



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Romain Kimmel

le 22 juin 2018 à Nancy

Intérêt des probiotiques dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. Revue de la littérature

Examineurs de la thèse :

M. Le Professeur Jean Dominique De Korwin

M le Professeur François Paille

M le Professeur Alain Lozniewski

Mme le Docteur Laure Ecuier

Président

Juge

Juge

Juge et Directrice

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Président de Conseil Pédagogique : Pr Bruno CHENUÉL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Karine ANGIOI-DUPREZ

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL -
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY -
Emile de LAVERGNE

Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard
FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc
GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles
GROSDIDIER - Oliéro GUERCI

Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François
KOHLER

Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain
LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -
Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET -
Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD -
François PLENAT - Jean-Marie POLU

Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC -
Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard

VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Pierre BEY - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Michèle KESSLER - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU Professeur Jacques LECLERE - Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (Réanimation)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-

OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

Remerciements

À mon Président de jury,

Monsieur le Professeur Jean-Dominique De Korwin,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider cette thèse et de juger ce travail.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos précieux conseils et vos corrections.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon profond respect.

À mon Juge,

Monsieur le Professeur François Paille,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger cette thèse. Je vous remercie pour m'avoir accompagné pendant mes 6 mois de stage dans votre service.

Soyez assuré de ma respectueuse gratitude.

À mon Juge,

Monsieur le Professeur Alain Lozniewski,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail.

Je vous remercie de vos cours passionnant lors de mes premières années d'étude.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

À mon Juge et Directrice de thèse,

Madame le Docteur Laure Ecuier

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir accueilli pour mon stage de médecine libérale.

Ton accueil et tes conseils m'ont été d'un grand secours.

La découverte de la médecine générale libérale pendant ce stage m'a permis de m'orienter à mon tour vers celle ci et de confirmer mes envies.

À Marion,

Merci d'avoir été à mes cotés pendant ce travail interminable. Merci d'avoir supporté les conséquences du stress engendré par cette thèse. Les nuits blanches sont maintenant derrière nous. Ta présence à mes côtés me remplit de bonheur. Je t'aime

À mes parents, Maman et Papa,

Merci pour tout, de votre affection et de votre soutien inconditionnel mais aussi de la patience dont vous avez fait preuve. Merci de n'avoir jamais douter de moi et de ne m'avoir jamais mis de pression. Je vous aime.

À ma sœur, Manon et mes frères Hugo, Baptiste et Guillaume,

Quelle joie d'avoir été élevé à vos côtés. Se retrouver tous ensemble constitue à chaque fois une immense joie. Trouver les mots justes pour vous remercier me semble difficile. Je vous aime.

À mes plus fidèles amis, Caroline et Sven, Cécile et Mathieu, Delphine et Antoine, Florence et Jérôme, Julie et Maxime, Mathilde et Nicolas.

Que de souvenirs gravés dans ma mémoire. Merci d'être toujours là pour le meilleur et pour le pire. J'ai beaucoup de chance de vous avoir. La vie nous a rapprochés les uns des autres. Quel bonheur de vous avoir rencontrés . Pourvu que ça dure...

À mes anciens colocataires, Tristan et Frédéric,

Nous aurons partagé tellement de bons moments. Merci à vous d'avoir simplement été là à mes côtés pendant cette période et d'avoir survécu à mon tempérament pas toujours évident.

À Louis, Panpan et tous mes coéquipiers et coachs de Metz, Hagondange, Pont à mousson, de Lorraine, de Luxembourg et du Pôle Santé.

Vous avez tous contribué de près ou de loin à ma réussite. Le monde de l'ovalie fait office de 2ème famille sans qui je n'aurais jamais terminé ces études. Ce sport et vos rencontres m'auront guidé tout au long de mon cursus et m'auront permis de m'épanouir pleinement.

Le Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre

les

mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque ».

Abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM: Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du médicament

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

BabA : blood group antigen binding

CNPHGE : Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie

CNP-FFI : Conseil National Professionnel d'Infectiologie.

DGCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes

E.coli : Escherichia coli

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

GABA : acide gamma amino butyrique

GEFH : Groupe Français d'étude des Helicobacter

HAS : Haute Autorité de Santé

H. pylori : *Helicobacter pylori*

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

IPP : inhibiteur de la pompe à proton

LeB : Lewis B

MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses

NK : natural killer

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PNN : polynucléaires neutrophiles

PTI : purpura thrombopénique idiopathique

RGO : reflux gastro-oesophagien

SabA : sialic acid binding adhésion

sLea : Lewis A

sLex : Lewis X

TFSS : système de sécrétion

TLR : toll like récepteur

TNF : tumor necrosis factor

Table des matières

I.INTRODUCTION.....	16
II.HELICOBACTER PYLORI.....	18
1.Histoire.....	18
2.Caractéristiques bactériologiques et génomiques.....	18
3.Épidémiologie.....	20
4.Histoire naturelle de l'infection et pathogénie.....	21
4.1. Transmission.....	22
4.2. Colonisation et invasion.....	23
4.3. Survie dans l'estomac.....	24
4.4. Franchissement du mucus.....	24
4.5. Adhésion à l'épithélium.....	25
4.6. Invasion cellulaire.....	26
5.Facteurs de virulence.....	28
6.Maladies associées à Helicobacter pylori.....	29
6.1.Gastrite aiguë.....	30
6.2.Gastrite chronique.....	31
6.3.Ulcères gastriques.....	33
6.4.Ulcères duodénaux.....	34
6.5.Néoplasies gastriques.....	34
6.5.1.L'adénocarcinome gastrique.....	34
6.5.2.La limite gastrique.....	35
6.6.Évolution vers le lymphome du MALT gastrique.....	36
6.7.Dyspepsie non ulcéreuse.....	36
6.8.Reflux gastro-œsophagien.....	37
6.9.Rôle dans les pathologies extra digestives.....	38
7.Diagnostic de l'infection par H.pylori en France selon la HAS.....	42
7.1.Indication de recherche.....	42
7.2.Mode de dépistage et de diagnostic.....	43
7.2.1.Tests invasifs.....	43
7.2.2.Tests non invasifs.....	46
8.Traitement de l'infection.....	49

8.1.Historique.....	49
8.2.Évolution des résistances.....	50
8.3.Traitements recommandés actuellement.....	54
8.3.1.Groupe d'Études Français des Helicobacter.....	54
8.3.2.Haute Autorité de Santé et Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie.....	56
III.PROBIOTIQUES.....	58
1.Histoire.....	58
1.1.Le concept probiotique.....	58
1.2.Nissle et Tissier.....	58
1.3.Le terme probiotique.....	59
1.4.L'évolution des définitions	59
1.5.Définitions actuelles.....	60
2.Différentes formes.....	61
3.Réglementation.....	63
3.1.Pour les aliments probiotiques.....	63
3.2.Pour les compléments alimentaires.....	64
3.3.Pour les médicaments.....	65
4.Classements des micro-organismes probiotiques	65
4.1.Identification.....	65
4.2.Espèces utilisées en tant que probiotiques.....	66
5.Pharmacocinétique.....	72
5.1.Facteurs limitant la survie bactérienne.....	72
5.2.Survie des souches les plus utilisées.....	74
5.2.1.Méthode d'étude	75
5.2.2.Lactobacilles.....	76
5.2.3.Bifidobactéries.....	79
5.3.Adhésion cellulaire	80
6.Mécanismes d'action des probiotiques.....	81
6.1.Action enzymatique directe.....	82
6.2.Transit digestif.....	83
6.3.Modulation du microbiote intestinal	84
6.4.Propriétés anti-microbiennes.....	86
6.5.Propriétés immunomodulatrices.....	88
6.5.1.Stimulation de l'immunité innée.....	89
6.5.2.Stimulation de l'immunité adaptative.....	90

6.6. Capacités métaboliques.....	91
7. Tolérance, effets indésirables et sécurité d'emploi.....	93
IV. REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'INTÉRÊT DES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À H. PYLORI.....	98
1. Contexte.....	98
2. Objectif.....	100
3. Méthodes.....	100
3.1. Base de données.....	101
3.2. Équation de recherche.....	101
3.3. Mots clés.....	102
4. Résultats.....	102
4.1. Caractéristiques des études.....	102
4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	103
4.3. Traitements utilisés.....	104
4.4. Perdus de vue/Arrêt.....	106
4.5. Taux d'éradication.....	107
4.6. Effets secondaires.....	108
V. DISCUSSION.....	113
VI. CONCLUSION.....	121
VII. BIBLIOGRAPHIE.....	123

I. INTRODUCTION

L'infection à *H. pylori* est l'infection bactérienne chronique la plus répandue au monde, on peut parler de véritable pandémie. Cette bactérie est responsable de la plupart des gastrites chroniques et des ulcères gastro-intestinaux et est reconnue comme le principal facteur de risque de l'adénocarcinome gastrique et du lymphome de MALT. Le traitement d'éradication actuel consiste en l'association de plusieurs antibiotiques et d'inhibiteurs de la sécrétion acide, principalement les IPP. Malheureusement, l'émergence de résistances aux antibiotiques modifie régulièrement les recommandations de traitement. L'antibiorésistance est devenue un problème de santé publique.

Au sein de notre organisme, le microbiote digestif tient une importance considérable en y exerçant de nombreuses fonctions. La quantité de bactéries résidentes dans notre intestin est d'ailleurs supérieure au nombre total des cellules de notre organisme. De nombreux facteurs peuvent le moduler. Le déséquilibre de ce microbiote est appelé dysbiose. Il existe maintenant un lien entre la dysbiose et de nombreuses maladies à la fois digestives mais également extra-digestives. Les antibiotiques font partie des perturbateurs qui modifient la composition du microbiote intestinal. Ils permettent de traiter les maladies en relation avec des germes pathogènes mais ont l'inconvénient de perturber l'équilibre de la flore endogène.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants ayant un effet bénéfique sur la santé. Ils ont pour prétention de pouvoir moduler le microbiote et ainsi avoir un impact bénéfique sur la dysbiose. Certaines souches probiotiques ont montré in vitro une inhibition sur la croissance de *H. pylori*.

A partir de ces données, la question est de savoir si l'ajout d'un probiotique au traitement antibiotique peut en améliorer l'efficacité et également en limiter les effets secondaires. Dans une première partie, la pathogénie et les caractéristiques d'*H. pylori* seront décrites puis le deuxième chapitre approfondira la notion de probiotiques et leurs mécanismes d'action. Le dernier chapitre correspondra à une revue de la littérature. Elle

consistera en la recherche des études comparant deux groupes de sujets infectés par *H. pylori* et traités par une quadrithérapie bismuthée ou concomitante. L'un des groupes devra recevoir en plus de l'antibiothérapie une souche probiotique. L'objectif est de comparer les résultats des taux d'éradication et les effets secondaires entre les deux groupes et ainsi de déterminer le meilleur schéma thérapeutique.

II. HELICOBACTER PYLORI

1. Histoire

La recherche sur les bactéries gastriques a débuté dans la dernière moitié du XIX^{ème} siècle. Dès 1889, des bactéries en forme de spirale ont été mises en évidence dans les muqueuses et le contenu gastrique de patients. Certains auteurs ont même suggéré leurs rôles dans la pathologie gastrique (1). Pourtant ce n'est qu'un siècle plus tard, en 1982, que *H. pylori* a été isolée et cultivée pour la première fois par Marshall et Warren à partir de biopsies gastriques (2). Ces chercheurs, en 2005, ont d'ailleurs reçu le prix Nobel pour leurs travaux sur cette bactérie. Elle fut initialement classée dans le genre *Campylobacter* puis, du fait de ses caractéristiques biochimiques et bactériologiques, elle fut reclassée et baptisée *H. pylori* par Goldwin en 1989.

Cette découverte révolutionna la prise en charge de la maladie ulcéreuse. Celle-ci était jusqu'alors attribuée exclusivement à l'hyperacidité gastrique. La colonisation infectieuse gastrique semblait improbable du fait de l'environnement acide, les bactéries habituelles ne survivant pas à un tel pH.

2. Caractéristiques bactériologiques et génomiques

H. pylori est un bacille spiralé à gram négatif (figure 1). Il appartient à la classe des epsilonproteobactéria et à l'ordre des Campylobacterales (3,4). Cet ordre comprend deux familles: celle des Campylobacteraceae et celle des Helicobacteriaceae. *H. pylori* est classé dans la seconde qui comprend 3 genres: *Thiovulum*, *Wolinella* et *Helicobacter*. Ce bacille fait partie du genre *Helicobacter* qui contient plus de 30 espèces (5). Parmi les différentes espèces du genre *Helicobacter*, l'espèce *pylori* a longtemps été reconnue comme la seule pathogène pour l'homme. Elle possède des flagelles qui lui confèrent une excellente mobilité. C'est une bactérie microaérophile qui possède une oxydase et une catalase.

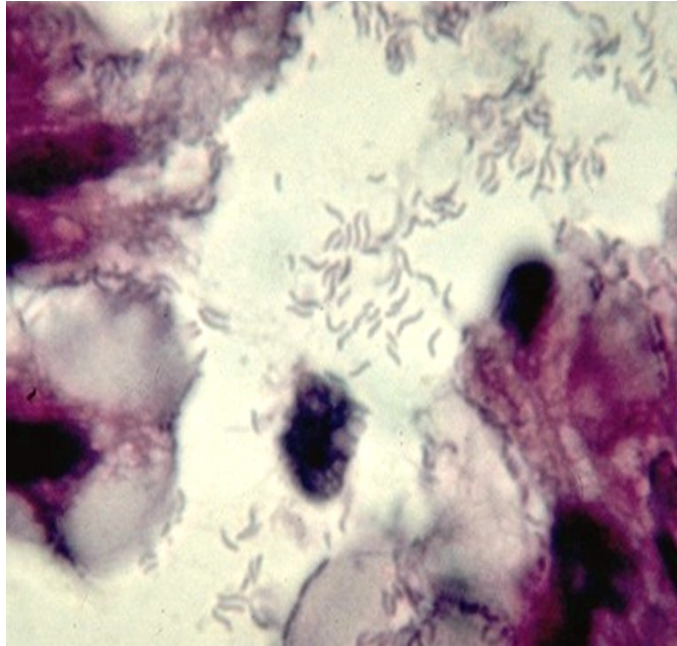


figure 1: aspect histologique d'H.pylori dans le mucus gastrique après coloration en microscopie électronique. D'après (6)

Son génome fut entièrement cloné en 1997 (7). Depuis, le séquençage de plusieurs souches a mis en évidence une diversité génétique. Le génome est composé d'une partie stable et d'une partie variable. Chaque souche posséderait environ 20% de gènes spécifiques (8, 9). Cela a permis une avancée considérable dans la compréhension de la pathogénicité d'*H. pylori*. Les modifications génomiques lui ont permis de s'adapter à l'environnement et de se maintenir dans l'estomac mais également d'expliquer sa virulence fluctuante.

3. Épidémiologie

L'infection à *H. pylori* est l'infection chronique la plus répandue au monde. Elle touche environ 50% de la population mondiale. Elle varie de 20% dans certains pays industrialisés à plus de 90% dans d'autres pays en développement d'après une méta-analyse récente (figure 2) (10). En France, la même méta-analyse évalue la prévalence à 47%. Cependant ces résultats dépendent d'une seule étude incluant 64 patients (10). Dans une étude portant sur 1597 patients consultant chez le gastro-entérologue entre 1995 et 1997 en France, une prévalence de 25,4% est retrouvée avec des variations régionales (11).

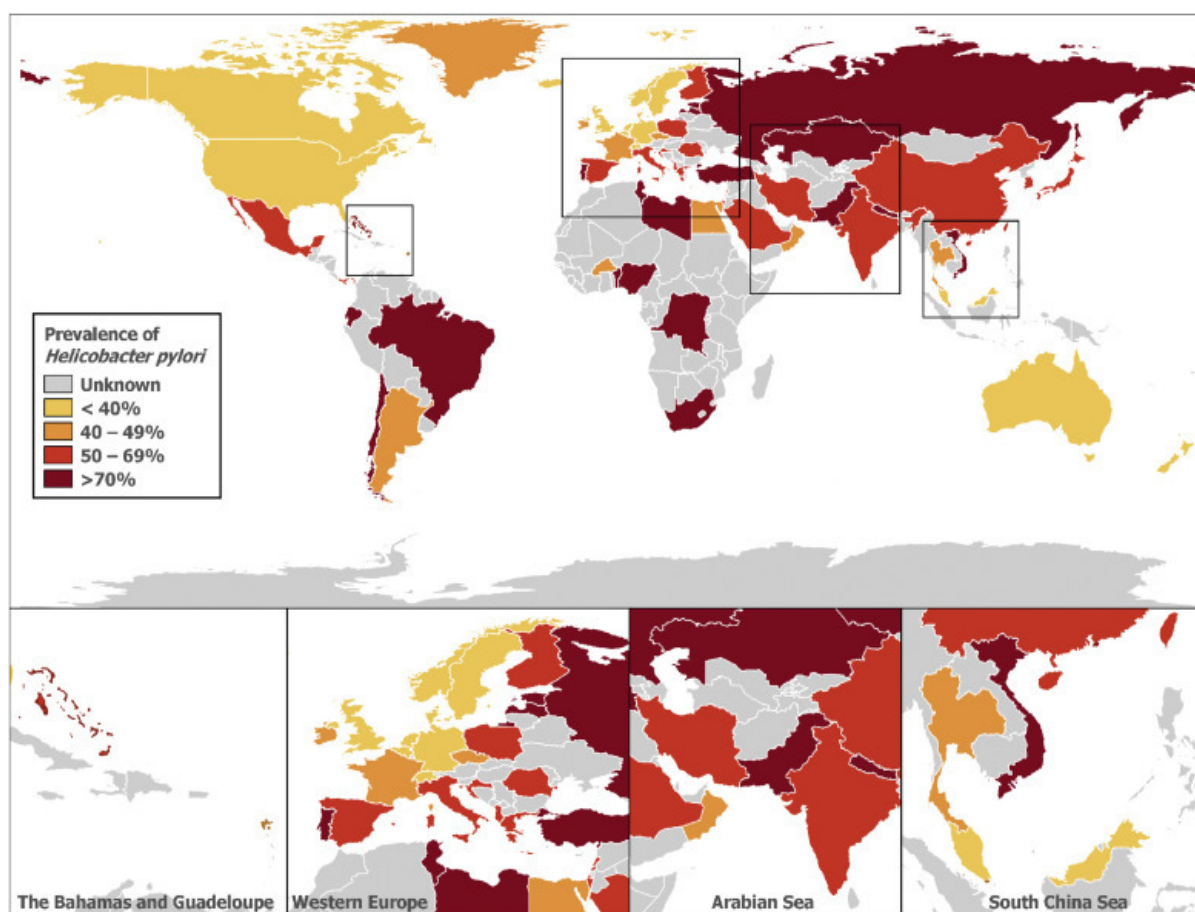


figure 2: prévalence mondiale de l'infection par *Helicobacter pylori* chez les adultes. D'après (10).

Le facteur de risque principal est le bas niveau socio-économique. Les populations d'immigrés venant de pays en voie de développement ont également été décrites comme populations à risque. Le surpeuplement et la vie en collectivité chez les enfants majorent le

risque de contamination. Ainsi, dans les pays en développement, l'acquisition se fait principalement dans l'enfance du fait du niveau d'hygiène précaire (12). Elle persiste ensuite toute la vie en l'absence d'éradication par un traitement approprié. Dans les pays développés, la prévalence augmente avec l'âge de la population.

L'infection à *H. pylori* est le principal facteur de risque de la maladie ulcéreuse. Dans 90% des ulcères duodénaux et 70% des ulcères gastriques, le sujet est porteur d'*H. pylori*. Les autres causes d'ulcères gastroduodénaux sont la prise d'AINS ou d'aspirine. Dans seulement 6% des cas d'ulcères gastroduodénaux, la recherche d'*H. pylori* est négative et il n'y a pas de notion de prise d'AINS (13). Le risque de rechute ulcéreuse diminue considérablement après le traitement d'éradication d'*H. pylori* (13). Une revue Cochrane récente conclue d'ailleurs que le traitement d'éradication d'*H. pylori* est efficace pour la prévention de la récurrence de l'ulcère gastrique et duodéal par rapport à l'absence de traitement (14).

Dans le monde, en 2012 le cancer gastrique est le 5ème cancer en terme d'incidence et le 3ème en terme de mortalité après le cancer du poumon et celui du foie (15). En France, dans la même année, il est classé au 8ème rang des décès par cancer parmi les 19 localisations examinées par le rapport (16). On compte 6556 nouveaux cas en 2012 et 66% concerne les hommes. Depuis 1980, ce taux d'incidence et de mortalité diminue régulièrement. L'infection par *H. pylori* est le principal facteur de risque d'adénocarcinome gastrique. La bactérie est classée depuis 1994 par l'OMS comme carcinogène de type 1 (17). Elle est responsable de 5,5% des cancers dans le monde (18).

4. Histoire naturelle de l'infection et pathogénie

L'infestation par *H. pylori* conduit à une gastrite aiguë qui passe le plus souvent inaperçue. Elle est ensuite responsable d'une gastrite évoluant de façon chronique. En fonction de facteurs de virulence propres liés probablement à l'adaptation de son génome, elle joue un rôle majeur dans l'apparition de certaines pathologies.

4.1. Transmission

Le réservoir exclusif *H. pylori* est l'estomac de l'homme (19). Le mode de transmission exact n'est pas connu. Les voies de transmission oro-orale, gastro-orale et féco-orale semblent les plus probables (20):

- La voie oro-orale par l'intermédiaire de la salive contaminée. Elle constituerait la voie de contamination principale dans les pays développés.
- La voie féco-orale par des selles contaminées notamment dans les pays où l'hygiène y est précaire.
- La voie gastro-orale par des vomissements contaminés.

Il n'a pas été mis en évidence de transmission verticale entre la mère et son enfant pendant la période materno-foetale (21). *H. pylori* n'a été identifié ni dans les pertes vaginales ni dans le lait des femmes infectées après désinfection de la zone mamelonnaire.

La transmission intrafamiliale est commune dans l'enfance. Elle est plus fréquente entre une mère et ses enfants plutôt qu'entre ceux-ci et leur père (22). Une étude récente en pays développés sur des souches *H. pylori* provenant d'échantillons de selles suggère d'autres voies de transmission que la voie intrafamiliale. En effet, bien que des souches similaires chez les différents individus d'une même famille soient couramment retrouvées, 40% des sujets de l'étude présentaient soit plusieurs souches soit des souches différentes de celles des autres membres de la famille, ceci suggérant un mode de transmission à l'extérieur des familles (23).

D'autres modes de transmission sont aussi évoqués. Ainsi, par exemple, par le passé, le matériel endoscopique souillé était un vecteur de transmission possible. Les méthodes de stérilisation actuelles ont fait disparaître ce risque de contamination.

L'eau contaminée dans laquelle *H. pylori* peut persister de manière viable (24) est une voie de transmission plausible (20,25). Dans une rivière Grecque, la bactérie *H. pylori* a été mise en évidence, par hybridation in situ, dans 48% des échantillons (26). Elle a également été retrouvée dans de l'eau potable (27). D'autre part, des souches virulentes ont été

identifiées dans 13% des 550 échantillons alimentaires d'une étude iranienne (28). Cependant le rôle de l'eau ou de ces aliments contaminés dans la survenue d'une infection est difficile à mettre en évidence.

La transmission par des animaux a aussi été évoquée mais n'a jamais été confirmée et est toujours débattue actuellement.

4.2. Colonisation et invasion

Après ingestion, *H. pylori* arrive dans l'estomac. La progression de l'infestation par la bactérie s'effectue ensuite en plusieurs étapes (figure 3) (29).

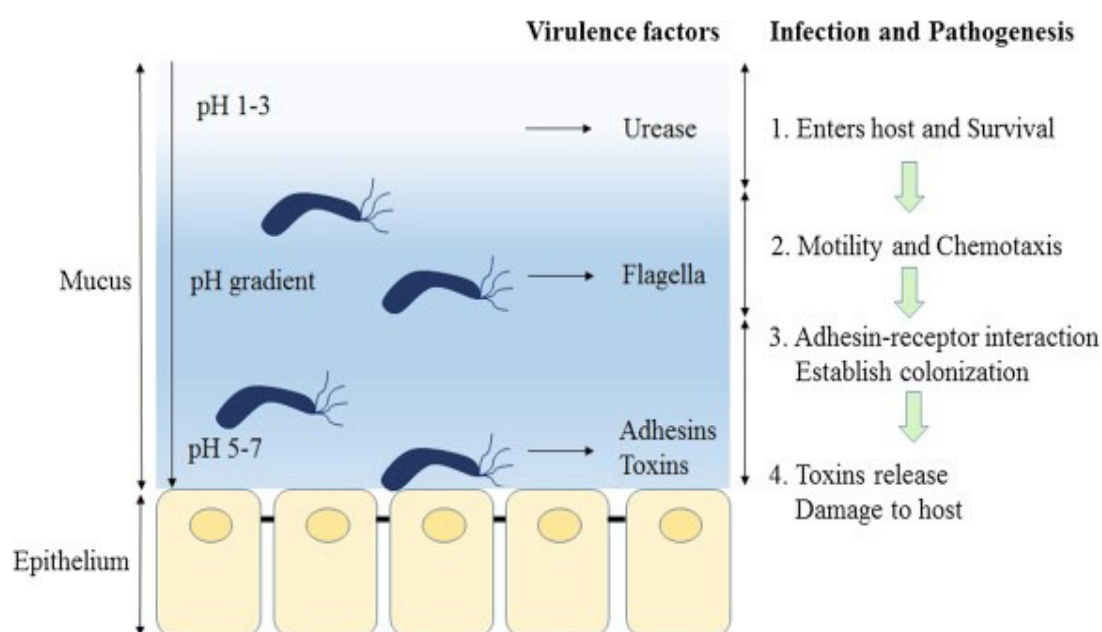


figure 3: les différentes étapes de la colonisation par *H.pylori*. D'après (29).

4.3. Survie dans l'estomac

La 1ère étape est la survie au pH gastrique avoisinant 1,5. Pour cela la bactérie produit une uréase. Celle-ci est dépendante du nickel. Elle est présente à la surface d'*H. pylori* et catalyse la réaction de transformation de l'urée pour produire de l'ammoniac et du bicarbonate neutralisant ainsi les ions acides dans la proximité proche de la bactérie. Il lui sera ensuite nécessaire de traverser le mucus gastrique.

4.4. Franchissement du mucus

Le mucus gastrique est constitué d'un ensemble de protéoglycanes réalisant une véritable maille protégeant l'épithélium gastrique des agressions. Il est très visqueux. Plusieurs facteurs expliquent que la bactérie est capable de le traverser, ce passage constituant la 2^{ème} étape de la colonisation.

H. pylori possède de longs flagelles qui lui confèrent une excellente mobilité. La forme hélicoïdale de la bactérie joue également un rôle supplémentaire dans sa mobilité. Le pH qui augmente physiologiquement à mesure que l'on se rapproche de l'épithélium modifie la viscosité. Plus il va augmenter, plus la viscosité va diminuer et ainsi favoriser la colonisation. Au niveau de la partie inférieure du mucus, la progression de la bactérie vers les cellules gastriques est facilitée par un pH aux alentours de 7 (figure 3).

Le phénomène de chimiotaxisme participe aussi à la mobilité de la bactérie. En effet *H. pylori* est capable de détecter de nombreux signaux émanant des cellules gastriques. Ceux-ci vont attirer la bactérie vers l'épithélium gastrique lui permettant de le coloniser et d'y persister. Ce chimiotaxisme est possible par l'intermédiaire de voies de signalisation complexes et par l'intermédiaire de chimiorécepteurs membranaires et cytosoliques. Les signaux chimiotactiques sont par ailleurs différents entre l'antrum et le corps de l'estomac favorisant une localisation initiale dans le corps et une prolifération vers l'antrum.

Par des phénomènes de motilité et de chimiotaxisme, *H. pylori* est capable de coloniser rapidement une muqueuse lésée (30). De plus, de par l'infestation, la cicatrisation du tissu y sera moindre ce qui favorisera le développement d'une lésion gastrique chronique.

H. pylori est attiré par les métabolites émanant de l'épithélium gastrique, le principal étant l'urée. Un des chimiorécepteurs membranaires est responsable spécifiquement de l'attraction d'*H.pylori* vers l'urée. Ainsi, *H.pylori* est capable de détecter des quantités nanomolaires d'urée. Par ce processus de chimio-attraction, *H. pylori* est capable de modifier son microenvironnement par la destruction de l'urée (31).

Huang et al. suggèrent ainsi que la capacité de *H. pylori* à percer le mucus pourrait être due à la fois aux flagelles et au chimiotaxisme mais également et de façon toute aussi importante aux modifications de propriétés rhéologiques de l'environnement (32).

Par ces divers mécanismes, les bactéries arrivent ainsi à proximité de l'épithélium gastrique où elles seront capables d'adhérer via des récepteurs spécifiques.

4.5. Adhésion à l'épithélium

La fixation à l'épithélium gastrique va constituer l'étape suivante. La bactérie exprime plusieurs molécules d'adhésion. Elle adhère à l'épithélium par des protéines de membrane externe (32). Ces protéines vont se lier sur des peptidoglycanes à la surface des cellules de l'épithélium gastrique.

Une des molécules d'adhésion identifiées, nommée BabA peut se lier à l'antigène difucosylé ABO/LewisB présent sur les globules rouges et les cellules épithéliales gastro-intestinales. Cette liaison permet à la fois l'adhésion de la bactérie à la muqueuse mais également l'ancrage d'un système de sécrétion de type 4 au niveau de la membrane épithéliale. La bactérie est capable par ce mécanisme d'injecter des facteurs bactériens dans le cytosol de la cellule.

D'autres adhésines ont également été identifiées ; ainsi SabA peut se lier aux antigènes sLex et sLea. L'expression de SabA est régulée par plusieurs mécanismes qui lui permettent de s'adapter à son microenvironnement. Cela lui permet de coloniser la muqueuse à long terme et d'échapper au système immunitaire. *H. pylori* a la capacité de réguler l'expression de sLex à la surface des cellules hôtes majorant ce phénomène d'adhésion.

Enfin, AlpA et AlpB jouent également un rôle dans l'adhésion aux cellules et tissus hôtes par l'intermédiaire de la laminine. D'autres adhésines comme la protéine CagL (activant le récepteur de l'intégrine $\alpha 5 \beta 1$) Hop Z et OipA (dont les ligands n'ont pas encore été identifiés) peuvent jouer un rôle dans ce phénomène. En outre l'uréase et l'hydroperoxyde d'alkyle réductase peuvent se lier aux mucines et aux protéoglycanes présents à la surface de l'épithélium gastrique.

