

## PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES, SYMBIOTIQUES ET MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN.

Mohammed Belamri<sup>1</sup> et Noredine Benkerroum<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Résident en biochimiste clinique  
CHUM, Hôpital Notre-Dame  
1560 rue Sherbrooke Est  
Montréal, Qc  
H2L 4M1

<sup>2</sup>Institut agronomique et vétérinaire Hassan II  
Département des sciences Alimentaires et Nutritionnelles  
BP. 6202, Instituts, 10101-Rabat, Maroc

### INTRODUCTION

La flore intestinale joue un rôle important dans la santé en complétant la digestion par le processus de fermentation (1). De nombreux facteurs modifient sa composition : âge, habitudes alimentaires, statut immunologique, pH intestinal, temps de transit, interactions entre différents constituants ou encore, accessibilité à des matières fermentescibles (2). La croissance et le métabolisme de ces microorganismes dépendent cependant essentiellement des substrats disponibles dont la plupart sont d'origine alimentaire (3,4). Les résultats de recherches en industrie agro-alimentaire ont montré que l'administration orale d'antibiotiques à des animaux domestiques affecte la croissance de certaines bactéries de la flore colique (5). Il apparaît intéressant de comprendre le rôle de cette flore endogène afin de pouvoir distinguer les bactéries possédant des propriétés métaboliques bénéfiques, et offrant ainsi un potentiel en thérapie humaine, de celles délétères. Ainsi est apparue dès 1970 la notion de probiotiques ou encore d'agents biothérapeutiques puis par la suite celle de prébiotiques et enfin celle de symbiotiques qui désigne l'association de ces deux approches dans un même « médicament » (6-10).

### PROBIOTIQUES

La définition du mot probiotique, qui signifie « pour la vie » en grec, a connu plusieurs formulations, en fonction de l'évolution des données scientifiques et des domaines d'application. Le terme probiotique a d'abord été utilisé pour désigner des substances sécrétées par des microorganismes ou extraites de tissus et qui sont capables de stimuler la croissance microbienne puis redéfini plus tard pour référer à « des microorganismes ou des substances qui contribuent à l'équilibre de la microflore intestinale » (11). La définition la plus largement acceptée est celle proposée par Fuller (12) selon laquelle les probiotiques sont « des microorganismes vivants utilisés en tant que suppléments pour aliments de bétail et qui affectent de façon bénéfique la santé animale en améliorant l'équilibre de sa flore intestinale ». Cette définition met l'accent sur la viabilité des microorganismes et leur effet bénéfique sur la santé de l'hôte, et exclut les substances chimiques en particulier les antibiotiques implicitement considérés comme probiotiques dans les premières définitions. Néanmoins, elle a récemment été révisée pour plus de précision par Schrezenmeier et de Vrese (13) qui considèrent qu'un probiotique est « un produit ou une préparation de produits contenant des microorganismes vivants en nombre suffisamment élevé pour modifier la composition de la microflore d'un compartiment donné de l'hôte (par implantation ou colonisation) exerçant par

ce biais un effet bénéfique sur la santé de cet hôte ». Par rapport à la précédente, cette définition ne spécifie pas l'hôte pour concerner aussi bien l'homme que l'animal.

Bien que récemment définie et vulgarisée, la notion de probiotique remonte à 1908 quand Metchnikoff (14) a relié la prolongation de la longévité dans les pays du Caucase à la consommation de yaourt et de laits fermentés contenant *Lactobacillus* spp. qui fut alors génériquement désigné par le « bacille de la vie ». Depuis lors, les bactéries lactiques demeurent les microorganismes aux propriétés probiotiques par excellence et les produits laitiers fermentés les vecteurs de choix. Les principales espèces de bactéries lactiques utilisées dans les préparations probiotiques sont présentées dans le Tableau 1. Les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont de loin les plus utilisés à l'échelle internationale car en plus de leurs effets bénéfiques établis, ils font partie de la flore banale de l'intestin de l'homme et des animaux. Ils ont rarement été associés à des problèmes sanitaires et bénéficient, de ce fait, du statut GRAS « *Generally Recognised As Safe* ». En revanche, malgré le potentiel confirmé des deux espèces du genre *Enterococcus* (i.e. *E. faecalis* et *E. faecium*) en tant que probiotiques, leur application se trouve confrontée à des problèmes réglementaires en raison de leur résistance aux antibiotiques (15) et de leur nature opportuniste. En effet, en dépit du long historique de consommation des entérocoques dans plusieurs produits fermentés traditionnels (en particulier les produits laitiers) sans provoquer de problèmes sanitaires détectables, certaines souches peuvent être à l'origine d'infections rénales ou d'endocardites, ou produire des hémolysines (15). Un débat concernant l'utilisation de souches spécifiques confirmées non pathogènes dans les préparations probiotiques est en cours depuis quelques années mais aucune souche appartenant à ce genre n'a encore été validée pour une telle utilisation (16). Pour être considéré comme probiotique, un microorganisme doit remplir certaines conditions dont :

- être non pathogène
- pouvoir survivre au transit intestinal (i.e. résister aux sécrétions gastriques et aux sels biliaires)
- se retrouver en nombre élevé dans l'intestin
- posséder une survie élevée dans le tractus gastro-intestinal et exercer un effet métabolique pendant le transit
- être capable d'adhérer aux cellules épithéliales de l'intestin et de coloniser la lumière du tractus
- posséder une compétitivité spécifique élevée vis-à-vis des entérobactéries pathogènes
- exercer un effet bénéfique sur l'hôte au-delà de l'apport nutritionnel.

**Tableau 1**

Les principales espèces de bactéries lactiques utilisées comme probiotiques pour l'homme.

