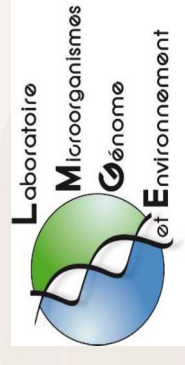


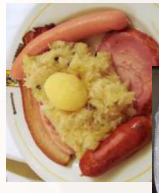


# Les probiotiques : l'avenir pour prévenir et traiter les infections ?

Dr. Sylvie Miquel  
UFR Pharmacie UCA  
Sylvie.miquel@uca.fr



# Histoire des probiotiques



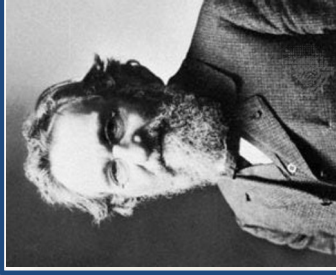
Utilisation depuis la nuit des temps des microorganismes dans les aliments

→ fermentation

- Produits laitiers : yaourt, kéfir
- Légumes (choucroute, tempeh, miso), Viande

## Histoire des probiotiques

1907



*« Les populations des Balkans, fortes consommatrices de yaourt, vivaient jusqu'à des âges très avancés !! »*

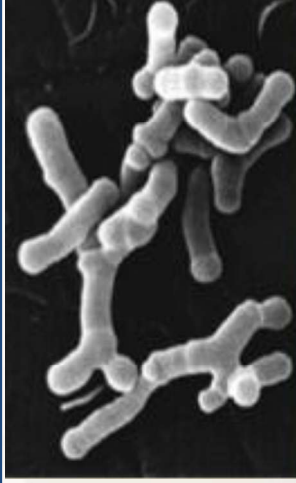
Eli Metchnikoff



## Histoire des probiotiques

1907

1950



*Bifidobacterium longum*

« Les selles d'enfants souffrant de diarrhées contiennent peu de bactéries en forme de Y (bifides) !! »

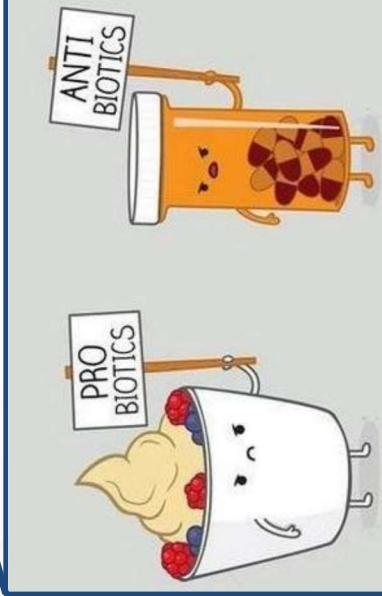
L'administration de bifides pourrait rétablir les symptômes

Henri Tissier

# Histoire des probiotiques

1907

1950 1953



Terme introduit par Kollath en 1953, par opposition à « antibiotiques »

## Histoire des probiotiques

1907

1950 1953

2001



**Organisation  
mondiale de la Santé**

Food and Agriculture  
Organization of the  
United Nations



### **Probiotiques définition :**

« Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte »



**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

## Histoire des probiotiques

1907

1950 1953

2001

2016

FDA

**U.S. FOOD & DRUG**  
ADMINISTRATION

Probiotiques de nouvelle génération, smart probiotiques...

### Produits Biothérapeutiques Vivants (BPVs) définition :

« Médicaments contenant comme substance active des micro-organismes vivants »



**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

# Histoire des probiotiques

1907

1950 1953

2001

2016 2019

2022

Pharmacopée  
Européenne

10

10.1

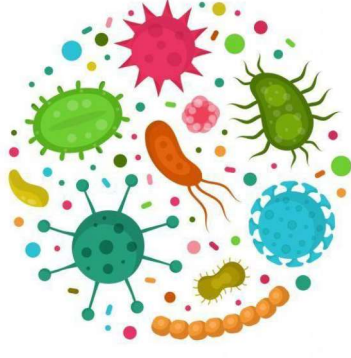
Supplément

file in application: 04/2020



Qualité de production des PBVs

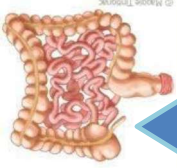

Arrivée sur le marché de PBVs à  
base de microorganismes issus  
du microbiote intestinal