L'adhésion de la bactérie à l'épithélium gastrique est complexe. Elle est possible via plusieurs protéines dont l'expression peut être régulée par l'environnement proche et joue un rôle dans la virulence de la bactérie.

4.6. Invasion cellulaire

L'étape ultime de l'infestation est l'invasion de la cellule épithéliale gastrique. Les capacités invasives varient en fonction des souches et des cellules hôtes. *H. pylori* est capable d'envahir la muqueuse gastrique quel que soit le stade où se trouve celle-ci : inflammation ou ulcération.

H. pylori ne pénètre pas librement dans les cellules. L'invasion cellulaire s'effectue par un mécanisme d'endocytose (figure 4). En cas de conditions défavorables au niveau du milieu gastrique, la bactérie est internalisée et suite à l'action des phagocytes forme ensuite des vésicules phagocytaires. Celles-ci ne sont pas digérées immédiatement. Les vésicules vont protéger la bactérie en jouant un rôle de barrière vis à vis du système immunitaire. Ce mécanisme permet à la bactérie d'échapper au moins transitoirement à l'immunité de l'hôte

et pourrait expliquer certains phénomènes d'échec de l'antibiothérapie. Elle prolifère ensuite à l'intérieur des cellules épithéliales. Lorsque les conditions extracellulaires se sont améliorées, les bactéries sont libérées dans l'environnement extérieur et échappent ainsi à l'action des lysozymes. Cette libération semble à la fois due à des phénomènes d'apoptose cellulaire et d'exocytose.

Suite à son adhésion, par l'intermédiaire du TFSS, puis à l'adhésion de BaBA sur LeB, *H. pylori* est capable de sécréter des substances à l'intérieur du cytoplasme, d'influencer la signalisation de la cellule hôte et d'augmenter la réponse inflammatoire. La réponse inflammatoire est médiée par les IL 1, 6, 8 et le *TNF* alpha (33). Elle provoque alors un recrutement de cellules inflammatoires au niveau du chorion de la muqueuse.

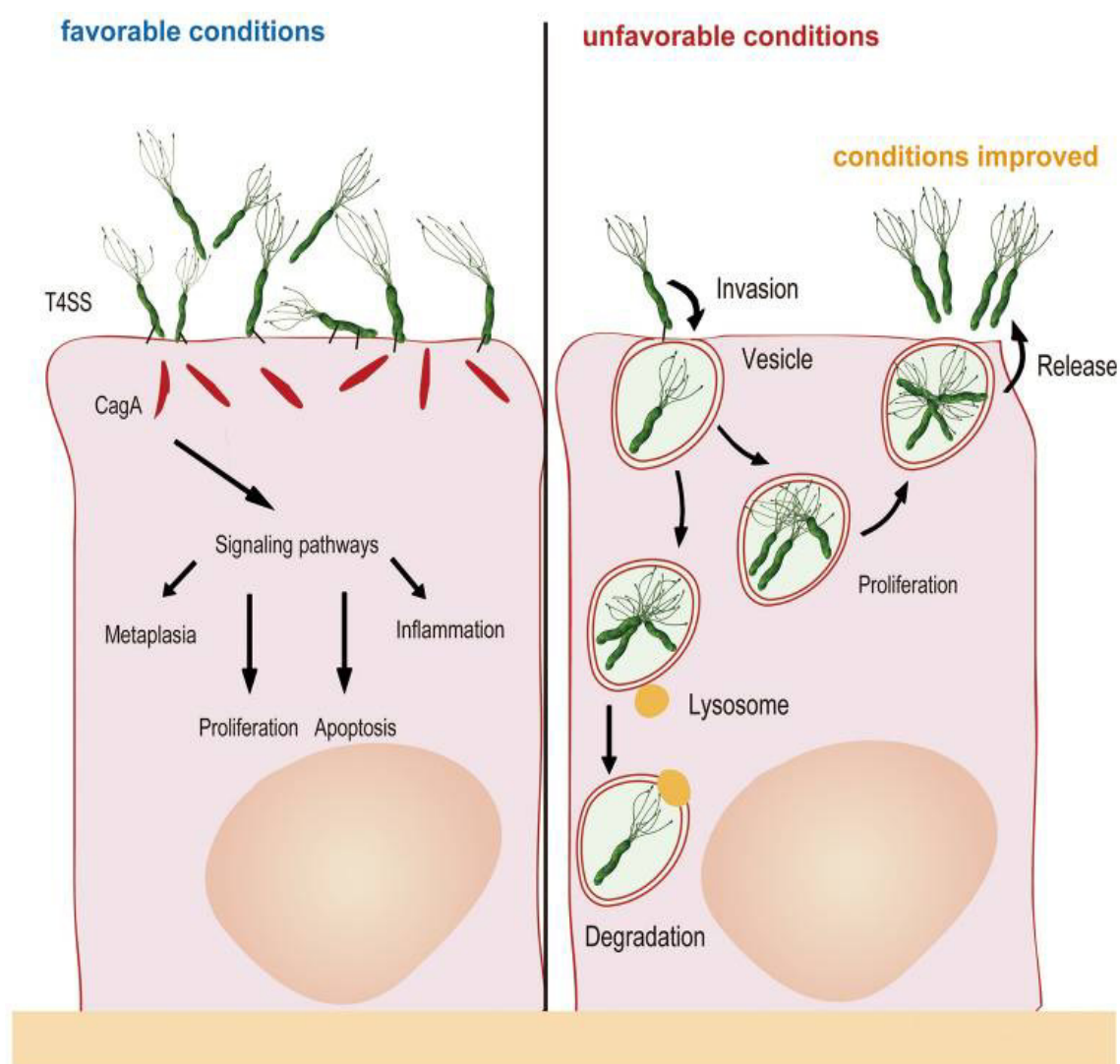


figure 4: adhésion et invasion cellulaire par *H.pylori*. D'après (32).

H. pylori pourrait également cibler les jonctions adhérentes présentes sur la partie basolatérale des cellules épithéliales (34). Par ce mécanisme, la bactérie permettrait la colonisation, la réplication et la persistance de l'infection au niveau de l'épithélium. Le contact avec les récepteurs basolatéraux pourrait induire une modification de la signalisation cellulaire. Ces changements pourraient conduire au développement de pathologie gastrique.

Les différents facteurs de virulence bactériens jouent probablement aussi un rôle dans les mécanismes d'invasion mais les mécanismes restent à ce jour mal connus. L'apparition des pathologies gastriques semblent en lien avec le stade de l'invasion cellulaire par *H. pylori* (32).

5. Facteurs de virulence

Il existe une grande variabilité clinique chez les patients infectés par *H. pylori*. Tout d'abord parce qu'il existe des facteurs de virulence propres à la souche mais également par l'interférence de l'environnement et enfin par le polymorphisme génétique des cellules hôtes.

Le séquençage complet du génome a permis d'identifier des facteurs de virulence propres liés à la souche. Certaines souches d'*H. pylori* possèdent un îlot de pathogénicité appelé cag codant pour des oncoprotéines CagA qui modifient les voies de signalisations cellulaires et sont responsables d'une virulence accrue de la bactérie. Ces protéines sont injectées dans les cellules hôtes via le TFSS 4.

Certaines bactéries ont la capacité de produire une toxine vacuolisante, VacA, leur conférant un pouvoir pathogène supérieur. La toxine est excrétée après l'adhésion de la bactérie sur l'épithélium gastrique et amplifie la réponse immunitaire et inflammatoire. Elle joue un rôle dans l'initiation de l'endocytose et serait capable de moduler l'autophagie (32).

Enfin d'autres facteurs de virulence comme les lipopolysaccharides présent à la surface bactérienne joueraient également un rôle. De même, les adhésines SabA présentent

un profil de virulence. Leur production est associée à une métaplasie intestinale sévère, à une atrophie gastrique et au développement d'un cancer gastrique (35).

Pour finir, d'autres facteurs de virulence ont été recherchés. La protéine OipA paraît impliquée dans l'adhésion de la souche aux cellules épithéliales gastriques et dans les cascades de signalisation cellulaire (36). Son statut associé à d'autres facteurs de virulence semble impliqué dans la genèse des pathologies dues à *H. pylori* .

L'environnement et notamment le mode alimentaire joue également un rôle majeur dans l'évolution vers les pathologies gastriques. Dans certaines régions du monde, la conservation des aliments dépend du sel et du fumage et la consommation de fruits et légumes frais n'est possible que pendant certaines saisons. Ces populations infectées par *H.* auront alors une tendance à développer progressivement une atrophie favorisant l'ulcère et le cancer gastrique (37). A l'opposé, dans d'autres régions où la consommation de fruits et légumes frais est possible toute l'année, l'atrophie muqueuse ne se développe pas, l'incidence du cancer gastrique est faible et par contre l'ulcère duodéal est prédominant.

Le polymorphisme individuel des cytokines et des interleukines modifie la réponse à l'infection et est responsable d'une virulence plus ou moins accrue. Certains polymorphes de *IL 1* permettent une sécrétion accrue aggravant la gastrite. Le polymorphisme des gènes de l'hôte régit ainsi l'intensité de la réponse inflammatoire influençant le risque d'évoluer vers les pathologies gastriques.

6. Maladies associées à *Helicobacter pylori*

L'évolution vers les maladies associées à l'infection à *Helicobacter pylori* dépend de l'interaction entre l'hôte, la bactérie et l'environnement. L'apparition de pathologies chroniques survient plusieurs années voire plusieurs décennies après l'ingestion de la souche (figure 5).

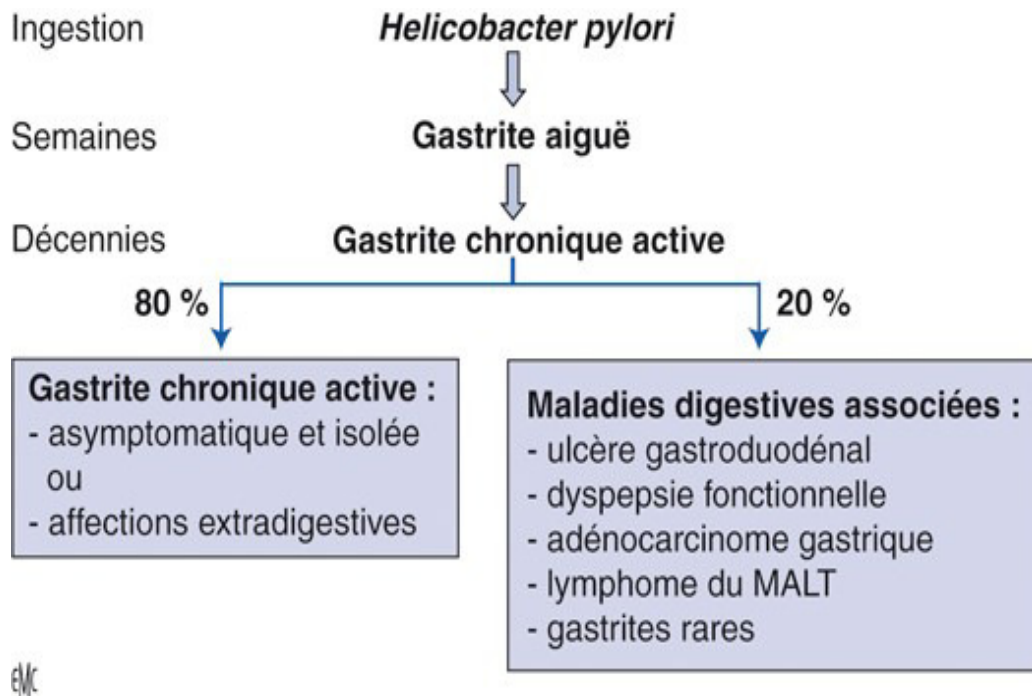


Figure 5: Développement de l'infection à *H.pylori* et affections associées à la gastrite chronique. D'après (8).

6.1. Gastrite aiguë

Après l'ingestion et l'invasion, la bactérie est responsable de l'apparition d'une gastrite, la lésion élémentaire de définition anatomo-pathologique. Elle est caractérisée par la présence de cellules inflammatoires notamment de PNN au sein de la muqueuse gastrique (6). Sur le plan clinique, la gastrite aiguë est le plus souvent asymptomatique et passe inaperçue. Parfois, elle peut être confondue avec des symptômes de gastro-entérite. La persistance de la bactérie entraîne un recrutement de cellules inflammatoires. Sa capacité à échapper au système immunitaire est probablement partiellement liée à la localisation à la surface de l'épithélium gastrique. Les mécanismes exacts ne sont pas totalement élucidés actuellement.

6.2. Gastrite chronique

Après la phase aiguë, le stade ultérieur est l'apparition d'une gastrite chronique. L'infection évolue de façon latente sur de nombreuses années en l'absence de traitement approprié. Sur le plan histologique, elle est responsable d'une gastrite définie par l'existence au sein de la muqueuse gastrique d'un infiltrat inflammatoire lymphocytaire et plasmocytaire. L'expression clinique, à ce stade est très variable (figure 6). Le plus souvent, l'infection reste asymptomatique. La gastrite peut avoir une répartition et une intensité variable en fonction de l'hôte, des facteurs de virulence de la souche bactérienne et de l'environnement (8). Elle peut être antrale, fundique, multi focale ou diffuse avec atrophie ou non. En fonction de sa localisation et son intensité, il en résulte une modification de l'homéostasie gastrique (8) (figure 7). La conséquence est une variation de la sécrétion acide. L'apparition d'atrophie ou de lésions précancéreuses est liée à ces modifications. Cela entraînera ensuite l'évolution ou non vers la maladie ulcéreuse et les néoplasies gastriques. Au stade de gastrite, l'éradication de *H. pylori* permet la cicatrisation des lésions. La gastrite chronique diffuse d'intensité modérée n'entraîne pas de modification locale de la sécrétion acide et n'évolue pas cliniquement vers des pathologies plus graves.

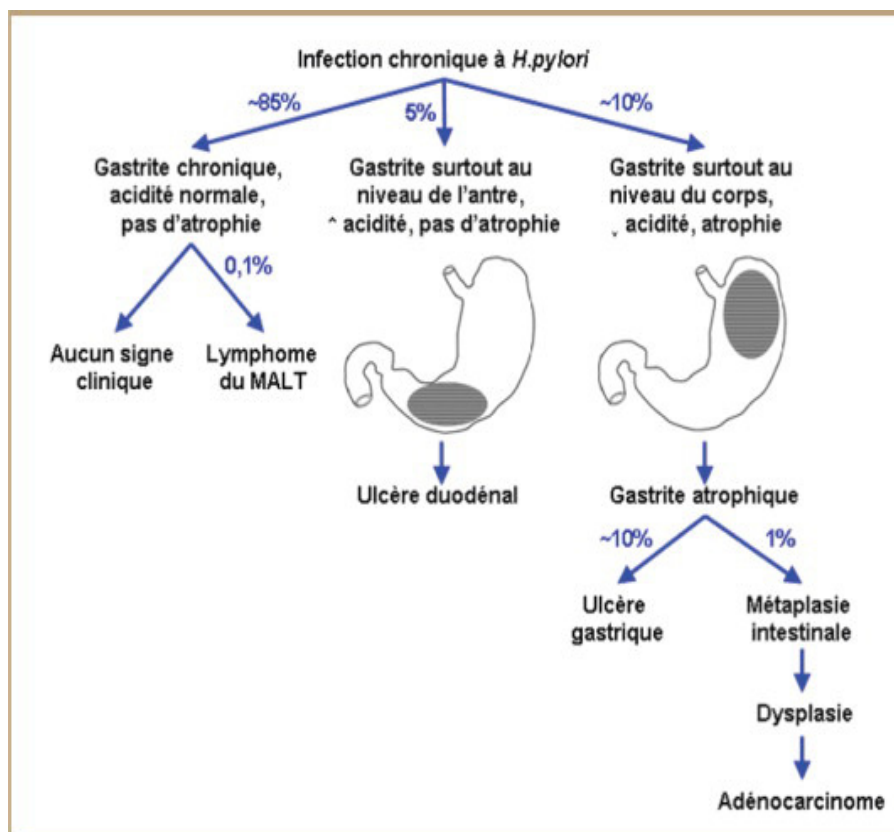


figure 6: complications digestives d'une infection à *H.pylori*. D'après (38).

La physiologie gastrique est importante pour comprendre les modifications exercées par *H. pylori* aboutissant aux diverses pathologies. La plus grande partie de la sécrétion de mucus et de bicarbonate s'effectue par les cellules à mucus au niveau du cardia. Celles-ci ont un rôle protecteur de l'épithélium gastrique. Le corps de l'estomac est constitué des cellules pariétales ou bordantes qui secrètent l'acide chlorhydrique et les cellules principales qui fabriquent le pepsinogène. Cet épithélium joue donc un rôle sur la sécrétion acide. Il contient également des cellules endocrines régulatrices. Enfin l'antré pylorique est constitué des cellules à gastrine. Celles-ci activent, grâce à un rétrocontrôle positif, la sécrétion acide par les cellules pariétales. Il contient également des cellules D dites à somatostatine qui jouent un rôle inhibiteur sur les cellules à gastrine et les cellules pariétales.

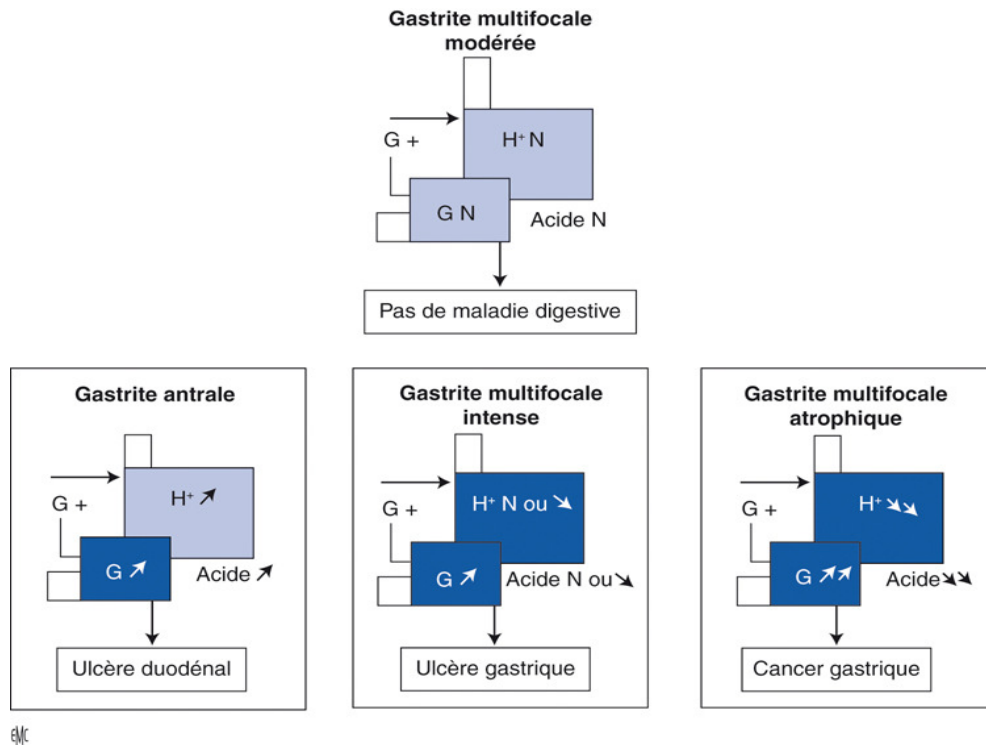


figure 7: physiopathologie des maladies ulcéreuses et de l'adénocarcinome gastrique en fonction des modifications de l'homéostasie gastrique. G: gastrine, H⁺: acide, N: normal. D'après (8).

6.3. Ulcères gastriques

L'apparition d'ulcère est liée à un déséquilibre entre la barrière protectrice et les sécrétions potentiellement agressives (39). L'infection à *H. pylori* entraîne des altérations au niveau du mucus gastrique qui protège normalement l'épithélium. Il en résulte une diminution de la résistance à l'acide, le mucus ne filtrant plus les ions acides. L'épithélium gastrique est alors lésé. La gastrite entraîne des lésions de la muqueuse et une augmentation de sécrétion de gastrine. En fonction de l'intensité de l'atteinte des cellules pariétales et de l'atrophie glandulaire engendrée, la sécrétion gastrique est modifiée. Dans l'ulcère gastrique, l'acidité est normale dans un premier temps puis en fonction de l'atteinte atrophique, elle peut être diminuée par la suite (figure 7). Bien que l'acidité gastrique soit normale ou diminuée, les cellules épithéliales ne sont plus protégées correctement. Il se produit alors un déséquilibre entre les facteurs d'agressions que sont l'acide chlorhydrique et la pepsine et les

facteurs de protections que sont les bicarbonates et le mucus. Des lésions ulcéreuses apparaissent alors. Il existe à ce stade une atrophie gastrique plus ou moins marquée.

6.4. Ulcères duodénaux

Dans le cas de la formation d'ulcère duodéal, la physiopathologie est différente et résulte de l'apparition d'une gastrite antrale prédominante (8). Il en résulte une hypergastrinémie et une augmentation de l'acidité gastrique et duodénale proximale (figure 7). Cette hyperacidité duodénale est responsable d'une métaplasie gastrique. *H. pylori* se fixe alors sur cette muqueuse fragilisant celle-ci jusqu'à l'apparition d'un ulcère duodéal. Cette physiopathologie est responsable de la localisation plutôt proximale des ulcères duodénaux.

6.5. Néoplasies gastriques

Il existe deux types histologiques de cancers gastriques liés à *H. pylori* (40). L'adénocarcinome de type intestinal, le plus fréquent, et le cancer diffus ou linite gastrite.

6.5.1. L'adénocarcinome gastrique

Correa est le pathologiste sud américain qui a le premier caractérisé le modèle conduisant au cancer (figure 8). La cascade d'événements entraîne l'apparition de lésions précancéreuses que sont l'atrophie et la métaplasie intestinale. La métaplasie intestinale est l'apparition histologique de cellules intestinales au sein de la muqueuse gastrique du fait de la diminution de l'acidité gastrique. Ces lésions sont toujours précédées d'une gastrite atrophique et précèdent l'apparition d'une dysplasie de bas grade puis de haut grade. La dernière étape est l'apparition de l'adénocarcinome de type intestinal.

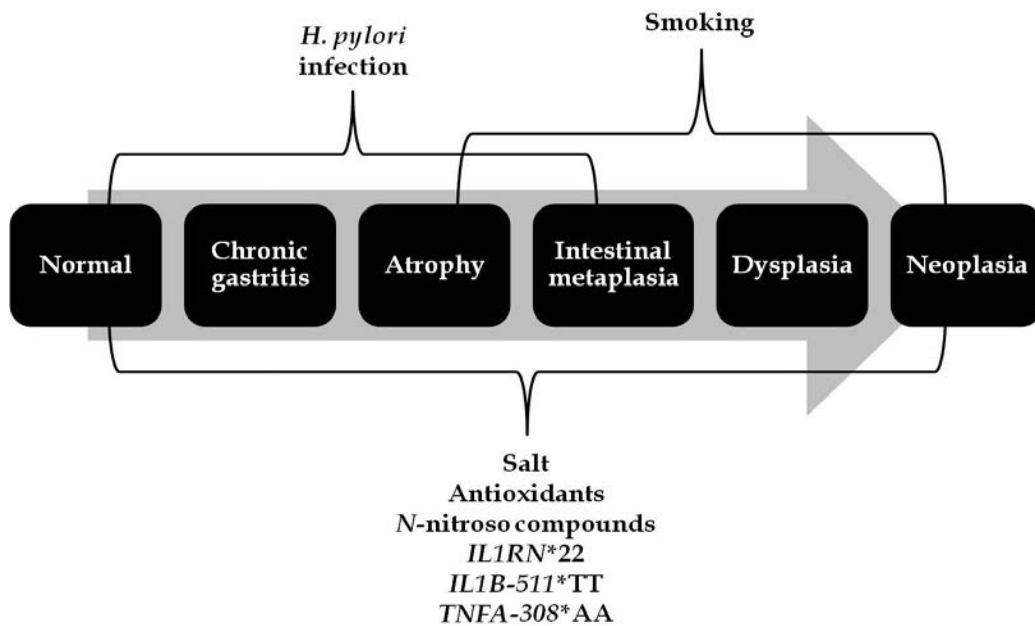


figure 8: cascade de Correa menant à l'adénocarcinome gastrique de type intestinal. D'après (41).

L'éradication de *H. pylori* avant l'apparition de lésions préneoplasiques entraîne une réduction de l'apparition des cancers gastriques. Le risque de survenue d'un cancer gastrique chez un patient traité préalablement à l'apparition des lésions et chez un patient non infecté semble être le même dans les 2 cas. Les dommages induits par *H. pylori* avant l'apparition des lésions préneoplasiques régressent après l'éradication. Par contre l'éradication d'*H. pylori* après l'apparition d'une atrophie gastrique et d'une métaplasie intestinale ne permet pas de surseoir à la surveillance endoscopique, en effet, l'évolution vers un adénocarcinome étant toujours possible. *H. pylori* entraîne une néoplasie gastrique dans 1 à 2% des infections. Le développement d'une pathologie tumorale suite à un ulcère ne peut avoir lieu qu'après une localisation gastrique (et non pas duodénale). Cette progression néoplasique est corrélée au degré d'atrophie préalable.

6.5.2. La linite gastrique

La linite gastrique touche des sujets plus jeunes. Elle survient indépendamment de l'atrophie ou de la métaplasie préalable. Sa physiopathologie semble liée à une réponse inflammatoire intense et à un stress oxydatif important provoquant des mutations gastriques précoces.

6.6. Évolution vers le lymphome du MALT gastrique

Les lymphomes gastriques représentent 3% des tumeurs gastriques malignes de l'estomac. Le lymphome du *MALT* gastrique se développe à partir d'une gastrite folliculaire induite par *H. pylori*. Habituellement il n'y a pas de tissu lymphoïde dans l'estomac. L'inflammation chronique induite par l'infection peut provoquer l'apparition de follicules lymphoïdes réactionnels. Les lymphocytes T activés spécifiques d'*H. pylori* produisent au niveau de l'estomac des cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci, au niveau des follicules lymphoïdes, entraînent l'apparition de clones de lymphocytes B (42). Des mutations géniques présentes dans l'infiltrat lymphoïde favorisent l'apparition de clones altérés (43). Ces cellules lymphomateuses B produisent des auto-anticorps non spécifiques contre *H. pylori* mais dirigés contre des auto-antigènes gastriques exposés par l'inflammation chronique. Ce lymphome est le plus souvent de bas grade. L'éradication de la bactérie à ce stade permet dans la grande majorité des cas la guérison. Parfois l'absence de traitement de l'infection et la survenue d'événements oncogéniques secondaires (mutations ou translocations entraînant la sur-expression d'oncogènes) fait apparaître un lymphome agressif de haut grade. A ce stade l'éradication d'*H. pylori* entraîne une guérison beaucoup plus inconstante.

6.7. Dyspepsie non ulcéreuse

Une revue Cochrane conclut à l'intérêt d'éradiquer *H. pylori* chez les patients souffrant de dyspepsie non ulcéreuse ou dyspepsie fonctionnelle (44). De cette revue, il en

est ressorti un bénéfice modeste mais statistiquement significatif. Il faudrait traiter 16 patients pour en guérir 1 cependant le modèle financier discuté dans cette revue montre un impact économique faible avec un rapport coût/efficacité correct. Par ailleurs, il n'a pas été mis en évidence de lien entre un pH faible et l'apparition d'une dyspepsie non ulcéreuse. La guérison de la dyspepsie, suite au traitement d'éradication de la bactérie chez ces patients qui avaient une endoscopie normale, pourrait être due au traitement d'ulcères peptiques non diagnostiqués. En effet 4% des patients présentant une dyspepsie non ulcéreuse, infectés par *H. pylori*, qui sont inclus dans des essais et qui reçoivent un placebo plutôt qu'un traitement antibiotique, développeront par la suite un ulcère. Cela traduit que la maladie ulcéreuse pourrait avoir des phases de rémission et évoluer par cycle et ainsi l'endoscopie a pu avoir lieu pendant cette période. Les patients atteints d'une dyspepsie non ulcéreuse seraient en fait des patients présentant une dyspepsie ulcéreuse en rémission.

Il est à noter également que le traitement de ces dyspepsies dues à *H. pylori* peuvent avoir un impact dans la prévention des ulcères et des cancers. Une méta-analyse plus récente confirme cette tendance. Le traitement d'éradication de *H. pylori* chez des patients avec dyspepsie fonctionnelle améliore les symptômes dyspeptiques de façon significative à long terme quelle que soit l'origine des populations, européennes, américaines ou asiatiques (45).

6.8. Reflux gastro-œsophagien

H. pylori a la capacité de modifier la sécrétion acide physiologique gastrique. Son rôle éventuel dans le RGO se pose alors. A l'heure actuelle, il reste controversé en raison de résultats contradictoires.

Certains argumentent que son traitement d'éradication pourrait améliorer le reflux dans certains cas, le traitement de l'infection chronique conduisant alors à la guérison. En effet, l'acidité gastrique chez des patients souffrant d'ulcère duodéal est augmentée. L'éradication de la bactérie dans ce cas réduit la sécrétion acide (46). Un autre essai clinique a étudié l'effet de la cicatrisation de l'ulcère duodéal sur la fonction gastrique après

l'éradication d'*H. pylori* (47). La guérison s'accompagne d'une diminution de libération de gastrine et de la sécrétion d'acide dans lumière gastrique alors que la sensibilité des cellules pariétales à la gastrine ne change pas (47). C'est donc la diminution de l'acidité qui a permis de guérir le patient. Par ailleurs, une augmentation de sécrétion de gastrine est retrouvée chez des patients infectés par *H. pylori* par rapport à des volontaires sains (46). Cette hyperacidité gastrique pourrait alors favoriser le reflux. Ainsi lors de l'éradication, il est possible que la diminution de la sécrétion acide gastrique favorise la guérison d'un RGO. Certains justifient la recherche d'*H. pylori* du fait de l'importance de la prévalence de l'infection dans le RGO. L'intérêt de la traiter notamment vis-à-vis du risque de développer un cancer à long terme semble être une démarche de bon sens afin d'éviter l'apparition de telles pathologies.

Pourtant à l'opposé, dans la plupart des études épidémiologiques, le RGO a une prévalence plus faible chez les patients infectés par *H. pylori* que chez ceux qui ne le sont pas (8,48). Des cas de RGO ont également été décrits après un traitement d'éradication. Les interactions entre *H. pylori* et le RGO semblent nombreuses (48).