Genre	Espèce
<i>Streptococcus</i>	<i>Str. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>
	<i>Str. boulardii</i>
<i>Lactobacillus</i>	<i>Lb. acidophilus</i>
	<i>Lb. casei</i>
	<i>Lb. amylovorus</i>
	<i>Lb. crispatus</i>
	<i>Lb. gallinarum</i>
	<i>Lb. gasseri</i>
	<i>Lb. johnsonii</i>
	<i>Lb. plantarum</i>
	<i>Lb. rhamnosus</i>
	<i>Lb. salivarius</i>
	<i>Lb. fermentum</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Ent. faecalis</i>
	<i>Ent. faecium</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. adolescentis</i>
	<i>B. bifidum</i>
	<i>B. breve</i>
	<i>B. infantis</i>
	<i>B. lactis</i>
<i>B. longum</i>	

Bien que les mécanismes d'action des probiotiques ne soient pas encore entièrement élucidés et que plusieurs effets bénéfiques présumés sur la santé soient basés sur des hypothèses ou des déductions, ou restent à être confirmés, on reconnaît trois principales situations où l'effet probiotique est bien établi chez l'homme : la prévention ou le traitement des diarrhées infectieuses, la prévention du cancer colique expérimental (17,18) et le traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI).

Pour la prévention et le traitement des diarrhées infectieuses aiguës, plusieurs essais cliniques hasardisés ont démontré que les probiotiques permettaient de prévenir ou de raccourcir significativement la durée d'évolution des gastro-entérites aiguës et de prévenir les perturbations intestinales liées à l'antibiothérapie (7). Le Tableau 2 résume les types de diarrhées et les bactéries probiotiques utilisées pour leur traitement.

**Tableau 2**

Les probiotiques utilisés pour le traitement des diarrhées.

Adapté d'après Fooks et Gibson (19).

Type de diarrhée	Probiotiques
Diarrhée infantile	<i>Lactobacillus</i> spp. <i>B. bifidum</i> et <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i> <i>B. breve</i>
Diarrhée liée à une antibiothérapie	<i>B. longum</i> <i>Lactobacillus</i> GG. <i>E. faecium</i> <i>Str. boulardii</i>
Diarrhée des voyageurs	<i>Lb. acidophilus</i> et <i>B. bifidum</i>

En ce qui concerne la prévention du cancer colique expérimental, plusieurs arguments suggèrent un effet antitumoral des bactéries lactiques. En effet, des tests *in vitro*, réalisés avec des souches de bifidobactéries, ont montré que ces souches ralentissent la croissance de lignées cellulaires cancéreuses du colon (20). Dans le même sens, l'ingestion de bifidobactéries seules ou en association avec d'autres souches à caractère probiotique a diminué significativement l'incidence des tumeurs coliques induites chez le rat par l'azoxyméthane, a réduit l'apparition de cryptes aberrantes, qui est la première étape histologique de la cancérisation du colon, et a inhibé la prolifération cellulaire et l'expression de certains protooncogènes (21,22). Il a été mis en évidence que des interactions entre la paroi des bactéries lactiques et les globules blancs du sang stimulent la production de cytokines activant les macrophages qui à leur tour bloquent la croissance des cellules tumorales (19). De plus, des travaux ont montré que la paroi cellulaire des lactobacilles et des bifidobactéries adsorbe des mutagènes produits durant la cuisson à haute température (21,22)

Concernant les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), des données épidémiologiques, cliniques et expérimentales suggèrent l'implication de la flore intestinale dans l'initiation et/ou la persistance des lésions muqueuses au cours de ces affections (23,24). On distingue au moins deux types d'affections qui causent l'inflammation et l'ulcération de l'intestin grêle et du côlon : la colite ulcéreuse (CU) et la maladie de Crohn (MC). Cette dernière est la plus courante et la plus étudiée (25). Dans les deux cas, l'induction de l'inflammation intestinale par les bactéries pourrait être consécutive à une augmentation de la perméabilité intestinale laissant ainsi passer des bactéries de la flore avec pour conséquence un recrutement des cellules inflammatoires périphériques dans le tube digestif et leur activation par les antigènes bactériens. Une seconde hypothèse stipule que l'inflammation est secondaire à une réponse immunitaire intestinale excessive de l'hôte du fait d'une perte de tolérance vis-à-vis de sa propre microflore. Ce rôle de la microflore intestinale a été démontré dans les récurrences endoscopiques de MC après la chirurgie. En outre, la quasi impossibilité d'induire une colite expérimentale chez un animal dépourvu de flore intestinale constitue un autre argument majeur en faveur de l'implication de cette flore intestinale dans la survenue de la MC (26). Dans ce sens, Metchnikoff a considéré que les microorganismes autochtones du tube digestif ont un effet maléfique sur la santé et a suggéré que leur substitution par une microflore bénéfique, en l'occurrence les bactéries du yaourt, éviterait les opérations chirurgicales (14). Dès lors, la colonisation du tractus digestif par de bactéries probiotiques constituerait un moyen efficace pour prévenir les MICI ou minimiser la persistance des lésions muqueuses au cours des affections. Les bactéries lactiques aux propriétés probiotiques peuvent facilement dominer les autres microorganismes présents dans le tube digestif grâce à leur capacité de production de diverses substances antimicrobiennes dont les acides organiques, le diacétyl, le peroxyde d'hydrogène et les bactériocines (27) qui leur confèrent un avantage compétitif dans l'écosystème où elles se trouvent.

## PRÉBIOTIQUES

Les prébiotiques sont définis comme des ingrédients ou des suppléments alimentaires résistants aux étapes de la digestion et de l'absorption intestinale et qui jouent un rôle bénéfique sur la santé de l'hôte, notamment en stimulant la croissance ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries du côlon à même d'améliorer la santé de l'hôte (2,9).

