fermentés comme le kéfir, les végétaux fermentés comme la choucroute, l'ensilage ou le vin, les viandes fraîches ou fermentées, le tube digestif de l'homme et des animaux) (**Guiraud , 2003**). Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei (figure 9) et Lactobacillus rhamnosus, car ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales (**Bernardeau et al., 2008**).

III.4.1. 2. Les coques

Les bactéries lactiques des genres Streptococcus, Enterococcus, Lactococcus, Pediococcus et Leuconostoc sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades.

PROBIOTIQUES

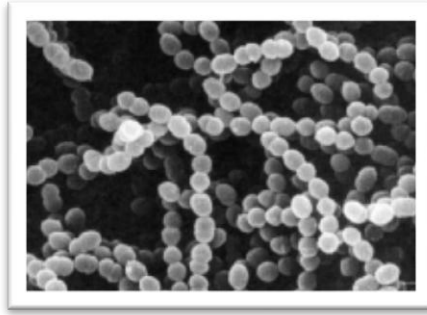


Figure 10 : Vue au microscope de *Streptococcus thermophilus*

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des Firmicutes, à la classe des Bacilli, à l'ordre des Lactobacillales et à la famille des Streptococcaceae. Les streptocoques appartiennent en majorité au genre *Streptococcus*, qui comprend essentiellement des espèces d'origine humaine ou animale. Certaines sont pathogènes et ne sont donc pas utilisées comme probiotiques, mais d'autres sont saprophytes de la cavité orale ou de l'intestin de l'Homme. L'espèce *Streptococcus thermophilus* (figure10), largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est utilisée dans certains produits probiotiques.

Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers. Les espèces *Enterococcus faecalis* (figure11) et *Enterococcus faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* (figure 11) est utilisée pour ses effets probiotiques (Sutra et al., 1998).

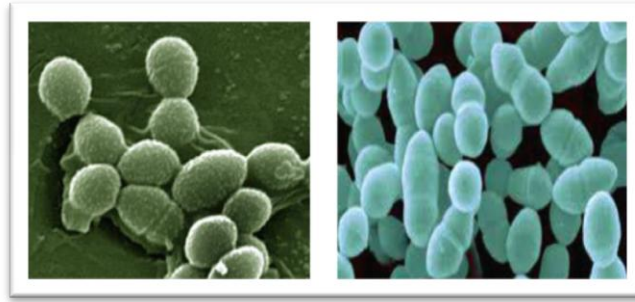


Figure 11 : Vue au microscope de

Enterococcus faecalis /Lactococcus lactis

III.4.1. 3. Les bifidobactéries

Les bifidobactéries ont été observées pour la première fois en 1900 par Tissier dans des selles d'enfants. Anciennement classé dans les lactobacilles sous le nom de *Lactobacillus bifidus*, le genre *Bifidobacterium* se différencie des autres bactéries lactiques par leur % GC élevé (de 55 à 67 %) et par la présence d'une enzyme, la fructose-6- phosphate, qui leur permet de fermenter les glucides en produisant plus d'acide acétique que d'acide lactique (rapport 3 : 2) et de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol. Les bifidobactéries appartiennent au phylum et à la classe des Actinobacteria, à la sous-classe des Actinobacteridae, à l'ordre des Bifidobacteriales et à la famille des Bifidobacteriaceae. On distingue aujourd'hui plus de trente espèces. Ce sont des bacilles de forme irrégulière, isolés ou en chaînes et présentant généralement des protubérances, des bifurcations ou des extrémités spatulées (Figure 11) (Zanello et al.,2008).

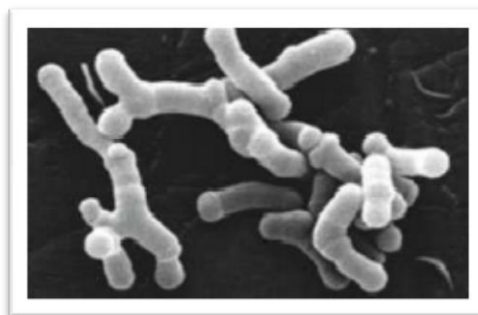


Figure 12 : Vue au microscope de Bifidobacterium longum

Les *Bifidobacterium* colonisent par voie orale, à partir de la flore vaginale ou fécale maternelle, le tube digestif des nourrissons entre le deuxième et le cinquième jour après la

PROBIOTIQUES

naissance et deviennent dominants. Leur implantation est favorisée par l'allaitement maternel. La population de Bifidobacterium diminue ensuite avec l'âge chez les adultes, mais constitue le microbiote dominant tout au long de la vie. Les espèces de Bifidobacterium varient également selon l'âge : le côlon des enfants présente essentiellement les espèces B. infantis, B. breve, B. bifidum et B. longum ; alors que les espèces qui dominent chez les adultes sont B. longum et B. adolescentis (**Corrieu et Luquet, 2008**). De par leurs caractéristiques chimiques et leurs propriétés, de nombreuses espèces de Bifidobacterium sont employées comme probiotiques.

III.4.2. Les bactéries non lactiques

D'autres bactéries, dont le métabolisme est différent des précédentes, font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit notamment de la souche Escherichia coli Nissle 1917 et de bactéries sporulées dont Bacillus subtilis et Bifidobacterium cereus (**Krammer et al., 2006**)



Figure 13 : Escherichia coli Nissle 1917

III.4.3. Les levures

Les levures, champignons chez lesquels la forme unicellulaire prédomine, sont utilisées depuis des siècles par l'Homme en panification et pour la fermentation de boissons alcooliques. Depuis de nombreuses années, elles sont également utilisées comme additifs alimentaires chez les animaux pour améliorer les performances zootechniques et comme régulateur du microbiote intestinal chez l'Homme. Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de Saccharomyces cerevisiae, et en particulier une souche bien déterminée dénommée Saccharomyces boulardii (Figure 14) (**Rampal, 1996**).

PROBIOTIQUES



Figure 14: Saccharomyces boulardii

L'histoire de *Saccharomyces boulardii* est singulière à bien des égards. Elle remonte au début des années 1920 lorsque le Docteur Henri Boulard, microbiologiste de formation, se rend en Indochine, mandaté par un groupement français de brasseurs qui souhaite produire de la bière sur place. Les souches de *S. cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, donc totalement inadaptées au climat des tropiques. Il convenait dès lors de trouver une souche se développant à une température beaucoup plus élevée. Séjournant au Vietnam, le Docteur Boulard apprend qu'une population locale utilise une décoction d'écorces de litchis à des fins anti-diarrhéiques. L'analyse microbiologique de cette préparation a alors permis d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à très haute température pour une levure, 37°C, soit celle du corps humain. De retour en France, le Docteur Boulard brevète sa découverte et lui associe son nom. Il la commercialise sous forme d'ampoules buvables sous le nom d'Ultra-levure®, comme médicament anti-diarrhéique. Ce médicament est cédé dans les années 1950 à un industriel, François Vallet, qui s'associe à un pharmacien, Michel Hublot, pour fonder le laboratoire Biocodex qui, depuis, diffuse le médicament dans plus de quatre-vingts pays. La maîtrise technologique du laboratoire permis, dès 1962, la lyophilisation du filtrat de *S. boulardii*, assurant ainsi une stabilité du produit dans le temps (**Goulet,2009**). Depuis les années 1970, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur *S. boulardii*. Ils ont permis à cette levure d'évoluer d'une observation clinique à la démonstration de ses multiples propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action. Ceux-ci mettent en jeu (**Collignon et al., 2010**):

- Des effets trophiques, anti-sécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale ;

PROBIOTIQUES

- Une stimulation du système immunitaire de l'hôte, notamment la stimulation de la production d'IgAs et la modulation de la signalisation cellulaire de l'hôte ;
- Des effets spécifiques sur les bactéries entéropathogènes, en particulier par son activité protéolytique et par l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales.

En plus de ses effets, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température et au pH acide de l'estomac. Le concept de microorganisme probiotique s'applique ainsi parfaitement à *S. boulardii*.

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

Tableau 4: Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme (Huys et al., 2013)

III.5. Mécanismes d'action des probiotiques

Grâce à une approche pharmacologique, le mode d'action des probiotiques est de mieux en mieux compris mais beaucoup d'hypothèses subsistent. La diversité des situations cliniques dans lesquelles une efficacité a été démontrée suggère qu'un mécanisme d'action unique est improbable, et qu'au contraire, ce sont de multiples mécanismes qui sont impliqués.

PROBIOTIQUES

Les probiotiques peuvent être considérés comme un moyen de véhiculer des principes actifs (enzymes, composants de la paroi, peptides ou nucléotides immunomodulateurs, protéines antibactériennes...) jusqu'à leur cibles d'action dans le tractus digestif. Ces principes actifs ne sont pas les mêmes pour tous les effets. Par ailleurs, certains peuvent être naturellement présents dans des probiotiques, et d'autres, grâce aux progrès des techniques de génie génétique, peuvent y être introduits. Plus les principes actifs seront précisément connus et plus la recherche progressera pour développer des probiotiques plus actifs. Toutefois, même si ces probiotiques génétiquement modifiés suscitent l'intérêt des chercheurs, l'acceptation du public et des autorités pour l'utilisation de tels produits dans le futur est encore très incertaine (Marteau et Seksik , 2005).

III.5.1. Effets sur les fonctions intestinales

En matière d'affirmation d'effets probiotiques sur les fonctions intestinales, il faut bien distinguer les effets décrits à partir d'études physiologiques (c'est-à-dire sur intestin « normal ») et ceux déduits d'études physiopathologiques .