Chez les patients souffrant d'une complication du reflux, l'œsophagite, le traitement par IPP semble plus efficace si le patient est infecté (48). Le fait que son effet diminue alors en cas d'éradication pourrait traduire une majoration du reflux dans ce cas-là. Pourtant une revue de 1998, qui a analysé 37 articles de 1984 à 1998 traitant du sujet, infirme ces résultats (49). Les auteurs concluent que *H. pylori* n'a qu'un rôle protecteur mineur dans le développement d'une œsophagite par reflux et d'un carcinome de Barrett. Le lien avec l'augmentation de l'efficacité des inhibiteurs de la pompe à protons est pour eux lié à la production d'ammoniac par la bactérie.

Une revue systématique de 27 études ayant évalué les conséquences de l'éradication *H. pylori* chez des patients ayant un ulcère duodéal n'a pas trouvé de lien avec l'apparition d'une œsophagite, de symptômes de reflux ou l'aggravation de symptômes préexistants (50). Dans une méta analyse plus récente, les auteurs ont également démontré que l'éradication de *H. pylori* n'avait pas d'effet significatif sur la survenue ultérieure d'un RGO dans les pathologies extra digestives (51).

6.9. Rôle dans les pathologies extra digestives

La réponse inflammatoire intense et la réaction immunitaire systémique induites par l'infection chronique à *H. pylori* peuvent être responsables de pathologies extra-digestives. Le rôle de l'hypochlorhydrie est également possible. Un lien avec le purpura thrombopénique idiopathique, les anémies ferriprives, et le déficit en B12 réfractaire est évoqué.

- **Purpura thrombopénique**

Le lien entre l'infection à *H. pylori* et le purpura thrombopénique idiopathique est récent. En 2007, une méta-analyse incluant les résultats de 17 études portant sur 788 patients au total, souffrant de cette pathologie, montre une corrélation entre l'éradication d'*H. pylori* et l'augmentation du taux de plaquettes (52). Dans une mise au point de 2008, de Korwin présente les résultats des études japonaises concernant le PTI. Celles-ci concluent de façon homogène à une remontée des plaquettes à 3 mois qui se maintient dans l'année. Par contre, l'auteur observe des résultats hétérogènes dans d'autres pays notamment en Europe (dont la France) (53). Il note une variabilité interethnique ou géographique avec une efficacité variable de l'éradication selon les séries.

La présence de la protéine Cag A, plus fréquemment retrouvée chez les patients japonais, pourrait expliquer les différences entre les pays. Effectivement, les anticorps anti-Cag diminuent après éradication chez les sujets répondeurs. Le mécanisme évoqué serait un mimétisme moléculaire. Les anticorps produits contre les antigènes d'*H. pylori*, tels que la protéine Cag, reconnaîtraient également les glycoprotéines de surface plaquettaires (54). D'autres mécanismes sont également suggérés actuellement comme la perturbation de l'activité phagocytaire des monocytes (54).

- **Anémie ferriprive inexplicée**

Un lien entre l'anémie ferriprive réfractaire et l'infection à *H. pylori* a été proposé dans le milieu des années 90 suite au cas d'un garçon souffrant d'une anémie ancienne qui s'est corrigée simplement après l'éradication *H. pylori* (55). Les études séro-épidémiologiques ont montré une diminution de la ferritinémie chez les patients ayant une sérologie positive à *H. pylori* (56). La ferritinémie était 17% plus basse lorsque la sérologie à *H. pylori* était positive dans une étude allemande de 1806 patients (50,5 µg/dL versus 63,8 µg/dL) et 13,9% plus basse dans une étude américaine (56 µg/dL versus 65 µg/dL). Dans une étude rétrospective monocentrique récente concernant des patients atteints d'anémie inexplicée, l'éradication d'*H. pylori* a permis une amélioration importante du taux d'hémoglobine dans le groupe dont l'éradication a été une réussite par rapport au groupe où l'éradication a été un échec (2,7 g/dL versus 1,8 g/dL) (57).

Un des mécanismes suggérés est le saignement occulte par une érosion chronique de la muqueuse gastrique. Une autre hypothèse serait la diminution de l'absorption intestinale du fer secondaire à l'hypochlorhydrie et à la baisse de sécrétion d'acide ascorbique dans le suc gastrique induite par une gastrite chronique (53). En effet, pour que le fer ferreux correspondant à 80% des apports alimentaires en fer (il correspond au fer non hémérique présent dans les végétaux) soit absorbé, il doit être réduit en fer ferrique. Cette transformation est dépendante de l'acidité gastrique (elle nécessite un pH acide) et de la présence de vitamine C. Enfin un des derniers mécanismes évoqués pour expliquer l'anémie est la séquestration du fer par *H. pylori* qui possède une protéine transporteuse du fer semblable à la ferritine (57).

- **Déficit en vitamine B12**

L'infection à *H. pylori* est responsable de l'apparition dans certain cas d'une l'hypochlorhydrie voire l'achlorhydrie. La cause en est le développement d'une gastrite atrophique, mais une inflammation intense du corps gastrique liée à l'infection pourrait aussi diminuer la sécrétion acide avec réversibilité après éradication de *H. pylori* (6) La

conséquence dans les 2 cas est la diminution de l'absorption de la vitamine B12 par la non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses alimentaires et/ou diminution de l'absorption iléale par insuffisance de production de facteur intrinsèque en cas d'atrophie gastrique sévère, comme dans la maladie de Biermer. La carence en B12 peut être corrigée par l'éradication d'*H. pylori* (53). L'infection à *H. pylori* est à rechercher en vue de son éradication, en cas de carence en vitamine B12 non expliquée..

- **Urticaire chronique**

Le rôle de *H. pylori* dans les pathologies cutanées est controversé. Concernant l'urticaire chronique, la combinaison des résultats de 10 études effectuées par Federman et al. suite à une revue de la littérature, montre que la rémission de l'urticaire chronique était statistiquement associée à l'éradication *H. pylori* (58). En effet, le taux de rémission est de 30,9% chez les patients éradiqués avec succès contre 21,7% lorsque l'éradication est un échec et 13,5% lorsque les patients ne sont pas contaminés par *H. pylori* (58). De nombreuses études ont confirmé le lien entre le traitement de *H. pylori* et l'amélioration de l'urticaire (59). Cependant de nouvelles études randomisées portant sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour lever les contradictions.

Les mécanismes évoqués concernant l'urticaire chronique sont l'augmentation de la perméabilité épithéliale gastrique conduisant l'exposition à des antigènes alimentaires, une stimulation immunitaire augmentant la sensibilité du système vasculaire cutané, des mimétismes moléculaires ou encore la formation de complexes immuns circulants (59).

- **Autres pathologies extra-digestives**

Le rôle d'*H. pylori* est discuté dans d'autres domaines. La bactérie pourrait être impliquée dans des pathologies variées allant des maladies cardiovasculaires à certaines maladies neurodégénératives en passant par le diabète et les maladies auto-immunes (53, 60). Cependant l'impact d'*H.pylori* dans ces maladies nécessite des recherches supplémentaires. Parmi les mécanismes discutés, le mimétisme moléculaire déjà évoqué ci-

dessus pourrait en être la cause. Le fait qu'*H. pylori* participe à l'inflammation de bas grade impliquée dans la genèse de certaines maladies, pourrait expliquer la variété des champs d'application.

7. Diagnostic de l'infection par *H.pylori* en France selon la HAS.

Les recommandations françaises ont été récemment révisées par la HAS, en partenariat avec le CNPHGE (double label), et avec la participation des conseils nationaux professionnels concernés par cette pathologie (groupes de travail et de lecture), notamment le Collège de la Médecine Générale et le CNPFFI. Cette démarche a conduit à la publication en mai 2017, de 2 «fiches de pertinence des soins» concernant le diagnostic de et le traitement de l'infection à *H. pylori*, s'appuyant sur un argumentaire comportant une revue de la littérature (61).

7.1. Indication de recherche

La recherche d'*H. pylori* y est recommandée dans des situations différentes:

- Un ulcère gastrique ou duodéal (actif ou antécédent). L'éradication favorise la guérison et prévient la récurrence.
- Avant la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal. L'éradication prévient la récurrence. Elle ne sursoit pas à la poursuite de l'IPP suivant les indications de la coprescription AINS-IPP.
- Une dyspepsie chronique avec absence de lésion visible à l'endoscopie. Elle permet l'amélioration des symptômes dans quelques cas. Le nombre de patients nécessaires pour traiter 1 cas de dyspepsie est de 14 (62).
- Une anémie par carence martiale de cause inexplicée ou résistante à un traitement par supplémentation orale par fer.
- Une carence en vitamine B12 de cause inexplicée.

- Un purpura thrombopénique immunologique chez un adulte. L'éradication s'accompagne d'une augmentation du nombre de plaquettes chez près de la moitié des patients avec des variations ethniques et géographiques (63).
- Un lymphome gastrique de MALT. L'éradication permet la régression et la rémission d'une grande partie des lymphomes de ce type.
- Chez les apparentés du 1er degré atteints de cancer de l'estomac ou les personnes qui sont à risque de cancer gastrique (prédisposition génétique de type HNPCC ou Lynch, gastrectomie partielle ou traitement endoscopique de lésions cancéreuses, et lésions pré-néoplasiques gastriques : atrophie et/ou métaplasie intestinale)
- Avant un by-pass dans le cadre d'une prise en charge d'une obésité morbide. Celui-ci isole une grande part de l'estomac et ne permet plus la surveillance de la muqueuse gastrique par endoscopie.

7.2. Mode de dépistage et de diagnostic

Il existe des tests invasifs qui nécessitent la réalisation d'une endoscopie gastrique et des tests non invasifs. Le choix dépend de la nécessité ou non de réaliser une gastroscopie et de la situation clinique dans laquelle se trouve le patient: dépistage, contrôle d'éradication, prise d'inhibiteur de la pompe à proton ou d'antibiotique récente (64-67).

7.2.1. Tests invasifs

Ces tests nécessitent la réalisation d'une gastroscopie sous anesthésie générale ou non, en fonction du choix du patient. Leurs avantages et inconvénients sont détaillés ci-dessous.

- **Examen histologique par anatomopathologie**

Il est systématique en cas d'endoscopie et est effectué à partir de biopsies gastriques. Il est recommandé de réaliser au moins 5 biopsies: 2 dans l'antrum sur la petite et la grande

courbure, 2 dans le fundus de la même manière et 1 sur l'angle de la petite courbure (68). La recherche d'*H. pylori* est faite à l'aide de colorations spécifiques ou de préférence par immunomarquage. L'intérêt est double puisqu'il permet également de mettre en évidence des lésions muqueuses et de grader les lésions préneoplasiques (atrophie et métaplasie intestinale) suivant des classifications pronostiques du risque de cancer gastrique (61). Mais il faut savoir que la prise d'un traitement antibiotique ou antisécrétoire diminue la sensibilité de la culture. La présence d'un infiltrat polynucléaire au sein de la muqueuse est un signe indirect qui signe la gastrite chronique active.

- **Test rapide de l'uréase**

Il est basé sur les propriétés uréasiques d'*H. pylori*. Il met en évidence une modification de pH. La transformation de l'urée en ammoniac augmente ce pH. Le test est positif en cas de virage de couleur (66). Les résultats sont obtenus en moins d'une heure. Il doit être couplé à un autre test diagnostique car sa sensibilité n'est que de 70 à 90% (66). Il ne suffit donc pas à éliminer une infection en cas de résultat négatif et ne doit donc pas être utilisé pour contrôler l'éradication. Il est peu coûteux mais n'est pas pris en charge par la sécurité sociale.

- **Culture + antibiogramme**

La culture doit être réalisée à partir d'une autre biopsie. Les échantillons nécessitent un transport en centre spécialisé dans des milieux de transport spécifiques. La performance de ce test dépendra de ces étapes pré-analytiques (69). Elle a pour avantage une spécificité de 100%. Elle est la seule méthode qui permet de déterminer la sensibilité à tous les antibiotiques. Elle permet également une recherche génotypique (64).

- **Amplification génique par polymérisation en chaînes réactives (PCR)**

La PCR a pour avantage une sensibilité et spécificité élevées et permet de détecter les mutations principales de résistance aux macrolides et aux quinolones (64). La sensibilité pour la détection des résistances aux quinolones est plus faible que celle pour les macrolides. Elle ne nécessite pas de milieu de transport particulier mais s'effectue en laboratoire de bactériologie spécialisé. Cependant, elle n'est pas encore inscrite à la nomenclature et n'est donc pas remboursée à l'inverse de la culture et de l'antibiogramme (61).

Outre le fait de réaliser une gastroscopie, bien que facilement disponible en France et ne nécessitant pas d'anesthésie générale, ces tests ont une sensibilité diminuée en cas de prise d'IPP, d'antibiotiques ou d'hémorragie.

Actuellement, la HAS et le CNPHGE recommandent d'effectuer systématiquement une recherche d'*H. pylori* par l'examen anatomopathologique. Le test à l'uréase, non remboursé, n'est pas recommandé en raison de sa plus faible sensibilité. La PCR va tendre à remplacer la culture avec antibiogramme, pour détecter la résistance à la clarithromycine afin de guider le choix des antibiotiques pour le traitement de première ligne. La culture est plus difficile à effectuer et moins facilement accessible. Elle est réalisée en routine seulement dans une dizaine de centres en France (64). L'antibiogramme sur culture doit être effectué systématiquement après échec d'éradication par antibiothérapie afin de guider la prise en charge en fonction des résistances retrouvées. (61)

Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients des différentes méthodes diagnostiques invasives (64).

Tests invasifs	Avantages	Inconvénients
<u>Anatomie pathologique</u>	Test habituel Bonnes sensibilité, spécificité et disponibilité Typage de la gastrite	Relativement coûteux Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
<u>Test rapide de l'uréase</u>	Peu coûteux Résultat rapide (< 1 H) Très bonne spécificité	Non remboursé Sensibilité insuffisante surtout en post-éradication et si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
<u>Culture</u>	Test de référence (spécificité 100 %) Possibilité d'antibiogramme et de recherche génotypique	Coûteux, centre spécialisé Milieu de transport Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie...
<u>Amplification génique</u>	Sensibilité et spécificité élevées Pas de milieu de transport particulier Détection mutations de résistance macrolides et quinolones	Centre spécialisé Sensibilité diminuée si : IPP, antibiotiques, hémorragie

7.2.2. Tests non invasifs

Il existe des moyens de mettre en évidence l'infection par *H. pylori* sans recourir à la gastroscopie et à l'examen des biopsies gastriques.

- **La sérologie**

Elle est effectuée sur un simple prélèvement sanguin. Des anticorps dirigés contre *H.pylori* sont recherchés. Elle peut servir de moyen de dépistage de l'infection. Par contre elle n'est pas recommandée pour contrôler une éradication (61). En effet, la sérologie peut rester positive pendant des mois après l'éradication. L'étude de la cinétique des immunoglobulines de type G permet de donner quand même certains indices plusieurs mois après la tentative d'éradication (70), mais nécessite de conserver le premier prélèvement pour analyse comparative. Le principal avantage est qu'il n'y a pas d'interférence avec la prise d'IPP ou d'antibiotiques. Pour les patients sous IPP au long cours qui ne veulent pas arrêter le traitement, la sérologie constitue un bon moyen de dépistage.

- **Le test respiratoire à l'urée**

Il est basé sur l'activité uréasique d'*H. pylori*. En effet, en présence de l'uréase bactérienne, l'urée est hydrolysée en ammoniac et bicarbonate. Le bicarbonate se retrouve dans l'air expiré sous forme de CO₂. Le test consiste à faire ingérer au patient de l'urée marquée au carbone ¹³C puis à mesurer dans l'air expiré la teneur en ¹³CO₂ provenant de la décomposition de cette urée. En cas de présence d'*H. pylori*, l'air expiré est enrichi en ¹³CO₂. Le patient achète en pharmacie le kit comportant la solution d'urée. Au laboratoire d'analyse médicale, est réalisé un premier recueil d'air expiré dans un tube à essai, qui sert de référence. Puis le patient ingère la solution d'urée marquée, et un nouveau recueil d'air expiré est effectué dans un 2ème tube 30 minutes plus tard. L'ingestion de vitamine C ou de jus d'orange permet de sensibiliser la détection de l'activité uréasique. Le ratio ¹³C/¹²C est mesuré dans les 2 échantillons par un spectromètre de masse. Ce test est commercialisé en France sous le nom HELIKIT[®] ou INFAI[®]. Il est uniquement pris en charge par la sécurité sociale pour le contrôle après éradication. La prise récente d'antibiotique ou d'IPP peut négativer le test. Il est recommandé de l'effectuer 4 semaines après l'antibiothérapie et au moins 2 semaines après l'arrêt de l'IPP.

- **Détection antigénique dans les selles**

Il consiste à mettre en évidence dans les selles la présence d'antigènes d'*Helicobacter pylori*. Ce test est de performance équivalente au test respiratoire si on utilise un test ELISA à base d'anticorps monoclonaux (64). Mais contrairement au test respiratoire qui est très accessible, la recherche d'*Helicobacter pylori* dans les selles ne l'est pas en France.

Le tableau suivant résume les avantages et les inconvénients des différents tests diagnostiques non invasifs (64).

Tests sans endoscopie	Avantages	Inconvénients
<u>Sérologie</u>	Peu coûteuse, disponibilité Très bonne valeur prédictive négative Sensibilité conservée si: IPP, antibiotiques, hémorragie...	Valeur prédictive positive dépendante de la prévalence d' <i>H.pylori</i> Non utilisable en post-éradication
<u>Test respiratoire à l'urée 13C</u>	Identifie infection active Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte	Remboursement si contrôle éradication Sensibilité diminuée si: IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré
<u>Détection antigénique dans les selles</u>	Excellentes valeurs prédictives négative et positive avant et après traitement d'éradication chez l'enfant et l'adulte, si anticorps monoclonaux utilisés	Peu accessible en France Sensibilité diminuée si: IPP, antibiotiques, hémorragie, estomac opéré Non remboursé par la sécurité sociale

La méthode diagnostique dépendra d'une part de la nécessité ou non d'effectuer une gastroscopie. Celle-ci semble indiquée chez certains patients symptomatiques ou d'un certain âge pour dépister d'éventuelles lésions associées. Par ailleurs, la prise récente d'antibiotique, de traitement IPP ou la présence d'hémorragie digestive présente le risque de négativer la plupart des examens. Dans cette situation, la sérologie semble la plus appropriée. En l'absence de la prise de ces traitements, le test respiratoire à l'urée a l'avantage d'être plus accessible en France que la recherche d'antigènes dans les selles mais n'est remboursé que pour le contrôle de l'éradication. Enfin, l'acceptabilité par le patient serait meilleure pour un test respiratoire chez l'adulte, mais plus facile pour le dépistage chez l'enfant.

8. Traitement de l'infection

8.1. Historique

Le traitement était au départ une trithérapie empirique (IPP plus 2 antibiotiques, dont la clarithromycine). *H. pylori* peut développer des résistances à tous les antibiotiques par un phénomène de mutation. En France, depuis les années 2000, le taux d'éradication après trithérapie classique a chuté en dessous de 70%. Les deux facteurs d'échec de l'éradication sont l'antibiorésistance et la mauvaise observance. L'OMS apporte aujourd'hui que la résistance aux antibiotiques est une menace grave pour la santé publique (71). Les traitements et la résistance ont évolué depuis 3 décennies. Les trithérapies étaient initialement préconisées. Ensuite, les quadrithérapies (IPP plus 3 antibiotiques), séquentielle ou encore concomitante ou bismuthée (IPP plus 2 antibiotiques et un sel de bismuth) ont été recommandées. Aujourd'hui, en raison du développement des résistances, les trithérapies guidées sont recommandées en cas de souches sensibles (58). En l'absence de détermination de la sensibilité de la souche d'*H. pylori* aux antibiotiques, les quadrithérapies sont recommandées, soit le traitement «concomitant» (IPP plus 3 antibiotiques), soit la quadrithérapie bismuthée (58).

8.2. Évolution des résistances

L'étude de l'évolution des résistances en France à la clarithromycine, à l'amoxicilline et au métronidazole a été possible entre 1996 et 2001 grâce à une enquête auprès de gastro-entérologues de villes répartis sur tout le territoire (72). Celle-ci a concerné deux périodes, l'une entre 1996 et 1997 et l'autre entre 1999 et 2001 et porte respectivement sur 558 et 114 adultes infectés.

Entre 2001 et 2005, 417 souches ont été étudiées par le Centre National de Référence des Hélicobacters et des Campylobacters à Bordeaux (73).

Entre 2004 et 2007, la résistance aux différents antibiotiques sur 530 souches d'*H. pylori* provenant de centres spécialisés de la région parisienne et de Poitiers a pu être étudiée, 455 souches en prévention primaire et 75 en prévention secondaire (74).

Dans les mêmes années 2004-2005, à Créteil, 128 souches ont été recueillies et étudiées.

Entre 2008 et 2009 une étude multicentrique dans 18 pays européens étudie la résistance primaire d'*H. pylori* à ces antibiotiques (75). Plus de 200 souches de la bactérie, dans 4 centres français ont permis d'étudier la sensibilité primaire à la clarithromycine et à la lévofloxacine.

Pour les années 2010-2011, la résistance primaire à la clarithromycine et au métronidazole a été analysée sur 390 souches dans 13 centres français (76).

Entre 2011 et 2014, 388 souches analysées par le Centre National de Référence de Bordeaux mettent en évidence la résistance (sans différenciation primaire ou secondaire) aux différents antibiotiques (77).

En 2014, une vaste enquête sur la résistance aux antibactériens d'*H. pylori* a été réalisée par 75 gastro-entérologues de tout le pays (78). 266 patients positifs à *H. pylori* et

n'ayant pas reçu de traitement antibiotique d'éradication par le passé ont pu être recrutés. La résistance aux antibiotiques de 187 souches a également été étudiée chez des patients ayant déjà reçu un traitement d'éradication.

Les différents résultats de ces études et enquêtes sont repris dans les tableaux ci-dessous.

- **Clarithromycine**

Le premier reprend les pourcentages de résistance de *H.pylori* à la clarithromycine au fil du temps.

	Résistance primaire	Résistance secondaire	Résistance mixte
1996-1997	14,3		
1999-2001	18,4		
2001-2005			31,8
2004-2007	19	68	
2008-2009	21,3		
2010-2011	20		
2011-2014			44,6
2014	22,2	74	

La résistance primaire à la clarithromycine a augmenté de 50% en l'espace de presque 20 ans en France.

La résistance à la clarithromycine est essentiellement due à deux mutations que l'on détecte par les techniques de biologie moléculaire décrites précédemment.

- **Métronidazole**

Le tableau suivant s'intéresse au cas de la résistance au métronidazole. Les résultats sont exprimés en pourcentages.

	Résistance primaire	Résistance secondaire	Résistance mixte
1996-1997	30,5		
1999-2001	36,8		
2001-2005			47,7
2004-2007	59	75	
2011-2014			60,3
2014	45,9	78	

La résistance au métronidazole est variable en fonction des études. Elle semble quand même augmenter au fil des années. Elle n'est cependant pas indicative d'un échec des traitements à base de métronidazole, certains laboratoires ne rendant pas de résultats pour cette raison (61, 66).

- **Fluoroquinolones**

Enfin ce dernier tableau résume l'évolution des résistances aux fluoroquinolones. Les résultats sont également exprimés en pourcentage.

	Résistance primaire	Résistance secondaire	Résistance mixte
2001-2002	9,8		
2003-2004	11,6		
2005	16,4		
2004-2005			17,2
2004-2007	12	20	
2008-2009	17,8		
2010-2011	15		
2014	15,4		
2011-2014			10,3

La résistance d'*H.pylori* aux fluoroquinolones, de la même manière que celle à la clarithromycine, a augmenté de 50% en 15 ans.

- **Amoxicilline**

Il n'a pas été retrouvé de résistance à l'amoxicilline depuis 1996. Cependant, il est noté une augmentation constante de la concentration moyenne inhibitrice (69).

- **Rifamycine**

Concernant la rifamycine, utilisée dans un second temps, une souche a été identifiée résistante dans le suivi à Bordeaux entre 2001 et 2005 et une également entre 2004 et 2007 (73). Entre 2011 et 2014, 0,5% des souches étudiées sont résistantes. En clinique, c'est la rifabutine qui est le seul antibiotique de cette classe utilisé (66).

- **Tétracyclines**

Jusqu'à présent, les suivis entre 2001 et 2005 à Bordeaux, entre 2004 et 2007, et entre 2011 et 2014, n'ont pas mis en évidence de souches résistantes aux cyclines. A noter que la tétracycline seule est utilisée en pratique en France en combinaison avec le bismuth et le métronidazole dans la spécialité PYLERA® (61, 66).

8.3. Traitements recommandés actuellement

8.3.1. Groupe d'Études Français des Helicobacter

Du fait de ces résistances, la trithérapie à base de clarithromycine et le traitement séquentiel ne doivent plus être prescrits en 2017. La dernière mise à jour des recommandations du GEFH date de 2017 et recommande en première ligne les traitements orientés en fonction des résultats de la culture et de l'antibiogramme (79).

Le traitement qu'il préconise après antibiogramme est une trithérapie (IPP plus 2 antibiotiques sans résistance). L'antibiogramme nécessite la réalisation préalable d'une gastroscopie pour effectuer des biopsies. La trithérapie recommandée varie en fonction de la résistance de la souche. Elle associe systématiquement l'amoxicilline à un IPP (rabéprazole ou ésoméprazole). Elle doit durer 10 jours. La troisième molécule dépend de la résistance de la souche, ce qui est repris dans le tableau suivant :

Souche clarithromycine S	clarithromycine
Souche clarithromycine R et quinolone S	lévofloxacine
Souche clarithromycine R et quinolone R	métronidazole

En cas d'impossibilité d'effectuer un antibiogramme, il recommande d'utiliser au choix l'un des deux traitements suivants: soit la quadrithérapie bismuthée pendant 10 jours, soit la quadrithérapie concomitante pendant 14 jours:

- La quadrithérapie bismuthée associe bismuth, tétracycline et métronidazole (il existe une dénomination commerciale contenant les 3 produits qui se nomme PYLERA® et se prend à raison de 3 gélules 4 fois par jour) à l'oméprazole 20 mg 2 fois par jour.
- La quadrithérapie concomitante associe clarithromycine 500 mg 2 fois par jour, métronidazole 500 mg 2 fois par jour, amoxicilline 1 g 2 fois par jour et un inhibiteur de la pompe à protons (rabéprazole 20 mg 2 fois par jour ou ésoméprazole 40 mg 2 fois par jour).

En cas d'échec de la 1ère ligne, il est recommandé d'utiliser l'autre alternative.

En cas de nouvel échec, le traitement à utiliser sera orienté par le résultat de la culture ou de la PCR. La 3ème ligne de traitement proposée est alors en fonction de la sensibilité de la souche.

Le tableau ci-dessous rappelle les doses recommandées pour chaque molécule dans ces associations thérapeutiques :

amoxicilline	1g 2*/jour
métronidazole	500mg 2*/jour
clarithromycine	500mg 2*/jour
lévofloxacine	500mg 2*/jour
rabéprazole	20 mg 2*/jour
ésoméprazole	40mg 2*/jour
PYLERA®	3 gélules 4*/jour
oméprazole	20mg 2*/jour

8.3.2. Haute Autorité de Santé et Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie

Les dernières recommandations concernant le traitement *d'H. pylori* datent de mai 2017 (80). Le traitement doit être orienté dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques et nécessite donc une gastroscopie préalable. A défaut d'évaluation de la résistance, le traitement sera probabiliste entre la quadrithérapie bismuthée et la quadrithérapie concomitante.

Il est à noter quelques différences avec les recommandations du GEFH concernant les traitements guidés:

- La trithérapie recommandée après l'étude de la résistance est de 10 jours, en raison de l'absence de preuve de la supériorité d'une trithérapie de 14 jours et un taux d'éradication supérieure à 93% avec la trithérapie guidée dans une étude espagnole récente (61).
- En cas de souche à la fois résistante à la clarithromycine et à la lévofloxacine, il est recommandé d'utiliser la quadrithérapie avec bismuth (PYLERA + oméprazole). Il est par ailleurs rappelé que PYLERA fait l'objet d'un plan de gestion des risques avec une surveillance renforcée concernant les effets indésirables neurologiques qui pourraient traduire une encéphalopathie au bismuth.

Concernant le traitement probabiliste, il n'y a pas de différences notables. Notons toutefois qu'en cas d'utilisation récente de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline, il faut privilégier la quadrithérapie bismuthée de 10 jours plutôt que la quadrithérapie concomitante.

A propos des dosages, l'utilisation de lévofloxacine n'est préconisée qu'une seule fois par jour à 500 mg plutôt que deux fois 500 mg pour le Groupe Français des *Helicobacter*. Mis à part pour la quadrithérapie bismuthée où l'IPP à utiliser est l'oméprazole suivant l'AMM, pour le reste des traitements, il n'y a pas de choix parmi les IPP, en l'absence de démonstration de la supériorité du rabéprazole ou de l'ésoméprazole dans les trithérapies guidées selon la sensibilité des antibiotiques (61, argumentaire). Pour l'ésoméprazole le

dosage recommandé n'est pas le même pour les mêmes raisons. Ceci est résumé dans le tableau ci-dessous.

pantoprazole	40mg 2*/jour
ésoméprazole	20mg 2*/jour
lansoprazole	30mg 2*/jour

III. PROBIOTIQUES

1. Histoire

1.1. Le concept probiotique

Il naît d'un chercheur Russe, Elie Metchnikoff, au début du siècle dernier. Celui-ci reçoit le prix Nobel de médecine ou physiologie en 1908 pour ses travaux sur l'immunité et la découverte de la phagocytose. Il s'intéresse également aux bactéries produisant de l'acide lactique. Il est convaincu que celles-ci ont des propriétés bienfaisantes sur la santé, induisant une plus grande longévité. Il suggère de plus que les aliments jouent un rôle sur les microbes intestinaux rendant possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans notre corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles (81). Ainsi apparaît le concept de probiotique.

1.2. Nisse et Tissier

A la même époque, en 1906, Henry Tissier pédiatre français, observe, chez les enfants souffrant de diarrhées, un faible nombre de bactéries en forme de Y. A l'inverse, ces bactéries « bifides », maintenant connues sous le nom de bifidobactéries, sont abondantes chez des enfants en bonne santé. Il suggère d'apporter ces bifidobactéries aux enfants malades pour aider à restaurer une flore intestinale saine (82).

En 1917, Alfred Nisse isole une souche de *E. coli* non pathogène lors d'une épidémie à *Shigella* chez un soldat qui n'a pas développé d'entérocolite. Il utilise alors intentionnellement des souches particulières de *E. coli* pour traiter des patients souffrant de maladies infectieuses (83).

1.3. Le terme probiotique

Après la découverte des antibiotiques par Fleming en 1928, ce concept de thérapie microbienne n'est pas approfondi. En 1954, le terme probiotique fait sa première apparition dans la littérature, illustré dans un article de la revue *Hippocrates* de Ferdinand Vergin (82). Dans celui-ci, l'auteur oppose les antibiotiques et leurs effets délétères sur la flore intestinale aux probiotiques et leurs effets bénéfiques sur cette même flore.