Cette définition suggère que, pour être considéré comme un prébiotique, un ingrédient alimentaire doit avoir certaines caractéristiques qui ont été définies progressivement après les travaux initiaux de Gibson et Roberfroid (8) : il ne doit être ni digéré ni absorbé avant d'atteindre le côlon, être un substrat sélectif d'une ou d'un nombre limité de bactéries commensales ayant un rôle bénéfique potentiel ou définitivement établi, et, par voie de conséquence, être capable de modifier la composition de la flore colique dans un sens favorable à un meilleur état de santé, le plus souvent en favorisant la croissance et/ou l'activité métabolique de souches des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (8), ou, plus rarement, en atténuant la virulence de souches pathogènes comme cela a été démontré pour *Listeria monocytogenes* (28).

Bien qu'en théorie tout supplément alimentaire atteignant le côlon sans avoir été affecté par le processus de digestion peut être potentiellement considéré comme prébiotique, seuls ceux sélectivement fermentescibles au sein d'un micro-environnement bactérien complexe sont candidats à une éventuelle utilisation thérapeutique. Pour cette raison, les travaux de recherche ont été principalement orientés vers ceux favorisant la croissance des bactéries productrices d'acide lactique et/ou d'acide acétique. Ce sont essentiellement des oligosaccharides, tels que l'inuline ou les fructo-oligosaccharides, dont l'action « bifidogène », qui consiste à stimuler la croissance des bifidobactéries, a été démontrée par plusieurs auteurs (8,29). Selon Gibson et Fuller (30), la substitution du saccharose par les fructo-oligosaccharides dans le régime alimentaire a induit l'augmentation du nombre de *Bifidobacterium* en même temps qu'une réduction de celui des bactéries pathogènes appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium* et *Fusobacterium*. Ces hydrates de carbone de faible poids moléculaire sont naturellement présents dans les artichauts, les oignons, la chicorée, l'ail, le poireau, et, à un moindre degré, les céréales. Le galacto-oligosaccharide est un autre prébiotique à effet bifidogène et dont la présence dans le côlon des nouveau-nés allaités a été positivement corrélée avec celle des bifidobactéries. Cet oligoside est naturellement présent dans le lait maternel et explique la colonisation du côlon des nouveau-nés par des bifidobactéries. Il a, de ce fait, été désigné « facteur bifidique ».

Des oligosaccharides, comme le raffinose, le lactitol et le stachyose constituent les hydrates de carbone prédominants dans les pois ou les haricots. Ces molécules ainsi qu'une nouvelle génération de prébiotiques potentiels, dits « prébiotiques émergents », comprenant des molécules de synthèse, l'isomalto-oligosaccharide, l'oligosaccharide de soja, le lactosaccharose, le gentio-oligosaccharide et le silo-oligosaccharide sont en cours de développement par l'industrie agro-alimentaire, mais d'autres travaux scientifiques sont nécessaires pour confirmer leurs propriétés prébiotiques, en particulier leur aptitude à la fermentation par des bifidobactéries et des lactobacilles en produisant des effets bénéfiques sur la santé.

Au niveau de l'organisme hôte, les prébiotiques peuvent avoir deux principaux types d'action : a) une action indirecte en stimulant la croissance des bactéries lactiques désirables leur permettant de coloniser l'intestin et b) une action directe par l'amélioration de l'absorption de certains minéraux et du métabolisme lipidique.

Par leurs effets indirects, les prébiotiques favorisent la colonisation du tractus digestif par une microflore désirable à caractère probiotique. En effet, l'utilisation sélective des prébiotiques par les bactéries lactiques du tube digestif, en particulier celles appartenant aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, permet à celles-ci d'avoir un avantage compétitif sur les nutriments disponibles et de produire des substances antimicrobiennes qui inhibent la croissance de bactéries autochtones indésirables, telles que les entérobactéries et celles des genres *Clostridium*, *Bacteroides* et d'autres bactéries putréfiantes (20). L'établissement d'une microflore désirable au niveau de l'intestin permet de remplir le rôle des probiotiques discutés ci-dessus dont la modulation de la réponse immunitaire, la lutte contre les pathogènes, les effets anti-cancer et des effets probables sur la réduction du taux de cholestérol, en particulier les LDL, dans le sang (30). Les prébiotiques peuvent contribuer à la prévention du cancer colorectal par deux mécanismes distincts : a) augmentation du taux d'acide butyrique au niveau du côlon à la suite de la fermentation du prébiotique, ce composé jouant un rôle antagoniste avec les substances carcinogènes normalement présentes dans le côlon ou b) le changement de la microflore du côlon par l'implantation de bactéries lactiques désirables aux dépens de celles des genres *Bacteroides* et *Clostridium* dont l'activité protéolytique excessive aboutit à la production d'ammoniac, d'amines et autres enzymes et de substances génotoxiques potentiellement carcinogènes (20).

Quant aux effets biologiques directs des prébiotiques, des études initialement effectuées chez le rat puis par la suite chez l'homme ont démontré que des fructanes de type inuline augmentaient l'absorption colique de  $Ca^{2+}$  et de  $Mg^{2+}$  (en favorisant en particulier leur diffusion passive du fait de l'acidification du contenu colique liée à l'augmentation du nombre et de l'activité des bactéries productrices d'acides lactique et/ou acétique), celles du fer et du zinc et augmentaient significativement la biodisponibilité du cuivre (31,32). Des résultats préliminaires montrent également chez l'animal, comme chez l'homme, que certains oligofructoses diminuent la concentration, dans certaines conditions, des triglycérides, du cholestérol et/ou du LDL-cholestérol (33). L'impact de ces modifications en clinique humaine sur la diminution du risque cardiovasculaire reste cependant à être démontré. Les prébiotiques peuvent de plus s'adsorber de façon spécifique ou non sur les microvillosités intestinales occupant ainsi les sites d'attachement des pathogènes et les empêchant d'exprimer leur virulence (20).