III.5.1. 1. Digestion intestinale

Les probiotiques, en produisant et/ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinales, notamment chez des sujets ayant un déficit enzymatique. Ainsi, la lactase des bactéries du yaourt (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaris* et *Streptococcus thermophilus*) améliore la digestion du lactose dans l'intestin grêle par comparaison à un lait standard, même chez les sujets hypolactasiques. Cette meilleure absorption et tolérance du lactose dans les yaourts est due au fait que la paroi des cellules de *L. delbrueckii* subsp. *bulgaris* et *S. thermophilus* offre une protection mécanique à la lactase bactérienne envers l'acidité gastrique. La paroi est ensuite dégradée par les sels biliaires dans l'intestin grêle, permettant ainsi d'augmenter l'hydrolyse enzymatique du lactose (Burgain et al., 2012).

D'autres probiotiques, notamment *L. acidophilus* et *Saccharomyces boulardii*, ont montré un effet favorable sur la digestion du lactose, mais quantitativement moins prononcé. Dans le même ordre d'idées, un travail a montré que l'ingestion de *S. cerevisiae*, qui est riche en saccharase, aidait à la digestion du saccharose et supprimait les signes cliniques d'intolérance chez les enfants ayant une carence congénitale en saccharaseisomaltase (Marteau, 2004).

III.5.1. 2. Motricité intestinale et transit

Certaines souches probiotiques accélèrent le transit intra-luminal oro-anal ou colique, total et/ou segmentaire. A ce sujet, les effets de l'ingestion de *Bifidobacterium animalis* DN173 010 ont été les mieux étudiés. Ainsi, une étude menée chez des volontaires sains âgés de 21 à 42 ans, a montré que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *B. animalis* DN-173 010 (108 UFC par gramme) pendant onze jours raccourcissait d'environ 20 % le temps de transit colique par rapport à une même période d'ingestion de yaourt sans supplémentation du probiotique. L'effet chez la femme était plus prononcé que chez l'homme, surtout en cas de transit initialement ralenti.

Une autre étude réalisée chez deux cents volontaires sains âgés de 50 à 75 ans a également montré que l'ingestion quotidienne d'un ou de deux pots de yaourt enrichi en *B. animalis* DN-173 010 (108 UFC par gramme) accélérait significativement le transit oro-fécal, notamment sigmoïdien, de façon dose dépendante. Cet effet a persisté jusqu'à six semaines après l'arrêt de l'ingestion des probiotiques. Les mécanismes impliqués ne sont pas connus. Les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique. Cette hypothèse est étayée par les effets accélérateurs sur le transit de certaines fibres alimentaires, notamment les fibres fermentescibles qui peuvent modifier le microbiote colique et/ou son métabolisme (**Flourié et Nancey, 2007**).

III.5.2. Modulation du microbiote intestinal

Les probiotiques modulent favorablement l'équilibre du microbiote intestinal, améliorant ainsi l'homéostasie de l'organisme. Ainsi, lors de situations pathologiques, l'apport de probiotiques peut suffire à influencer de façon bénéfique l'évolution de la maladie. Dans la plupart des cas, l'administration de probiotiques provoque une augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries, et une diminution des germes pathogènes en créant un environnement peu favorable à leur développement. Différentes propriétés antagonistes des probiotiques sont impliquées pour inhiber les microorganismes pathogènes :

- Production de substances antimicrobiennes, en particulier des bactériocines ;

PROBIOTIQUES

- Acidification du contenu colique via la sécrétion d'acides organiques ;
- Compétition pour les sites d'adhérence ;
- Compétition pour les nutriments.

La modification du microbiote par les probiotiques est transitoire : l'effet persiste tout au long de l'administration, puis diminue progressivement après son arrêt.

III.5.2.1. Production de bactériocines

Les probiotiques sont capables d'exercer un effet antimicrobien direct en produisant des molécules inhibitrices bactéricides ou bactériostatiques. Il s'agit notamment des bactériocines. Les bactériocines sont des molécules de nature protéique synthétisées par voie ribosomique possédant des propriétés antibiotiques. Il en existe différents types. Elles agissent principalement sur la membrane cellulaire des pathogènes : elles se fixent à certains récepteurs membranaires des bactéries, formant ainsi des pores qui rendent la membrane cytoplasmique perméable et qui mènent à la libération du contenu intracellulaire et donc la mort de la bactérie affectée. Puisqu'elles semblent agir sur la membrane cellulaire cytoplasmique, elles ont une activité dirigée essentiellement contre les bactéries Grampositives ; la membrane externe des bactéries Gram-négatives ne leur permettant pas d'atteindre la membrane interne. Les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit. L'activité bactéricide ou bactériostatique est essentiellement dirigée contre des espèces taxonomiquement proches de la souche productrice (**Dortu et Thonart, 2009**). Les lactobacilles sont souvent associés à la production de bactériocines. Il a par exemple été démontré in vivo que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes*. La production de bactériocines par les souches de bifidobactéries est moins documentée. Néanmoins, il a été rapporté que la souche *Bifidobacterium bifidum* NCFB1454 produit une bactériocine active contre différents genres bactériens potentiellement pathogènes.

III.5.2.2. Diminution du pH intra-luminal intestinal

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui abaissent le pH local intraluminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet

antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram-négatives et donc leur croissance. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *L. casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7 (**Vanderpool et al., 2008**). De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote de putréfaction du côlon descendant dont le développement est favorisé en milieu alcalin et qui génère des amines toxiques (putrescine et cadavérine notamment), de l'ammoniac et des indoles .

III.5.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes

Les probiotiques peuvent diminuer l'adhésion des pathogènes et de leurs toxines aux cellules épithéliales intestinales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Ainsi, plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica*. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajoutés. Par ailleurs, des chercheurs ont étudié l'adhésion des souches *Lactobacillus casei* Shirota et *L. rhamnosus* GG en présence de souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur des glycoprotéines de muqueuse intestinale humaine et sur des cellules Caco-2. Ils ont constaté que les lactobacilles étaient capables d'exclure et de déplacer les pathogènes étudiés de façon significative sur le mucus. Le degré de compétition était dépendant de chaque souche, probablement en raison de l'affinité respective des adhésines présentes à la surface des bactéries aux glycoprotéines du mucus (**Rastall et al., 2005**).

III.5.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. En effet, les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. Les substrats disponibles diminuant, l'environnement est alors peu favorable à la croissance des pathogènes.

III.5.3. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale

III.5.3.1. Stimulation des défensines

En plus de la sécrétion de bactériocines qui agissent directement sur les bactéries pathogènes, certains probiotiques favorisent l'activité des défensines en agissant soit sur leur synthèse, soit sur leur activation. C'est par exemple le cas d'*Escherichia coli* Nissle 1917 qui stimulent la synthèse des défensines, et améliorent ainsi la fonction de barrière intestinale (**Ukena et al., 2007**)

III.5.3.2. Préservation de l'intégrité de la barrière

Plusieurs souches probiotiques agissent favorablement sur l'intégrité de la barrière intestinale, d'une part, en augmentant la résistance électrique transépithéliale par le maintien structural des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées intercellulaires, et d'autre part, en diminuant la perméabilité de la muqueuse. Par exemple, in vitro, dans des lignées cellulaires HT-29 et Caco-2, les souches *Streptococcus thermophilus* ATCC19258 et *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 augmentent la résistance électrique transépithéliale et bloquent la sécrétion de chlore induite par *Escherichia coli* entéropathogène (**Boclé et Thomann, 2005**).

III.5.3.3. Production de mucus

Certains probiotiques peuvent agir sur la sécrétion de mucus indispensable à la fonction de barrière. Pour ce faire, ils stimuleraient l'expression des ARN messagers des mucines (MUC). Il a été montré que *Lactobacillus plantarum* 299v augmente l'expression des gènes de MUC2 et MUC 3 (mucines prédominantes de l'iléon et du côlon) dans des lignées de cellules HT-29. Cet effet explique en partie l'inhibition de l'adhérence épithéliale de bactéries pathogènes, notamment *Escherichia coli* entéroinvasifs (**Boclé et Thomann, 2005**).

III.5.4. Immunomodulation

Tout comme les bactéries du microbiote résident, les probiotiques peuvent interférer avec le système immunitaire de l'hôte. Ils jouent un rôle important dans la mise en place des réponses immunitaires innées et adaptatives. En colonisant temporairement le tube digestif, les probiotiques sont séparés du système immunitaire intestinal local par la

barrière épithéliale. Ils peuvent communiquer avec les cellules de la lamina propria soit indirectement en envoyant des signaux aux entérocytes via des cytokines, 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 (**Boclé et Thomann , 2005**).

III.5.4.1. Stimulation de l'immunité innée

De nombreuses études *in vitro* indiquent que des probiotiques tels que les bifidobactéries, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaris*, *L. casei*, *L. acidophilus* et *L. helveticus* peuvent entraîner une stimulation de la sécrétion de cytokines, de type Th1 le plus généralement (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β), par les cellules immunitaires, avec des effets dépendants des souches. Cependant, ces études impliquent un contact direct bactérie/cellule immunitaire, ce qui n'est pas représentatif de la configuration *in vivo*. De plus, la sécrétion de cytokines est étudiée sur les cellules immunitaires circulantes et non sur les cellules colonisant l'intestin, ce qui sous-estime l'effet de l'environnement intestinal, en particulier son tonus suppresseur. Ainsi, les études *in vitro* ne tiennent pas compte de l'environnement cytokinique et des interactions avec d'autres types cellulaires intervenant *in vivo*, ce qui pose la question des résultats obtenus dans ce contexte simplifié. La plupart des études cliniques menées chez l'Homme suggèrent un renforcement de l'immunité par différentes souches de lactobacilles et de bifidobactéries. Dans une étude, trois cent soixante personnes âgées ont été divisées en deux groupes supplémentés ou non pendant trois semaines par un lait fermenté contenant *S. thermophilus*, *L. bulgaris* et *L. Casei* DN 114001. Le même taux d'infections hivernales était observé dans les deux groupes, mais la durée des épisodes infectieux était plus courte (7 jours versus 8,7 jours) chez les individus supplémentés. Cette notion d'effet positif des probiotiques sur la durée de l'infection plus que sur la résistance semble être actuellement confirmée (**Heyman et Heuvelin , 2006**).