En 1965, Lilly et Stillwell reprennent ce terme "probiotique". Ils démontrent alors que des substances particulières produites par certains micro-organismes peuvent favoriser la croissance d'autres micro-organismes (84).

1.4. L'évolution des définitions

En 1974, Parker propose d'élargir la définition et définit alors les probiotiques comme des substances et des organismes qui contribuent à l'équilibre bactérien (83).

Puis en 1991, Fuller reproche à cette définition d'être trop large car elle pourrait inclure les antibiotiques. Il propose que les probiotiques soient définis comme des suppléments microbiens vivants qui affectent avantageusement l'animal hôte en améliorant son équilibre microbien.

Quant à Salminen, il définit les probiotiques comme des additifs alimentaires vivants qui influencent de manière bénéfique la santé de l'hôte (82).

1.5. Définitions actuelles

- **Probiotique**

Certains éléments ont contribué à faire de nouveau évoluer la définition. Tout d'abord, les probiotiques n'induisent pas nécessairement de modification du microbiote de l'hôte pour lui être bénéfique. Ces effets bénéfiques peuvent être liés à des facteurs enzymatiques ou à une immunomodulation. Les termes de micro-organismes en transit et d'agents bio-thérapeutiques sont alors proposés comme définition pour ne pas prendre en compte le mécanisme d'action (85). Ensuite il a été choisi d'exclure de la définition les micro-organismes tués car leurs effets bénéfiques sont en général moindres que ceux des micro-organismes ingérés vivants. Le dernier élément est la nécessité de labelliser au plus vite le terme probiotique pour que celui-ci ne soit pas utilisé dans le lobbying commercial notamment.

La recherche s'amplifiant et la validité des preuves scientifiques sur les probiotiques s'accumulant, l'Organisation des Nations Unis pour l'Alimentation et l'Agriculture et l'OMS parrainent une consultation d'experts en 2001 (86). Il s'agit de discuter des preuves scientifiques des effets bénéfiques des aliments probiotiques afin d'établir une liste de directives. Ainsi, bien que littéralement le terme probiotique signifie « pour la vie », ceux-ci sont alors définis comme des micro-organismes vivants, qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, exercent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. En 2002, un nouveau groupe de travail des mêmes organisations reprend ces directives et rédige un guide universel pour l'évaluation de ceux-ci.

La *World Gastroenterology Organisation* indique aux gouvernements que ces recommandations doivent servir de point de départ pour vérifier les bienfaits et les effets indésirables sur la santé de ces micro-organismes dans le but d'autoriser ou non l'utilisation de nouvelles souches probiotiques (87).

- **Notions complémentaires**

La fermentation des aliments est un mécanisme ancien et universel. Elle a pour objectif d'augmenter la durée de vie de l'aliment (en diminuant le pH), d'améliorer le goût et la texture de l'aliment (production de métabolites bactériens et dégradation de glucides). Un aliment fermenté n'est pas tout à fait un aliment fonctionnel. Pour qu'il soit fonctionnel, il faut que le ferment soit qualifié de probiotique, c'est à dire qu'il ait un effet positif sur la santé avéré.

Un prébiotique est une substance alimentaire fermentescible qui favorise la croissance des bactéries intestinales qui ont un effet positif pour la santé. Ces molécules peuvent être des petits sucres comme les fructo-oligo-saccharose ou les galacto-oligo-saccharose mais peuvent être également des fibres, de l'inuline, du lactulose, des polyols. Elles représentent une source d'énergie métabolisable par le microbiote endogène.

Un symbiotique est une association de probiotique et de prébiotique.

2. Différentes formes

Les produits laitiers et les aliments supplémentés en probiotiques constituent les formes de probiotiques les plus habituelles. Mais les formes comprimés, capsules et sachets contenant les bactéries sous forme lyophilisée sont également disponibles. C'est ainsi que l'appellation probiotique peut concerner un aliment, un complément alimentaire ou un médicament.

- **L'aliment probiotique**

Un aliment est une substance ingérée par un être vivant lui fournissant la matière et l'énergie nécessaires à son développement. Il est destiné à être consommé dans le cadre

d'une alimentation équilibrée et variée. Il n'exerce pas d'action thérapeutique et n'a pas vocation à prévenir ou guérir mais il peut afficher des allégations de santé autorisées.

- **Le médicament**

L'article L5111-1 du code de la santé publique entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (88). Un médicament est donc une substance administrée en vue de guérir ou de prévenir une maladie. Il est utilisé dans le cadre d'une indication thérapeutique et bénéficie d'une AMM concernant l'indication précisée.

- **Le complément alimentaire**

Un complément alimentaire est une denrée alimentaire qui constitue une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Il complète un régime alimentaire normal. Celui-ci est commercialisé sous forme de dose, avec des formes de présentation variables telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité (89). Il peut porter des allégations de santé autorisées selon lesquelles sa consommation peut avoir des bienfaits pour la santé.

3. Réglementation

La réglementation concernant les probiotiques varie en fonction de leur application médicamenteuse ou alimentaire. Dans la plupart des cas, ils sont utilisés comme aliments fonctionnels ou compléments alimentaires mais il existe quelques formes médicamenteuses contenant des souches probiotiques, commercialisées en France.

3.1. Pour les aliments probiotiques

Ils sont régis d'abord par la législation alimentaire. Les aliments fonctionnels dépendent des textes régissant les matières premières agricoles et ceux gérant les denrées alimentaires. Ces derniers sont soumis notamment à des obligations de sécurité (hygiène, additifs, arômes, nouveaux ingrédients, matériaux au contact des aliments, contaminants) et à des obligations d'information (étiquetage, présentation, publicité, allégations santé, contrôle métrologique des pré-emballages, définitions éventuelles des recettes).

Pour les demandes d'évaluation de sécurité d'emploi lors de l'ajout de souche probiotique dans l'alimentation, l'ANSES est saisie par la DGCCRF. L'ANSES donne alors son avis et la DGCCRF décide de l'autorisation ou non. Par exemple, l'ANSES a conclu que la souche *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 ingérée par des nourrissons dans une boisson supplémentée ne présente pas de risque (90).

Concernant les allégations santé, selon la loi européenne, les exploitants du secteur alimentaire soumettent les demandes à l'EFSA par l'intermédiaire de l'autorité nationale compétente de l'État membre (91). En France, il s'agit également de la DGCCRF. Celle-ci fournit ensuite des avis scientifiques à la commission européenne et est chargée de décider si ces allégations reposent sur des preuves solides. Le but étant d'assurer au consommateur un niveau élevé de protection, de lui fournir les informations nécessaires pour faire un choix en connaissance de cause et de créer des conditions de concurrence équitable pour l'industrie alimentaire au sein des États membres (91). Il existe ainsi un registre européen

public des allégations de santé autorisées et non autorisées, comme référence pour une transparence totale.

Le terme générique « probiotique », n'a à ce jour, jamais été autorisé par L'EFSA. Danone par exemple a dû changer son étiquetage sur certains de ses yaourts après la parution de la loi. A titre d'exemple, le groupe scientifique de l'EFSA a conclu à l'insuffisance des preuves scientifiques pour établir un lien de cause à effet entre la consommation de *Lactobacillus plantarum* 299v et l'augmentation de l'absorption de fer non héminique (92).

3.2. Pour les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires. Ils sont donc soumis aux obligations générales du droit alimentaire vu ci-dessus et aux règles qui en découlent. Au niveau européen, ils sont soumis à la directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 qui visent à harmoniser les législations des États membres (93).

En France, ils doivent répondre, en plus, aux dispositions spécifiques du décret 2006-352 du 20 mars 2006 (89). Depuis cette date, tout complément alimentaire mis sur le marché doit faire l'objet de déclaration auprès de la DGCCRF. Les compléments alimentaires sont soumis à des règles d'étiquetage (89). En premier lieu, ils ne doivent pas afficher des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, ni évoquer ces propriétés. Au contraire, ils doivent porter certaines indications obligatoires : le nom ou la catégorie de la substance du produit, la portion journalière recommandée, la notion qu'il est déconseillé de dépasser la dose journalière recommandée, le fait qu'ils doivent être tenus hors de portée des jeunes enfants et le fait qu'ils ne doivent pas se substituer à un régime alimentaire varié (89). La demande auprès de la DGCCRF est effectuée au moyen du téléservice dédié (Téléicare) ou par un formulaire CERFA en cas d'impossibilité d'utiliser ce service (94). Celle-ci effectue des contrôles et vérifie leur composition.

Leur commercialisation, au contraire des formes médicamenteuses, ne nécessite pas d'AMM. L'ANSES rend des avis sur l'innocuité des substances dont l'introduction dans des compléments alimentaires est envisagée.

3.3. Pour les médicaments

Les médicaments sont autorisés par l'ANSM en France et en Europe par l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Médicaments. Les résultats d'essais pharmaceutiques précliniques et cliniques permettent l'évaluation de leur sécurité et de leur efficacité.

En France, il y a peu de médicaments probiotiques. Certains les nomment "agents bio thérapeutiques" pour les différencier des autres formes. Il y a ultra-levure[®], bacilor[®], carbolevure[®], trophigil[®] et florgynal[®] (95). A noter que lactéol[®] ne fait pas partie de cette classe car il contient des souches de Lactobacillus LB inactivées.

4. Classements des micro-organismes probiotiques

4.1. Identification

Une souche probiotique doit être identifiée par son genre, son espèce, parfois sa sous-espèce (le cas échéant) et par des caractères alphanumériques (96). Chaque souche est déposée dans une collection de culture reconnue à l'échelle internationale. Le tableau suivant reprend la nomenclature de différents exemples de souches probiotiques (96) :

Genre	Espèces	Sous espèces	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	sans	GG	ATTC53103	LGG	Culturelle
<i>Bifidobactérium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173010	CNCM I-2494	Bifidus regularis	Yogurt Activia
<i>Bifidobactérium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Alig

ATCC: American Type Culture Collection; CNCM: National Collection of Microorganisms Cultures; NCIMB: National Collection of Industrial and Marine Bacteria

4.2. Espèces utilisées en tant que probiotiques

Par définition les espèces utilisées dans les probiotiques doivent avoir des preuves de leur effet positif sur la santé. Parmi les espèces probiotiques, ce sont les lactobacilles et les bifidobactéries qui sont retrouvés le plus fréquemment. Ils sont présents dans des produits fermentés depuis des décennies. D'autres comme *Streptococcus* et *Propionibacterium* sont également utilisés. Certaines levures comme *Saccharomyces* le sont aussi. Quelques espèces de *Bacillus* et de *E.coli* sont aussi employés. D'autres souches sont autorisées dans l'alimentation animale, par exemple, *Clostridium butyricum*, depuis 2014, par la commission européenne. Elles ne seront pas abordées ici.

- **Lactobacilles: le genre *Lactobacillus***

Ils appartiennent au phylum des Firmicutes. Ce sont des bactéries à gram positif dépourvues d'oxydase ou de catalase. Elles sont immobiles, non flagellées et ont une forme de bacilles ou de coccobacilles isolés ou en chaînette. Toutes les espèces se développent entre 30 et 37°C. Elles font partie des bactéries lactiques. Elles sont donc utilisées dans de nombreux produits laitiers dont les laits fermentés, yaourts et fromages. Elles leur permettent d'inhiber la prolifération de micro-organismes par leur production de bactériocines et d'acide lactique. Il a été identifié au moins 192 espèces du genre

Lactobacillus. Ce sont des bactéries commensales des muqueuses buccales, intestinales et vaginales de l'homme et de l'animal. On en trouve également dans les aliments d'origine végétale et les produits fermentés. Au niveau du microbiote intestinal, elles font partie de la flore sous dominante et représentent moins de 1% des bactéries commensales.

Les Lactobacilles sont utilisés aujourd'hui dans les aliments probiotiques, les médicaments et dans les compléments alimentaires. Avec les bifidobactéries, ce sont les souches probiotiques les plus fréquemment utilisées. Des sous-espèces des espèces *acidophilus*, *gasseri*, *helveticus*, *casei*, *johnsonii*, *lactis*, *plantarum*, *salivarius*, *reuteri* et *rhamnosus* sont utilisées comme probiotiques (87,97). Le tableau ci-dessous décrit quelques exemples de produits commercialisés en Europe contenant des souches de *Lactobacillus*, les souches sont utilisées seules ou en association avec d'autres souches ou substances.

Désignation de la souche	Nom commercial	Forme	Fabricant
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Probiolog enfant - nourrisson	Complément alimentaire	Mayoly Spindler
<i>Lactobacillus Reuteri</i> DSM 17938	Biogaia Lactobacillus reuteri protectis	Complément alimentaire	Biogaia
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Yaourt	Nestlé
<i>Lactobacillus casei</i> var rhamnosus	Bacilor	Médicament	Alfasigma

Bacilor[®], trophigil[®] et florgynal[®] possèdent le statut de médicament. Bacilor[®] existe sous forme de gélules ou sous forme de sachet-doses. Les deux formats sont dosés à 1,5 milliards de germes par gélule ou sachet. Son indication est «en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée» (95). Il n'est pas pris en charge par la sécurité sociale. Trophigil[®] et Florgynal[®] sont des gélules vaginales contenant du *Lactobacillus casei* variété rhamnosus Döderleini. Ils ont les mêmes indications que sont les «vulvovaginites atrophiques par carence œstrogénique» ou les «soins pré et post opératoires en chirurgie gynécologique par voie vaginale en période ménopausique». Ils contiennent également de l'estriol et de la progestérone. Les

deux médicaments ont les mêmes dosages. Ils sont remboursés à 30% par la sécurité sociale. A noter que florgynal[®] est le moins cher.

- **Bifidobactéries: le genre Bifidobactérium**

Elles font partie du phylum des Actinobactéries. Ce sont des bacilles à Gram positif anaérobie stricte. Ils sont immobiles, asporulés, se présentent en forme de Y et peuvent apparaître isolés ou assemblés en amas ou en chaînette. Même si ces bactéries restent éloignées phylogénétiquement des lactobacilles, ce sont également des bactéries lactiques. Elles produisent de l'acide lactique et de l'acide acétique à partir des hexoses. Elles sont notamment saccharolytiques. 42 espèces ont été identifiées. Elles sont naturellement présentes au sein du microbiote intestinal et sont aussi commensales de la flore buccale et vaginale. Elles sont abondantes chez le nouveau-né puis leur quantité diminue pour faire partie de la flore sous dominante à l'âge adulte.

Les espèces utilisées pour leurs propriétés probiotiques sont *bifidum*, *lactis*, *breve*, *longum*, *infantis* et *animalis*. Le tableau suivant cite quelques exemples de produits contenant des souches de Bifidobactéries commercialisés en Europe

Désignation de la souche	Nom commercial	Forme	Fabricant
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Yaourt	Danone
<i>Bifidobacterium longum</i> LA 101	Lactibiane défense	Complément alimentaire	Pileje
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	boisson	Yakult

- **Le genre Bacillus**

Il appartient au phylum des Firmicutes. Les bactéries qui appartiennent à ce groupe ont la forme de bâtonnets qui sont soit isolés ou soit associés par deux, en chaînettes ou sous forme de longs filaments. Elles ont la capacité de produire une endospore très résistante qui est la structure utilisée dans les probiotiques. Certaines espèces sont mobiles grâce à un appareil ciliaire mais ce n'est pas le cas de toutes. La plupart ont un métabolisme aérobie ou aérobie facultatif. D'autres sont cependant anaérobies. Ce sont des bactéries saprophytes et ubiquitaires que l'on retrouve dans l'eau, les végétaux, les sols et les denrées alimentaires. Elles sont résistantes aux étapes de stérilisation et il est possible de les retrouver dans des aliments préalablement stérilisés.

Certaines espèces comme *Bacillus anthracis* et *Bacillus cereus* sont pathogènes. Elles sont responsables respectivement de la maladie du charbon et de toxi-infections alimentaires collectives. D'autres espèces comme *subtilis* sont utilisées quant à elles comme probiotiques. Les spores des espèces *clausii* ou *coagulans* sont également utilisés. Le tableau suivant montre un exemple de produit contenant une souche de *Bacillus* commercialisé dans le monde.

Désignation de la souche	Nom commercial	Forme	Fabricant
<i>Bacillus subtilis</i> CU1	Bacillus subtilis	Complément alimentaire	Supersmart

- **Les levures: le genre Saccharomyces**

Ce sont des ascomycètes qui appartiennent au règne des Fungi. *Saccharomyces cerevisiae* est utilisé en boulangerie et dans la bière. Une espèce très proche *Saccharomyces boulardii* est utilisée quant à elle en tant que probiotique. Les deux ne sont pas différenciables en culture mais le sont en biologie moléculaire.

Saccharomyces boulardii est un eucaryote unicellulaire. Les levures sont ovoïdes ou rondes. Elles apparaissent isolées et ne forment pas de filaments mycéliens. Leurs parois cellulaires comportent deux enveloppes: la paroi interne constituée de chitine et de glucane et la paroi externe formée de mannose associé à des protéines ou des lipides. Son développement est optimal à 37°C et pour un pH acide compris entre 3,5 et 6,5.

Saccharomyces boulardii est une levure non pathogène qui ne fait pas partie de la flore commensale de l'homme. Elle est retrouvée dans des boissons préparées à base de litchis et de mangoustes dans des zones tropicales de l'Asie du sud est.

En France, il existe des formes de probiotiques qui ont statut de médicament: l'ultralevure[®] ou le carbolevure[®]. L'ultralevure[®] contient la levure *Saccharomyces boulardii*. Ce médicament possède une AMM dans l'indication: «traitement symptomatique d'appoint d'une diarrhée en complément de la réhydratation» (88). La carbolevure[®] contient la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Ses deux indications sont «traitement symptomatique des manifestations fonctionnelles intestinales, notamment avec météorisme" et "en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques, traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée» (95).

- **le genre *Enterococcus***

Il fait partie du phylum des Firmicutes. Ce sont des cocci à gram positif non mobiles anaérobies facultatifs. Ils ont une forme ovoïde et se présentent isolés par paire ou en chaînettes. La température de croissance optimale est proche des 35°C. Leur croissance est possible dans des milieux hostiles contenant 40% de sels biliaires avec un pH entre 4,4 et 9,6 (98). Il y a au moins 35 espèces répertoriées. Ces bactéries sont ubiquitaires et sont présentes à la fois dans les végétaux, l'eau et le tractus gastro-intestinal des animaux à sang chaud (dont l'homme) (98).

Ce sont des bactéries lactiques qui sont utilisées pour la transformation et la conservation des aliments. Elles produisent à la fois de l'acide lactique et des bactériocines qui varient en fonction des espèces (98).

Elles sont également responsables de maladies nosocomiales pouvant être graves. Du fait de leur grande plasticité génétique, certaines souches ont acquis des facteurs de virulence ou des gènes responsables d'antibiorésistance (98).

Pourtant, certaines espèces impliquées dans ces infections sont utilisées en tant que probiotiques. C'est le cas d'*Enterococcus faecium*. Afin de pouvoir utiliser une souche d'*Enterococcus* il faut s'assurer que celle-ci ne possède pas les gènes de résistance ou de virulence (98). Ceci permet de ne pas la classer dans les pathogènes opportunistes.

- **Les autres souches**

Streptococcus thermophilus fait partie avec *Lactobacillus bulgaricus* des ferments du lait permettant la fabrication du yaourt. Elle est aussi utilisée pour la fabrication du fromage. Sa température de développement optimale est de 43°C d'où son nom. Elle est capable de libérer de la lactase. Elle est utilisée dans certains produits probiotiques.

La souche *E. coli* Nissle 1917 est également utilisée comme probiotique dans certains pays d'Europe. Elle porte le nom du scientifique qui l'a identifiée en 1917. Elle n'est pas commercialisée en France mais possède le statut de médicament en Suisse sous le nom MUTAFLOR® dans l'indication «rectocolite hémorragique dans la phase de rémission» (99). Contrairement à certaines souches d'*Escherichia coli*, cette souche utilisée comme probiotique n'est pas pathogène, ne produit pas d'entérotoxines ou de cytotoxines, n'est pas invasive et ne présente pas d'uropathogénicité.

D'autres souches sont utilisées ou font l'objet de recherche pour l'alimentation animale (*Pediococcus*, *Sporolactobacillus*, *Propionobactérie*, *Kluyveromyces*), notamment pour leur effet anti-infectieux qui permettrait de limiter l'utilisation des antibiotiques qui posent un grave problème de santé publique devant l'augmentation de l'antibiorésistance.

5. Pharmacocinétique

Pour pouvoir exercer leur action, les souches probiotiques doivent survivre jusqu'au tractus intestinal où la plupart de leurs mécanismes d'action identifiés ont lieu. Elles doivent résister à de nombreux facteurs que nous développerons ci-dessous. Ceci est nécessaire à la fois pour les conduire jusqu'à leur site d'action et pour leur permettre de jouer un rôle via des récepteurs spécifiques. Chaque souche a des propriétés propres. De nombreuses études se sont intéressées à la survie des différentes souches au sein du tube digestif. Ce phénomène, pour les souches les plus utilisées, sera détaillé dans une seconde partie.

5.1. Facteurs limitant la survie bactérienne

- **Acidité**

La résistance à l'acidité est variable entre les différentes souches d'un même genre. La résistance in vitro de différentes souches de Bifidobactéries a été testée. À pH 3, la survie de ces souches varie de 0% pour *Bifidobacterium angulatum*, à 100%, pour *Bifidobacterium animalis* (100). Après leurs recueils au niveau de l'iléon par la méthode de perfusion intestinale qui est détaillée ci dessous, les souches de *Bifidobacterium* BB ingérées avec du lait fermenté sont soumises à différents pH in vitro (101). Au bout d'une heure d'incubation à pH 1, les souches ont toutes été détruites alors qu'à pH 3, elles ne sont pas affectées, et à pH 2, elles ne sont détruites que partiellement.

Dans une autre étude, la résistance de 42 souches de lactobacilles à un pH de 2,5 a été testée in vitro (102). Seulement 29 des 44 souches ont survécu à 4h d'exposition. L'acidité gastrique puis duodénale est donc un des facteurs à prendre en compte vis à vis de la survie des souches probiotiques.

- **Sels biliaires**

De la même manière, les sels biliaires influencent la survie des micro-organismes. In vitro, en présence de bile, la survie des souches de Bifidobactéries varie de 0% pour *Bifidobactérium longum*, à plus de 90% pour *Bifidobactérium animalis* (100). D'autres souches sont mises en contact avec des concentrations de bile variant de 0 à 1,5% pendant un temps variable allant jusqu'à 3 heures. Ensuite elles sont étalées et les colonies comptées. La survie varie entre les souches en fonction de la concentration biliaire et de la durée d'exposition (103). Concernant les bifidobactéries, les plus résistantes sont *Bifidobactérium longum* 1941, *Bifidobactérium infantis* 1912 et *Bifidobactérium pseudolongum* 20099. Quant aux souches de *Lactobacillus acidophilus*, les souches 2404 et 2415 apparaissent les plus résistantes.

Les sels biliaires non conjugués détruisent mieux les bactéries que les sels biliaires conjugués (103). La croissance et la survie des bactéries sont donc liées également à la présence de sels biliaires non conjugués dans le milieu (103). Les souches de Lactobacilles et de Bifidobactéries contiennent une hydroxylase capable de déconjuguer les sels biliaires.

- **Peptides antibactériens**

Le mucus contient de nombreuses substances (immunoglobulines A sécrétoires, lactoferrine, lactoperoxydase et lysozyme) jouant un rôle de protection vis à vis des agents microbiens. Au fond des cryptes intestinales, les cellules de Paneth produisent également des peptides antimicrobiens, les défensines. Cela nous protège contre les micro-organismes pathogènes mais peut aussi jouer un rôle contre les micro-organismes non pathogènes ingérés sous forme de probiotiques.

- **Motricité intestinale**

La motricité intestinale intervient dans la lutte contre l'implantation des micro-organismes. Au niveau de l'intestin grêle, la propulsion postprandiale limite l'implantation de

ceux-ci. Au contraire le côlon, où la motricité est réduite et le phénomène d'oxydoréduction très bas, constitue un milieu propice à la survie des bactéries anaérobies.

- **Microbiote intestinal endogène**

La flore endogène déjà présente joue un rôle de barrière vis à vis des micro-organismes de la lumière intestinale. Cet écosystème endogène occupe déjà les sites d'adhérence nécessaires à la fixation d'éventuelles bactéries exogènes. Ainsi les micro-organismes ingérés et les germes pathogènes se fixent difficilement sur l'épithélium intestinal lorsque cette barrière n'est pas endommagée.

- **Phénomène d'oxydoréduction**

L'exposition à l'oxygène de certaines souches probiotiques peut diminuer de façon importante leur viabilité. Le rôle néfaste de l'oxygène dans les aliments peut être diminué par certains procédés de fabrication comme la diminution du potentiel oxygène-réducteur de l'aliment, la microencapsulation des souches probiotiques ou encore l'ajout de composés anti-oxydants. Ainsi ils permettent de limiter le contact avec l'oxygène jusqu'au site de libération et d'actions éventuelles des souches.

5.2. Survie des souches les plus utilisées

La survie des micro-organismes dans le tube digestif varie en fonction des souches employées. Certaines sont détruites directement au niveau de l'estomac et d'autres survivent jusqu'aux selles (104). Il existe plusieurs méthodes appliquées pour étudier la viabilité des bactéries dans le tractus digestif.

5.2.1. Méthode d'étude

La survie des différentes souches in vivo a majoritairement été étudiée dans les selles. Celles-ci sont recueillies et examinées afin d'identifier le nombre de souches restantes par rapport à l'ingestion initiale. Cette méthode ne laisse pas présager d'une éventuelle synthèse lors du passage digestif. Des marqueurs qui ne se multiplient pas et ne sont pas détruits au cours de leur trajet dans le tractus gastro-intestinal peuvent être utilisés de façon concomitante pour évaluer la durée de transit.

Grâce à l'intubation-perfusion, les chercheurs se sont intéressés à la pharmacocinétique des probiotiques dans l'intestin grêle. La survie des souches est également comparée à celle d'un marqueur. Le plus souvent ce sont les spores de *Bacillus stearothermophilus* qui sont utilisées. Elles sont ingérées en même temps que les souches étudiées et sont éliminées en 5 à 9 jours. L'intubation permet de récupérer les souches directement au niveau du cæcum et ainsi différencier la viabilité dans l'intestin grêle de celle dans le colon.

Le choix de la méthode d'identification est importante également. Il faut qu'elle ait une sensibilité élevée. Elle doit permettre de différencier correctement les différentes souches. En effet toutes ne sont pas équivalentes (102).

Les résultats de survie peuvent être exprimés de deux manières. La première donne la concentration du probiotique ou du principe actif au niveau de la cible supposée de la souche. Pour cela, il est considéré que la concentration doit atteindre 10^5 unités formant colonies par gramme au niveau du grêle et 10^7 au niveau des selles (85). Ces valeurs correspondent respectivement à l'expression clinique chez des patients présentant une colonisation chronique pathogène du grêle et à la concentration des bactéries de la flore dominante généralement trouvée au niveau des selles. La deuxième est l'expression des résultats en pourcentage de survie par rapport à la quantité ingérée initialement. Cette valeur permet de pouvoir comparer plusieurs souches.

L'étude de l'adhérence au mucus ou à l'épithélium colique des probiotiques est permise par des cultures de biopsies et des techniques ultrastructurales (85). In vitro, elle peut se faire grâce à des cellules particulières qui miment les cellules de la muqueuse intestinale. Ce sont les cellules Caco-2. Cependant, dans ces conditions, des facteurs inhibiteurs tel que bactériens ou liés à l'environnement inflammatoire et immunitaire ne sont pas présents. Ainsi les résultats peuvent être biaisés.

Toutes ces techniques de laboratoire rendent possible la distinction entre les différentes souches en terme de survie.

5.2.2. Lactobacilles

- ***Lactobacillus rhamnosus***

Pendant 7 jours, 20 volontaires sains répartis dans deux groupes ont reçu *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC53103) dans des capsules de gélatine (105). Les deux groupes ont reçu respectivement $1,6 \cdot 10^8$ et $1,2 \cdot 10^{10}$ UFC par jour. Le dosage quantitatif sur une gélose après 3 jours d'incubation anaérobie met en évidence la présence de cette souche dans les selles à 3, 5 et 7 jours dans le groupe ayant reçu le plus haut dosage alors qu'elle n'était pas présente initialement. Il n'y avait pas de différence significative avec respectivement $2 \cdot 10^6$, $1,5 \cdot 10^6$ et $1,2 \cdot 10^5$ UFC/g de selles. Alors que dans le groupe à faible dosage, *Lactobacillus rhamnosus* GG n'était présent qu'en très faible quantité dans les selles d'un seul sujet à 7 jours. Cette étude met en évidence la survie de cette souche au sein du tractus gastro-intestinal. Cette survie dépend du dosage initial ingéré. En dessous d'une certaine dose, les souches ingérées ne sont pas retrouvées au niveau des selles. Des résultats similaires de survie ont été retrouvés avec la même souche dans d'autres études (106).

Les 42 souches de lactobacilles étudiées par Jacobsen et al. ont une résistance correcte et similaire aux sels biliaires (102). Dans cette étude, parmi les 5 souches retenues du fait de leurs caractéristiques in vitro, *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2, *Lactobacillus* LGG ainsi que *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 ont mieux survécu lors du passage gastro-

intestinal que les souches *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *lactis* CHCC2320 et *Lactobacillus casei* ssp. *alactus* CHCC3137. Ceci confirme les différences de survie au sein d'une même espèce.

Après l'ingestion concomitante de *Lactobacillus rhamnosus* R11 et de *Lactobacillus acidophilus* R52, il existe des différences significatives de survie au niveau des selles (107).

- **Lactobacillus casei et paracasei**

Concernant la sous-espèce *casei*, la survie de plusieurs souches a été testée. *Lactobacillus casei* Shirota, présent dans le produit laitier fermenté Yakult en Asie, survit au passage dans le tractus gastro-intestinal de sujets sains. Après l'ingestion de $3 \cdot 10^{11}$ UFC par jour, la souche est présente à la concentration de 10^7 UFC/g de selles. La mesure du temps de transit s'est effectuée avec du rouge carmin ingéré en même temps que les doses de probiotiques (108).