## SYMBIOTIQUES

Une troisième façon d'envisager de moduler la composition et l'activité métabolique de la flore colique est d'associer pré- et probiotiques selon le concept dit symbiotique (8). L'agent microbien bénéfique (le probiotique) est administré en même temps que son substrat spécifique (le prébiotique) avec pour objectif d'améliorer la survie du probiotique et d'accroître ses propriétés biologiques. Ceci est par exemple le cas pour l'association bifidobactéries-fructo-oligosaccharides, lactobacilles-lactitol, ou encore bifidobactéries-galacto-oligosaccharides (2,21).

## APPLICATIONS CLINIQUES

### MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

#### Colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse (CU) est une inflammation de nature auto-immune du côlon et du rectum dont l'étiologie, ne relevant pas d'agents pathogènes, demeure inconnue (34,35). Certains facteurs génétiques pourraient intervenir, car on estime que près de 15 % des personnes atteintes ont des antécédents familiaux de la maladie et un autre 2 % à 3 % ont des cas de la MC dans leurs familles. La CU peut se déclarer à tout âge mais elle est toutefois plus commune au début de l'âge adulte. Elle n'est pas attribuable à un stress psychologique. Le diagnostic en est un d'exclusion après élimination de toutes les autres causes possibles de la condition (infections virales et MC notamment). L'état s'accompagne de divers autres problèmes, comme des douleurs articulaires ou une lésion des canaux biliaires. La maladie progresse du rectum vers le côlon et peut même parfois atteindre l'iléon (partie terminale de l'intestin grêle). Une surveillance étroite de son évolution est de rigueur car elle peut dégénérer en cancer du côlon (35).

En présence d'une CU sévère, le côlon peut s'élargir, se dilater et perdre sa capacité à bien se contracter. Cet état aigu, appelé mégacôlon toxique, s'accompagne généralement de fièvre et de douleur abdominale. La situation peut être très grave si le côlon en vient à se perforer. Une intervention médicale est alors requise afin d'écartier tout risque de péritonite, condition pouvant mener à la mort.

Les symptômes de la CU sont : présence de sang dans les selles, diarrhées chroniques, douleur abdominale, perte de poids, douleurs articulaires, fièvre inexplicée, photophobie, présence d'aphtes persistants dans la bouche.

#### Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC), décrite en 1932 par Burril B. Crohn, est une affection inflammatoire du tube digestif dont la cause est inconnue (36). Elle peut être observée à n'importe quel niveau du tube digestif mais elle atteint le plus souvent la portion terminale grêle, le gros intestin (côlon) et la région anale. Cette maladie est en règle générale chronique et se caractérise par des poussées inflammatoires de gravité variable alternant avec des périodes de rémission de durée parfois prolongée (37,38). L'âge moyen d'apparition de la MC est 27 ans mais celle-ci peut se révéler à tout âge, depuis la première enfance jusqu'à plus de 70 ans, et affecte à égalité les deux sexes (37).

Les hypothèses quant aux causes de la maladie sont d'abord génétiques, étant donné que l'incidence de cas familiaux (jumeaux, frères et sœurs) est supérieure aux lois du hasard. De plus, des gènes de prédisposition à la maladie ont été décrits sur le chromosome 16, plus particulièrement le groupe tissulaire HLA (39,40). Cependant l'environnement et l'alimentation joueraient également un rôle. La MC est plus fréquente en Amérique du Nord et en Europe du Nord, avec une prévalence de 149 sur 100 000 (41). Elle est de fréquence intermédiaire en Europe du Sud et rare dans les autres parties du monde. Elle est plus fréquente en milieu urbain qu'en milieu rural. Cela amène

donc à penser que l'environnement et le stress, ainsi que les habitudes et les allergies alimentaires pourraient avoir une influence sur son développement (42). Le tabagisme augmente le risque d'apparition de la maladie surtout chez la femme. Le mécanisme de l'effet nocif du tabac passerait par des troubles de la micro-circulation dans la paroi intestinale (43). L'inflammation granulomateuse a été attribuée à un mécanisme auto-immun (44). Une augmentation de l'expression de l'interleukine 8 a également été observée chez des patients atteints de MICI (45). Une hypothèse qui intègre les facteurs génétiques, environnementaux, alimentaires et infectieux pour expliquer l'étiologie de la MC est de plus en plus discutée (42). Des années avant l'apparition des premières manifestations de la maladie, les patients seraient contaminés par un virus au développement lent (lentivirus). Celui-ci modifierait la réponse immunitaire au niveau digestif, de telle sorte que certains aliments seraient considérés par l'organisme comme des substances étrangères et déclencheraient ainsi une réaction de défense immunitaire. Le patrimoine génétique pourrait agir en modulant cette réponse immunitaire (42).

Les principales complications de la MC sont l'occlusion intestinale qui résulte d'une stagnation des selles, en général dans l'intestin grêle, due au processus inflammatoire au niveau des zones lésées, les abcès intra-abdominaux et les fistules qui sont la conséquence de l'évolution en profondeur des ulcérations intestinales qui s'étendent à toute l'épaisseur de la paroi de l'intestin (47-48).

Les symptômes de la maladie ne sont pas spécifiques. Les plus fréquents sont les douleurs abdominales et la diarrhée. Ce qui caractérise la MC, c'est son mode évolutif par poussées aiguës et les lésions intestinales (49). Les manifestations extra-digestives les plus fréquentes sont articulaires.