De plus, des études indiquent un pouvoir anti-inflammatoire de certains probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries et VSL#3®) dans des modèles d'inflammation intestinale chez l'animal et dans des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) chez l'Homme. Les mécanismes impliqués sont peu

connus. Ils pourraient impliquer la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, notamment l'IL-10, induisant la mise en place de signaux anti-inflammatoires de type Th2. En effet, des études montrent que certains probiotiques entraîneraient une diminution de la translocation nucléaire de NF- κ B et donc une diminution du relargage de cytokines pro-inflammatoires (**Vasiljevic et Shah, 2008**).

III.5.4.2. Stimulation de l'immunité adaptative

Chez l'Homme, la plupart des études concernant l'effet des probiotiques sur l'immunité adaptative sont pédiatriques. Des études menées au cours d'épisodes de diarrhées à rotavirus chez les enfants ont montré que l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG induisait une augmentation de la sécrétion d'IgA anti-rotavirus. Chez l'enfant également, lors de vaccinations orales contre le rotavirus, une supplémentation en *L. rhamnosus* GG conduisait à une réponse IgM anti-rotavirus plus élevée que chez les témoins non supplémentés. Par ailleurs, dans une étude menée chez des enfants sains, l'administration d'un produit fermenté contenant des bifidobactéries entraînait une augmentation significative des IgA fécales totales. Chez des volontaires sains adultes, l'ingestion de lait fermenté par *L. johnsonii* LA1 et de bifidobactéries pendant vingt-huit jours, jointe à un stimulus infectieux (*Salmonella typhi* atténuée) a conduit à une augmentation de la concentration des IgA sériques spécifiques de *Salmonella* quatre fois plus élevée que celle observée chez des sujets ne recevant pas de lait fermenté, mais n'a induit qu'une faible augmentation des IgA totales sériques et aucune modifications des autres Ig. Dans l'ensemble, ces résultats indiquent un renforcement par certains probiotiques de l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale vis-à-vis de pathogènes viraux ou bactériens. Cependant, le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte. De plus, la corrélation existant entre les taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention des infections reste controversée (**Boclé et Thomann, 2005**).

III.6. Probiotiques et maladie de Crohn

Les mécanismes impliqués dans l'effet anti-inflammatoire des probiotiques dans les MICI sont peu connus. In vitro, les produits de sécrétion de *L. rhamnosus* GG ont un effet inhibiteur sur la production de TNF α induite par le LPS, au niveau de macrophages. Cet effet inhibiteur sur la sécrétion de TNF α est aussi induit in vitro en présence de surnageants de culture de *B. breve* et *S. thermophilus*. (**Piquet et al., 2006**).

PROBIOTIQUES

Une étude chez l'enfant traité pendant 10 jours par 2 x 10¹⁰ UFC/jour de *L. rhamnosus* GG a montré une augmentation des cellules sécrétant des IgA dirigées contre des antigènes alimentaires suggérant un effet protecteur. Cependant au moins deux essais cliniques contrôlés utilisant *L. rhamnosus* GG n'ont pas conforté ces résultats. Une étude clinique contrôlée a montré que *L. rhamnosus* GG n'était pas efficace dans la prévention des rechutes après résection intestinale dans la maladie de Crohn (**Heyman et Heuvelin, 2006**).

Une méta-analyse regroupant plusieurs études concernant les 3 souches VSL#3® (*Lactobacillus* spp, *E. coli*, *S. boulardii*) qui n'ont pas permis de montrer un avantage de l'utilisation du probiotique dans le maintien de la rémission clinique (**Girardin et Frossard, 2012**). Dans un essai contrôlé et randomisé, Guslandi et al. ont comparé l'effet d'un traitement préventif par la mésalazine seule à un traitement préventif associant 1 g de *Saccharomyces boulardii* et 2 g de mésalazine chez 32 malades en rémission 80 depuis plus de 3 mois. A 6 mois, une récurrence clinique était observée chez 37,5% des malades ne recevant que la mésalazine et chez seulement 6,25% de ceux recevant l'association.

Deux études contrôlées randomisées n'ont pas montré de bénéfice de *Lactobacillus johnsonii* versus placebo. Le premier incluait 98 patients, pendant 6 mois avec près de la moitié des patients qui présentaient une récurrence avec probiotique et 64% avec le placebo ($p < 0,15$). La deuxième avait démontré chez 70 patients pendant 3 mois un taux de récurrences de 15% contre 21% dans le groupe probiotique. (**Girardin et Frossard, 2012**).

Une autre étude a montré une corrélation entre le niveau de *Faecalibacterium prausnitzii* et le risque de rechute chez des patients atteints de maladie de Crohn et traités par infliximab. Au moment de l'arrêt du traitement par infliximab, on notait un niveau plus ou moins élevé de *F. prausnitzii* selon les patients. Les courbes de rémission ont montré que plus le niveau de *F. prausnitzii* était élevé, moins les patients rechutaient. Ces données confirment que *F. prausnitzii* est prédictif de rechute chez les patients atteints de maladie de Crohn et traités par infliximab. Diverses analyses ont été effectuées afin de déterminer le mode d'action qui régit le fonctionnement de *F. prausnitzii*. Dans un premier temps, sept peptides ont pu être identifiés dans le surnageant par spectrométrie de masse. In vitro, une analyse métabolomique dans un système simplifié a ensuite permis d'identifier des métabolites susceptibles d'avoir un effet dans les mécanismes d'action de *F. prausnitzii*. In vivo, dans des souris axéniques, *Escherichia coli* a été utilisé comme compagnon pour

PROBIOTIQUES

permettre l'implantation de *F. prausnitzii*. L'induction d'une colite par le DNBS a permis de montrer un effet protecteur contre la colite chez les souris hébergeant *E. coli* et *F. prausnitzii*. Une analyse métabolomique simple a révélé que chez ces souris protégées apparaissaient des métabolites comme le raffinose, l'acide shikimique et l'acide salicylique, deux acides connus pour leurs effets anti-nociceptifs et anti-inflammatoires. L'analyse du surnageant a également révélé sept peptides dérivant tous d'une protéine MAM (pour Microbial Anti-inflammatory Molecule) qui joue un rôle essentiel dans les modes d'action anti-inflammatoires de *F. prausnitzii*. Les différents mécanismes d'action identifiés par des études conduites dans cet objectif sont présentés dans la Figure 14 (Langella, 2018)

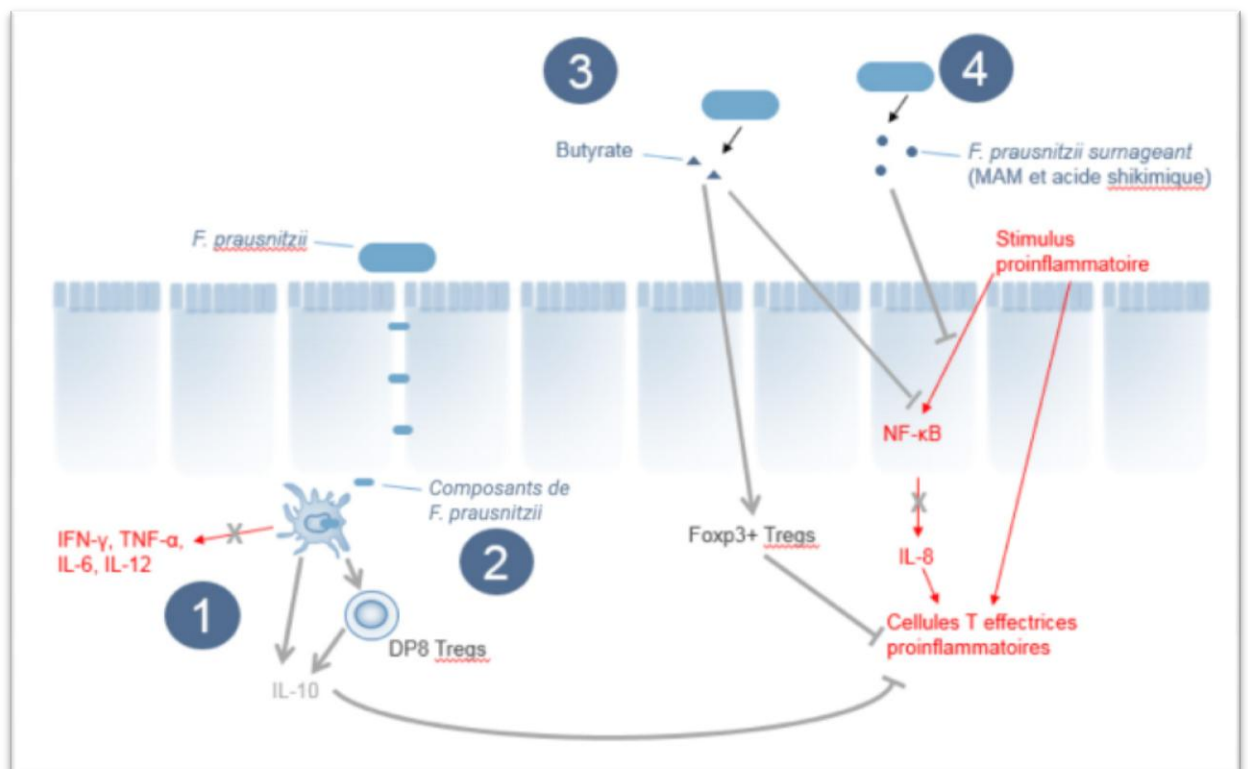


Figure 15 : *Faecalibacterium prausnitzii*, résumé des différents mécanismes d'action

(Langella, 2018)

Quatrième chapitre

*Etude épidémiologique des
malades de Crohn*

La maladie de Crohn, connue comme étant fréquente dans les pays développés, se voit de plus en plus dans les pays en voie de développement avec une incidence annuelle de 1.49 nouveaux cas/an/100 000 habitants en Algérie (2003–2006) (**Balamane et al.2013**), et touche habituellement le sujet jeune (pic 20–30 ans). Son mode de début reste indéterminé et ses étiologies probabilistes ce qui explique l'errance du patient jusqu'à la survenue des complications.