Lactobacillus casei ssp. *alactus* 3137 survit également à son trajet dans le tractus digestif. La souche est présente dans les selles à la fin des 18 jours de supplémentation mais ne l'est plus 5 jours plus tard. Comparativement à 3 autres souches de lactobacilles (*Lactobacillus rhamnosus* 19070-2, *Lactobacillus reuteri* DSM 12246, et *Lactobacillus rhamnosus* LGG) sa survie lors du passage gastro-intestinal est moindre probablement du fait de sa plus faible résistance au pH (102). Préalablement à cette étude in vivo, aucune souche de *Lactobacillus paracasei* étudiée ne présentait de caractéristiques adéquates in vitro permettant d'envisager une survie in vivo.

Un autre essai a évalué la survie iléale et fécale de la souche *Lactobacillus casei* DN-114 001. Les taux de survie sont évalués respectivement à 51% et 28% des bactéries ingérées préalablement (109).

- **Lactobacillus acidophilus**

La survie de l'espèce acidophilus a été mise en évidence dans les travaux de Marteau et al. par des techniques d'intubation oro-trachéale (110). Après que les patients aient ingéré 100g de lait fermenté contenant 10^8 Lactobacillus par gramme, 10^6 UFC/mL ont atteint le cæcum. La quantité récupérée correspondait environ à 1,5% des souches administrées au départ. Par ailleurs, la survie est augmentée lorsque les bactéries sont ajoutées dans du lait fermenté par rapport à un ajout dans du lait qui a été pasteurisé préalablement (110). Les bactéries présentes naturellement dans le lait fermenté améliorent le nombre de *Lactobacillus acidophilus* atteignant le cæcum.

Gilliland et al. ont observé une augmentation de Lactobacilles totaux après un apport oral de *Lactobacillus acidophilus*. Celle-ci a persisté après l'arrêt de la supplémentation orale chez les sujets qui avaient peu de *Lactobacillus* dans les selles avant l'apport de lait supplémenté. Ils ont estimé le passage jusqu'aux selles de 2 à 5% de la souche.

- **Autres souches de lactobacilles**

Lactobacillus plantarum NCIMB 8826 a un taux de survie de 7% au niveau iléal après l'ingestion de $10^{10,2}$ UFC alors que dans les selles, la quantité de *Lactobacillus plantarum* équivaut à 25% de la quantité de départ (111). L'augmentation des quantités entre l'iléon et le colon suggère une multiplication des souches dans le colon.

Après l'ingestion de 10^{11} UFC de *Lactobacillus helveticus* par 7 volontaires sains pendant 5 jours, $10^{6,6}$ UFC par grammes de selles en moyenne sont identifiées par microbiologie chez 4 sujets (112). La biologie moléculaire des selles des 7 sujets identifie des formes non viables de *Lactobacillus helveticus* dans tous les échantillons..

5.2.3. Bifidobactéries

La capacité de la *Bifidobacterium animalis* DN173010 à survivre au passage de la partie supérieure du tube digestif a été étudiée chez 6 patients sains à jeun. Après ingestion de 10^{10} bifidobactéries dans 400g de lait fermenté, le nombre moyen de bactéries récupérées au niveau de l'iléon terminal au bout de 8h était de 23% (113). Cette étude montre que cette souche de *Bifidobacterium* survit dans du lait fermenté lorsqu'elle transite dans le tractus gastro intestinal. De la même manière, 37,5% d'une espèce de *Bifidobacterium* présente dans le produit fermenté Ofilus® atteignent l'iléon terminal (110). Après l'ingestion de 125 g lait fermenté avec une espèce de *Bifidobacterium* 3 fois par jour pendant 8 jours, 29,7% des souches exogènes sont retrouvés dans les selles de 8 volontaires sains (114). Huit jours après l'arrêt de l'ingestion, les Bifidobactéries exogènes ne sont plus détectables. Dans cette dernière étude, les auteurs en concluent que les espèces de *Bifidobacterium* administrées de manière exogène ne colonisent pas le colon humain (115).

Grâce à des techniques de biologie moléculaire, Kullen et al ont analysé le devenir de Bifidobactéries ingérées. Ces techniques permettaient de différencier les Bifidobactéries exogènes des endogènes. Pendant 8 jours, 8 patients ont ingéré 1g de Bifidobactéries dans 70 mL de lait (soit 10^{10} Bifidobactéries) et leur selles ont été analysées tous les 4 jours jusqu'à 8 jours après l'arrêt de l'ingestion (115). Le nombre de Bifidobactéries exogènes retrouvées dans les selles est maximum à 8 jours et est significativement augmenté à 4 puis à 8 jours. A l'arrêt de l'apport exogène, le nombre de Bifidobactéries dans les selles décroît progressivement et est indétectable après 8 jours. Par ailleurs les souches de Bifidobactéries exogènes deviennent rapidement les souches de Bifidobactéries prédominantes au sein des selles. Cette étude confirme que les bifidobactéries peuvent résister tout au long du tractus gastro intestinal lorsqu'elles sont ingérées dans du lait fermenté.

5.3. Adhésion cellulaire

Les probiotiques, pour pouvoir exercer une partie de leur action, doivent être capables d'adhérer à la muqueuse intestinale. De nombreuses études in vitro ont mis en

évidence ces propriétés. Ces études utilisent des milieux riches en sels biliaires avec un faible pH pour mimer l'environnement digestif puis mettent en contact des cellules épithéliales intestinales, appelées Caco-2, avec les différentes souches à étudier. Ainsi l'adhésion des souches probiotiques à ces cellules a été mise en évidence lors de travaux expérimentaux. L'adhésion varie en fonction des souches étudiées. L'adhésion d'une souche n'est pas obligatoire pour qu'elle exerce une fonction. Elle peut avoir une action indirecte via des métabolites qu'elle est capable de synthétiser.

La difficulté pour mettre en évidence une adhésion in vivo résulte du recrutement de la population. L'éthique entre également en compte pour effectuer ces recherches. En effet, pour réaliser de telles études, il faut, au décours de la prise de probiotiques, réaliser une biopsie intestinale pendant une endoscopie digestive.

Les résultats d'études de survie in vivo ne sont pas en faveur d'une colonisation de la muqueuse digestive. En effet, le comparatif des pourcentages de bactéries retrouvées dans les selles par rapport à celles ingérées est équivalent aux tests in vitro réalisés préalablement. De plus l'absence de maintien des bactéries dans les selles quelques jours après l'arrêt des apports est un autre argument avancé. Pourtant, *Lactobacillus casei* est capable de fabriquer des facteurs d'adhérence aux cellules de la muqueuse intestinale. Cette propriété lui permet de survivre plus longtemps dans le tube digestif. L'adhésion in vivo des souches de *Lactobacillus rhamnosus* GG présent par voie orale dans du lactosérum pendant 12 jours a été mise en évidence sur des biopsies coliques jusqu'à deux semaines après l'arrêt de la supplémentation (106). Cette souche persiste dans la muqueuse même après sa disparition dans les échantillons fécaux. Cependant à distance de la prise orale, elle ne sera plus retrouvée.

D'autres critères rentrent en compte dans la capacité d'adhésion des souches. Ainsi la quantité de Lactobacilles présente au sein du microbiote intestinal semble jouer un rôle sur la durée de persistance des souches dans les selles. Ce qui pourrait traduire que ces Lactobacilles endogènes influencent l'adhésion des souches probiotiques aux cellules digestives.

6. Mécanismes d'action des probiotiques

Les mécanismes d'action des probiotiques sont variés. Ils peuvent avoir des effets à la fois directs et indirects (figure 9). Ils exercent une fonction sur le chyme. Ils modulent l'écologie intestinale. Ils jouent un rôle sur la trophicité, le capital enzymatique des cellules de la muqueuse intestinale et dans la perméabilité intestinale. Par ailleurs, ils ont des effets indirects par la modification de l'écosystème ou du système immunitaire local.

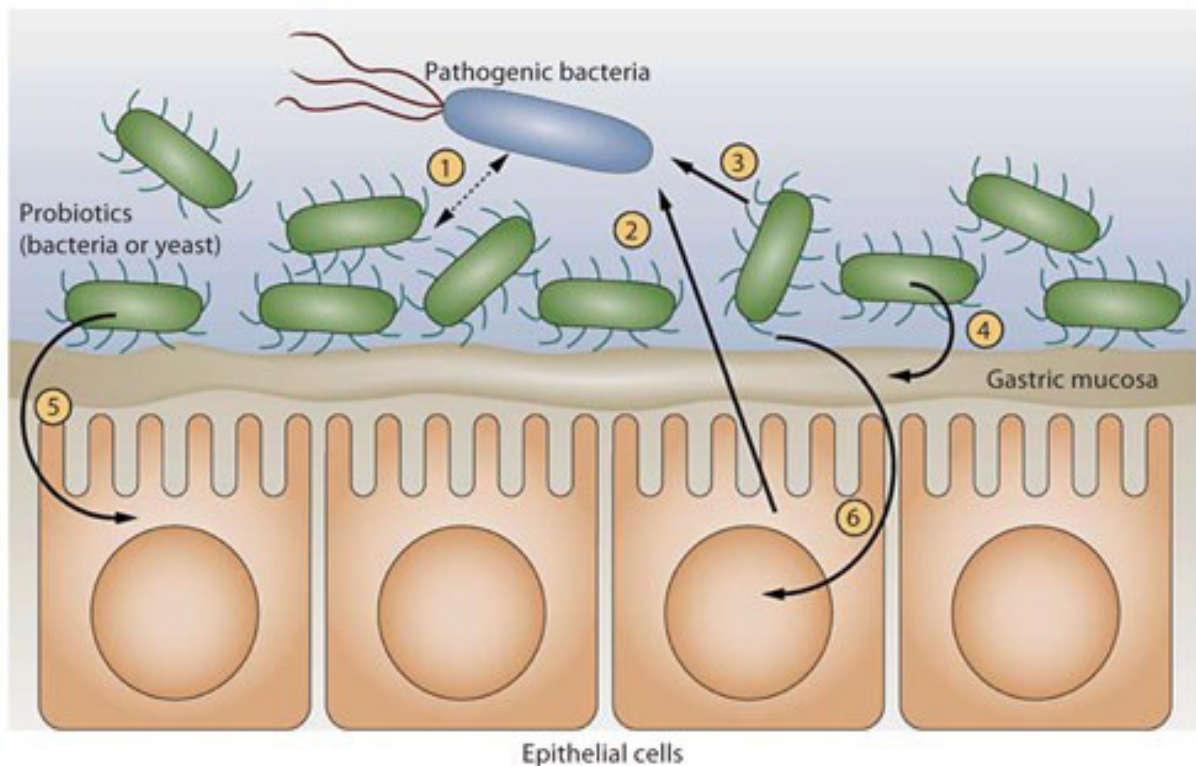


Figure 9 : mécanismes d'action direct et indirect des probiotiques. 1 : compétition avec les bactéries pathogènes. 2 : stimulation de la réponse immunitaire humorale . 3 : sécrétion de bactériocines et de radicaux libres tel que le peroxyde d'hydrogène. 4 : amélioration de l'intégrité du mucus . 5 stimulation de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales. 6 inhibition de la réponse inflammatoire. D'après (116).

6.1. Action enzymatique directe

Les probiotiques produisent de nombreuses enzymes digestives. Ils améliorent ainsi la digestion intestinale notamment chez les personnes présentant un déficit enzymatique.

L'intolérance au lactose est une situation fréquente chez l'adulte. Cette difficulté à digérer le lactose est due à la faible quantité de lactase intestinale. Certains probiotiques, par leur apport en lactase, améliorent la digestibilité du lactose. Chez des volontaires déficients en lactase, l'absorption du lactose est supérieure après ingestion de yaourt contenant *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* qu'après ingestion de lait apportant pourtant la même quantité de lactose (117). La même différence est obtenue après l'ingestion de yaourt chauffé. L'absorption du lactose et donc la tolérance après l'ingestion d'un yaourt où les bactéries ont été détruites par la chaleur, est moindre qu'après l'ingestion d'un yaourt contenant les bactéries *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* et la même quantité de lactose (117). Le lactose apporté sous forme de yaourt est donc mieux absorbé et toléré que celui du lait. Les mécanismes qui rentrent en jeu sont le ralentissement du transit intestinal, l'apport de lactase intraluminale par les bactéries probiotiques et l'activité de la perméase bactérienne qui permet l'entrée du lactose dans la cellule probiotique (118). Du lait fermenté à *Lactobacillus acidophilus* améliore également la digestibilité du lactose (118). Chez le sujet sain, *Saccharomyces boulardii* (à la dose de $2,5 \cdot 10^9$ UFC 4 fois par jour) sous forme de lyophilisat augmente l'activité lactasique du jéjunum et du duodénum (118). Ainsi ce type de probiotiques peut être utilisé chez les patients présentant une intolérance acquise au lactose ce qui représente suivant les études jusqu'à 80% de la population.

Les rares patients atteints de déficience en saccharase peuvent améliorer la digestion du saccharose par l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae* sous forme lyophilisée à jeun (118,119).

Sur le plan expérimental, un lactocoque génétiquement modifié producteur de lipase améliore la digestion des lipides chez des porcs avec insuffisance pancréatique (97). *Oxalobacter formigenes*, qui est capable de métaboliser l'oxalate, diminue l'excrétion urinaire

d'oxalate chez des rats (97). Ces propriétés pourraient à l'avenir être utilisées en pathologie humaine chez des patients souffrant d'insuffisance pancréatique ou dans la prévention des récurrences de calculs rénaux à base de cristaux d'oxalate.

6.2. Transit digestif

Certaines souches probiotiques ont un effet sur le transit intestinal. L'apport d'un lait fermenté par la souche *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 et des bactéries lactiques pendant 14 jours accélère le transit oro-anal chez des volontaires sains de 60 à 75 ans d'autant plus que le temps de transit est long initialement (120). D'autres études sur cette souche ont confirmé les résultats. Dans l'une d'elles concernant 200 patients de 50 à 75 ans, l'effet est dépendant de la dose et persiste 6 semaines après l'arrêt du probiotique (121). Dans une étude en double aveugle randomisée et en cross-over, la réduction du temps de transit est confirmée et elle n'est pas expliquée par des modifications de la masse bactérienne fécale ou des acides biliaires secondaires (122). L'AFFSA en 2005 s'interroge, au vu de ces différents résultats sur la traduction clinique chez ces patients sains, quant à une extrapolation possible chez les sujets constipés (119). Depuis, l'effet positif de la même souche consommée sous forme d'un yaourt fermenté, chez des enfants de 3 à 16 ans souffrant de constipation fonctionnelle, a été confirmé dans une étude multicentrique, randomisée en double aveugle et contre placebo. Elle concernait 160 enfants et a montré l'augmentation significative de la fréquence des selles après 3 semaines de consommation (114). L'amélioration du temps de transit chez des femmes souffrant du syndrome de l'intestin irritable avec constipation a aussi été mise en évidence dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo (123). La consommation de 2 pots d'un lait fermenté avec *Bifidobacterium lactis* DN 173 010 améliore également de façon significative la sévérité des symptômes totaux du syndrome de l'intestin irritable avec constipation (123). Dans toutes ces études, la souche utilisée est la même, il s'agit de *Bifidobacterium animalis* subspecies lactis DN-173 010.

D'autres souches de *Lactobacillus* ou de *Bifidobacterium* ont montré des effets sur le temps de transit. Dans les méta-analyses évaluant le temps de transit après la prise de

probiotiques, les résultats sont globalement en faveur d'une réduction du temps de transit notamment chez les sujets âgés et les patients initialement constipés (124,125). Les résultats restent cependant hétérogènes et chaque souche peut avoir des propriétés propres.

6.3. Modulation du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est constitué d'environ 100 000 milliards de bactéries. La culture permet d'identifier certaines espèces mais la plupart ne sont pas cultivables et ne peuvent pas être mises en évidence par ce moyen. De récents progrès dans des techniques de séquençage de l'ADN, par le décompte de gènes, ont permis de mettre en évidence la diversité bactérienne intestinale. A l'heure actuelle, l'approche métagénomique quantitative semble la meilleure technique disponible pour une mesure précise de la richesse en gènes et en espèces (126). Elle utilise un catalogue de 10 millions de gènes. La méthode consiste à projeter sur le catalogue de référence des fragments courts de bases nucléiques et de rechercher une homologie (126). Cette méthode présente tout de même certaines limites. Pour un seul gène du catalogue, il peut lui correspondre plusieurs gènes avec une homologie très proche (126). Un autre biais est lié aux étapes de collecte et de conservation avant l'analyse. Pour éviter cela, un répertoire de procédures standardisées issues du projet européen "International Human Microbiome Standards" est disponible (126).

Le projet qui a permis d'identifier l'ensemble du métagénome du catalogue est l'étude Metahit qui a débutée en 2008 (127). Elle a analysé des échantillons de 124 personnes danoises et espagnoles, saines ou souffrant de maladie inflammatoire de l'intestin ou d'obésité. Au cours de cette étude, il a été mis en évidence 3,3 millions de gènes différents soit 150 fois plus que notre propre génome (127). Au moins 1000 espèces différentes sont fréquentes dans les intestins et chaque individu porte en moyenne 540 000 gènes (127). Le catalogue de gènes contient également les gènes déjà connus de patients japonais et américains.

Grâce à l'apparition de ces nouvelles techniques et de ce catalogue, il y a eu des progrès considérables dans la connaissance du contenu microbiotique. La plupart des études

sur la composition du microbiote montrent que les souches probiotiques ont la capacité de moduler le microbiote intestinal. Cependant elles ne modifient pas le microbiote dominant qui reste très stable avec le temps pour un même individu. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 augmente significativement la biodiversité des bactéries fécales par rapport au placebo dans une étude randomisée en aveugle (128). Dans une autre étude, également randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo avec cross-over, 52 volontaires sains ont été répartis en deux groupes : l'un consommant du lait écrémé supplémenté de 10^{10} UFC de *Lactobacillus paracasei* LC01 pendant 4 semaines puis un placebo pendant 4 semaines après un wash out de 2 semaines et l'autre l'ordre inverse. Après la consommation du probiotique, une diminution significative des *E. coli* et une augmentation de *Lactobacillus*, *Bifidobactérium* et *Roseburia intestinalis* ont été observées dans les échantillons fécaux (129). Chez des sujets atteints de diarrhées chroniques et présentant une altération de leur microbiote par rapport à des sujets sains, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 permet l'augmentation des taux de *Bactéroides* et *Roseburia*, initialement bas (131). Ceci s'accompagnant d'une amélioration partielle ou complète des symptômes diarrhéiques (130). Quant à *Bifidobactérium bifidum*, après 4 semaines de supplémentation, il affecte l'abondance relative des taxons dominants dans une étude récente en double aveugle (131).

L'apport de bifidobactéries dans des préparations artificielles destinées à des nourrissons qui ne sont pas allaités, entraîne une modification du contenu des selles en micro-organismes et une modification du pH. Les nourrissons nourris au sein ou nourris au *Bifidobactérium bifidum* avaient des bifidobactéries dans leurs selles, alors que les nourrissons nourris au biberon n'en avaient pas. Le pH fécal des nourrissons nourris au sein ou nourris au *Bifidobactérium bifidum* était quasi identique alors que le pH des nourrissons nourris au biberon était plus élevé (132). La composition en bifidobactéries de la flore fécale est significativement plus élevée chez des nourrissons de 1 mois, nourris dès leur naissance avec une préparation artificielle dans laquelle *Bifidobactérium bifidum* a été incorporé par rapport à celle de nourrissons témoins dont la préparation artificielle n'a pas été enrichie en bifidobactéries (133). Par contre il n'y a pas de différence significative avec celle de nourrissons allaités. Cependant il existe des différences de composition globale entre la flore de nourrissons allaités par rapport à ceux qui ne le sont pas.

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote intestinal. Beaucoup de maladies semblent corrélées avec des altérations du microbiote. Les probiotiques, de par leur capacité de modulation du microbiote, sont une voie thérapeutique d'avenir. Cependant la grande variabilité interindividuelle du microbiote appelle à la prudence et nécessite des recherches complémentaires. De plus, les effets sont souches-dépendants. Ainsi les conséquences d'un probiotique sur le microbiote intestinal endogène dépendent de la souche mais également sont propres à chacun.

6.4. Propriétés anti-microbiennes

Le microbiote intestinal participe à l'effet barrière au niveau digestif. Les bactéries endogènes adhèrent à l'épithélium digestif par des sites d'adhésion. Les bactéries probiotiques peuvent adhérer également à ces sites lorsqu'ils sont libres et que le milieu est propice. Ainsi le microbiote endogène et les bactéries probiotiques entrent en compétition avec les germes pathogènes luttant contre l'adhésion et la colonisation de ces micro-organismes. Toutes les souches capables de survivre aux conditions gastro-intestinales et qui sont capables d'adhérer à ces sites peuvent empêcher la fixation des bactéries pathogènes et le relargage de leurs toxines.

Certaines souches probiotiques peuvent agir également au niveau des jonctions serrées. Celles-ci assurent l'étanchéité de la paroi intestinale entre les entérocytes et empêchent la diffusion paracellulaire de micro-organismes commensaux ou pathogènes (134). Leur dysfonction participe à l'hyperperméabilité intestinale et semble impliquée dans de nombreuses pathologies digestives inflammatoire ou fonctionnelle. L'expression des gènes des protéines constituant ces jonctions peut être modulée par des souches probiotiques. Leur distribution peut également être influencée. Ainsi, *E. coli* Nissle 1917 induit l'expression de la protéine zonula occludens ZO-2 ainsi que sa redistribution cellulaire (134). *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prévient les effets néfastes de *E. coli* entéro-pathogène en limitant les altérations de distribution de la protéine zonula occludens ZO-1 (134).

Les bactéries probiotiques sont également capables de produire des substances antibactériennes. *Lactobacillus reuteri* DSM 12246 montre une forte inhibition de toutes les bactéries pathogènes testées in vitro dans une étude (*Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* notamment) (102). A l'opposé les bactéries non pathogènes présentes dans le microbiote endogène n'ont pas été affectées. La production de reutérines par cette souche peut expliquer cette activité antimicrobienne (135). D'autres substances protéiques tel que les bactériocines peuvent être produites par les différentes souches probiotiques. Par exemple, le genre *Enterococcus* synthétise des bactériocines appelées entérocinés. D'une souche à l'autre, ces bactériocines varient. Elles ont un rôle inhibiteur sur *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp* et *Clostridium spp* (98). Des molécules non protéiques produites par les bactéries probiotiques peuvent également jouer un rôle inhibiteur pour les pathogènes. L'acide organique, le peroxyde d'hydrogène, les ions super oxyde d'hydrogène sont des substances bactéricides par leurs effets pro-oxydants.

Les peptides antibactériens jouent également un rôle dans l'écosystème intestinal. Il existe plusieurs familles de ces peptides antibactériens. Les défensines, les cathélicidines, la lipocaline et les lectines de type C en font partie. Ils sont produits par plusieurs types cellulaires au niveau intestinal dont les entérocytes, les cellules de Paneth et les cellules caliciformes. Certains de ces peptides sont exprimés constitutionnellement par ces cellules. Cependant d'autres sont sous la dépendance de signaux bactériens. Ainsi la stimulation des TLR à la surface des cellules épithéliales par des motifs moléculaires présents sur les micro-organismes intestinaux entraîne la production de peptides bactériens de la famille des lectines C (134). La stimulation de la protéine NOD2 dans le cytoplasme des cellules de Paneth induit la production d'alpha défensines (134).

Les bactéries jouent un rôle également dans la fabrication d'Ig A sécrétoires par les cellules épithéliales. Celles-ci sont synthétisées en partie par les plasmocytes de la lamina propria. Elles sont ensuite captées au niveau des cellules épithéliales et relarguées dans la lumière intestinale par un phénomène de transcytose. Cette production d'Ig est fortement induite par le microbiote intestinal comme le montrent des travaux sur des souris axéniques c'est à dire stériles et donc dépourvues de microbiote (134). Les immunoglobulines peuvent

être spécifiques de bactéries commensales et également avoir une action contre des bactéries pathogènes (134).

Certaines bactéries synthétisent des acides gras à chaîne courte. Une des conséquences de cette production est la diminution du pH luminal. La croissance des bactéries endogènes acido-résistantes est favorisée. Les acides gras à chaîne courte diminuent l'adhésion et la prolifération de certains germes entéropathogènes comme *Salmonella typhi* et la production de toxine de *Clostridium difficile*.

6.5. Propriétés immunomodulatrices

Il existe des liens étroits entre le microbiote intestinal et le système immunitaire à la fois intestinal et systémique comme le résumant Martin-Gallusiaux et al. (136). En effet le microbiote est indispensable à la mise en place d'un système immunitaire fonctionnel et à l'inverse ce dernier contrôle la composition et la diversité du microbiote par divers mécanismes. Les probiotiques peuvent interférer tout comme les bactéries du microbiote endogène sur le système immunitaire pouvant ainsi moduler certaines réponses immunitaires.

Les probiotiques agissent sur les cellules immunitaires de la muqueuse soit directement par le biais des entérocytes soit indirectement par la sécrétion de composés susceptibles d'être absorbés par les entérocytes et d'agir avec les cellules immunitaires.

Ils sont responsables d'effets paradoxaux en fonction de l'état immunitaire initial de l'hôte. C'est ainsi qu'ils peuvent exercer des effets anti-inflammatoires chez des sujets porteurs de pathologie inflammatoire mais aussi des effets immunostimulants chez des sujets plutôt immunodéprimés (137). Dans une étude en double aveugle avec cross-over contre placebo, la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG module la réponse immunitaire non spécifique de façon différente. Chez les sujets sains, elle exerce un effet immuno-stimulateur alors que chez les sujets hypersensibles aux protéines de lait, elle inhibe la réponse immuno-inflammatoire (137).

6.5.1. Stimulation de l'immunité innée

Les probiotiques interagissent avec les acteurs de l'immunité innée. Les cellules de l'immunité innée sont les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK et les PNN. Les cellules épithéliales intestinales sont également reconnues comme un constituant de l'immunité innée à part entière. Toutes ces cellules sont importantes pour une réponse rapide du système immunitaire au cours d'une agression. Elles vont éliminer les bactéries pathogènes et les molécules du non soi. Des motifs bactériens hautement conservés appelés "PAMPS" sont reconnus par ces cellules immunitaires ce qui entraîne une phagocytose par les macrophages. Ce sont les TLR qui reconnaissent ces motifs bactériens et qui amènent une cascade de signalisations aboutissant à la libération de cytokines et chimiokines proinflammatoires. Il existe différents types de TLR qui identifient des séquences spécifiques (lipopolysaccharides des bactéries à gram négatif, peptidoglycane des bactéries à gram positif,...). D'autres récepteurs, les récepteurs NODs, participent également à l'immunité innée en distinguant des parties précises du peptidoglycane bactérien. Ce sont des récepteurs cytoplasmiques, il en existe également plusieurs types. Les effets sur l'immunité innée sont généralement évalués par le relargage des cytokines, la phagocytose ou l'activation des NK (138).

De nombreuses études in vitro ont étudié l'action de souches probiotiques directement au contact de cellules immunitaires. Cependant cela ne reflète que très peu la réalité in vivo et l'action inhibitrice que pourrait avoir l'environnement intestinal. Seules les études in vivo ont donc été sélectionnées. Les études cliniques en double aveugle contre placebo sont à privilégier. L'activité immunostimulante est ainsi mise en évidence chez des sujets sains avec des souches différentes. *Lactobacillus rhamnosus* GG ATCC 53103 augmente l'expression des récepteurs de la phagocytose et des récepteurs aux Ig A et C sur les PNN et les monocytes (139). *Bifidobacterium lactis* HN019 à la dose de $1,5 \cdot 10^{11}$ UFC/j augmente la sécrétion d'interféron alpha, majore l'effet bactéricide et les capacités phagocytaires (140). Cet effet persiste 12 semaines après la fin de la supplémentation (140). *Lactobacillus rhamnosus* HN001 à la dose de $5 \cdot 10^{10}$ UFC/j augmente l'activité phagocytaire et l'activité des lymphocytes NK de plus de 70% (141). Après les 9 semaines de supplémentation les niveaux d'activité ont baissé mais restent supérieurs au niveau initial (141). Un grand nombre de

souches semblent améliorer l'efficacité de l'immunité innée mais chaque souche a une action différente et les études concernant l'effet d'une souche donnée ne peuvent pas extrapoler cet effet à l'ensemble des probiotiques.

6.5.2. Stimulation de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est plus lente à se mettre en place. Elle nécessite l'activation de lymphocytes B pour la production d'anticorps (Ig M, G et A) et l'activation de lymphocytes T CD4 ou CD8 après un contact avec un antigène ou une bactérie pathogène. Cette réponse est locale pour la protection des muqueuses ou périphérique pour une réponse plus générale de l'organisme.

Les Ig A sont secrétées par les plasmocytes au niveau de la lamina propria de la muqueuse intestinale. Elles sont capables de traverser la barrière épithéliale, de se retrouver dans la lumière intestinale puis de se fixer sur les bactéries. Dans un essai clinique concernant des enfants souffrant de diarrhée à rotavirus, *Lactobacillus rhamnosus* GG augmente le nombre de cellules productrices d'Ig A et le nombre d'Ig A anti-rotavirus (142). L'apport de lait fermenté contenant *Lactobacillus acidophilus* La1 et des Bifidobactéries pendant 3 semaines chez des volontaires sains augmente les Ig A sériques par rapport à la prise du lait non fermenté suite au contact avec une souche de *Salmonella typhi* atténuée (143). Ces études sont en faveur d'un renforcement de l'immunité sécrétoire en Ig A contre des agents infectieux. Cependant la corrélation avec la prévention des infections reste à définir.

Une potentialisation de la réponse anticorps a également été démontrée lorsque les probiotiques sont utilisés en tant qu'adjuvant vaccinal. *Lactobacillus casei* GG ATCC 53103 augmente la réponse immunitaire après vaccination orale contre le rotavirus en augmentant le taux d'immunoglobulines M spécifiques au rotavirus (144). Une supplémentation par *Bifidobacterium breve* et *Streptococcus thermophilus* pendant 4 mois chez des nourrissons dès leur naissance augmente le taux d'Ig A anti polio après la vaccination (145). Des résultats similaires ont été obtenus chez des adultes avec d'autres souches. En effet, *Lactobacillus*

rhamnosus GG et *Lactobacillus acidophilus* CRL431 ont toutes les deux induit une réponse immunitaire supérieure après vaccination par voie orale contre le poliovirus (146).

Par ces mécanismes de modulation immunitaire et inflammatoire, l'utilisation des probiotiques en pathologie humaine, dans les maladies inflammatoires et allergiques, reste à définir.

6.6. Capacités métaboliques

Elles correspondent à la capacité qu'ont les micro-organismes à transformer les composés alimentaires en métabolites plus petits assimilables par l'organisme. La majorité auront des effets bénéfiques pour la santé et certains des effets délétères. Le microbiote intestinal a un rôle majeur sur ces activités métaboliques. Malgré la variabilité de composition individuelle microbienne, ces fonctions métaboliques restent semblables d'un individu à un autre du fait d'une redondance entre diverses espèces bactériennes (147). La fermentation des glucides et des protéines par les bactéries du microbiote colique permet la formation de métabolites variés (figure 10). Les micro-organismes sont utilisés comme probiotiques dans le but de majorer la production de certains métabolites bénéfiques pour l'hôte.