Les traitements médicaux de la MC varient selon le segment de l'appareil digestif qui est touché, la sévérité de la maladie, les complications et la réponse au traitement. Leur rôle est de contrôler l'inflammation, de corriger les insuffisances alimentaires et de soulager les symptômes, comme la douleur abdominale, la diarrhée et le saignement rectal (51). Les anti-inflammatoires sont utilisés pour traiter l'inflammation intestinale et articulaire. Les immunomodulateurs qui sont des médicaments agissant de manière très ciblée sur certaines composantes du système immunitaire pour moduler à la hausse ou à la baisse leur activité (6-mercaptopurine et azathioprine) sont les plus souvent prescrits aux personnes atteintes de la MC. Ils agissent en diminuant les réactions inflammatoires, mais peuvent avoir des effets secondaires (nausées, vomissements, diarrhées) et diminuer la résistance aux infections (52). Les antibiotiques sont prescrits pour traiter la prolifération de bactéries dans l'intestin grêle provoquée par la sténose ou les fistules. Des médecins suggèrent leur utilité comme traitement primaire de la MC. Les anti-diarrhéiques sont prescrits pour ralentir la traversée des aliments dans l'intestin et prévenir ainsi la diarrhée. Les anti-spasmodiques combattent les douleurs abdominales. Leur action contre les spasmes peut s'exercer au niveau des fibres nerveuses, des fibres musculaires, ou des deux. La chirurgie peut être une option de traitement mais elle n'est pas appropriée à tous les patients et règle générale, elle n'est recommandée qu'en cas d'échec du traitement médical ou qu'en présence d'une obstruction du tube digestif ou de fistules (53).

**Tableau 3**

Études hasardisées publiées sous forme d'article sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement des MICI par comparaison aux témoins placebo ou traités avec l'acide aminosalicylique (ASA).

<sup>a</sup>étude multicentrique; <sup>b</sup>étude monocentrique; <sup>c</sup>différence significative ( $p < 0,04$ ); <sup>d</sup>résultats d'après l'examen clinique; <sup>e</sup>résultats d'après l'examen endoscopique; <sup>f</sup>différence hautement significative ( $p < 0,001$ ).

Abréviations : E. coli : *Escherichia coli* ; Sac. : *Saccharomyces*; Lacto : *Lactobacillus*; Bifid : *Bifidobactéries*; ufc : unité formant colonie; CU : colite ulcéreuse.

Pathologies	Nombre de patients	Durée du traitement	Traitement (quantité)		Taux de rémission (%)		Références
			Probiotique	Témoin	Probiotique	Témoin	
CU en rémission	120	3 mois	<i>E.coli Nissle</i> (5.10 <sup>10</sup> ufc)	5-ASA (1,5g)	84	89	54 <sup>a</sup>
	116	6 mois	<i>E.coli Nissle</i> (5.10 <sup>10</sup> ufc)	5-ASA (2,4g)	33	27	55 <sup>b</sup>
MC en rémission	32	6 mois	<i>Sac. boulardii</i> (1g) + 5-ASA (2g)	5-ASA (3g)	37	6 <sup>c</sup>	56 <sup>b</sup>
	45	13 mois	<i>Lacto. GG</i> (1.2 10 <sup>10</sup> ufc)	placebo	83 <sup>d</sup> 40 <sup>e</sup>	89 <sup>d</sup> 65 <sup>e</sup>	57 <sup>b</sup>
Pochite en rémission	40	9 mois	VSL#3 (1.8 10 <sup>19</sup> ufc)	placebo	100	15 <sup>f</sup>	58 <sup>b</sup>

**Tableau 4**

Études hasardisées publiées sous forme de résumé sur l'efficacité des probiotiques dans le traitement des MICI par comparaison aux témoins placebo ou traités avec l'acide aminosalicylique (ASA). Voir le Tableau 3 pour la légende.

Pathologies	Nombre de patients	Durée du traitement	Traitement (quantité)		Taux de rémission (%)		Références
			Probiotique	Témoin	Probiotique	Témoin	
CU en rémission	327	1 an <sup>c</sup>	<i>E.coli Nissle</i> (5.10 <sup>10</sup> cfu)	5-ASA (4g)	55	36	59 <sup>a</sup>
	21	1 an	<i>Bifid + Lacto</i> (1.0 10 <sup>14</sup> cfu)	placebo	73	10 <sup>f</sup>	60 <sup>b</sup>
MC en rémission	45	1 an	VSL#3 (1.8 10 <sup>15</sup> cfu)	5-ASA (4g)	40 <sup>e</sup>	20 <sup>e</sup>	61 <sup>b</sup>
Pochite en rémission	26	1 an	VSL#3 (1.8 10 <sup>15</sup> cfu)	placebo	90 <sup>f</sup>	6 <sup>f</sup>	62 <sup>a</sup>

## MICI ET PROBIOTIQUES

Les microorganismes probiotiques les plus utilisés actuellement sont des souches de bactéries des genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (Tableau 1) ainsi que des levures du genre *Saccharomyces* (56). La littérature sur les probiotiques est abondante : plus de 900 articles répertoriés dans la base de données PubMed dont plus de 90 % publiés après 1997. Les essais thérapeutiques sur l'action des probiotiques au cours des MICI sont par contre rares (Tableaux 3 et 4). Ces essais réalisés chez des patients en rémission de leur maladie ont mis en évidence l'efficacité de l'administration quotidienne de probiotiques dans le maintien de la rémission.