IV.1. Paramètres épidémiologiques

Il s'agit d'une étude rétrospective de 10 ans réalisée sur 20107 dossiers de malades atteints de MC diagnostiqués et enregistrés au niveau de la CNAS entre 2010 et 2020 (assurés et ayant-droits), dont l'âge variait de 7 à 88 ans.

IV.1.1. Répartition de la population selon le sexe

- Au niveau national :

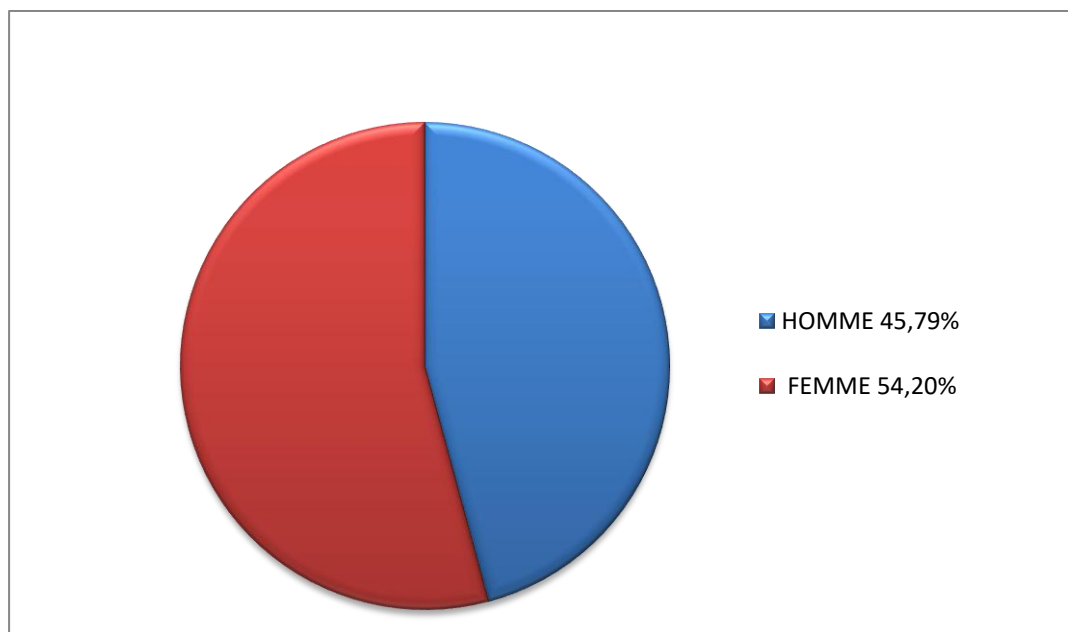


Figure 16: Répartition de la population selon le sexe au niveau national

Les résultats nous montrent une légère prédominance féminine avec 54.20% des femmes (10898 patientes) et 45.79% des hommes (9209 patients) avec un sexe-ratio femmes/hommes de 1.18.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES MALADES DE CROHN

- Au niveau de Wilaya de Laghouat :

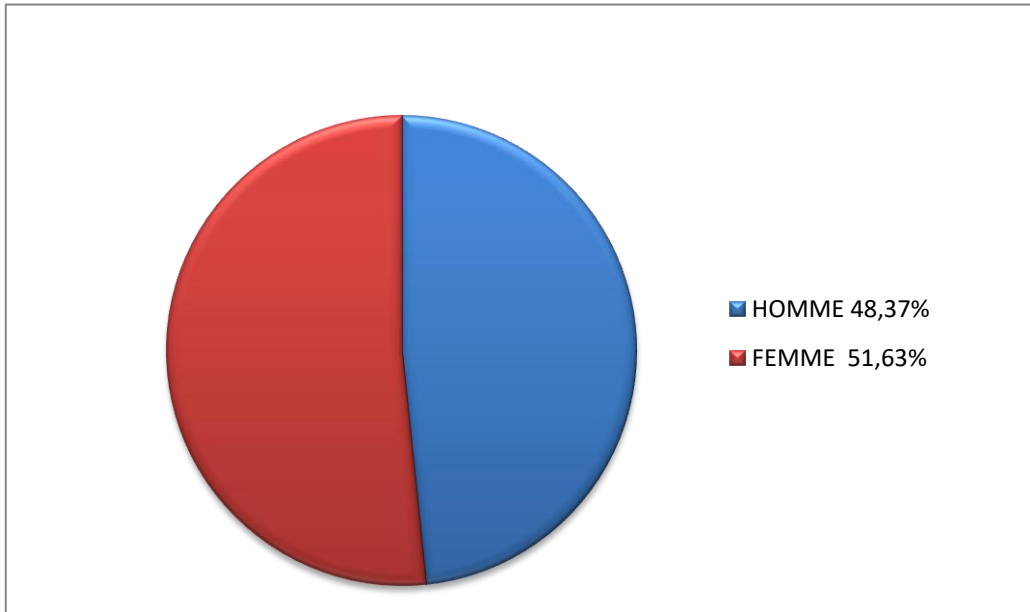


Figure 17 : Répartition de la population selon le sexe au niveau de Laghouat

Les résultats nous montrent une légère prédominance féminine avec 51.63% des femmes (79 patientes) et 48.37% des hommes (74 patients) avec un sexe-ratio femmes/hommes de 1.06.

IV.1.2. Répartition de la population selon l'âge

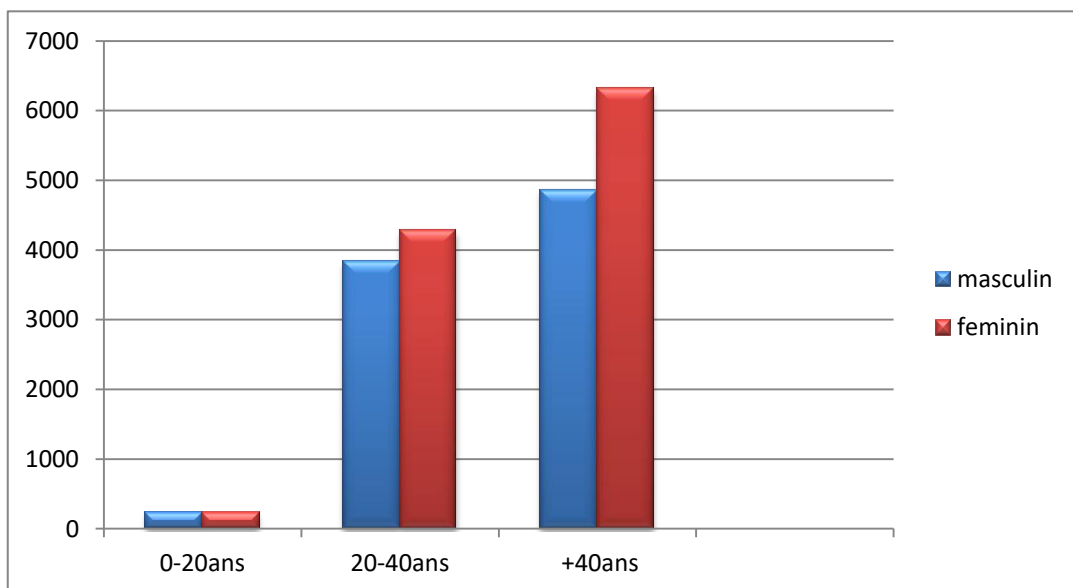


Figure 18 : Maladie de Crohn au niveau national

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE DES MALADES DE CROHN

La répartition selon l'âge montre que la tranche d'âge la plus touchée est celle de + de 40 ans avec 57.16% (11494 patients), suivie par la tranche d'âge (20-40ans) avec 40.46% (8136 patients), la tranche d'âge la moins touchée est – de 20ans avec 2.22% (447patients).

Cinquième chapitre

Evaluation de la connaissance des malades de Crohn sur le domaine des probiotiques

V.1. Matériel et Méthodes

V. 1.1. Le questionnaire

Afin d'appréhender l'usage des probiotiques chez les patients atteints de MC, j'ai réalisé un questionnaire (Annexe 1) à l'attention des patients atteints de MC. Ce questionnaire avait pour but de :

- Typifier le patient atteint de MC en s'intéressant à la symptomatologie, la durée, les complications associées et la prise en charge de sa maladie.
- Evaluer la prise de probiotiques via l'alimentation ou la consommation de compléments alimentaires.
- Evaluer l'état des connaissances des patients sur l'intérêt des probiotiques dans la MC.
- Evaluer la demande des patients à ce sujet, auprès des professionnels de santé.