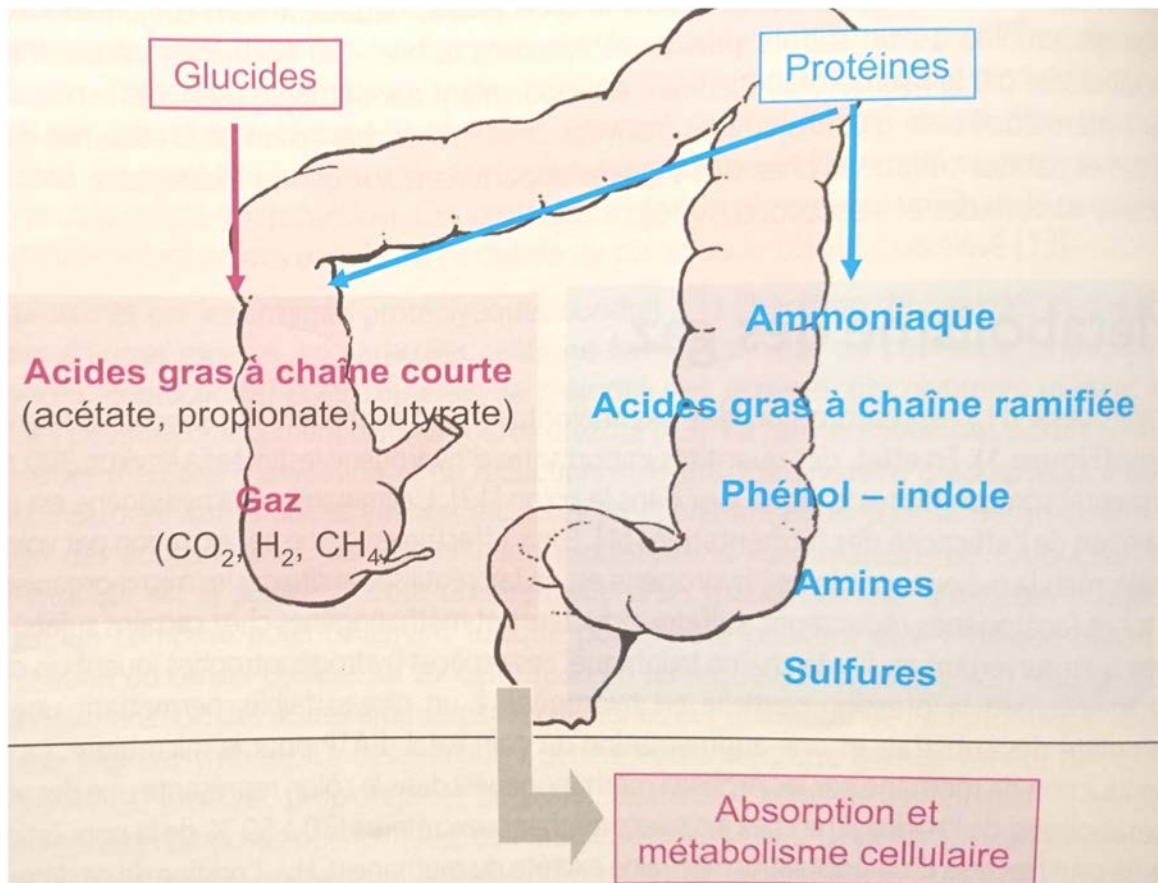


Figure 10: principaux métabolites bactériens issus de la fermentation des glucides et des lipides

Plusieurs vitamines sont produites en quantité importante par le microbiote, c'est le cas des vitamines K2, B8 et B12. D'autres, les vitamines B1, B2, B6 et B9 sont également produites mais en quantité trop faible pour couvrir nos besoins. Les taux de vitamines endoluminales peuvent également augmenter par une supplémentation en probiotiques. En effet, une étude randomisée contrôlée contre placebo, en République Tchèque, a mis en évidence une augmentation de 25% de vitamine D circulante chez des sujets hypercholestérolémiques après ingestion pendant 9 semaines de *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242 (148). Les taux de vitamines A et E étaient inchangés. Dans une autre étude, les taux de folates dans les selles de 23 volontaires sains ont augmenté après l'ingestion de différentes espèces de Bifidobactérium (149).

Les probiotiques sont capables de moduler les taux de butyrates intestinaux. En effet, l'ingestion pendant 6 jours de *Saccharomyces boulardii* augmente les concentrations d'acides gras à courte chaîne dans les selles, en particulier du butyrate (150). Chez ces patients qui

avaient un taux de butyrate plus faible que la population témoin au départ, l'élévation du taux de butyrate a persisté 9 jours après la prise. L'impact d'une souche de *Lactobacillus paracasei* DG sur les taux de butyrate fécal dépend des concentrations initiales (151). En effet chez des patients qui avaient un taux de butyrate bas, la prise de cette souche a augmenté les taux et inversement chez des patients qui avaient un taux élevé, la prise de ce probiotique a fait baisser les taux de butyrate. Parallèlement à ces modifications, les auteurs ont pu noter des changements dans les rapports entre les populations de micro-organismes fécaux.

De nouvelles molécules issues du métabolisme de certaines souches probiotiques sont découvertes grâce au séquençage du génome des souches probiotiques qui permet de mieux connaître leur fonction. Ainsi, les souches d'*E. coli* Nissle 1917 synthétisent le GABA. Celui-ci forme un lipopeptide avec un acide gras et un acide aminé. Cette liaison lui permet de traverser la barrière intestinale. Il a été démontré expérimentalement chez des souris hypersensibles que ce lipopeptide pouvait inhiber le flux de calcium induit par l'activation des nocicepteurs dans les neurones sensoriels. Ainsi par ce mécanisme, cette souche probiotique est capable d'inhiber l'hypersensibilité viscérale et de produire un effet analgésique (152).

Les capacités métaboliques de synthèse des souches probiotiques sont loin d'être entièrement connues à l'heure actuelle. Certaines fonctions sont spécifiques d'une souche particulière, d'autres sont présentes chez la plupart des souches d'une même espèce voire de l'ensemble de la classe des probiotiques.

7. Tolérance, effets indésirables et sécurité d'emploi

Les probiotiques sont utilisés dans les produits laitiers et les aliments depuis plus de cent ans. De par leur définition, les probiotiques sont des micro-organismes inoffensifs. Pour qu'une souche soit disponible en tant que probiotique, elle doit respecter certains critères. La sécurité d'emploi reste donc excellente. La plupart des études montre que les bactéries probiotiques sont mêmes très bien tolérées.

Un rapport a évalué la sécurité des probiotiques au travers d'une revue exhaustive de la littérature jusqu'à 2011 (145). 622 études sur 6 espèces différentes de souches probiotiques: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Enterococcus* et *Saccharomyces* ont été incluses. Les essais contrôlés randomisés ne montrent pas d'augmentation statistiquement significative du risque relatif de la totalité des effets indésirables observés par rapport au groupe témoin (153). Cependant les auteurs émettent des réserves quant à l'évaluation correcte de la majorité des études. Ils concluent qu'il y a un manque d'évaluation et de déclaration systématique. Ainsi ils estiment que la méthodologie de la littérature actuelle ne permet pas de conclure définitivement à l'innocuité des probiotiques (153). Rappelons ici que l'évaluation d'une souche probiotique présente dans l'alimentation ou sous forme de compléments alimentaires n'est pas soumise aux mêmes critères qu'un médicament pour vérifier la sécurité d'emploi et c'est ce que reprochent les auteurs à la plupart des études. D'ailleurs, Wallace et MacKay commentent dans un article les conclusions du rapport précédent (154). Ils regrettent le fait que la conclusion ne remette pas en cause l'innocuité de ces micro-organismes et que, au vu de l'absence d'événements indésirables signalés, la communauté scientifique admet que ce rapport apporte des preuves supplémentaires de leur innocuité (154).

De la même manière que chaque souche peut avoir un effet différent, chaque souche peut avoir un profil de sécurité différent. Doron et Snyderman rappellent que la sécurité d'un produit probiotique présent dans le commerce dépend non seulement de l'organisme probiotique mais aussi des autres constituants, qu'il s'agisse d'une préparation alimentaire ou médicinale (155).

Dans leur rapport sur les lignes directrices pour l'évaluation des probiotiques dans l'alimentation, la "*Food and Agriculture Organization of the United Nations*" et l'OMS résument les 4 types d'effets indésirables théoriquement envisageables avec les probiotiques (130). Ce sont la survenue d'infection systémique, la synthèse de métabolites délétères, la stimulation immunitaire excessive chez certains patients sensibles et le transfert de gènes.

Concernant le risque infectieux, des rapports de cas ont mis en évidence quelques cas de septicémie aux micro-organismes possiblement identiques aux bactéries consommées

préalablement sous forme de probiotiques par le patient. Doron et Snyderman comptabilisent jusqu'en 2015, 33 cas de fongémies à *Saccharomyces cerevisiae* ou *bouardii* et 8 cas de bactériémies à *Lactobacillus* species. Ils énumèrent aussi 9 cas de septicémies manifestes à *Saccharomyces cerevisiae*, *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve* ou à des combinaisons de probiotiques (147). Des cas d'endocardites à *Lactobacillus* et *Streptococcus* et 2 cas d'abcès associés à *Lactobacillus rhamnosus* ont été rapportés (155). A partir de ces données, il est recommandé de ne pas utiliser de probiotiques chez les patients porteurs de cathéter veineux central ce qui était le cas chez plusieurs patients souffrant de bactériémies. Des cas d'endocardites ont également été relevés chez des patients porteurs d'anomalies valvulaires. Des données épidémiologiques finlandaises ne montrent aucune augmentation de bactériémies à *Lactobacillus* entre les années 1990 et 2000 malgré l'augmentation d'utilisation de cette souche probiotique (156). 11 souches des 48 souches sanguines de *Lactobacillus* isolées sont identiques d'un point de vue moléculaire à la souche probiotique *Lactobacillus LGG* mais les souches étaient cependant différentes sur le plan phénotypique (157). En conclusion de ce paragraphe, il faut retenir que la consommation de probiotiques ne majore pas statistiquement le risque infectieux dans une population générale et que par précaution d'emploi il faut éviter la prescription de probiotiques en cas de cathéter veineux central.

Concernant les effets métaboliques, une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo, a mis en évidence des cas d'ischémie intestinale chez des malades souffrant de pancréatites aiguës graves après la prise d'une association de 4 souches probiotiques directement injectées en intra-jéjunale (158). D'après les auteurs, la cause pourrait être que les probiotiques augmentent la demande en oxygène ou qu'ils ont déclenché une réaction inflammatoire entraînant la diminution du flux sanguin (158). Une revue de la littérature systématique a apporté des résultats rassurants quant à l'utilisation de probiotiques en tant que support nutritionnel par rapport aux effets métaboliques ou infectieux (159). A noter qu'il est retrouvé une augmentation des complications non infectieuses dans certains groupes de patients (transplantés ou souffrant de pancréatite) (159). 5 cas d'acidose lactique trouvés dans la littérature interrogent quant aux effets du D-lactate produit par les souches probiotiques et la déconjugaison des sels biliaires (155).

Les probiotiques interagissent avec le système immunitaire par leur action sur l'immunité innée ou adaptative. Cela pose alors la question de leur innocuité dans le groupe de patients qui présentent une immunodépression. Une revue systématique de la littérature a été réalisée concernant des personnes atteintes de cancer (160). Les résultats des différentes études montrent une réduction de la durée, de la gravité et de l'incidence de la diarrhée associée à la chimiothérapie ainsi que des effets indésirables en particulier infectieux (160). La revue a rapporté 5 cas de bactériémie, fongémie ou hémoculture positive potentiellement liés aux probiotiques (160). Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer le bénéfice/risque chez ces patients.

Le dernier point évoqué concerne la possibilité théorique de transfert de gène. Il n'existe aucune preuve clinique de transfert de résistance entre probiotiques et bactéries pathogènes (155). Et ceci malgré l'utilisation fréquente concomitante des probiotiques et des antibiotiques.

La découverte de tous les mécanismes d'action des souches probiotiques est primordiale pour évaluer par la suite les effets indésirables notamment à long terme. Bien que les Lactobacilles et les Bifidobactéries soient utilisés depuis longtemps dans l'alimentation et en supplémentation depuis une trentaine d'années, l'évaluation à long terme d'autres souches est plus incertaine. En effet, par exemple, il a été démontré que la souche Nissle 1917 pouvait être génotoxique. Elle comporte un îlot de gènes qui synthétise la colibactine qui est responsable de cassure double brin et d'instabilité génétique des cellules épithéliales intestinales. Cette activité est indissociable de son activité immunomodulatrice (161). En modifiant le génome, pour rendre ces gènes non fonctionnels, la capacité anti-inflammatoire est également perdue. Le développement et la progression d'un cancer colique est potentialisé par la colibactine dans un contexte d'inflammation. La présence de cet îlot de gènes nécessite d'évaluer le bénéfice risque à long terme d'*E. coli* Nissle 1917 en s'assurant que par son activité anti-inflammatoire, le sur-risque de cancer du colon se normalise et ainsi être certain de son innocuité..

L'utilisation de certaines souches de probiotiques ayant fait leur preuve sur le long terme à la fois de leur innocuité et de leur efficacité, semble intéressante dans des

indications bien particulières . Dans le chapitre suivant se pose la question du bénéfice éventuel dans le cas d'un traitement d'éradication *d'H. pylori*.

IV. REVUE DE LA LITTÉRATURE SUR L'INTÉRÊT DES PROBIOTIQUES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION À *H. PYLORI*

1. Contexte

L'infection à *H. pylori* est l'infection chronique la plus répandue au monde. En France, elle est estimée à environ 20%. Elle est le facteur de risque principal de la maladie ulcéreuse et joue un rôle important dans la genèse de l'adénocarcinome gastrique et du lymphome de MALT. L'éradication de la bactérie pose des difficultés pour de nombreuses raisons.

Le traitement utilisé est une association d'antibiotiques. Il évolue au fil des résistances. Historiquement, la trithérapie à base de clarithromycine et d'amoxicilline en association avec un IPP était le traitement de 1ère intention en France. D'autres familles d'antibiotiques ont ensuite été employées : les fluoroquinolones ou les cyclines notamment. Mais rapidement, la bactérie a développé des moyens de résistance essentiellement vis-à-vis des macrolides et des quinolones, la résistance in vitro du métronidazole n'étant pas prise en compte. Ensuite, les trithérapies ont été supplantées par les quadrithérapies d'abord séquentielle puis concomitante utilisant 3 antibiotiques et un IPP. Dans le même temps, le bismuth a montré son efficacité en association avec tétracycline et métronidazole et un IPP. Aujourd'hui, ces thérapies empiriques ne devraient être utilisées que lorsqu'il n'est pas possible de réaliser une étude de la sensibilité d'*H. pylori* aux antibiotiques à partir des biopsies prélevées lors de l'endoscopie.

La baisse des taux d'éradication est expliquée par deux facteurs. D'une part, l'antibiorésistance qui constitue un problème de santé publique majeur dans le monde actuellement. D'autre part, elle est liée à une mauvaise observance due souvent en rapport

avec les effets indésirables du traitement antibiotique, dont l'importance est difficile à apprécier en clinique.

Pour ces raisons, il est souhaitable de développer des adaptations thérapeutiques pour améliorer le taux d'éradication de cette bactérie et diminuer les effets secondaires des traitements antibiotiques actuels.

Les probiotiques, micro-organismes vivants non pathogènes, pourraient être bénéfiques en complétant l'efficacité antibactérienne des combinaisons thérapeutiques et en réduisant les effets secondaires des antibiotiques. Ainsi, certaines souches ont la capacité de produire des substances antibactériennes appelées bactériocines et résistent à la production d'acide gastrique. Elles entrent également en compétition avec des bactéries pathogènes sur les sites d'adhésion et jouent un rôle dans l'activation ou la modulation du système immunitaire. Des tests *in vitro* ont montré une inhibition de *H. pylori* par des bactéries lactiques (162). *In vivo*, des souches du genre *Lactobacillus*, *Saccharomyces boulardii* et des combinaisons de plusieurs souches ont éradiqué l'infection chez quelques patients en mono-thérapie (163). La classe des probiotiques est également connue et utilisée en gastro-entérologie pour limiter les effets indésirables du traitement antibiotique (164). *Saccharomyces* est une levure indiquée dans les diarrhées et a montré de bon résultats pour les prévenir en cas de traitement antibiotique.

La plupart des méta-analyses sur le sujet montrent l'amélioration du taux d'éradication et la diminution des effets indésirables, lors de l'adjonction d'un probiotique à l'antibiothérapie par rapport à un placebo (165-167). Cependant devant l'hétérogénéité des études cliniques incluses, d'autres études sont nécessaires pour connaître la souche et la dose optimales. Une autre méta-analyse conclut à l'absence d'efficacité de l'adjonction d'un probiotique à une trithérapie standard (168).

Les auteurs de la conférence internationale de Maastricht V de 2016 admettent la nécessité de données supplémentaires pour évaluer l'efficacité directe des probiotiques contre *H. pylori*. Ils indiquent que les probiotiques semblent augmenter le taux d'éradication de la bactérie en réduisant les effets secondaires liés à la thérapie d'éradication plutôt que

par des effets directs sur le pathogène. Les dernières recommandations françaises de 2017 de la Haute Autorité de Santé et du Conseil National d'Hépatogastroentérologie concernant la fiche de pertinence de traitement *H. pylori* n'abordent pas la place des probiotiques, considérant que les preuves de leur efficacité restent actuellement insuffisantes, notamment en association avec les thérapies actuellement utilisées pour les recommander systématiquement. Position également partagée par le GEFH.

2. Objectif

L'objectif de cette dernière partie de la thèse est donc de recenser les connaissances à propos de l'apport que pourraient avoir certaines souches probiotiques (lactobacilles, bifidobactéries ou *Saccharomyces* notamment) dans l'aide à l'éradication d'*H.pylori* lors d'une quadrithérapie concomitante ou bismuthée.

3. Méthodes

Il s'agit d'une revue de la littérature.

Les études incluses sont des études comprenant un groupe de sujets prenant un traitement probiotique contrôlé par un groupe ne le prenant pas.

Les sujets auront eu un test diagnostique d'*Helicobacter pylori* positif. Il s'agit de patients adultes. Ils sont inclus indépendamment de la ligne de traitement.

L'intervention est un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* composé d'une association d'un inhibiteur de la pompe à proton avec, soit une association de sels de bismuth et de deux antibiotiques, soit l'association de 3 antibiotiques. Les sujets sont répartis en deux groupes. L'un des groupes reçoit en plus un probiotique, l'autre reçoit un placebo ou ne reçoit rien. Le traitement probiotique et le placebo peuvent être pris indifféremment avant, pendant ou après la prise des autres molécules.

Les études comparent les résultats des taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* et/ou les effets indésirables des traitements.

3.1. Base de données

La recherche s'effectue à partir des bases de données suivantes disponibles en ligne sur l'espace numérique de travail de l'université de Lorraine :

- Nature,
- British Medical Journal,
- Cochrane Library,
- pubmed,
- science direct,
- Wiley online library.

Une première consultation a eu lieu pendant le mois d'octobre 2017 et une seconde au mois de janvier 2018.

Il n'y a pas de restriction de date.

Les articles devront être rédigés en français ou en anglais.

3.2. Équation de recherche

L'équation de recherche utilisée sur l'interface de pubmed est (probiotics or lactobacillus or bifidobacterium or saccharomyces or streptococcus) and helicobacter pylori and (concomitant therapy or quadruple bismuth therapy).

Sur les autres interfaces, les associations de mots suivantes ont été utilisées:
"helicobacter and probiotics and bismuth", "helicobacter and lactobacillus and bismuth",
"helicobacter and bifidobactérium and bismuth", "helicobacter and saccharomyces and

bismuth", "helicobacter and probiotics and (concomitant therapy)", "helicobacter and lactobacillus and (concomitant therapy)", "helicobacter and bifidobacterium and (concomitant therapy)", " helicobacter and saccharomyces and (concomitant therapy)", "helicobacter and quadritherapy and probiotics".

3.3. Mots clés

Les termes Mesh utilisés sont « probiotics », « Helicobacter pylori », « antibiotics », « eradication therapy », « bismuth therapy », « concomitant therapy » et « eradication rate »

4. Résultats

Suite à cette recherche, 5 essais cliniques ont été retenus. Ils comparent plusieurs groupes différenciés par l'adjonction de probiotiques.

4.1. Caractéristiques des études

Les caractéristiques des études sont décrites dans le tableau suivant.

Auteurs, date	Lieu	Période d'inclusion	Randomisation	Aveugle	Placebo
Tursi, 2004 (169)	Italie	NC	OUI en 2 groupes	NC	OUI
Sheu, 2006 (170)	Taiïwan	NC	OUI en 2 groupes	NON pour le patient OUI pour l'interprétation du test respiratoire	NON
Shavakhi, 2013 (171)	Iran	Juin 2011 à juin 2012	OUI en 2 groupes	Triple aveugle	OUI
Snirarong, 2014 (172)	Thaïlande	Décembre 2012 à décembre 2013	OUI en 4 groupes	NC	OUI
Shafaghi, 2016 (173)	Iran	Mai 2011 à mars 2012	OUI en 2 groupes	Double aveugle	OUI

NC: non communiqué

4.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion des patients sont définis dans ce tableau suivant

Auteurs	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Tursi	Histoire personnelle d'ulcère gastro-duodéal ou gastrite sévère histologique ou histoire familiale de cancer gastrique	Administration d'antibiotique, de bismuth ou d'IPP dans le mois précédent, grossesse, ATCD de chirurgie digestive, allergie aux pénicillines ou aux nitro-imidazolés, pathologies graves (telles que insuffisance hépatique ou rénale)
Sheu	Patient dyspepsique avec un diagnostic initial d'ulcère duodéal ou de gastrite et échec d'un traitement d'éradication par trithérapie (1g amoxicilline, 500mg clarithromycine et 20mg oméprazole) deux fois par jour	Mauvaise compliance à la trithérapie initiale (prise < 5 jours sur les 7 jours), intolérance au lait, allergie au bismuth ou au métronidazole, lésion gastrique maligne, ulcère persistant après la 1ère ligne de traitement
Shavakhi	Ulcère gastro-duodéal diagnostiqué à la gastroscopie à la clinique de gastro-entérologie de l'hôpital universitaire Alzhara à Isfahan	Lésion gastrique maligne, déficit immunitaire, ATCD de chirurgie gastro-intestinale, pathologie hépatique ou rénale, autres infections, prise d'antibiotiques, d'IPP ou de probiotiques dans les 4 semaines précédent l'étude
Snirarong	Tous les patients ayant eu une gastroscopie pour dyspepsie non ulcéreuse à l'hôpital universitaire de Thammasat pendant la période et dont l'endoscopie est normale ou montre une gastrite légère	ATCD d'éradication d'Helicobacter ou de chirurgie gastrique, prise d'IPP; d'antibiotique, de bismuth ou d'anti-H2 le mois précédent, prise d'AINS ou d'anticoagulant, allaitement maternel, abus d'alcool ou de drogue, comorbidité grave
Shafaghi	Biopsies gastriques positives + test rapide à l'uréase positif	Saignement gastro-intestinal, lésion maligne gastrique, MICI, ATCD de chirurgie gastrique, ATCD récent d'éradication à Helicobacter pylori, déficit immunitaire, prise d'antibiotiques ou de probiotiques dans les semaines précédentes

4.3. Traitements utilisés

Les tableaux suivants décrivent les antibiotiques et les probiotiques utilisés dans chaque étude.

auteurs	Ligne de traitement	Molécules utilisées dans les deux groupes	Durée	Molécules utilisées en plus dans le groupe probiotique	Période et durée
Tursi	2ème ligne	E ou P 40mg 1*/j RBC 400mg 2*/j A 1000mg 3*/j T 500mg 2*/j	10 jours	L.casei subsp. casei DG (8,10 ⁹ bactéries) vitamines B1, B2 et B6 2 capsules /jour (Enterolactis©)	Concomitante 10 jours
Sheu	2ème ligne	O 20mg 2*/jour sous citrate Bi 120mg 3*/j A 1000mg 2*/j M 500mg 2*/j	7 jours	L.acidophilus La5 B.lactis Bb12 L.bulgaricus S.thermophilus (>10 ⁹ bactéries/mL) 200 mL de yaourt 2*/jour	Avant 28 jours
Shavakhi	1ère ligne	O 20mg 2*/j sous citrate Bi 240mg 2*/j A 1000mg 2*/j C: 500mg 2*/j	14 jours	L.casei L.rhamnosus L.acidophilus L.bulgaricus B.breve B.longum S.thermophilus (1.10 ⁸ bactéries) FOS sterarate de Mg 2*/jour (Balance©)	Concomitante 14 jours
Sniragong	1ère ligne	L 30mg 2*/j Bi 1048mg 2*/j A 1000mg 2*/j C 1000mg1*/j	7 jours	L.acidophilus L.paracasei B.lactis >10 ⁹ bactéries pour	Concomitante 7 jours
			14 jours	chaque souche yaourt 1*/jour	Concomitante 14jours
Shafaghi	1ère ligne	O 20 mg 2*/j sous citrate de Bi 4*/j A 1000mg 2*/j C 500mg 2*/j	14 jours	L.casei L.rhamnosus L.acidophilus L.bulgaricus B.breve B.longum S.thermophilus (1.10 ⁸ bactéries /j) FOS stéarate de Mg (Protexin Balance©) 2 capsules/j lactulose	3 jours avant + pendant les 14 jours de traitement

RBC: citrate de bismuth de ranitidine, Bi: bismuth, E: ésoméprazole, P: pantoprazole, O: oméprazole, L: lansoprazole, A: amoxicilline, T: tinidazole, M: métronidazole, C: clarithromycine, RBC: citrate de bismuth de ranitidine, Bi: sous citrate de bismuth, L: lactobacillus, B: bifidobactérium, S: Streptococcus, FOS: fructo-oligo-saccharides, Mg: magnésium, subsp: sous-espèces, FOS: fructo-oligo-saccharides

Les essais de Tursi et Sheu comparent des traitements de 2ème ligne. Chez Tursi, les molécules utilisées pour la 1ère ligne de traitement sont hétérogènes. Le traitement associe soit un antibiotique (amoxicilline ou clarithromycine) avec un IPP (omeprazole ou lansoprazole), soit une association d'antibiotique (amoxicilline et clarithromycine, clarithromycine et metronidazole ou clarithromycine et tinidazole) avec un IPP (omeprazole, lansoprazole ou rabeprazole). Par contre, le traitement de 1ère ligne dans l'étude de Sheu est identique chez tous les patients inclus. Il associe amoxicilline 1g, clarithromycine 500mg et omeprazole 20 mg, 2 fois par jour.

4.4. Perdus de vue/Arrêt

Auteur	Nombre de patients inclus	Nombre de patients terminant l'étude	Nombres d'abandons ou d'arrêts	
			Groupe placebo	Groupe probiotique
Tursi	70	66	3 (8,6%)	1 (2,8%)
Sheu	138	129	5 (3,6%)	4 (2,9%)
Shavakhi	180	170	4 (4,4%)	6 (6,6%)
Sniragong	100	100	0 (0%)	0 (0%)
Shafaghi	76	62	14 (18,4%)	0 (0%)

Dans l'essai clinique italien : 1 patient du groupe probiotique a eu une mauvaise observance , dans le groupe placebo, 1 patient a été perdu de vue et 2 ont arrêté l'étude en raison d'effets indésirables du traitement.

Concernant l'étude de Sheu, dans le groupe n'ayant pas consommé le yaourt probiotique, 3 ont été perdus de vue et 2 ont été exclus devant une mauvaise observance

(moins de 5 jours sur 7). Dans le groupe probiotique, 3 patients ont été perdus de vue et 1 a eu une mauvaise observance.

Chez Shavakhi, 8 patients sont sortis de l'étude à cause d'effets secondaires du traitement et 2 sans effets secondaires. Les groupes auxquels appartenaient ces patients ne sont pas décrits.

Dans les 14 patients qui sont sortis de l'essai chez Shafaghi, 3 ont été exclus dans les 3 jours de pré-traitement (en raison d'un événement aigu infectieux ou d'une suspicion de grossesse) et 11 ont été exclus en raison d'une mauvaise compliance ou ont été perdus de vue.

L'analyse en intention de traiter prend en compte tous les patients inclus et randomisés au départ de l'étude. Par contre l'analyse per protocole ne considère que les patients qui ont terminé le protocole en le respectant complètement.

4.5. Taux d'éradication

Les critères retenus pour une infection positive et les critères pour affirmer l'éradication sont décrits dans le tableau suivant.

	Avant	Après
Sheu	Test respiratoire à l'urée puis confirmation par histologie et culture	Test respiratoire 4 semaines et 3 mois après le traitement
Shavakhi	Confirmation infection par test rapide à l'uréase ou étude histologique	Test respiratoire 4 semaines après la fin du traitement
Sniragong	Gastroscopie + biopsie avec culture positive ou gastroscopie + test rapide à l'uréase et histologie positive	Test respiratoire 2 semaines après fin du traitement
Shafaghi		Test respiratoire à l'urée marquée 8 semaines après la fin du traitement

Les résultats en terme de taux d'éradication d'*Helicobacter pylori* suite aux différents traitements sont repris dans le tableau ci-dessous.

Auteur	ITT ou PP	Taux d'éradication groupe témoin (placebo ou rien)	Taux d'éradication groupe probiotique	p
Tursi	ITT	85,71% (30/35)	94,28% (33/35)	NS
	PP	93,75% (30/32)	97,05% (33/34)	NS
Sheu	ITT	71,10% (49/69)	85,50% (59/69)	p<0.05
	PP	76,60% (49/64)	90,80% (59/65)	p<0.05
Shavakhi	ITT	81,10% (69/84)	76,60%(69/90)	p=0.292
	PP	84,80% (69/86)	82,10% (73/90)	p=0.392
Sniragong	ITT 7j	92,00% (23/25)	100,00% (25/25)	NS
	PP 7j	92,00% (23/25)	100,00% (25/25)	NS
	ITT 14j	96,00% (24/25)	100,00% (25/25)	NS
	PP 14j	96,00% (24/25)	100,00% (25/25)	NS
Shafaghi	IT	63,15%	92,10%	<0.05
	PP	100,00%	92.10%	NS

NS: non significatif, ITT: intention de traiter, PP: per protocole

Tout ces études différencie les taux d'éradication en intention de traiter et en per protocole. Les sujets comptabilisés pour le groupe intention de traiter sont les sujets inclus au début de l'étude.