UFR DE PHARMACIE  
Université Clermont Auvergne

# Produits Biothérapeutiques Vivants (PBVs)

## Microorganismes commensaux isolés du microbiote intestinal

- . Acné
  - . Infections respiratoires
  - . Infections uro-génitales
- Autre
- . Diarrhées
  - . Infection *Clostridioides difficile*
  - . Diverticulose
  - . MICI / SII
- 
- 

- . Coliques
- . Entérocolite
- . Sepsis

**Vous allez entendre parler de :**

*Faecalibacterium prausnitzii* (inflammation intestinale)

*Bacteroides fragilis* et *Bacteroides uniformis*

(Immunomodulateurs)

*Eubacterium hallii* (obésité / diabète)

*Akkermansia muciniphila* (obésité / diabète / cancer)

### Utilisations thérapeutiques



- . Maladies psychoneurologiques



- . Rhinites
- . Asthme
- . Dermatite atopique



- . Caries
- . Péridotite



**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

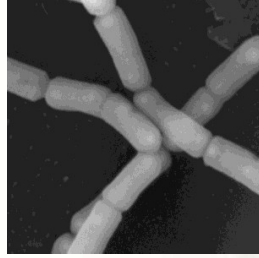
Cordailat-Simmons et al., Exp Mol Med, 2020

# CARACTERISTIQUES des souches probiotiques

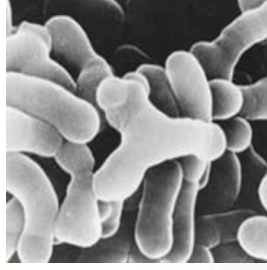
## - Ce sont des bactéries ou des levures

### Bactéries Lactiques

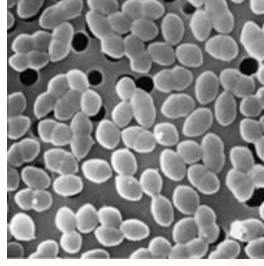
*Lactobacillus*



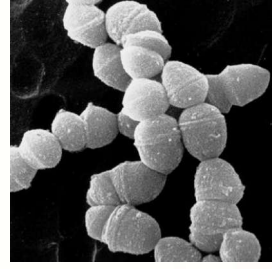
*Bifidobacterium*



*Enterococcus*

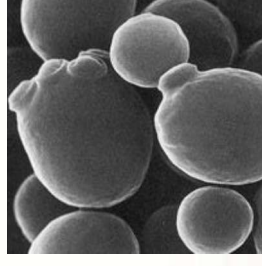


*Streptococcus*



### Levures

*Saccharomyces*



### Autres bactéries

*Escherichia coli*  
*Bacillus clausii*  
*Propionibacterium*

- **Innocuité démontrée (Statuts QPS (Qualified Presumption of Safety) GRAS )**

- **Viabilité au site d'action**

- **Effets bénéfiques avérés**

- **Identité connue : Propriétés souche-spécifiques**



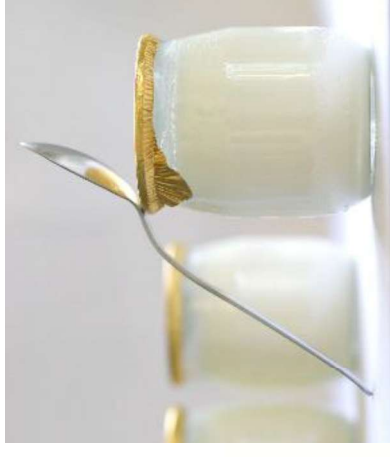
**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

## - Les produits avec une allégation santé (Europe)

Yaourt : *Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*

« Améliore la digestion du lactose »

(EFSA Journal 2010;8(10):1763)