L'effet le plus spectaculaire a été obtenu lors de l'administration d'un cocktail de probiotiques (VSL#3) composé de 4 souches de lactobacilles (*Lb. casei*, *Lb. plantarum*, *Lb. acidophilus*, *Lb. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), de 3 souches de bifidobactéries (*B. longum*, *B. breve*, *B. infantis*) et d'une souche de streptocoques (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*) (58) chez des patients opérés d'une colectomie totale avec anastomose iléo-anale et confection d'une poche. L'administration quoti-

dienne de VSL#3 pendant 9 mois permettait de maintenir en rémission 100 % des patients contre 15 % dans le groupe placebo. Ces résultats obtenus par une équipe italienne ont été confirmés par la suite par une étude multicentrique, présentée sous forme de résumé, avec un taux de rémission à 1 an après le début du traitement de 90 % dans le groupe traité contre 6 % dans le groupe placebo (Tableau 4). Cependant, Pranterà et al. (54) ont publié récemment la première étude qui contredit ces performances en démontrant que la souche probiotique *Lactobacillus GG* n'a pas d'effet sur la récurrence postopératoire chez des patients atteints de MC et ayant subi une chirurgie de résection intestinale. La récurrence de la MC est cependant dépendante en partie du contenu du flux luminal et du type de probiotiques. Des tests sont en cours afin de tester l'efficacité d'autres microorganismes aux propriétés probiotiques.

Chez les animaux, de nombreux travaux ont montré que les probiotiques seraient responsables de la stabilisation de la flore intestinale, des modifications de toxines ou de récepteurs de toxines et de la stimulation de la réponse immunitaire aux microorganismes pathogènes (63-65).

## PROBIOTIQUES GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS (PGM)

Un nouveau concept a émergé d'études récentes, soit celui de probiotiques génétiquement modifiés. Ainsi Steidler et al. (66) ont publié un étude sur une nouvelle approche pour produire l'interleukine 10 (IL-10) par l'intermédiaire d'un probiotique. L'IL-10 est une cytokine immunorégulatrice qui exerce un rôle majeur dans la régulation de la cascade inflammatoire et est capable de bloquer la production de TNF. De ce fait, cette cytokine possède des propriétés prometteuses pour le traitement des MICI. *Lactococcus lactis* (LL) est une bactérie Gram +, non pathogène, non invasive, ne colonisant pas l'intestin et est très répandue dans les produits laitiers fermentés. Une souche mutante LL-mIL10 a pu être obtenue après transfert du gène sécrétant l'IL-10 à LL. Une analyse *in vitro* par transfert de type western a montré que la souche mutante LL-mIL10, conditionnée comme levain pour la préparation d'un produit laitier fermenté, était capable de produire de l'IL-10 possédant toutes les activités biologiques spécifiques de l'IL-10 native. Lorsque la souche était préalablement irradiée, aucune production d'IL-10 n'a été détectée. L'efficacité de ce nouveau concept thérapeutique a été testée dans deux situations expérimentales complémentaires : à visée curative, dans le modèle de colite murine induite par l'administration répétée de sulfate de dextran sodique (DSS) où la souris développe en quelques semaines des lésions histologiques caractéristiques, et à visée préventive, dans le modèle de colite murine induite par la délétion du gène de l'IL-10 (IL-10<sup>-</sup>) où la souris développe des lésions histologiques spontanées à l'âge de 3 à 8 semaines. Chez la souris traitée au DSS, l'administration intragastrique quotidienne d'un inoculum de la souche LL-mIL10 pendant 14 jours a entraîné une diminution de 50 % du score de lésions histologiques intestinales par rapport à la souris recevant la souche sauvage de *Lb. lactis*. Cet effet thérapeutique était similaire à celui observé après administration intrapéritonéale d'IL-10, d'IL-12 et de dexaméthasone et supérieur à celui observé après administration systémique d'anticorps anti-TNF. L'effet thérapeutique n'était pas observé lorsque la souche mutante LL-mIL10 était irradiée avant son administration. Chez la souris IL-10<sup>-</sup>, l'administration intragastrique quotidienne dès la 3<sup>e</sup> semaine de vie d'un inoculum de la souche LL-mIL10 pendant 4 semaines diminuait l'intensité des lésions histologiques qui étaient évaluées selon un score spécifique à 1,5 dans le groupe LL-mIL10 et à 4,5 dans les groupes non traités recevant la souche sauvage *Lb. lactis* ou la souche LL-mIL10 préalablement irradiée. Ces résultats indiquent que, chez la souris, l'administration d'une souche de *Lactococcus* génétiquement modifiée pour sécréter de l'IL-10 est capable de réduire de 50 % les lésions histologiques induites par l'administration de DSS et de prévenir l'apparition des lésions histologiques dans le modèle de colite spontanée induite par la délétion du gène de l'IL-10. La survenue d'un tel effet nécessite une souche vivante physiologiquement active. Ce type d'administration permet d'observer un effet thérapeutique en utilisant des doses d'IL-10 nettement inférieures à celles requises par les traitements systémiques.

Ainsi, Steidler et al. (66) ont développé une nouvelle méthode de libération de l'IL-10, à partir d'une souche de *Lactococcus lactis* génétiquement modifiée. En utilisant des critères histologiques, ils ont montré que l'administration continue de la souche modifiée, mais non celle de la souche sauvage, améliore les

lésions dans deux modèles de colite murine. L'efficacité du traitement était comparable à celle observée avec les traitements anti-inflammatoires systémiques majeurs, tels l'IL-10, l'IL-12 et la dexaméthasone.

Le mécanisme d'action pourrait être, soit la sécrétion luminale d'IL-10 ou la phagocytose de la souche LL-mIL10 par les macrophages et la libération d'IL-10 dans le tissu lymphoïde intestinal.

De plus une telle colonisation de la lumière intestinale par des bactéries modifiées pourrait permettre de délivrer sélectivement, au site des lésions, non seulement des cytokines protectrices mais également d'autres molécules telles que des facteurs de croissance ou des inhibiteurs compétitifs avec une captation préférentielle des molécules recombinantes par une muqueuse intestinale plus perméable, diminuant la probabilité de survenue d'une réaction dirigée contre l'hôte et optimisant les concentrations locales du produit actif.