4.6. Effets secondaires

Le tableau suivant résume le mode de récolte des effets secondaires pour chaque étude.

Tursi	Entretien personnel à la fin du traitement
Sheu	NC
Shavakhi	Entretien individuel
Sniragong	Questions ouvertes lors d'un entretien personnel et questionnaire à choix multiples

NC: non communiqué

Le tableau ci-dessous décrit le nombre de patients qui ont eu des effets secondaires dans les différents groupes. Pour plus de clarté, certains de ces événements sont regroupés. Dans le cas de l'étude Sniragong, les effets secondaires des groupes de 7 jours et de 14 jours sont regroupés. Pour Shafaghi, les résultats sont exprimés en pourcentages. Ainsi les nausées, vomissements et douleurs abdominales n'ont pas pu être regroupés et pour cette classe de résultats, sont alors exprimées 3 valeurs.

Effets indésirables		Tursi	Sheu	Shavakhi	Sniragong	Shafaghi		
						10ème jour	17ème jour	24ème jour
Nausée, vomissement ou douleur abdominale	pla	5	14	4	12	26,1%; 4,3%; 59,1%	33,3%; 4,8%; 40%	20,0%; 0,0%; 50%
	pro	1	6	15	11	28,6%; 5,6%; 47,2%	36,1%; 17,6%; 36,1%	17,6%; 6,1%; 39,4%
Diarrhée	pla	3	18	10	20	18,20%	10,00%	0,00%
	pro		9	2	12	8,30%	8,30%	5,60%
Perturbation du goût, candidose	pla	1	18		31	81,80%	75,00%	45,00%
	pro		6		18	77,80%	61,10%	38,20%
Constipation	pla		15	1		40,90%	20,00%	15,00%
	pro		6	0		33,30%	36,10%	33,30%
Rash	pla				2			
	pro				5			
Selles noires	pla	3			44			
	pro	1			45			
Douleur ou plénitude épigastrique	pla	1						
	pro	2						
Ballonnement	pla					50,00%	45,00%	30,00%
	pro					50,00%	45,70%	55,90%
Anorexie	pla					40,90%	30,00%	15,00%
	pro					13,90%	8,30%	15,20%

pla: groupe placebo ou témoin, pro: groupe probiotique

Dans l'essai de Tursi, il existe une différence significative entre les deux groupes : 34,37% des sujets du groupe placebo ont eu des effets indésirables contre 14,7% du groupe probiotique ($p < 0,05$). De même, la différence est significative entre la totalité des effets secondaires dans 2 groupes de Sheu ($p < 0,05$).

Chez Sniragong, statistiquement, une diminution de la perturbation du goût dans le groupe probiotique pendant 7 jours est retrouvée dans le groupe placebo pendant 7 jours ($p = 0,04$). Le reste des résultats ne montre pas de différence statistiquement significative.

Dans l'étude de Shavakhi, il existe une augmentation significative de la diarrhée dans le groupe placebo ($p = 0,016$) et des douleurs abdominales dans le groupe probiotique ($p = 0,029$). Cependant, il n'existe pas de différence significative sur la tolérance globale du traitement.

Chez Shafaghi, une diminution significative de l'anorexie est retrouvée dans le groupe probiotique par rapport au placebo ($p < 0,05$). En revanche il n'y a pas de différence significative concernant la fréquence et la sévérité des autres effets indésirables énumérés (ballonnement, perturbation du goût, douleur épigastrique, nausée et vomissement, constipation et diarrhée).

Le tableau suivant résume la totalité des effets indésirables lorsque les données sont disponibles.

	Sévère placebo	Non sévère placebo	Sévère probiotique	Non sévère probiotique
Tursi	2	11	0	5
Sheu		65		27
Shavakhi	3	15	5	17
Sniragong	0	109	0	89

Les 2 patients du groupe placebo de l'étude de Tursi ayant eu des effets indésirables sévères ont arrêté l'étude.

Sheu: le lien entre l'observance et les effets secondaires n'est pas décrit dans l'article. Tous les effets secondaires n'ayant pas fait interrompre le traitement sont considérés comme non sévères. 5 patients ont eu une mauvaise compliance dans le groupe placebo et 4 dans le groupe probiotique mais le lien avec les effets indésirables n'est pas exprimé.

Shafaghi: bien que la sévérité soit inscrite dans le questionnaire, le nombre d'effets indésirables sévères n'est pas clairement indiqué dans l'article. Ceux-ci sont décrits en pourcentage et non en terme d'effets secondaires.

V. DISCUSSION

Une infection à *H. pylori* est le facteur de risque principal de la maladie ulcéreuse, de l'adénocarcinome gastrique et du lymphome de MALT. Sa pathogénie implique une étroite corrélation entre l'hôte et sa réaction immunitaire, la présence de facteurs de virulence chez la bactérie et l'environnement. Son traitement actuel repose sur une association d'antibiotiques ou d'anti-infectieux avec un antisécrétoire gastrique (IPP). L'apparition de résistance à ces traitements suite à l'application clinique généralisée a modifié régulièrement le choix des molécules recommandées au cours des 15 dernières années. L'antibiorésistance constitue à l'heure actuelle un grave problème de santé publique à l'échelle mondiale. Cette dernière et la mauvaise observance thérapeutique liée notamment aux effets indésirables du traitement constituent les facteurs d'échec principaux de la lutte contre l'éradication *H. pylori*. Des thérapies alternatives peuvent avoir un rôle à jouer dans l'aide à l'éradication de cette bactérie virulente.

L'utilisation des probiotiques pour leur pouvoir de modulation du microbiote dans de nombreuses pathologies connaît un intérêt grandissant. Dans le cas de l'éradication d'*H. pylori*, les données disponibles sont parfois contradictoires. In vitro, des souches de *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *acidophilus* et *Bifidobactérium longum* ont montré une inhibition de *H. pylori* parfois importante (162). En revanche, une autre souche de *Lactobacillus bulgaricus* et la souche de *Bifidobactérium adolescentis* n'ont pas eu d'inhibition sur *H. pylori* (162). Au vu de ces travaux, les différentes espèces ont une action propre sur *H. pylori* et il y a des différences d'action au sein même d'une espèce.

Les souches probiotiques peuvent agir par différents mécanismes. Elles ont pour certaines d'une part un effet bactéricide direct par l'intermédiaire de la sécrétion de bactériocines, d'acide lactique, acétique ou de peroxyde d'hydrogène et d'autre part une action bactéricide indirecte par la stimulation de la sécrétion de défensines par les cellules intestinales ou la stimulation du système immunitaire inné et adaptatif ou encore l'amélioration protectrice de la couche de mucus. Ces souches ont la capacité d'adhérer à la

muqueuse intestinale participant alors à l'effet barrière vis à vis des pathogènes puisqu'elles entrent alors en compétition avec le pathogène. La modulation du microbiote à la fois gastrique et intestinal joue également probablement un rôle dans leur action contre les bactéries pathogènes. En effet, l'ingestion de bactéries probiotiques a pour effet une modification des microbiotes gastro-intestinaux. Il a été démontré que la présence de *H.pylori* entraîne une plus faible diversité du microbiote gastrique et semble influencer les communautés bactériennes des autres sites digestifs (174). Ainsi l'apport de bactéries exogènes pourrait faciliter le retour à une plus grande diversité et limiter la place d'*H.pylori*. Le rôle immunomodulateur des probiotiques est reconnu et intervient aussi dans la lutte pour l'éradication de *H. pylori*. Les propriétés sont propres à chaque souche. Certaines souches ont clairement une action anti *H.pylori*. Cependant, la différenciation des souches est importante car l'extrapolation de l'action d'une souche probiotique à l'ensemble des probiotiques n'est pas possible. Les mécanismes complets restent mal connus.

Depuis 2007, au moins 14 méta-analyses portant sur des sujets adultes ont concerné l'utilité de l'ajout d'un traitement probiotique pour le traitement de *H. pylori*. Elles regroupent pour la plupart des études cliniques randomisées et contrôlées et concluent à des résultats hétérogènes et parfois opposés concernant l'intérêt de l'adjonction d'un traitement probiotique à une antibiothérapie pour améliorer les taux d'éradication et diminuer les effets secondaires (165-168, 175-184). Ainsi, l'adjonction de Lactobacilles à une trithérapie montre dans un premier temps des résultats encourageants (175-176). De même, *Saccharomyces boulardii* utilisée en complément de cette même trithérapie augmente les taux d'éradication par rapport à des groupes contrôles et diminue la diarrhée de façon significative (177). L'utilisation de produits contenant à la fois *Lactobacillus* et des *Bifidobacterium* diminue significativement les effets secondaires du traitement antibiotique (178). Chaque association de probiotiques peut avoir des résultats différents; certaines augmentent les taux d'éradication en adjonction d'une trithérapie, d'autres réduisent les effets indésirables dans leur globalité ou alors ne diminuent que la diarrhée (167). Sur les 6 combinaisons de probiotiques, 2 groupes ont amélioré à la fois, significativement, les 3 résultats (167). Une autre méta-analyse regroupant des études randomisées et contrôlées montre que l'adjonction de *Lactobacillus* seul à une antibiothérapie augmente significativement les taux d'éradication de 17% mais ne décroît pas le nombre total d'effets

secondaires (179). Dans la même méta-analyse, le taux d'éradication des groupes utilisant des Lactobacilles en association n'augmente que de 2,8% (179). Lors de l'analyse de 33 essais cliniques, Dang et al. concluent à l'efficacité de 4 souches prises isolément (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus gasseri* et *Bifidobacterium infantis* 2036) d'autant plus que les taux d'éradication avec le traitement antibiotique standard sont faibles (180). L'adjonction de probiotiques à une trithérapie classique montre des taux d'éradication supérieurs chez les sujets Asiatiques par rapport aux Caucasiens d'après Zhu et al. (181). Les probiotiques réduisent significativement la diarrhée mais il n'y a pas de différence significative pour les autres effets secondaires (181). Pourtant, Lü et al concluent à l'intérêt des probiotiques à la fois pour améliorer les taux d'éradication mais aussi pour diminuer significativement les effets secondaires. (166). Les mêmes résultats sont obtenus par Lv et al. notamment lorsque les probiotiques sont pris plus de deux semaines (182). Zhang et al. concluent aux mêmes résultats sans amélioration de la compliance dans le groupe probiotique (183). En revanche, une méta-analyse regroupant 21 essais cliniques comparant l'efficacité des probiotiques ajoutés à d'une trithérapie classique ne montre pas d'augmentation des taux d'éradication, par contre les probiotiques diminuent les diarrhées et les nausées (168). Pour leur part Lau et al. concluent à l'augmentation en moyenne de 12,2% des taux d'éradication sans différences significatives entre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* et avec des associations de souche; ils n'observent aucune différence entre les sujets asiatiques et non asiatiques (165). Au contraire, Wang et al. montrent l'intérêt des souches pris isolément par rapport aux composés sans trouver de différences entre les souches elles-mêmes (184). A partir de tous ces résultats, il semble difficile d'obtenir un schéma thérapeutique adéquat pour l'adjonction de probiotiques à une trithérapie d'éradication d'*H. pylori*. Leur ajout semble avoir un impact positif dans la plupart des études mais le schéma optimal n'est pas connu et des résultats divergents restent à expliquer.

Les recommandations et les consensus nationaux et internationaux ne sont d'ailleurs pas clairs concernant l'utilisation de probiotiques dans l'aide à l'éradication de *H. pylori*. Au cours de la conférence de consensus Maastricht V/Florence regroupant des experts internationaux, ceux-ci concluent à la nécessité de nouvelles données pour statuer sur l'efficacité directe des probiotiques sur *H. pylori*. Ils rapportent que l'augmentation des taux

d'éradication est due à la limitation des effets secondaires. Pourtant le fait que des effets inhibiteurs sur *H. pylori* de certaines souches probiotiques ont été mise en évidence in vitro est en faveur d'une action directe de certaines souches probiotiques. De plus certaines souches utilisées en monothérapie permettent l'éradication d'*H. pylori*. Ceci est confirmé par les résultats d'une méta-analyse regroupant 11 essais cliniques utilisant une souche probiotique seule ou en association, en monothérapie ou associée à un IPP, mais sans antibiotiques. Les résultats montrent un effet direct du fait de l'efficacité, certes faible, mais présente à hauteur de 14% avec respectivement 16%, 12% et 14% pour les souches de Lactobacilles, Saccharomyces et l'utilisation synergique de plusieurs souches. Ainsi d'après ces résultats, les probiotiques exercent une action autre que l'amélioration des effets secondaires des antibiotiques sur *H. pylori* et ainsi de la compliance du patient. Il reste cependant à prouver que cette action peut être synergique à un traitement antibiotique par quadrithérapie.

Cette revue de la littérature permet de recenser les études cliniques francophone ou anglophone ayant traité du sujet. Malgré un nombre important de publications concernant l'adjonction de probiotiques à un traitement antibiotique afin d'améliorer l'éradication *H. pylori*, seuls 5 essais cliniques sont recensés dans les banques de données utilisées pour la recherche, lorsqu'une quadrithérapie est utilisée. Dans ces 5 articles, les résultats concernant l'amélioration des taux d'éradication sont hétérogènes. Statistiquement, seuls les essais de Sheu et Shafaghi ont démontré une différence significative en faveur de l'utilisation de probiotiques pour améliorer les taux d'éradication de l'antibiothérapie. Les essais de Tursi et de Sniragong ont pour résultat une augmentation non significative dans les groupes probiotiques par rapport aux groupes témoins alors qu'à l'inverse dans l'étude de Shavakhi, l'éradication est meilleure dans le groupe placebo.

Les différences peuvent être expliquées par des protocoles variables rendant une comparaison très délicate. D'abord, les antibiothérapies utilisées dans ces études diffèrent les unes des autres. La plupart utilise le bismuth associé à l'amoxicilline et la clarithromycine (comme chez Shafaghi) ou le métronidazole (comme chez Sheu) avec un inhibiteur de la pompe à protons. Il ne s'agit pas des antibiotiques actuellement recommandés lors d'une thérapie comprenant du bismuth. Aujourd'hui, le traitement recommandé à base de sels de

bismuth associe la tétracycline et le métronidazole. Aucune étude n'a testé l'adjonction d'un probiotique avec cette association ni lors d'une quadrithérapie concomitante. Ensuite les essais de Tursi et Sheu concernent un traitement de deuxième ligne alors que les autres un traitement de première ligne. Ce traitement a pu modifier le microbiote gastro-intestinal et sélectionner des souches résistantes de *H. pylori*. Aucune des études de première ligne n'a montré une efficacité des souches probiotiques employées.

La durée du traitement probiotique dans l'essai de Sheu pourrait expliquer les résultats. De par l'effet bactéricide indirect et l'effet de modulation du microbiote par les probiotiques, on peut supposer qu'il existe un délai d'action. En effet, chez des sujets sains, *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 colonise la muqueuse gastrique après sa prise orale pendant 28 jours (185). En outre, de par leur effet bactéricide direct, les probiotiques peuvent diminuer la densité d'*H.* sans sélectionner de souches résistante et ainsi améliorer l'effet des antibiotiques utilisés ensuite. Ainsi une durée d'administration plus longue améliore ensuite l'action de l'antibiothérapie alors que l'adjonction pour une durée brève n'a que très peu d'effets.

Le nombre de souches probiotiques d'une étude à l'autre varie d'un facteur 14 (de 2.10^8 à 8.10^9). Pour les études de première ligne, les doses de probiotiques utilisées chez Shafaghi et Shivakhi sont faibles et peuvent expliquer l'absence de résultats en per protocole. L'administration des probiotiques 3 jours avant le traitement antibiotique peut expliquer la différence de résultats en intention de traiter dans ces deux études. De la même manière que d'après les résultats de l'étude de Sheu, une administration préalable de probiotiques avant le traitement antibiotique semble bénéfique. Chez Sniragong, les doses sont plus importantes et entraînent une éradication dans 100% des cas dans le groupe probiotique alors que dans le groupe placebo ce n'est pas le cas bien que statistiquement cela ne soit pas significatif. L'utilisation de produits contenant au moins 10^9 bactéries semble nécessaire.

Concernant les souches utilisées, ce ne sont pas les mêmes. Tursi utilise une monothérapie alors que les autres des associations de probiotiques (*Lactobacilles* et *Bifidobactérium* principalement). Les effets entre les différentes souches varient et il ne faut pas extrapoler les résultats d'une souche à une autre. L'association de *Lactobacillus*

acidophilus et Bifidobactérium lactis B12 avec les bactéries naturellement présentes dans le yaourt Lactobacillus bulgaricus et Streptococcus thermophilus semble être la plus efficace ici. Cependant il faut rester prudent car le niveau de preuve de l'essai de Sheu reste faible. C'est le seul des 5 qui n'a pas utilisé de placebo dans le groupe contrôle. Il est ainsi dommageable que l'étude ne soit pas réalisée en aveugle. Ceci peut ainsi contribuer à l'apparition de biais. Enfin les effectifs restent relativement réduits pour toutes ces études

On peut également se poser la question de l'interaction et du rôle des autres composants. En effet dans les produits probiotiques, chez Tursi l'adjonction de vitamines peut jouer un rôle. C'est également le cas du stéarate de magnésium chez Shafaghi et Shavakhi même si il est présent dans de nombreux médicaments et compléments alimentaires. Sheu et Sniragong utilisent des yaourts qui contiennent d'autres substances potentiellement actives comme la lactoferrine. Les fructo-oligo-saccharides (utilisés chez Shafaghi et Shavakhi) et le lactulose (utilisé chez Shafaghi) sont des prébiotiques, ils possèdent par définition une action sur les bactéries endogènes. Ainsi toutes ces substances peuvent jouer un rôle dans les résultats et les différences observées peuvent également y être liées. Chez Sheu, la lactoferrine présente dans le yaourt peut par exemple aider à l'augmentation de l'éradication contrairement au groupe témoin qui n'en consomme pas.

L'origine géographique des souches d'*H. pylori* peut également jouer un rôle. En effet, on sait qu'en fonction des zones géographiques, il existe des souches plus ou moins virulentes et également des différences d'efficacité des antibiotiques. Ainsi du fait du mécanisme d'action encore incomplètement élucidé pour les probiotiques, il pourrait exister une variabilité d'action en fonction des zones géographiques expliquant certains résultats hétérogènes.

La mauvaise observance du traitement d'éradication de *H. pylori* pouvant être liée à la survenue d'effets indésirables, l'utilité des souches probiotiques pour prévenir l'apparition de ceux-ci a été recherchée.

Pour la prévention des effets indésirables du traitement antibiotique par l'adjonction de souches probiotiques, les résultats sont là aussi hétérogènes. Pour les troubles digestifs à type de nausées, vomissements et douleurs abdominales, on note une tendance à la baisse

bien que non significative dans le groupe prenant les probiotiques sauf dans l'étude de Shavakhi et de Shafaghi. La question du rôle de l'adjonction de stéarate de magnésium et de fructo-oligo-saccharides dans ces troubles digestifs se pose. En effet, l'un et l'autre peuvent, chez certains sujets, être responsables de ces troubles et ainsi, l'effet protecteur des souches probiotiques serait sous-estimé.

Pour ce qui est de la survenue de diarrhée, la différence est plus nette. Ainsi, il existe une diminution de celle-ci dans tous les groupes prenant les probiotiques par rapport au groupe ne les prenant pas. L'intérêt de la prévention, par des probiotiques, de la diarrhée due aux antibiotiques semble bien concrète ici et ceci indépendamment des doses et des souches utilisées bien qu'il existe des différences. La plupart du temps, il s'agit d'une diarrhée osmotique. La prise d'antibiotiques modifie le métabolisme des bactéries du microbiote. Ainsi la réduction de la production d'acides gras volatils, conséquence d'une diminution des activités hydrolytiques et des processus de fermentation, favorise la persistance de glucides dans le colon proximal à l'origine d'une attraction d'eau et ainsi de diarrhées du fait de leur fort pouvoir osmotique (186). Or certaines souches probiotiques synthétisent ces acides gras volatils et peuvent participer à la digestion de ces glucides et ainsi limiter la survenue de diarrhées.

Dans plusieurs études, la perturbation du goût est l'effet indésirable qui est le plus fréquent dans les groupes ne prenant pas de probiotiques. On constate que l'adjonction de bactéries probiotiques à l'antibiothérapie permet d'éviter la survenue de celle-ci dans près de la moitié des cas. Pour ce qui est du reste des effets indésirables pris isolément, seul Shafaghi a mis en évidence une diminution de l'anorexie significative dans le groupe probiotique par rapport au placebo. Au final, seul Tursi montre une diminution significative de la globalité des effets indésirables dans le groupe prenant des probiotiques par rapport à celui n'en prenant pas.

Dans ces études, une variabilité du mode d'obtention des informations concernant les effets indésirables peut entraîner des biais. Ainsi qu'il s'agisse d'un entretien individuel ou d'un questionnaire, la présence de questions ouvertes ou fermées n'entraînera pas les mêmes résultats. L'étude de Sheu ne précise pas comment sont obtenus les résultats, dans

celle de Tursi et Shavakhi, il le sont à partir d'un entretien individuel dont on ne sait pas comment il se passe.

La distinction entre effets sévères et non sévères et le lien qu'il pourrait y avoir avec un arrêt de traitement est très limite dans plusieurs études et peut ainsi entraîner des biais.

Ces études ne permettent pas de conclure quant à l'intérêt de l'adjonction d'un traitement probiotique à une quadrithérapie bismuthée ou concomitante car aucune n'a utilisé la quadrithérapie actuellement recommandée. Or les effets indésirables et la tolérance du traitement peuvent varier en fonction de l'antibiothérapie. Cependant, pour ce qui est de la prévention de la diarrhée, les résultats sont encourageants.

De plus, l'intérêt d'un traitement probiotique peut également se poser dans la prévention d'apparition d'autres maladies à la suite de multiples antibiothérapies. En effet ces antibiothérapies modifient la composition du microbiote intestinal. Or aujourd'hui, des liens entre des pathologies variées tel que diabète, surpoids, maladie de parkinson, troubles des spectres autistiques et la présence d'une dysbiose sont mis en évidence. L'utilisation d'antibiotiques est responsable du syndrome de l'intestin irritable. Les probiotiques permettent de moduler la réponse du microbiote intestinal à l'utilisation d'antibiotiques (180). Ainsi ils améliorent la résilience du microbiote après un traitement antibiotique. Leur utilisation entraîne des modifications mineures de la composition du microbiote lorsqu'une antibiothérapie est utilisée alors que l'utilisation d'antibiotiques sans probiotique entraîne des modifications à long terme (187). Certaines études montrent que les probiotiques réduisent la perte de diversité bactérienne et le nombre de bactéries résistantes (188). La présence de *H. pylori* entraîne une plus faible diversité du microbiote gastrique et semble même influencer les communautés bactériennes des autres sites digestifs (189). De plus, préalablement, ces patients peuvent avoir reçu pendant un certain temps des inhibiteurs de la pompe à protons dont on sait aujourd'hui qu'ils perturbent l'équilibre écologique gastro-intestinal. Les sujets porteurs de *H. pylori* sont probablement à risque de développer une dysbiose du fait de l'utilisation d'inhibiteurs de la pompe à protons, d'antibiotiques et même de la présence de la bactérie elle-même. En conséquence, l'intérêt des probiotiques en

matière de prévention de cette dysbiose pour leur pouvoir de modulation de l'écologie bactérienne se pose naturellement.

VI. CONCLUSION

Pour conclure, *H. pylori* est un pathogène reconnu responsable de la plupart des ulcères gastroduodénaux et des cancers et lymphomes du MALT gastriques, favorisant aussi la dyspepsie et des manifestations extra-gastriques. Nous disposons de traitements efficaces, actuellement recommandés en France, mais nécessitant la combinaison de plusieurs antibiotiques ou anti-infectieux avec des IPP, en raison des caractéristiques propres de la bactérie et de sa niche gastrique et le développement des résistances aux antibiotiques. De ce fait, ces traitements exposent à la survenue de nombreux effets secondaires, source de diminution de l'observance.

Le développement de thérapies alternatives seraient utiles pour améliorer l'éradication et la tolérance chez les patients porteurs de la bactérie. Les probiotiques ont montré des résultats encourageants dans plusieurs domaines. De par leurs multiples mécanismes d'action, ils constituent théoriquement une aide à l'antibiothérapie. De plus, certaines souches probiotiques ont montré des effets bénéfiques sur l'éradication de *H. pylori*; des souches de lactobacilles utilisées seules (de l'espèce reuteri, gasseri ou acidophilus) ou en association avec des bifidobactéries et *Saccharomyces boulardii* utilisée seule peuvent éradiquer *H. pylori* sans antibiotiques mais avec un taux d'éradication faible. L'association optimale reste par contre à découvrir.

Cependant dans leur globalité, les études retenues ne permettent pas de conclure à l'efficacité des souches probiotiques utilisées dans l'aide à l'éradication de *H. pylori* lorsqu'une quadrithérapie est utilisée avec ou sans bismuth. En effet, la variabilité des protocoles et des doses utilisées rendent l'interprétation des résultats difficile. En terme d'éradication, l'utilisation de probiotiques pendant 28 jours préalablement à l'antibiothérapie semble la plus efficace, mais complique le traitement. Des doses supérieures à 10^9 semblent nécessaires pour obtenir des résultats. En terme de prévention des effets indésirables de l'antibiothérapie, les bactéries probiotiques semblent efficaces pour prévenir la diarrhée même si elles ne montrent pas d'efficacité significative pour diminuer l'ensemble des effets indésirables.

Pour les études futures, il semble important de différencier et d'interpréter le lien entre la compliance et la tolérance du traitement, ce qui n'a pas été le cas dans toutes ces études. De plus, les effectifs de ces études restent réduits, ainsi des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer un schéma précis d'utilisation des probiotiques dans cette indication.

Au vu de ces résultats, il semblerait judicieux d'utiliser les probiotiques en pratique quotidienne après échec d'éradication et/ou défaut d'observance avec effets secondaires importants, sachant que les produits utilisés dans les études publiés ne sont pas remboursés en France. Cette prise en charge se fera bien entendu en respectant certaines précautions pour les patients porteurs d'une voie centrale. En effet, malgré les résultats hétérogènes de ces études, les probiotiques permettent de limiter les effets néfastes de l'antibiothérapie sur le microbiote intestinal et ainsi potentiellement prévenir l'apparition de maladies liées à une dysbiose. L'utilisation de probiotique a fait ses preuves pour prévenir la colite à *Clostridium difficile* lors de l'utilisation d'antibiotiques (190).

Afin donc de prendre correctement cette pathologie en charge et pour éviter les risques d'antibiorésistance, il serait souhaitable d'effectuer des études complémentaires dans le but d'utiliser une souche bien particulière de probiotiques aidant à l'éradication ou un ensemble de souches probiotiques regroupant comme nous l'avons vu un ensemble de propriétés allant dans une meilleure prévention de la prise en charge de cette pandémie .

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Kidd M, Modlin IM. A Century of *Helicobacter pylori*. Paradigms Lost – Paradigms Regained. *Digestion*. 1998;59:1-15.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984 Jun 16;1(8390):1311-5.
3. Burucoa C. Chapitre 31 - Bacilles à Gram négatif microaérophiles. In: Denis F, Cattoir V, Martin C, Ploy MC, Poyart C. *Bactériologie Médicale Techniques usuelles*. 3e édition. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 389-401.
4. Mégraud F. *Helicobacter pylori*: caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. *La presse médicale*. 2008 mar; 37(3):507-512.
5. Yokota K, Kita M, Okada H, Matsushita O, Oguma K. [New *Helicobacters* other than *H. pylori*]. *Nihon Rinsho*. 2013 Aug 01;71(8):1374-9.
6. Moussata D, De Korwin JD. Gastrites chroniques. *EMC – Gastro-entérologie*. 2014;10(1):1-12.
7. Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, Ketchum KA. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature*. 1997 Aug 7;388(6642):539-47.
8. De Korwin JD, Lehours P. *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *EMC – Gastro-entérologie*. 2010;1-16.

9. Salama N, Guillemin K, McDaniel TK, Sherlock G, Tompkins L, Falkow S. A whole-genome microarray reveals genetic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Dec 19;97(26):14668-73.
10. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D et al.. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-9.
11. Broutet N, Sarasqueta AM, Cantet F, Lethuaire D, Mégraud F. Is there a link between the variation in gastric cancer mortality and differences in *Helicobacter pylori* prevalence in different regions of France?. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 1999 Jul;23(6-7):754.
12. Broutet N. Épidémiologie de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Revue Française des Laboratoires*. 1999 Oct;1999(316):25-31.
13. Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology*. 1996 Apr;110(4):1244-52.
14. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 19.
15. International Agency for research on Cancer. Global cancer observatory [en ligne]. gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars.
16. Lambert R. Épidémiologie du cancer gastrique dans le monde. *Cancéro dig*. 2010;2(1):31-37.
17. World Health Organization. Schistosomes, liver flukes and *helicobacter pylori*. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 1994;61.

18. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3030-44.
19. Mégraud F. Quand et comment s'infecte t-on par *Helicobacter pylori*. *gastroen clin bioL*. 2003 mar;27(3):374-9.
20. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2014 Sep;19 Suppl 1:S1-5.
21. Kitagawa M, Natori M, Katoh M, Sugimoto K, Omi H, Akiyama Y, Sago H. Maternal transmission of *Helicobacter pylori* in the perinatal period. *J Obstet Gynaecol Res*. 2001 Aug;27(4):225-30.
22. Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Hosseinpour, Sadeghi R et al. Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br J Biomed Sci*. 2016;73(1):38-43.
23. Dolanab B, Burkitt-Grayab L, Shovelina S, Bourkeabc B, Drumma B, Rowlanda M, Clyneab M. The use of stool specimens reveals *Helicobacter pylori* strain diversity in a cohort of adolescents and their family members in a developed country. *Int J Med Microbiol*. 2018 Mar;308(2):247-255.
24. Moreno-Mesonero L, Moreno Y, Alonso JL, Ferrús MA. Detection of viable *Helicobacter pylori* inside free-living amoebae in wastewater and drinking water samples from Eastern Spain. *Environ Microbiol*. 2017 Oct;19(10):4103-4112.
25. Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *J Adv Res*. 2015 Jul; 6(4):539–547.
26. Tirodimos I, Bobos M, Kazakos E, Haidich AB, Dardavessis T, Kostopoulos I, Arvanitidou M.. Molecular detection of *Helicobacter pylori* in a large Mediterranean river, by direct viable count fluorescent in situ hybridization (DVC-FISH). *J Water Health*. 2014 Dec;12(4):868-73.