V.1.2. Recherche des populations cibles

La démarche entreprise visait à distribuer les questionnaires aux patients atteints de la MC au niveau de wilaya de Laghouat.

A ce titre, nous avons contacté Pr.Ben madiouni F. médecin interniste et chef de service de médecine interne au niveau de l'hôpital 240 lits Laghouat pour une éventuelle collaboration. Je me proposais de présenter mon questionnaire aux patients intéressés ainsi que de les accompagner dans leurs réponses aux éventuelles questions.

J'ai ensuite contacté le gastro-entérologue Dr Nazef N. qui réalise des consultations au contact de patients atteints de maladie de Crohn et je me proposais mon questionnaire aux patients atteints de MC.

V.1.3. Distribution du questionnaire

Le questionnaire a été distribué sur une période de 03 mois, s'étendant de Mars 2021 à Mai 2021. Il a été distribué principalement dans la commune de Laghouat.

V.2.Résultats

V.2.1. Définition de la population cible

Nous avons recueilli 48 questionnaires sur une période de 3 mois. Parmi les patients ayant répondu, nous retrouvons une légère prédominance de la population féminine avec 26 réponses de patients de sexe féminin et 22 réponses de patients de sexe masculin. La tranche d'âge des personnes interrogées s'étend de 15 à 67 ans.

V.2.2. Typologie des patients atteints de MC ayant répondu à ce questionnaire

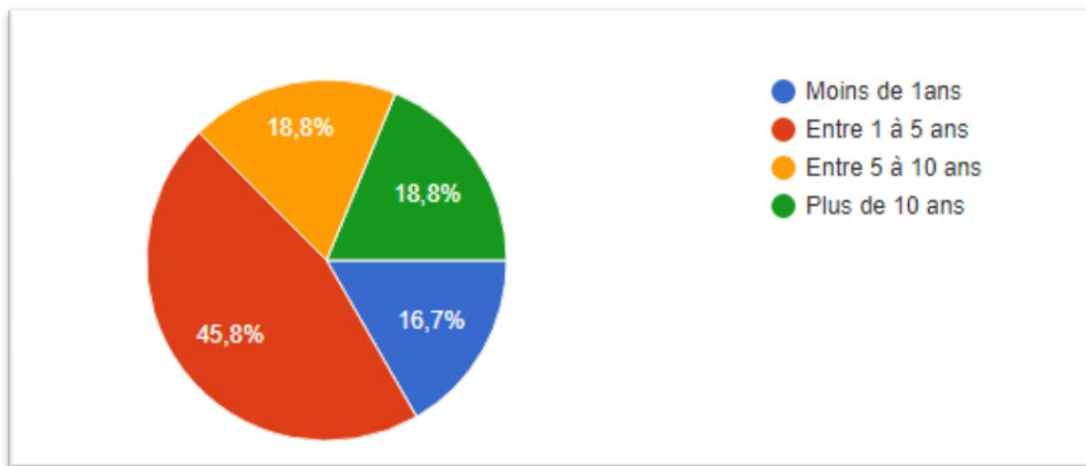


Figure 19 : Date de diagnostic

Concernant la date du diagnostic, pour la majorité d'entre eux le diagnostic de leur maladie de Crohn avait été établi entre 1 à 5 ans évoquant une récente découverte de leur maladie. 9 autres patients avaient eu un diagnostic plus long datant + de 10 ans de 5 à 10 ans pour 9 patients aussi et de moins d'un an pour 8 patients.

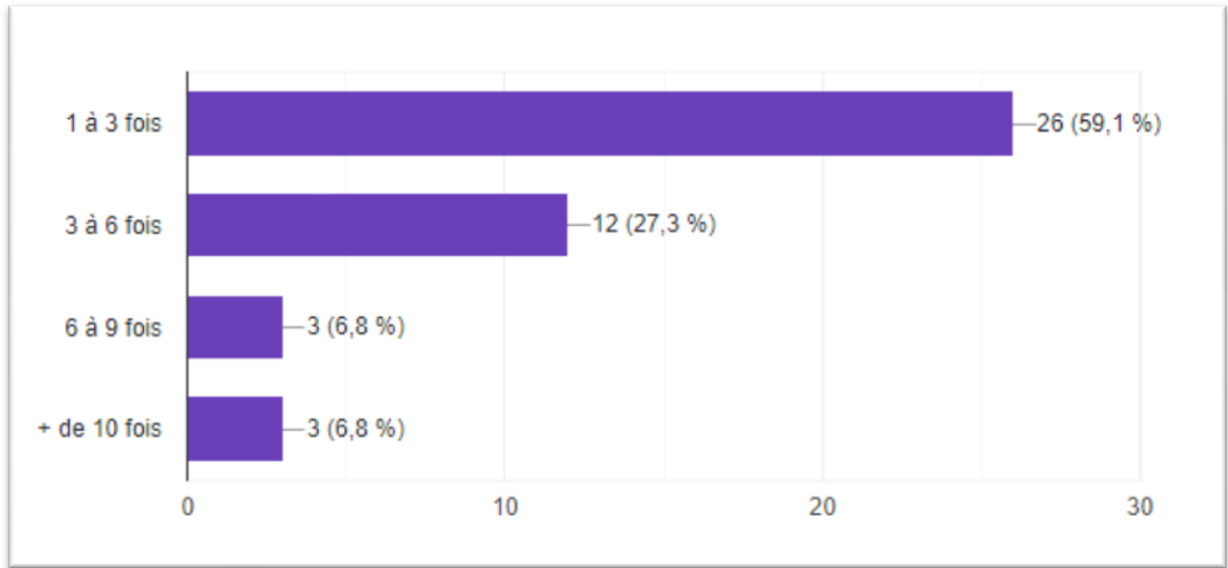


Figure 20 : Nombre de phases de poussées (44 réponses)

Parmi ces 44 patients atteints de la MC, 26 personnes rencontrent 1 à 3 phases de poussées par an, 12 personnes ont 3 à 6 phases de poussées par an, 3 personnes sont victimes de 6 à 9 phases de poussées par an , et 3 personnes + de 10 fois par ans . Les patients présentant le plus grand nombre de poussées ne sont pas forcément ceux ayant la plus longue histoire de leur maladie et ne sont pas forcément les patients ayant eu un diagnostic récent de leur maladie.

A notre question sur l'existence éventuelle d'autres pathologies chroniques, 14 patients étaient concernés et ne sont pas seulement atteints de MC. On retrouve notamment des cas de spondylarthrite ankylosante, de psoriasis, maladie de Behçet dans les pathologies chroniques associées à la maladie de Crohn chez ces 14 patients.

V.2.3. Prise en charge de ces patients

La quasi-totalité des patients (35 patients sur 48) sont sous traitement médical. Nous retrouvons principalement des patients traités par es immunosuppresseurs tels qu'Imurel®, Humira® . Des 5-ASA tel que Pentasa®. Ainsi que des corticoïdes sont également consommés chez certains, seuls ou en association avec d'autres traitements.

EVALUATION DE LA CONNAISSANCE DES MALADES DE CROHN SUR LE DOMAINE DES PROBIOTIQUES

Un traitement chirurgical a été envisagé chez 10 patients. Les interventions chirurgicales correspondaient à des résections intestinales (7 personnes), à une dilatation rectale (1 personne)

Parmi les régimes alimentaires suivis dans le cadre de leur pathologie, nous retrouvons 11 patients sur 48 sous régime sans résidus/fibres, 2 patients sous régime sans gluten, 5 patient ne consommant ni lait ni viande.

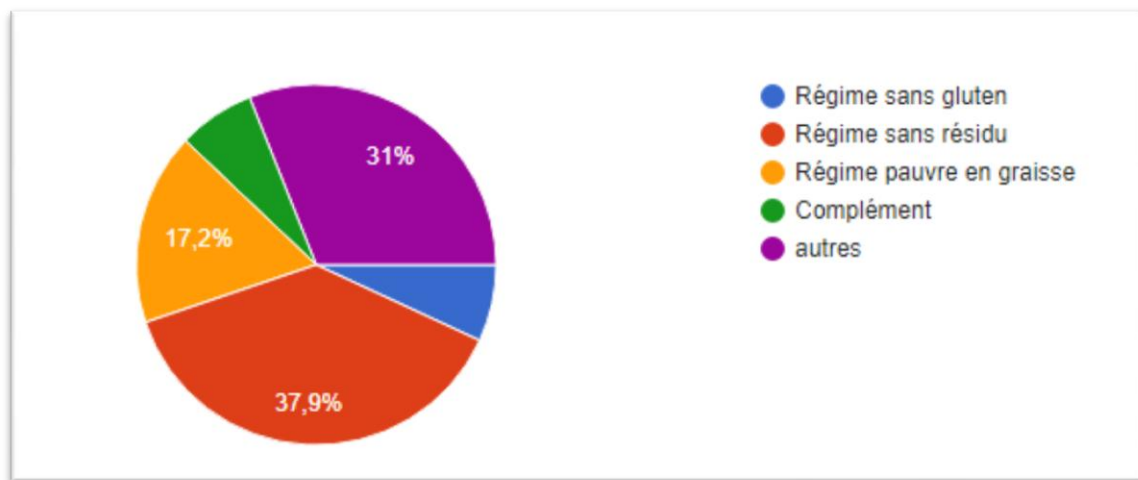


Figure 21 : Les régimes alimentaires suivis (29 réponses)

La majorité de ces patients (23 personnes) sous traitement nutritionnel a eu recours à ce traitement à la suite de discussion avec des professionnels de santé.