Ce concept d'un système de libération inductible avec réplication des microorganismes après colonisation sélective de la muqueuse intestinale pourrait ouvrir des perspectives thérapeutiques extrêmement intéressantes et peu onéreuses pour des maladies chroniques, avec utilisation des traitements à la demande en cas de poussée. Il est à signaler que la tendance actuelle au niveau des industries agro-alimentaires, est de produire des aliments fermentés avec des levains lactiques sélectionnés non seulement sur la base de leurs performances technologiques mais aussi en tenant compte de leurs bienfaits potentiels sur la santé du consommateur (67). Les produits actuellement sur la marché et qui connaissent un engouement ces dernières années pour leurs propriétés thérapeutiques sont le yakult fermenté avec *Lactobacillus casei* Shirota (68) et le yaourt dit B/A yaourt ou bioyaourt fermenté avec des bactéries lactiques probiotiques notamment *Lactobacillus acidophilus* désigné par « A » et *Bifodobacterium* spp. désigné par « B ». Ce ferment distingue le yaourt B/A du yaourt conventionnel qui doit, par définition, être obtenu par fermentation du lait pasteurisé avec l'association de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* et *Str. salivarius* subsp. *thermophilus*.

Des recherches sont en cours pour obtenir des souches modifiées par les techniques du génie génétique pouvant combiner les propriétés technologiques, nutritionnelles et probiotiques pour obtenir des levains lactiques « sur mesure » à utiliser pour la production d'aliments thérapeutiques et/ou diététiques dit « aliments fonctionnels ». Cependant, par analogie avec les difficultés rencontrées pour l'utilisation des OGM dans notre alimentation, le concept des PGM (probiotique génétiquement modifié) risque bien de rencontrer quelques réticences pour son application à l'homme, mais celles-ci ne devraient pas résister à l'intérêt potentiel de son utilisation en cas de maladie chronique (69). L'étude de Steidler et al. (66) constitue « la démonstration de l'intérêt de l'étude des modèles animaux ouvrant ici une approche révolutionnaire pour le traitement des MICI » (69). Ce travail constitue un appui scientifique en faveur de l'utilisation de bactéries dites « bénéfiques » pour promouvoir la santé humaine et animale. Ainsi, l'efficacité de certains microorganismes probiotiques a été établie dans le traitement des complications postopératoires des chirurgies intestinales (70).

## CONCLUSION

Les microorganismes probiotiques semblent donc constituer une nouvelle voie thérapeutique très prometteuse dans le traitement des MICI. Cependant la nécessité d'une meilleure connaissance pharmacologique des souches sélectionnées aiderait à l'optimisation de leur utilisation. Le problème de protection des souches sélectionnées (brevet) rend également le coût d'acquisition des souches élevé. Enfin l'analyse coût-avantage de leur utilisation en milieu hospitalier s'avère indispensable.

## RÉFÉRENCES

1. Berg RD. Probiotics, prebiotics or "conbiotics"? Trends Microbiol 1998;6:89-92.
2. Collins MD, Gibson G. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. Am J Clin Nutr 1999;69:1052S-7S.
3. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. Gastroenterology 1995;106:975-82.
4. Christl SU, Gibson GR, Cummings JH. Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. Gut 1992;33:1234-8.
5. Fuller R. Probiotics: the scientific basis. In: Fuller R, ed. Probiotics. London: Chapman & Hall 1992;8.
6. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections. JAMA 1996;275:870-6.
7. Macfarlane GT, Cummings JH. Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? BMJ 1999;318:999-1003.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995;125:1401-12.
9. Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? Am J Clin Nutr 2000;71:682S-7S.
10. Chow J. Probiotics and prebiotics: A brief overview. J Ren Nutr 2002;12:76-86.
11. Itsaranuwat P, Hawla SH, Al-Haddad K, Robinson RK. The potential therapeutic benefits of consuming 'healthpromoting' Fermented dairy products: a brief update. Intern J Dairy Technology 2003;56:203-10.
12. Fuller R. Probiotics in human medicine. Gut 1991;32:439-42.
13. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics-approaching a definition. Am J Clin Nutr 2001;73:361S-4S.
14. Metchnikoff E. The Prolongation of Life: Optimistic Studies. Mitchell PC éd. New York: G.P. Putnam's Sons. 1908.
15. Giraffa G. Enterococci from foods. FEMS Microbiol Rev 2002;26:163-71.
16. Salminen S, Von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM et al. Demonstration of safety of probiotics - a review. Int J Food Microbiol 1998;44:93-106.
17. Drisko JA, Giles CK, Bischoff BJ. Probiotics in health maintenance and disease prevention. Altern Med Rev 2003;8:143-55.
18. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, van den Bogaard A, Russel M, Stockbrugger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. Scand J Gastroenterol Suppl 2003;239:15-23.
19. Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. Brit J Nutr 2002;88:S39-49.
20. Suskovic J, Kos B, Goreta J, Matosic S. Lactic acid bacteria and bifidobacteria in synbiotic effect. Food Technol Biotechnol 2001;39:227-35.
21. Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. Carcinogenesis 1998;19:281-5.
22. Reddy BS. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. J Nutr 1999;129:1478S-82S.
23. Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using the prebiotics oligofructose and inulin. J Nutr 1999;129:1438S-41S.
24. Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA. Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2003;36:111-9.
25. Wirtz S, Neurath MF. Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis 2000;15:144-60.
26. Drossman DA, Leserman J, Mitchell CM, Li ZM, Zagami EA, Patrick DL. Health status and health care use in persons with inflammatory bowel disease. A national sample. Dig Dis Sci 1991;36:1746-55.
27. Benkerroum N, Oubel H, Zahar M, Dlia S, Filali-Maltouf K. Isolation of a bacteriocin-producing *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* and application to control *Listeria monocytogenes* in Moroccan Jben. J Appl Microbiol 2000;89:960-8.
28. Park SF, Kroll RG. Expression of lysteriolysin and phosphatidylinositol-specific phospholipase C is repressed by the plant-derived molecule cellobiose in *Listeria monocytogenes*. Mol Microbiol 1993;8:653-61.
29. Buddington RK, Williams CH, Chen SC, Witherly SA. Dietary supplementation of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects. Am J Clin Nutr 1996;63:709-16.
30. Gibson GR, Fuller R. The role of probiotics and prebiotics in the functional food concept. In M. J. Sadler, & M. Saltmarsh (Eds.). Functional foods: The consumer, the products and the evidence Cambridge: Royal Society of Chemistry 1998;pp. 3-14.
31. Coudray C, Bellanger J, Vermorel M, Sinaud S, Wils D, Feillet-Coudray C et al. Two polyol, low digestible carbohydrates improve the apparent absorption of magnesium but not of calcium in healthy young men. J Nutr 2003;133:90-3.
32. Van den Heuvel EG, Muys T, Van Dokkum W, Schaafsma G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. Am J Clin Nutr 1999;69:544-8.
33. Holdstock G, Savage D, Harman M, Wright R. An investigation into the validity of the present classification of inflammatory bowel disease. Q J Med 1985;54:183-90.
34. Saibil F. Crohn's disease and ulcerative colitis. Everything you need to know. Firefly Books ed. 1996;1-176.
35. Isgar B, Harman M, Kaye MD, Whorwell PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in ulcerative colitis in remission. Gut 1983;24:190-2.
36. Mekhjian HS, Switz DM, Melnyk CS, Rankin GB, Brooks RK. Clinical features and natural history of Crohn's disease. Gastroenterology 1979;77:898-906.
37. Polito JM 2nd, Childs B, Mellits ED, Tokayer AZ, Harris ML, Bayless TM. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. Gastroenterology 1996;111:580-6.

38. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:286-97.
39. Farmer M, Hunt L, Eichenberger MR, Petras RE, Janosky JE, Galandiuk S. Association of susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16 with both ulcerative colitis and Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:632-6.
40. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI et al. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996;347:1212-7.
41. Logan RF. Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut* 1998;42:309-11.
42. Andus T, Gross V. Etiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease - environmental factors. *Hepatogastroenterology* 2000;47:29-43.
43. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
44. Fattorusso V, Ritter O. *Vademecum clinique. Du diagnostic au traitement.* Masson éd. 1986.
45. Daig R, Andus T, Aschenbrenner E, Falk W, Scholmerich J, Gross V. Increased interleukin 8 expression in the colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:216-22.
46. Baron JH. Inflammatory bowel disease up to 1932. *Mt Sinai J Med* 2000;67:174-89.
47. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001;135:906-18.
48. Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21:525-7.
49. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68:627-35.
50. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979;77:914-20.
51. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001;96:635-43.
52. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-8.
53. Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. Preventing post operative recurrence of Crohn's disease. *Br J Surg* 1997;84:1493-502.
54. Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection of Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002;51:405-9.
55. Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M. Double blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:853-8.
56. Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000;45:1462-4.
57. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:635-9.
58. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:1202-9.
59. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.
60. Ishikawa H, Imaoka A, Umesaki Y, Ohtani T. Randomized controlled trial of the effect of *bifidobacterium* fermented milk on ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:4171.
61. Campieri M, Rizzello F, Ventura A. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of post operative recurrence of Crohn's disease : a randomized controlled study versus mesalazine [abstract]. *Gastroenterology* 2000;118:4179.
62. Mimura T, Rizzello F, Schreiber S. Once daily high dose probiotic therapy maintains remission and improves quality of life in patients with recurrent or refractory pouchitis : a randomized placebo controlled blind trial [abstract]. *Gastroenterology* 2002;122:667.
63. Madsen KL, Doyle JS, Jewell LD, Tavernini MM, Fedorak RN. *Lactobacillus* species prevents colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999;116:1107-14.
64. Madsen KL, Doyle JS, Tavernini MM, Jewell LD, Rennie RP, Fedorak RN. Antibiotic therapy attenuates colitis in interleukin 10 gene-deficient mice. *Gastroenterology* 2000;118:1094-105.
65. O'Mahony L, Feeney M, O'Halloran S, Murphy L, Kiely B, Fitzgibbon J et al. Probiotic impact on microbial flora, inflammation and tumour development in IL-10 knockout mice. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1219-25.
66. Steidler L, Hans W, Schotte L, Neiryck S, Obermeier F, Falk W et al. Treatment of murine colitis by *Lactococcus lactis* secreting interleukin-10. *Science* 2000;289:1352-5.
67. Benkerroum N, Tamime AY. Technology transfer of some Moroccan traditional dairy products (*Iben, jben* and *smen*) to small industrial scale: A review. *Food Microbiol* 2004;21:399-413.
68. Shortt C. The probiotic century: historical and current perspectives. *Trends in Food Science and Technology* 1999;10:411-17.
69. Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, Venturi A, Poggioli G, Campieri M. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:821-31.
70. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R, Zucconi E, Brigidi P et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1103-8.

#### ABRÉVIATIONS

CU	Colite ulcéreuse
DSS	Sulfate de dextran sodique
IL	Interleukine
LDL	Lipoprotéines de faible densité
LL	<i>Lactococcus lactis</i>
MC	Maladie de Crohn
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
OGM	Organisme génétiquement modifié
PGM	Probiotique génétiquement modifié
TNF	Facteur onconécrosant