27. Santiago P, Moreno Y, Ferrús MA. Identification of Viable *Helicobacter pylori* in Drinking Water Supplies by Cultural and Molecular Techniques. *Helicobacter*. 2015 Aug;20(4):252-9.
28. Hemmatinezhad B, Momtaz H, Rahimi E. *VacA*, *cagA*, *iceA* and *oipA* genotypes status and antimicrobial resistance properties of *Helicobacter pylori* isolated from various types of ready to eat foods. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016 Jan 20;15:2.
29. Walton EL. *Helicobacter pylori*'s road to colonization. *Biomed J*. 2016 Feb;39(1):1-4.
30. Aihara E, Closson C, Matthis AL, Schumacher MA, Engevik AC, Zavros Y et al. Motility and Chemotaxis Mediate the Preferential Colonization of Gastric Injury Sites by *Helicobacter pylori*. *PLOS pathogens*. 2014 Jul 17;10(7).
31. Huang JY, Sweeney EG, Sigal M, Zhang HC, Remington SJ, Cantrell MA et al. Chemodetection and Destruction of Host Urea Allows *Helicobacter pylori* to Locate the Epithelium. *Cell Host Microbe*. 2015 Aug 12;18(2):147-56.
32. Huang Y, Wang QL, Cheng DD, Xu WT, Lu NH. Adhesion and Invasion of Gastric Mucosa Epithelial Cells by *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6:159.
33. Lamarque D, Tran Van Nhieu J, Breban M. Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aiguë et chronique par *Helicobacter pylori*?. *Gastroen clin et bioL*. 2003 mar;27(3):391-400.
34. Costa AM, Leite M, Seruca R, Figueiredo C. Adherens junctions as targets of microorganisms: a focus on *Helicobacter pylori*. *FEBS Lett*. 2013 Jan 31;587(3):259-65.
35. Yamaoka Y, Ojo O, Fujimoto S, Odenbreit S, Haas R, Gutierrez O et al., *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease. *Gut*. 2006 Jun;55(6):775-81.

36. Matsuo Y, Kido Y, Yamaoka Y. Helicobacter pylori Outer Membrane Protein-Related Pathogenesis. *Toxins (Basel)*. 2017 Mar; 9(3):101.
37. Yamaoka Y, Graham DY. Helicobacter pylori virulence and cancer pathogenesis. *Future Oncol*. 2014 Jun;10(8):1487-1500.
38. Varon C, Mégraud F. Infection à Helicobacter pylori et cancer gastrique. *Revue francophone des laboratoires*. 2013 nov;13(456):67-76.
39. Bouarioua N, Merrouche M, Pospai D, Mignon M. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère d'« Helicobacter pylori ». *EMC – Gastro-entérologie*. 2007;1-12.
40. Delchier JC. Histoire naturelle de la carcinogenèse gastrique liée à Helicobacter pylori. *Rev Prat*. 2014;64(2):195-8.
41. Peleteiro B, Lunet N. Role of Genetic and Environmental Risk Factors in Gastric Carcinogenesis Pathway. In: Tonino , editor. *Gastritis and Gastric Cancer - New Insights in Gastroprotection, Diagnosis and Treatments*. Intech; 2011. p. 197-216.
42. Besson C. L'infection a Helicobacter pylori : un modèle pour comprendre les mécanismes de lymphomes. *La Revue du Praticien*. 2010 Jan 19.1:39-40.
43. Fourmestraux A. Mise au point. Les lymphomes gastriques du MALT. *La Revue de Médecine Interne*. 2004 Aug . 25(8):573-581.
44. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2).
45. Zhao B, Zhao J, Cheng WF, Shi WJ, Liu W, Pan XL, Zhang GX. Efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Mar;48(3):241-7.

46. El-Omar E, Penman I, Dorrian CA, Ardill JE, McColl KE. Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer. *Gut*. 1993 Aug;34(8):1060-5.
47. Moss SF, Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer: effect of eradication of *Helicobacter pylori*. *Gut*. 1993 Jul;34(7):888-92.
48. Malfertheiner P, Peitz U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut*. 2005 Mar;54 Suppl 1:S13-20.
49. Pace F, Bianchi Porro G. Gastro-oesophageal reflux and *Helicobacter pylori*. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1998 Oct;30 Suppl 3:S289-93.
50. Raghunath AS, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Oct 1;20(7):733-44.
51. Tan J, Wang Y, Sun X, Cui W, Ge J, [Lin L](#). The effect of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the development of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med Sci*. 2015 Apr;349(4):364-71.
52. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, Pizzolo G, Veneri D. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):237-46.
53. De Korwin JD. Existe-t-il des manifestations extradigestives de l'infection à *Helicobacter pylori*?. *La Presse Médicale*. 2008 Mar;37(3):525-534.
54. Frydman GH, Davis N, Beck PL, Fox JG. *Helicobacter pylori* Eradication in Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: A Review and the Role of Biogeography. *Helicobacter*. 2015 Aug;20(4):239-51.

55. Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, Luxardo P, Mori PG, Barabino A. Helicobacter pylori gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993 Aug;17(2):225-7.
56. Nahon S. Anémie ferriprive inexplicée et gastrite chronique à Helicobacter pylori. *Immunoanalyse and biologie spécialisée.* 2009 Oct; 24(5-6):267-271.
57. Nour E, Sabbek A, Jardak S, Slama B, Jaziri H, Aya Het al. Quel est le rôle de l'infection par l'Helicobacter pylori dans l'anémie ferriprive ?. *La Revue de Médecine Interne.* 2017 Dec; 38 Suppl 2:S154-155.
58. Federman DG, Kirsner RS, Moriarty JP, Concato J. The effect of antibiotic therapy for patients infected with Helicobacter pylori who have chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol.* 2003 Nov;49(5):861-4.
59. Kutlubay Z, Zara T, Engin B, Serdaroglu S, Tüzün Y, Yilmaz E, Eren B. Helicobacter pylori infection and skin disorders. *Hong Kong Med J.* 2014 Aug;20(4):317-24.
60. Franceschi F, Tortora A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori and extragastric diseases. *Helicobacter.* 2014 Sep;19 Suppl 1:52-8.
61. Haute Autorité de Santé. Pertinence des soins - Diagnostic de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte. Mai 2017. [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_diagnostic.pdf
62. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2).

63. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, Osborn J, Evangelista ML, Cooper N et al. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1231-40.
64. De Korwin JD. Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. *Presse Médicale*. 2013 mar 1;42(3):309-17.
65. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017 jan 1;66(1):6-30.
66. De Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C. Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. *EMC - Gastro-entérologie*. 2014 jun 18;9:1-11.
67. Haute Autorité de Santé. Dépistage de l'infection à *Helicobacter pylori* - Pertinence et populations concernées. Avril 2010. [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_976382/fr/depistage-de-l-infection-a-helicobacter-pylori-pertinence-et-populations-concernees
68. Delchier JC, Courillon-Mallet A, Lamarque D. Conseil de pratique - Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. juin 2015. [En ligne]. https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandations/cp011-infection-a-helicobacter-pylori-de-ladulte_2015-06.pdf
69. Ouharzoune Y. Place de la culture en 2016 dans le diagnostic des infections à *Helicobacter pylori*. *Option Bio*. 2017 Mar; 28(557-558):13-14.
70. Kosunen TU, Seppälä K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*. 1992 Avr 11;339(8798):893-5.

71. Organisation mondiale de la santé. Premier rapport de l'OMS sur la résistance aux antibiotiques: une menace grave d'ampleur mondiale. 2014. [En ligne]. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>
72. Megraud F. Surveillance de la résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques. In: Surveillance nationale des maladies infectieuses 1998-2000. St Maurice, France: Institut de Veille Sanitaire. Novembre 2002.
73. Rouault E, Buissonnière A, Labadi L, Blumrich A, Lamouliatte H, Mégraud F. A Five Year Follow-up of *Helicobacter pylori* resistance to Fluoroquinolones in Bordeaux. *Helicobacter*. 2006;11:325-341.
74. Raymond J, Lamarque D, Kalach N, Chaussade S, Burucoa C. High level of antimicrobial resistance in French *Helicobacter pylori* isolates. *Helicobacter*. 2010 Feb;15(1):21-7.
75. Megraud F, Coenen S, Versporten A, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut* 2013;62:34-42.
76. Delchier JC. Traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* par trithérapie classique versus thérapie guidée par un test moléculaire de détection des résistances aux antibiotiques: résultats de l'étude Helicostic. Mars 2012 Journée francophone d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive.
77. Lehours P. Epidémiologie de la sensibilité aux antibiotiques de *Helicobacter/Campylobacter*. 15es Journées Nationales d'Infectiologie mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
78. Ducournau A, Bénéjat L, Sifré E, Bessède E, Lehours P1, Mégraud F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in 2014 in France detected by phenotypic and genotypic methods. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Aug;22(8):715-8.

79. Groupe d'Etude Français des Helicobacter. (page consultée le 03/02/2018). Quels traitements, [En ligne]. <http://www.helicobacter.fr/index.php/traitements-de-linfection-a-helicobacter-pylori/quel-est-le-traitement-de-linfection-a-h-pylori>.
80. Haute Autorité de Santé. Pertinence des soins - Traitement de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte. Mai 2017. [En ligne]. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
81. Metchnikoff E. Topics hygiene, longevity . In: The prolongation of life: optimistic studies. New York et London G P Putman Son's; 1908.
82. « Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques : définitions ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. avril 2007. Vol. 42, n°HS2, p. 7.
83. Anukam KC, Reid G. Probiotics: 100 years (1907-2007) after Elie Metchnikoff's Observation. Jan 2007.
84. Lilly DM, Stillwell RH. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965 Feb 12;147(3659):747-8.
85. Rambaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourié B. Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. John Libbey Eurotext; 2004.
86. Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. Cordoba, Argentine; 2001.
87. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Probiotiques et Prébiotiques. Octobre 2011.
88. Code de la santé publique. Article L5151-1. Legifrance.

89. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Legifrance.
90. Avis de l'agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail relatif à l'évaluation de la sécurité d'emploi de la souche *Lactobacillus reuteri* mise en oeuvre en tant qu'ingrédient dans une préparation pour nourrissons. Agense nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail. Février 2011.
91. Europe. Règlement(CE) N o 1924/2006 du Parlement Européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires.
92. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst K et al. *Lactobacillus plantarum* 299v and an increase of non-haem iron absorption: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies*. 2016 Jul 25; 14(7).
93. Directive 2002/46/CE. Parlement Européen.
94. DGCCRF teleicare (page consultée le 18/01/2018). Télé-procédure de déclaration des compléments alimentaires, [En ligne]. <https://teleicare.dgccrf.finances.gouv.fr/>
95. Vidal 2016 Le dictionnaire. Vidal France.
96. World Gastroenterology Organisation. Global Guidelines. Probiotiques et Prébiotiques. Février 2017
97. Marteau P. Probiotiques. In: Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal: un organe à part entière*. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2017. p291-303.

98. Aguilar-Galvez A, Dubois-Dauphin R, Destain J, Campos D, Thonart P. Les enterocoques: avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). *Biotechnol. Agron. Soc. Environ.* 2012;16(1):67-76.
99. Suisse (page consultée le 20/01/2018). Compendium des médicaments, [En ligne]. <https://compendium.ch/home/fr>
100. Flourié B, Nancey S. Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cahier de nutrition et de diététique.* 2007 Apr;42 Suppl 2:S38-44.
101. Pochart P, Marteau P, Bouhnik Y, Goderel I, Bourlioux P, Rambaud JC. Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion. *Am J Clin Nutr.* 1992 Jan;55(1):78-80.
- 102 Jacobsen CN, Rosenfeldt Nielsen V, Hayford AE, Møller PL, Michaelsen KF et al. Screening of Probiotic Activities of Forty-Seven Strains of *Lactobacillus* spp. by In Vitro Techniques and Evaluation of the Colonization Ability of Five Selected Strains in Humans. *Appl Environ Microbiol.* 1999 Nov; 65(11):4949–4956.
103. Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *Am J Clin Nutr.* 2001 Feb;73(2):399-405.
104. Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003 Oct;17(5):725-40.
105. Saxelin M, Pessi T, Salminen S. Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers. *Int J Food Microbiol.* 1995 Apr;25(2):199-203.
106. Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, Wright A. Persistence of Colonization of Human Colonic Mucosa by a Probiotic Strain,

Lactobacillus rhamnosus GG, after Oral Consumption. Appl Environ Microbiol. 1999 Jan;65(1):351–354.

107. Firmesse O, Mogenet A, Bresson JL, Corthier G, Furet JP. Lactobacillus rhamnosus R11 consumed in a food supplement survived human digestive transit without modifying microbiota equilibrium as assessed by real-time polymerase chain reaction. J Mol Microbiol Biotechnol. 2008;14(1-3):90-9.

108. Spanhaak S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by Lactobacillus casei strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. Eur J Clin Nutr. 1998 Dec;52(12):899-907.

109. Oozeer R, Leplingard A, Mater DD, Mogenet A, Michelin R, Seksek I et al. Survival of Lactobacillus casei in the human digestive tract after consumption of fermented milk. Appl Environ Microbiol. 2006 Aug;72(8):5615-7.

110. Marteau P, Pochart P, Bouhnik Y, Zidi S, Goderel I, Rambaud JC. [Survival of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium sp. in the small intestine following ingestion in fermented milk. A rational basis for the use of probiotics in man]. Gastroenterol Clin Biol. 1992;16(1):25-8.

111. Vesa, T, Pochart P, Marteau P. Pharmacokinetics of Lactobacillus plantarum NCIMB 8826, Lactobacillus fermentum KLD, and Lactococcus lactis MG 1363 in the human gastrointestinal tract. Aliment Pharmacol Ther. 2000 Jun;14(6):823-828.

112. Shinoda, T., Kusuda, D., Ishida, Y., Ikeda, N., Kaneko, K., Masuda, O, Yamamoto, N. Survival of Lactobacillus helveticus strain CP53 in the human gastrointestinal tract. Lett Appl Microbiol. 2001 Feb;32(2):108-113.

113. Pochart P, Marteau P, Bouhnik Y, Goderel I, Bourlioux P, Rambaud JC. Survival of bifidobacteria ingested via fermented milk during their passage through the human small intestine: an in vivo study using intestinal perfusion. Am J Clin Nutr. 1992 Jan;55(1):78-80.

114. Bouhnik Y, Pochart P, Marteau P, Arlet G, Goderel I, Rambaud JC. Fecal recovery in humans of viable *Bifidobacterium* sp ingested in fermented milk. *Gastroenterology*. 1992 Mar;102(3):875-8.
115. Kullen MJ, Amann MM, O'Shaughnessy MJ, O'Sullivan DJ, Busta FF, Brady LJ. Differentiation of ingested and endogenous bifidobacteria by DNA fingerprinting demonstrates the survival of an unmodified strain in the gastrointestinal tract of humans. *J Nutr*. 1997 Jan; 127(1):89-94.
116. Girardin M, Seidman EG. Indications for the use of probiotics in gastrointestinal diseases. *Dig Dis*. 2011; 29(6):574-87.
117. Marteau P, Flourie B, Pochart P, Chastang C, Desjeux JF, Rambaud JC. Effect of the microbial lactase (EC 3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: an in vivo study in lactase-deficient humans. *Br J Nutr*. 1990 Jul;64(1):71-9.
118. Anses, Agence Nationale de sécurité Sanitaire, de l'Environnement et du travail. (page consultée le 12/12/2017). Rapport - Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte 2005, [En ligne] <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Preprobiotiq.pdf>
119. Harms HK, Bertele-Harms RM, Bruer-Kleis D. Enzyme-Substitution Therapy with the Yeast *Saccharomyces cerevisiae* in Congenital Sucrase-Isomaltase Deficiency. *N Engl J Med*. 1987; 316:1306-1309.
120. Meance S, Cayuela C, Turchet P, Raimondi A, Lucas C, Antoine JM. A fermented milk with a *Bifidobacterium* probiotic Strain DN-173 010 shortened oro-Fecal gut transit time in elderly. *Microb Ecol Health Dis*. 2001;13(4):217-222.
121. Tabbers M, Chmielewska A, Roseboom M, Boudet C, Perrin C, Szajewska H, Benninga MA. Effect of the consumption of a fermented dairy product containing *Bifidobacterium*

lactis DN-173 010 on constipation in childhood: a multicentre randomised controlled trial (NTRTC: 1571). *BMC Pediatr.* 2009; 9:22.

122. Marteau P, Cuillerier E, Meance S, Gerhardt MF, Myara A, Bouvier M et al. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002 Mar;16(3):587-93.

123. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N et al. CO.29 - Effets d'un lait fermenté avec le probiotique *Bifidobacterium lactis* DN-173 010 sur la distension abdominale, le temps de transit gastrointestinal et les symptômes digestifs chez des sujets atteints du syndrome de l'intestin irritable avec constipation. *Gastroenterol Clin Biol.* 2009 Mar; 33 Suppl 1:S15.

124. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2013 Aug 7;19(29):4718-25.

125. Miller LE, Ouwehand AC, Ibarra A. Effects of probiotic-containing products on stool frequency and intestinal transit in constipated adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(6):629-639.

126. Doré J, Tap J, Ehrlich D. Techniques d'identification et d'exploration du microbiote. In: Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal: un organe à part entière.* Montrouge: John libbey eurotext; 2017. p. 3-12.

127. INRA science et impact, Institut National de Recherche Agronomique. (page consultée le 20/01/2018). Metahit project, [En ligne]. www.metahit.eu.

128. Randazzo CL, Pino A, Ricciardi L, Romano C, Comito D, Arena E et al. Probiotic supplementation in systemic nickel allergy syndrome patients: study of its effects on lactic acid bacteria population and on clinical symptoms. *J Appl Microbiol.* 2015 Jan;118(1):202-11.

129. Zhang H, Sun J, Liu X, Hong C, Hong C, Zhu Y et al. *Lactobacillus paracasei* subsp. *Paracasei* LC01 positively modulates intestinal microflora in healthy young adults. *J Microbiol.* 2013 Dec; 51(6):777-82.
130. FAO, Food and Agriculture Organization of the United Nations, WHO, World Health Organization. (page consultée le 16/02/18). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London Ontario, Canada April 30 and May 1, 2002, [En ligne]. http://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
131. Gargari G, Taverniti V, Balzaretto S, Ferrario C, Gardana C, Simonetti P, Guglielmetti S. Consumption of a *Bifidobacterium bifidum* Strain for 4 Weeks Modulates Dominant Intestinal Bacterial Taxa and Fecal Butyrate in Healthy Adults. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Sep 16;82(19):5850-9.
132. Pahwa A, Mathur BN. Assessment of a bifidus containing infant formula. Part II. Implantation of *Bifidobacterium bifidum*. *Indian J Dairy Sci.* 1987;40:364-367.
133. Langhendries JP, Detry J, Van Hees J, Lamboray JM, Darimont J, Mozin MJ et al. Effect of a fermented infant formula containing viable bifidobacteria on the fecal flora composition and pH of healthy full-term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995 Aug;21(2):177-81.
134. Sokol H. Microbiote et effet de barrière. In: Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal: un organe à part entière.* Montrouge: John libbey eurotext; 2017. p. 65-71.
135. El-Ziney MG, Debevere JM. The effect of Reuterin on *Listeria monocytogenes* and *Escherichia coli* O157:H7 in milk and cottage cheese. *J Food Prot.* 1998 Oct;61(10):1275-80.
136. Martin-Gallausiaux C, Lapaque N, Blotière H. Microbiote et système immunitaire. In: Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal: un organe à part entière.* Montrouge: John libbey eurotext; 2017. p. 73-84.

137. Heyman M, Heuvelin E. Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique: le paradoxe. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2006 Jun;20(2):85-94.
138. Roberfroid M, Coxam V, Delzenne N. *Aliments fonctionnels*. 2ème édition. Tec et Doc Lavoisier; 2007.
139. Pelto L, Isolauri E, Liluis EM, Nuutila J, Salminen S. Probiotic bacteria down-regulate the milk-induced inflammatory response in milk-hypersensitive subjects but have an immunostimulatory effect in healthy subjects. *Clin Exp Allergy*. 1998;28:1474–79.
140. Arunachalam K, Gill HS, Chandra RK. Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Eur J Clin Nutr*. 2000 Mar;54(3):263-7.
141. Sheih YH, Chiang BL, Wang LH, Liao CK, Gill HS. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J Am Coll Nutr*. 2001 Apr;20 Suppl 2: S149-56.
142. Kaila M, Isolauri E, Soppi E, Virtanen E, Laine S, Arvilommi H. Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatr Res*. 1992 Aug;32(2):141-4.
143. Link-Amster H, Rochat F, Saudan KY, Mignot O, Aeschlimann JM. Modulation of a specific humoral immune response and changes in intestinal flora mediated through fermented milk intake. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 1994 Nov;10(1):55-63.
144. Isolauri E, Joensuu J, Juomalainen H, Luomala HM, Vesikari T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine*. 1995;13(3):310-2.

145. Mullié C, Yazourh A, Thibault H, Odou MF, Singer E, Kalach N et al. Increased poliovirus-specific intestinal antibody response coincides with promotion of *Bifidobacterium longum-infantis* and *Bifidobacterium breve* in infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Res*. 2004 Nov;56(5):791-5.
146. De Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster poliovaccination. *Eur J Nutr*. 2005 Oct;44(7):406-13.
147. Bernalier-Donadille A, Pochart P. Microbiote intestinal et capacités métaboliques. In: Marteau P, Doré J. *Le microbiote intestinal: un organe à part entière*. Montrouge:John libbey eurotext; 2017. p. 85-93.
148. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic *L. reuteri* NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2944-51.
149. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of *Bifidobacterium* probiotic strains. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42 Suppl 3:S179-84.
150. Schneider SM, Girard-Pipau F, Filippi J, Hebuterne X, Moyse D, Hinojosa GC et al. Effects of *Saccharomyces boulardii* on fecal short-chain fatty acids and microflora in patients on long-term total enteral nutrition. *World J Gastroenterol*. 2005 Oct 21;11(39):6165-9.
151. Ferrario C, Taverniti V, Milani C, Fiore W, Laureati M, De Noni I et al. Modulation of fecal Clostridiales bacteria and butyrate by probiotic intervention with *Lactobacillus paracasei* DG varies among healthy adults. *J Nutr*. 2014 Nov;144(11):1787-96.
152. Pérez-Berezo T, Pujo J, Martin P, Le Faouder P, Galano JM, Guy A et al. Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917. *Nat Commun*. 2017 Nov 3;8(1):1314.

153. Sydne Newberry S, Ruelaz A, Wang Z, Miles JNV, Suttorp MJ, Johnsen B et al. Safety of probiotics used to reduce risk and prevent or treat disease. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2011 Apr;200:1–645.
154. Wallace TC, MacKay D. The safety of probiotics: considerations following the 2011 U.S. Agency for Health Research and Quality report. *J Nutr*. 2011 Nov;141(11):1923-4.
155. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis*. 2015 May 15;60 Suppl 2:S129-34.
156. Salminen MK, Tynkkynen S, Rautelin H, Saxelin M, Vaara M, Ruutu P et al. Lactobacillus bacteremia during a rapid increase in probiotic use of Lactobacillus rhamnosus GG in Finland. *Clin Infect Dis*. 2002 Nov 15;35(10):1155-60.
157. Ouwehand A, Saxelins M, Salminen S. Phenotypic Differences between Commercial Lactobacillus rhamnosus GG and L. Rhamnosus Strains Recovered from Blood. *Clin Infect Dis*. 2004 Dec 15;39(12):1858-1860.
158. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, Van Goor H, Timmerman HM et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):651-659.
159. Whelan K, Myers CE. Safety of probiotics in patients receiving nutritional support: a systematic review of case reports, randomized controlled trials, and nonrandomized trials. *Am J Clin Nutr*. 2010 Mar;91(3):687-703.
160. Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014 Oct;25(10):1919-29.
161. Olier M, Marcq I, Salvador-Cartier C, Secher T, Dobrindt U, Boury M et al. Genotoxicity of Escherichia coli Nissle 1917 strain cannot be dissociated from its probiotic activity. *Gut Microbes*. 2012 Nov-Dec;3(6):501-9.

162. Allem R, Elkebir FZ, Guetarni H. Effet des bactéries lactiques sur *Helicobacter pylori* in vitro. *Médecine et nutrition*. 2007;43(3):121-127.
163. Losurdo G, Cubisino R, Barone M, Principi M, Leandro G, Ierardi E, Di Leo A. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Jan 7;24(1):139-149.
164. Hempe S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012 May 9;307(18):1959-69.
165. Lau CS, Ward A, Chamberlain RS. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016 Dec 7;9:275-289.
166. Lü M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, Zhou X. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*. 2016 Oct 10;11(10).
167. McFarland LV, Huang Y, Wang L, Malfertheiner P. Systematic review and meta-analysis: Multi-strain probiotics as adjunct therapy for *Helicobacter pylori* eradication and prevention of adverse events. *United European Gastroenterol J*. 2016 Aug;4(4):546-61.
168. Lu C, Sang J, He H, Wan X, Lin Y, Li L et al. Probiotic supplementation does not improve eradication rate of *Helicobacter pylori* infection compared to placebo based on standard therapy: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Mar 21;6:23522.
169. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit*. 2004 Dec;10(12):CR662-6.

170. Sheu BS, Cheng HC, Kao AW, Wang ST, Yang YJ, Yang HB, Wu JJ. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual *Helicobacter pylori* infection after failed triple therapy. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):864-9.
171. Shavakhi A, Tabesh E, Yaghoutkar A, Hashemi H, Tabesh F, Khodadoostan M et al. The effects of multistrain probiotic compound on bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection: a randomized placebo-controlled triple-blind study. *Helicobacter*. 2013 Aug;18(4):280-4.
172. Srinarong C, Siramolpiwat S, Wongcha-um A, Mahachai V, Vilaichone RK. Improved eradication rate of standard triple therapy by adding bismuth and probiotic supplement for *Helicobacter pylori* treatment in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9909-13.
173. Shafaghi A, Pourkazemi A, Khosravani M, Fakhrie Asl S, Amir Maafi A, Atrkar Roshan Z, Abaspour Rahimabad J. The Effect of Probiotic Plus Prebiotic Supplementation on the Tolerance and Efficacy of *Helicobacter Pylori* Eradication Quadruple Therapy: a Randomized Prospective Double Blind Controlled Trial. *Middle East J Dig Dis*. 2016 Jul;8(3):179-188.
174. Schulz C, Schütte K, Koch N, Vilchez-Vargas R, Wos-Oxley ML, Oxley APA et al. The active bacterial assemblages of the upper GI tract in individuals with and without *Helicobacter* infection. *Gut*. 2018 Feb;67(2):216-225.
175. Tong JL1, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Jan 15;25(2):155-68.
176. Zou J, Dong J, Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009 Oct;14(5):97-107.

177. Szajewska H, Horvath A, Piwowarczyk A. Meta-analysis: the effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Nov;32(9):1069-79.
178. Wang ZH, Gao QY, Fang JY. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jan;47(1):25-32.
179. Zheng X, Lyu L, Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013 Sep;105(8):445-53.
180. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Nov 3;9(11).
181. Zhu R, Chen K, Zheng YY, Zhang HW, Wang JS, Xia YJ et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol.* 2014 Dec 21;20(47):18013-21.
182. Lv Z, Wang B, Zhou X, Wang F, Xie Y, Zheng H, Lv N. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015 Mar;9(3):707-716.
183. Zhang MM, Qian W, Qin YY, He J, Zhou YH. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 14;21(14):4345-57.
184. Wang F, Feng J, Chen P, Liu X, Ma M, Zhou R, Chang Y et al. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: Systematic review and network meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017 Sep;41(4):466-475.

185. Valeur N, Engel P, Carbajal N, Connolly E, Ladefoged K. Colonization and immunomodulation by *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the human gastrointestinal tract. *Appl Environ Microbiol.* 2004 Feb;70(2):1176-81.
186. Piche T. Diarrhée associée aux antibiotiques. *Hépatogastro et oncologie digestive.* 2002 Oct;9(5):339-44.
187. Madden JA, Plummer SF, Tang J, Garaiova I, Plummer NT, Herbison M et al. Effect of probiotics on preventing disruption of the intestinal microflora following antibiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int Immunopharmacol.* 2005 Jun;5(6):1091-7.
188. Myllyluoma E, Ahlroos T, Veijola L, Rautelin H, Tynkkynen S, Korpela R. Effects of anti-*Helicobacter pylori* treatment and probiotic supplementation on intestinal microbiota. *Int J Antimicrob Agents.* 2007 Jan;29(1):66-72.
189. Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG et al. The Effect of Probiotics on Gut Microbiota during the *Helicobacter pylori* Eradication: Randomized Controlled Trial. *Helicobacter.* 2016 Jun;21(3):165-74.
190. Goldbergen J, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Review.* 2017 Dec 17;12.

VU

NANCY, le 17 mai 2018
Le Président de Thèse

NANCY, le 17 mai 2018
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jean-Dominique de KORWIN

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10280

NANCY, le 18 mai 2018

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE:

Il s'agit d'un travail de revue de la littérature. L'objectif était de préciser, l'intérêt des traitements probiotiques comme adjuvant des traitements d'éradication de *Helicobacter pylori*, actuellement recommandés en France, notamment par la HAS et le Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie. La première partie concerne un rappel sur la bactérie, ses caractéristiques, son rôle en pathologie humaine et les moyens de diagnostic et de traitement. Les recommandations HAS-CNP HGE ainsi que les propositions du Groupe d'Études Français des *Helicobacter* sont présentées. La deuxième partie concerne les probiotiques, leurs principales caractéristiques, leur mode d'action et la présentation des substances utilisées en thérapeutique humaine ainsi que les conditions de délivrance en France. La troisième partie concerne l'intérêt des probiotiques dans le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. La méthode de recherche des études publiées est décrite avec la présentation détaillée et l'étude critique des essais comparatifs concernant les probiotiques associés aux traitements par quadrithérapie avec ou sans bismuth, selon les schémas actuellement recommandés en France. Ce travail se termine par une discussion générale, avec présentation des méta-analyses des essais avec probiotiques dans les autres schémas thérapeutiques. Au total, dans leur globalité, les 5 études retenues ne permettent pas de conclure à l'efficacité des souches probiotiques utilisées dans l'aide à l'éradication de *H.pylori* lorsqu'une quadrithérapie est utilisée avec ou sans bismuth. Cependant, leur intérêt potentiel pour améliorer les taux d'éradication et réduire les effets secondaires des antibiotiques n'est pas écarté justifiant la réalisation de nouvelles études.

TITLE:

Interest of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. Literature study.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE- ANNÉE 2018

MOTS CLÉS :

Helicobacter pylori, probiotique, antibiotiques, traitement d'éradication, quadrithérapie au bismuth, quadrithérapie concomitante, taux d'éradication, effets secondaires

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