## - Les souches avec AMM (Autorisation de Mise sur la Marché)

*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (AMM, Ultralevure, Biocodex)

*Saccharomyces cerevisiae* (AMM, Carbolevure, Pierre Fabre)

*Lacticaseibacillus rhamnosus* Lcr35 (AMM, lenia, Biose)

« Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée en complément de la réhydratation et/ou des mesures diététiques »



**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

# Mécanismes d'action des souches probiotiques

## Le parallèle avec le microbiote intestinal

### Fonctions métaboliques

- Améliore la digestion du lactose
- Fournit un apport de nutriments
- Participe au métabolisme des sels biliaires



### Rôle trophique et immunomodulateur

- Harmonise la réponse immunitaire
- Prévient certaines maladies respiratoires

### Résistance à la colonisation par des pathogènes

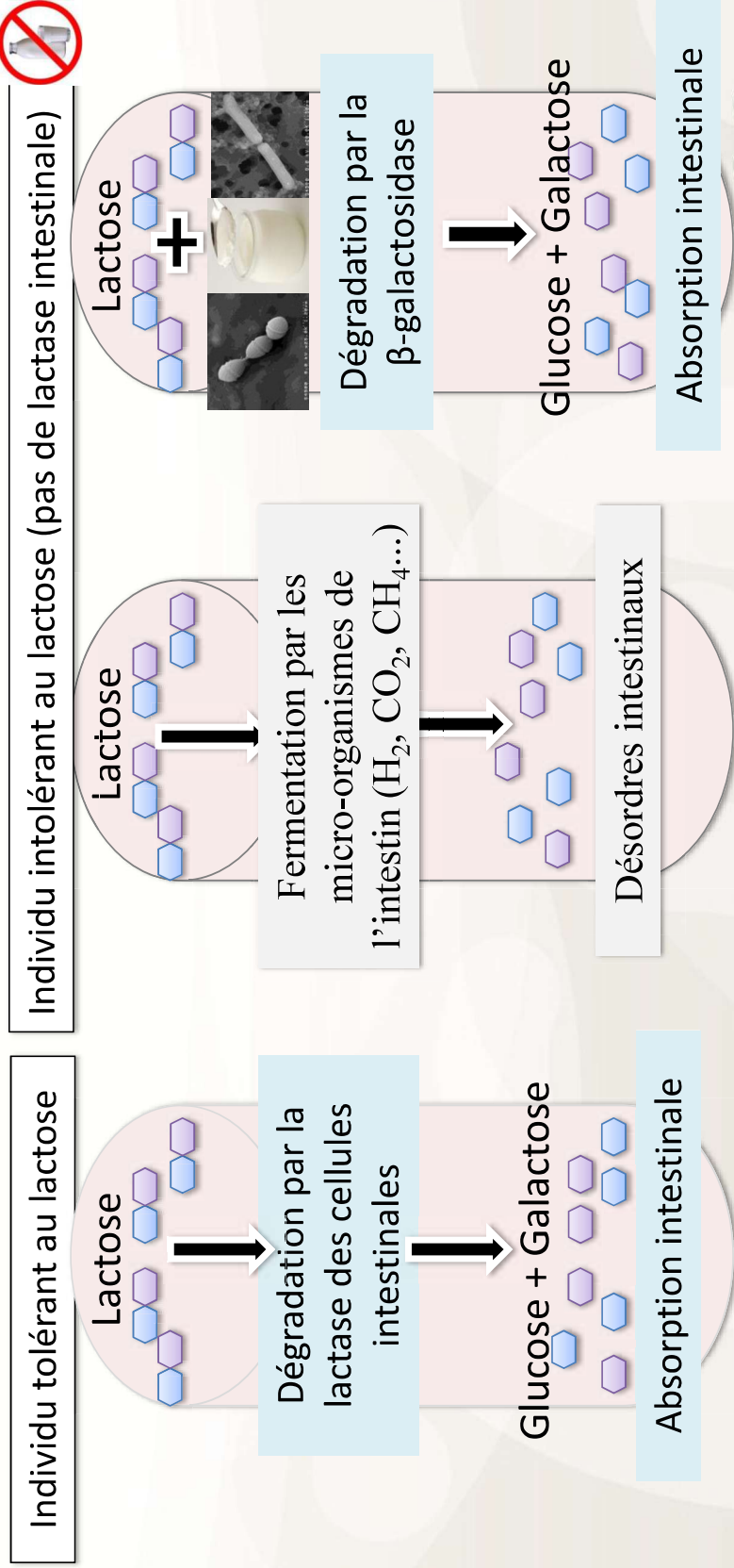
- Participe à la compétition directe et indirecte