Parmi ces 29 patients, 17 ont répondu avoir retrouvé une amélioration des symptômes sous traitement nutritionnel et 11 n'avoir présenté aucune amélioration. Un patient n'a pas répondu à cette question.

V.2.4. Usage des probiotiques

A l'item questionnant les patients sur les probiotiques, la majorité (28 personnes sur 48) répondent ne pas connaître les probiotiques. Parmi les 20 réponses restantes, 12 patients connaissent les probiotiques.

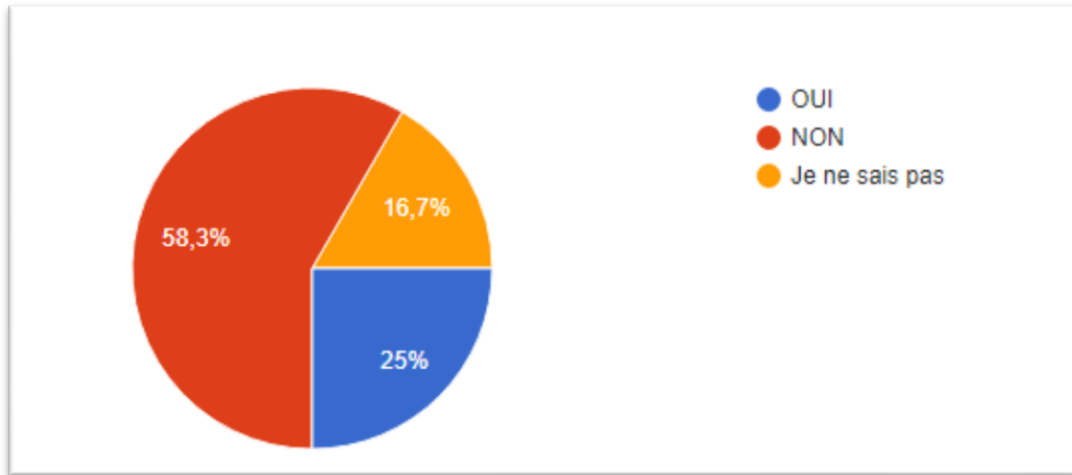


Figure 22: Consommation des probiotiques

D'après les 48 patients interrogés sur l'intérêt des probiotiques dans la MC, 32 patients ne savent pas si ces composés ont un intérêt dans la MC. En revanche, 16 patients répondent affirmativement à cette question. Ces patients étaient des patients rapportant connaître ce qu'étaient un probiotique et savaient les repérer dans leur consommation.

V.3. Interprétations

V.3.1. Population cible

Malgré une légère prédominance féminine, la répartition des sexes reste sensiblement identique dans les réponses recueillies ce qui est relativement en phase avec les données démographiques qui, contrairement aux idées reçues ne retrouvent pas de différence sexe dépendant dans la répartition de la MC

V.3.2. Typologie des patients interrogés

Nous remarquons que parmi les 48 patients interrogés, la date de diagnostic de la maladie est plus ou moins ancienne. Cette première constatation est d'une importance non négligeable dans l'interprétation de nos résultats, indiquant une hétérogénéité de notre population cible et donc une prise en charge différente de la maladie. Cette hétérogénéité est confirmée par le nombre de phases de poussées se déclarant dans une année. Les patients répondants au questionnaire sont donc à des stades différents de la maladie rendant la comparaison de leur prise en charge difficile. Enfin, parmi les 48 réponses, un petit

nombre de patients est également atteint d'autres pathologies chroniques. Cependant, ces patients n'ont pas recours à une prise en charge nutritionnelle différente.

V.3.3. Prise en charge de la MC

Nous remarquons dans un premier temps que la quasi-totalité des patients suivent un traitement médical en lien avec la MC, ce qui est cohérent avec la prise en charge principalement médicamenteuse de cette maladie. Cependant les patients interrogés sont à des stades différents de la maladie, il reste donc difficile de comparer et interpréter les résultats quant à la prise en charge médicale. La sévérité de la maladie étant différente chez ces patients, 20% des 48 patients ont été contraints de subir une intervention chirurgicale en lien avec leur MC signant une sévérité et une hétérogénéité dans la population de patients ayant répondu à ce questionnaire.

Enfin, nous retrouvons 29 patients concernés par un traitement nutritionnel en lien avec la MC. On remarque une tendance plus marquée à la pratique de régimes alimentaires qu'à la prise de compléments alimentaires. Parmi les patients sous régime alimentaire, ce régime semble être suivi quotidiennement, allant donc à l'encontre des dernières recommandations élaborées. Ces dernières mettent justement l'accent sur « les fausses idées reçues » en appuyant le fait que les régimes d'exclusion n'ont pas leur place dans la prise en charge de cette maladie, hormis en phase de poussée. Elles montrent les dangereuses répercussions de ces régimes particuliers peuvent entraîner au quotidien, avec notamment des carences nutritionnelles défavorables au bon maintien de la santé. De plus, les régimes d'exclusions suivis par les patients, à l'exception du régime sans résidus, ne sont pas ceux préconisés dans les recommandations en phase de poussée

V.3.4. Connaissances des probiotiques

Ce questionnaire nous a également permis de constater une méconnaissance par les patients des probiotiques. Cette méconnaissance paraît surprenante devant l'essor actuel de ces composés dans la restauration d'un équilibre de la flore. Cela m'interpelle plus particulièrement, en tant que professionnel de santé. De nombreux progrès restent à prévoir dans notre profession concernant l'information et le conseil de nos patients, qu'ils soient atteints de la MC ou non.

Conclusion

CONCLUSION

Le microbiote intestinal, appelé auparavant flore intestinale, regroupe l'ensemble des micro-organismes qui sont hébergés dans le tube digestif. On sait maintenant que cet écosystème complexe tient une place importante dans la santé humaine.

En cas de dysbiose, on voit apparaître des pathologies intestinales comme les maladies chroniques inflammatoires y compris la maladie de Crohn, cette maladie connaît une augmentation importante en Algérie avec une incidence annuelle de 1.49 nouveaux cas /an/100000 habitants et touche habituellement le sujet jeune (pic 20-30ans). Les chercheurs se sont alors posé la question de l'intérêt d'utiliser des micro-organismes naturellement présents dans le microbiote pour rétablir cette dysbiose.

Les études disponibles dans les revues scientifiques sont de plus en plus nombreuses, sur les effets des probiotiques dans les différentes pathologies. Malgré toutes ces publications, leurs mécanismes d'action n'est pas encore clairement établis et des études complémentaires doivent encore être faites.

Les traitements modulant le microbiote comme les probiotiques qui permettent ainsi de moduler certaines fonctions physiologiques, la recherche sur les métabolites issus du microbiote pourrait conduire à terme à de nouvelles perspectives thérapeutiques prometteuses.

Références bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Azaïs-Braesco, V. ,2007. Les exigences des dossiers scientifiques et réglementaires. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 42, pages 87–92

Balamane A., N.Smail, A.Benhabyles Quelques données épidémiologiques de la maladie de Crohnà Alger ,2013 , Association Algérienne de Développement de la Formation Continue et d'évaluation des Pratiques Médicales en Hépatogastroentérologie. Disponible en ligne <http://www.sahgeed.com/upload/files/RCMC2013/1-BALAMANE.pdf>

BERNARDEAU, M., VERNOUX, J., HENRIDUBERNET, S., & GUEGUEN, M., 2008. Safety assessment of dairy microorganisms: The Lactobacillus genus. International Journal of Food Microbiology, 126(3), 278–285.

Boclé J-C. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 2005; page 128.

BOCLE J.-C., THOMANN C.,2005. Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), disponible en ligne <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>

Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. Annales pharmaceutiques françaises 2014;vol 72 n1 : pages 15-21.

Bruneau, A., Baylatry, M.-T., Joly, A. C., & Sokol, H. ,2018. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? Bulletin Du Cancer, 105(1), pages 70–80.

Burcelin Remy, Chantal Chabo, Vincent Blasco-Baque1, Matteo Sérino, Jacques Amar médecine/sciences 2013 ; 29 : 800-6 Diabète : approches thérapeutiques émergentes Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques

Burgain, J., Gaiani, C., Jeandel, C., Cailliez-Grimal, C., Revol, A.-M., & Scher, J., 2012. Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 47(4),pages 201–209.

Butel, M.-J. ,2014. Les probiotiques et leur place en médecine humaine. Journal Des Anti-Infectieux, 16(2), pages 33–43.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

CDU-HGE/Editions Elsevier-Masson - Octobre 2014. LES FONDAMENTAUX DE LA PATHOLOGIE DIGESTIVE, Chapitre 13 Microbiote et immunité intestinale disponible en ligne <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/college/un-modele-de-microbiote-intestinal-1/pdf/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf>

Cerf-Bensunnan N., 2018. Rôle physiologique du microbiote intestinal et interactions avec son hôte, disponible en ligne

https://institutservier.com/sites/default/files/publications/N_Cerf_FR.pdf

Charline D. 2016, Maladie de Crohn disponible en ligne <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepato-gastro/maladie-de-crohn/>

Chassaing, B., & Darfeuille-Michaud, A. ,2011. The Commensal Microbiota and Enteropathogens in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1720–1728.e3.

Claesson, M. J., van Sinderen, D., & O’Toole, P. W. ,2007. The genus *Lactobacillus* a genomic basis for understanding its diversity. *FEMS Microbiology Letters*, 269(1), pages 22–28.

Collignon, A., Sandré, C., & Barc, M.-C., 2010. *Saccharomyces boulardii* module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4), pages 76–83.

Corrieu, G. & Luquet, F. M. *Bactéries lactiques : De la génétique au ferment*. LAVOISIER édition Tec et Doc 2008, p. 849.

Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S., ... Ghasemi, Y. ,2019. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*, 8(3), page 92.

DORTU C., THONART P ,2009. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Revue de Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*. Vol. 13, n°1.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

FAO/OMS Cordoba, Argentine 2001. 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.

Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L.,2013. Les probiotiques, quel intérêt en prévention ? Actualités Pharmaceutiques; page528.

Feidman, M., Friedman, L. S. and Sleisenger, M. H. ,2002. Gastrointestinal and liver diseases. 7 th. Elsevier Science, page 2046.

Felis G. E., Dellaglio F. 09/2007. Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria . Current issues in intestinal microbiology. Vol. 8, n°2, pages 44-61.

Flourié, B., & Nancey, S. ,2007. Propriétés fonctionnelles des probiotiques. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 42, pages 38–44.

Fontana, L., Bermudez-Brito, M., Plaza-Diaz, J., Muñoz-Quezada, S., & Gil, A. (2013). Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. British Journal of Nutrition, 109(S2), S35–S50.

Fonty G, Chaucheyras-Durand F ,2007. Les écosystèmes digestifs. Tec & Doc Lavoisier . pages 195-233/ page 335.

Fuller, R. revue: Probiotics in man and animals. Journal of Applied Bacteriology 1989, 66, 365-378

Gaboriau-Routhiau, M.-C. M., Valérie. ,2001. Influence of Resident Intestinal Microflora on the Development and Functions of the Gut-Associated Lymphoid Tissue. Microbial Ecology in Health and Disease, 13(2), pages 65–86

Gaboriau-Routhiau, V., Raibaud, P., Dubuquoy, C., & Moreau, M.-C. ,2003. Colonization of Gnotobiotic Mice with Human Gut Microflora at Birth Protects Against Escherichia coli Heat-Labile Enterotoxin-Mediated Abrogation of Oral Tolerance. Pediatric Research, 54(5), pages 739–746.

Gaudier, E., & Hoebler, C.,2006. Rôles physiologiques des mucines dans la barrière colique. Gastroentérologie Clinique et Biologique, 30(8-9), pages 965–974.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Gérard, P., & Bernalier-Donadille, A. ,2007. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 42, pages 28–36

Girardin M, Frossard J-L. Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. Rev Médicale Suisse. 5 sept 2012;8(352):1674-6, 1678 disponible en ligne <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-352/place-des-probiotiques-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-intestinales>

Goulet, O. ,2009. Un probiotique pas comme les autres : d’une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 22(6), pages 269–272.

Goulet, O. ,2009. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. Journal de Pédiatrie et de Puériculture, 22(3), pages 102–106.

Guiraud J.-P. Microbiologie alimentaire. Edition Dunod, 2003. page 651.

HAS HAUTE AUTORITE DE SANTE FRANCAISE GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE Mai 2008 Maladie de Crohn , disponible en ligne https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-06/guide_medecin_crohn_web.pdf

Heyman, M., & Heuvelin, É. ,2006. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradoxe. Nutrition Clinique et Métabolisme, 20(2), pages 85–94.

Huys, G., Botteldoorn, N., Delvigne, F., De Vuyst, L., Heyndrickx, M., Pot, B., ... Daube, G. ,2013. Microbial characterization of probiotics-Advisory report of the Working Group “8651 Probiotics” of the Belgian Superior Health Council (SHC). Molecular Nutrition & Food Research, 57(8), 1479–1504.

Joly, F., Nuzzo, A., Kapel, N., & Thomas, M. (2017). Lien entre les probiotiques et le microbiote : vision du clinicien. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 52, S5–S12

Karlinger, K., Györke, T., Makö, E., Mester, Á., & Tarján, Z. ,2000. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. European Journal of Radiology, 35(3), pages 154–167

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Koboziev, I., Karlsson, F., & Grisham, M. B. ,2010. Gut-associated lymphoid tissue, T cell trafficking, and chronic intestinal inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1207, E86–E93.

Krammer, H., Kämper, H., von Büнау, R., Zieseniß, E., Stange, C., Schlieger, F., ... Schulze, J. ,2006. Probiotic Drug Therapy with *E. coli* Strain Nissle 1917 (EcN): Results of a Prospective Study of the Records of 3807 Patients. *Zeitschrift Für Gastroenterologie*, 44(08), pages 651–656.

Lagier J-C.,2017. Microbiote digestif : rôles physiologiques et mécanismes de régulation. DESC de Maladies Infectieuses et Tropicales. Disponible en ligne : <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/desc/2017/seminaire-avril-2017/cours-lundi-10.04/microbiote-digestif-desc-2017.pdf>

Landman, C., & Quévrain, E. ,2016. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*, 37(6),pages 418–423.

Langella P., Les probiotiques de nouvelle génération pour prévenir et traiter les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Colloque 2018 de L'Institut Servier : Le microbiote intestinal et son hôte : entente ou mésentente ?

Lichtenstein, G. R., Hanauer, S. B., & Sandborn, W. J.,2009. Management of Crohn's Disease in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, 104(2), pages 465–483.

Lichtenstein, A. H. ,1990. Intestinal Cholesterol Metabolism. *Annals of Medicine*, 22(1), pages 49–52.

Luquet FM, Corrieu G.,2005. Bactéries lactiques et probiotiques. LAVOISIER Editions Tec & Doc, page 307

Marteau P., Seksik P. Probiotiques et alicaments. In : Bactéries lactiques et probiotiques. Lavoisier, 2005. Pages 255-289.

Marteau P. Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques . In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. Pages 37-58

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Marteau, P., & Shanahan, F.,2003. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), pages 725–740

Morand J-J.,2017. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. John Libbey Eurotext, *Med Sante Trop.* 2017 Feb 1;27(1):10 page 339.

Moreau, M. C. ,2000. Flore intestinale, prébiotiques et effets sur la réponse immunitaire intestinale à IgA. *Archives de Pédiatrie*, 7, 247s–248s.

Parker, B. Probiotics, the other half of the antibiotics story. *Animal Nutrition and Health.* 1974, 29, pages 4-8

Parnet P, Michel C, Pocheron A-L, Amarger V, Ledréan G., 2018. Les microbiotes transférés de la mère à l'enfant jouent-t-ils un rôle dans l'origine développementale de la santé et des maladies ? *Innovations Agronomiques*, INRAE, 2018, 65, pp.1-14.

Petersen C., Round J.L. 2014. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease . Disponible en ligne :

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cmi.12308>

Piquet, M.-A., Gloro, R., Justum, A.-M., & Reimund, J.-M. ,2006. Traitements nutritionnels au cours des MICI :où en est-on ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 30(2), 262–271

Piront P, Belaiche J, Louis E., 2003. Revue de l'épidémiologie de la maladie de Crohn en Europe. In : *Acta endoscopica.* Vol. 33. N°2. France : Springer. p. 199-202,

Rajca, S., Grondin, V., Louis, E., Vernier-Massouille, G., Grimaud, J.-C., Bouhnik, Y., ... Seksik, P. ,2014. Alterations in the Intestinal Microbiome (Dysbiosis) as a Predictor of Relapse After Infliximab Withdrawal in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1

Rambaud J-C, Buts J-P, Corthier G. ,2004.Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext , page 274

Rampal, P. ,1996. Les levures : classification, propriété, utilisations technologiques et thérapeutiques. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 9(3),pages 185–186

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Rastall, R. A., Gibson, G. R., Gill, H. S., Guarner, F., Klaenhammer, T. R., Pot, B., ... Sanders, M. E., 2005. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiology Ecology*, 52(2), 145–152
- Renz, H., Mutius, E. von, Illi, S., Wolkers, F., Hirsch, T., & Weiland, S. K. , 2002. TH1/TH2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(2), pages 338–342
- Sutra L., Federighi M., Jouve J.-L. Manuel de bactériologie alimentaire. Polytechnica, 1998. Page 308
- Ukena, S. N., Singh, A., Dringenberg, U., Engelhardt, R., Seidler, U., Hansen, W., ... Westendorf, A. M. ,2007. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 Inhibits Leaky Gut by Enhancing Mucosal Integrity. *PLoS ONE*, 2(12), e1308.
- Vanderpool, C., Yan, F., & Polk, B. D. ,2008. Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(11), 1585–1596
- Vasiljevic, T., & Shah, N. P. ,2008. Probiotics—From Metchnikoff to bioactives. *International Dairy Journal*, 18(7), 714–728.
- Ventura, M., van Sinderen, D., Fitzgerald, G. F., & Zink, R. ,2004. Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*, 86(3), 205–223
- Vincent R., La maladie de Crohn et son traitement, Actualités pharmaceutiques, n° 583, février 2019. Elsevier Masson SAS, pages 44-48.
- Zanello G, Meurens F, Berri M, Salmon H. *Saccharomyces boulardii* effects on gastrointestinal diseases. *Curr Issues Mol Biol* 2008;11:47–58 disponible en ligne : <https://www.mdpi.com/1467-3045/11/1/47>

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire destiné aux patients atteints de la MC

Questionnaire destiné au patient atteint de maladie de Crohn

Je sollicite 5 minutes de votre temps pour remplir ce questionnaire de manière anonyme, qui me servira à appréhender les pratiques des patients touchés par cette maladie (consommation de compléments alimentaires et /ou adoption de régime alimentaires particuliers)

1. Êtes-vous :

- Femme
- Homme

2. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous :

- 0-20ans
- 20-40ans
- +40ans

3. Depuis quand votre maladie de Crohn a-t-elle été diagnostiquée ?

- Moins de 1ans
- Entre 1 à 5 ans
- Entre 5 à 10 ans
- Plus de 10 ans

4. Combien de poussées/ rémissions avez-vous en moyenne par an ?

- 1 à 3 fois
- 3 à 6 fois
- 6 à 9 fois
- + de 10 fois

5. Souffrez-vous d'autres affections chroniques ?

- Oui, précisez.....
- Non

6. L'un des membres de la famille souffre-t-il de maladie de Crohn ou maladies cancéreuses ?

- Oui, précisez.....
- Non

7. Quels type de traitement avez-vous suivi ou suivez-vous (maladie de Crohn) :

➤ Traitement médical, précisez :.....

.....

➤ Traitement chirurgical, précisez.....

.....

➤ Traitement nutritionnel :

a) Complément :.....

b) Suivez-vous un régime particulier :

- Régime sans gluten
- Régime sans résidu
- Régime pauvre en graisse
- Autres :

8. En cas de consommation de complément alimentaire ou de suivi d'un régime alimentaire particulier :

➤ Vous pourriez qualifier votre consommation comme étant réalisée :

- Par cure
- Quotidiennement

➤ Qui vous en parlé ?

- Entourage
- Professionnels de santé
- Médias

➤ Présentez vous une amélioration des symptômes ?

- Oui, précisez.....
- Non

9. Savez-vous ce que sont les probiotiques ?

Oui

Non

10. Avez-vous déjà consommé ?

➤ Oui :

Compléments <input type="checkbox"/>	Aliments <input type="checkbox"/>
Ultrabiotique gel Levure de bière Smebiocta Lactocil comp ImmunoStrim Gel Enterogermina Effidigest	Artichaut, ail, oignon, orge, avoine Yaourt Fromages fermentés Produits laitiers non pasteurisés

➤ Non

➤ Je ne sais pas

11. Savez-vous s'ils ont un intérêt dans la maladie de Crohn ?

➤ Oui

➤ Non

➤ Je ne sais pas

12. Aimez-vous plus d'information à ce sujet ?

➤ Oui

➤ Non

Merci d'avoir pris de temps de répondre à ce questionnaire qui va m'être d'une aide précieuse dans le travail et l'élaboration de ma thèse.

Annexe 2 : Questionnaire destiné aux patients atteints de la MC en arabe

استبيان لمرضى داء كرون

أطلب 5 دقائق من وقتك للإجابة على هذا الاستبيان دون الكشف عن هويتك، سيساعدني على فهم ممارسات المرضى المصابين بهذا المرض (استهلاك المكملات الغذائية و / أو اعتماد أنظمة غذائية معينة)

1. هل أنت رجل

امرأة

2. في أي فئة عمرية أنت ؟

20-0 سنة

40-20 سنة

40 + سنة

3. منذ متى تم تشخيص داء كرون لديك ؟

اقل من سنة

5-1 سنوات

10-5 سنوات

اكثر من 10 سنوات

4. كم عدد حالات نشاط/ سكون المرض التي تعاني منها سنويا في المتوسط؟

3-1 مرات

6-3 مرات

9-6 مرات

اكثر من 10 مرات

5. هل تعاني من مرض مزمن آخر؟

نعم .حدد.....

لا

6. هل يعاني احد افراد عائلتك من مرض كرون او مرض مزمن آخر؟

نعم. حدد.....

لا

7. اي نوع من علاج اخذت او تأخذ حاليا (مرض كرون)؟

*علاج طبي. حدد.....

.....

*علاج جراحي. حدد.....

.....

*نظام غذائي :

-مكمل غذائي.....

- حمية غذائية معينة:

حمية غذائية بدون الياف

حمية غذائية بدون غلوتين

حمية غذائية بدون دهون

آخر.....

8. في حالة تناول مكمل غذائي او اتباع نظام غذائي معين:

* هل استهلاكك :

يومي

مدة علاجية فقط

*من نصحك به:

محيطك

مهنيي الصحة

الاعلام

* هل تحسنت الاعراض :

نعم. حدد.....

لا

9. هل تعرف بروبيوتيك؟ probiotiques

نعم

لا

10. هل استهلكتها من قبل؟

لا اعرف

لا

نعم

ماكولات <input type="checkbox"/>	مكملات غذائية <input type="checkbox"/>
خرشف، ثوم، بصل، شعير، شوفان زبادي، ياوورت جبين مخمر (جبين الكمبير) منتجات الالبان غير مبسترة	Ultrabiotique gel Levure de biere Smebiocta Lactocil comp ImmunoStrim Gel Enterogermina Effidigest

11. هل تعلم اذا كان لديها فعالية في مرض كرون؟

نعم

لا

12. هل ترغب في مزيد من المعلومات حول الموضوع؟

نعم

لا

اشكرك على الوقت الذي استغرقتة للاجابة على هذا الاستبيان و الذي سيساعدني كثيرا في العمل و تطوير اطروحتي.

ملخص

يتكون الميكروبيوت المعوي من الكائنات الحية الدقيقة و يعتبر هذا النظام الايكولوجي المعقد المكون اساسا من البكتيريا اضافة الى الفيروسات، الفطريات و احاديات الخلية، عنصرا هاما في النظام الصحي للإنسان و قد يتأثر ببعض العوامل مما يؤدي الى اختلال توازنه و هو ملاحظ في العديد من الامراض من اهمها مرض كرون.

تطرقنا الى مرض كرون من خلال دراسة وبائية، فيزيولوجية اضافة الى دراسة العوامل المسببة لهذا المرض. هذا المرض يتميز بالتنشيط الغير عادي للجهاز المناعي المعوي و اختلال التوازن للجراثيم المعوية فهل نستطيع اقتراح عقاقير البروبيوتيك كعلاج غذائي لمرضى كرون.

في الوقت الحالي ان استخدام عقاقير البروبيوتيك من اجل استعادة توازن الميكروبيوت المعوي لدى مرضى كرون، محل دراسات متزايدة و لذلك سعينا الى اجراء مقابلات مع هؤلاء المرضى من خلال اعداد استبيان لمعرفة تاريخ مرضهم و معرفة علاجهم الغذائي و مدى معرفتهم لعقاقير البروبيوتيك و فائدتها لمرضهم.

الكلمات المفتاحية : الميكروبيوت المعوي، مرض كرون، عقاقير البروبيوتيك

Résumé

Le microbiote intestinal, anciennement appelé flore intestinale, se définit par l'ensemble des micro-organismes peuplant le tube digestif. Constitué principalement de bactéries, auxquelles s'ajoute la présence de virus, de levures et de protozoaires, cet écosystème complexe occupe une place importante et reconnue dans la santé de l'homme. Sa composition est globalement stable dans le temps pour un même individu. Cependant, certains facteurs peuvent induire des modifications de la flore intestinale et entrainer un déséquilibre, que l'on observe dans plusieurs maladies tel que la maladie de Crohn.

Nous avons décrit la maladie de Crohn à travers son épidémiologie, son origine, sa physiopathologie, et sa prise en charge. Malgré une physiopathologie de la maladie encore actuellement mal connue, il semblerait qu'elle corresponde à une hyper-activation du système immunitaire intestinal anormalement dirigé contre l'intestin des patients génétiquement prédisposés. La maladie de Crohn affectant la sphère digestive, nous nous sommes intéressés à l'impact qu'avait cette maladie sur la biodiversité de la flore digestive, et si les probiotiques pouvant être proposés dans la prise en charge nutritionnelle, avoir un impact sur sa symptomatologie, ses récurrences et ses complications et restaurer le microbiote intestinal.

À l'heure actuelle l'utilisation de souches probiotiques dans le but de rétablir la flore intestinale, est une option thérapeutique de plus en plus étudiée. Nous avons cherché à savoir quel était l'usage en pratique de ces composés chez les patients atteints de maladie de Crohn. Nous avons donc cherché à interroger ces patients en élaborant un questionnaire visant à décrire l'histoire de leur maladie et à connaître la place du traitement nutritionnel dans leur prise en charge afin d'appréhender quel était leur usage des probiotiques et leur connaissance de l'utilité de ces composés dans leur maladie.

Mots-clés: micobiote intestinal, flore intestinale, maladie de Crohn, probiotiques.

Abstrat

The intestinal microbiota, formerly called the intestinal flora, is defined by all the microorganisms inhabiting the digestive tract. Made up mainly of bacteria, plus the presence of viruses, yeasts and protozoa, this complex ecosystem occupies an important and recognized place in human health. Its composition is generally stable over time for the same individual. However, certain factors can induce changes in the intestinal flora and cause an imbalance, which is observed in several diseases such as Crohn's disease.

We represented the illness of Crohn across its epidemiology, its origin, its physiopathology, and its taking care. In spite of a physiopathology of illness even nowadays badly known, it would seem that it corresponds to a hyper-activation of the intestinal immune system abnormally aimed against the guts of the genetically predisposed patients. The illness of Crohn affecting the digestive sphere, we were interested in the impact which had this illness on the biodiversity of the digestive flora, and if probiotics that can be offered in the nutritional taking care, have an impact on its symptomatology, its repetitions and his complication and restore the intestinal microbiote.

On time actual the use of probiotics stocks with the intention of restoring the intestinal flora, is a more and more studied therapeutic option. We tried to know what was usage in practice of these compounds at the diseased patients of Crohn. We therefore tried to question these patients by working out a questionnaire aiming at representing the history of their illness and in connaître the place of the nutritional treatment in their taking care to arrest which was their usage of probiotics and their knowledge of the usefulness of these compounds in their illness.

Keywords: micobiote intestinal, intestinal flora, illness of Crohn, probiotiques.