### Biotransformation / Bioaccumulation de xénobiotiques

# Mécanismes d'action des probiotiques

## Fonctions métaboliques

Exemple : *Streptococcus thermophilus* + *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*



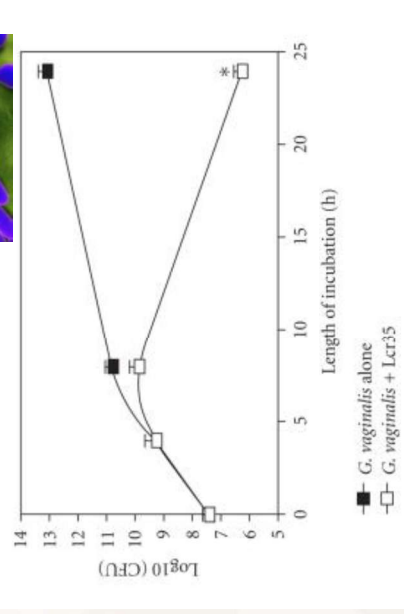
# Mécanismes d'action des probiotiques

## Résistance à la colonisation par des pathogènes

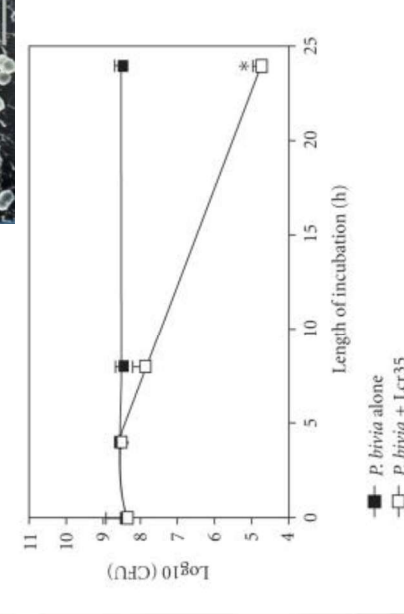
Exemple: *Lactocaseibacillus rhamnosus* Lcr35



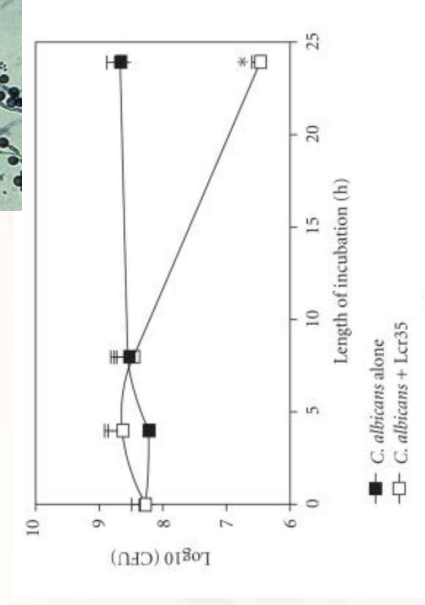
*Gardnerella vaginalis*



*Prevotella bivia*



*Candida albicans*



=> Depuis 2024 les probiotiques ne peuvent pas être dans un dispositif médical



UFR DE PHARMACIE  
Université Clermont Auvergne



Domaine	Formes disponibles	Souches clés
Bucco-dentaire	Pastilles, chewing-gums, dentifrices	<i>L. reuteri</i> , <i>S. salivarius</i>
Intime/vaginal	Gélules, comprimés vaginaux, gels	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i>
Cutané (topique)	Crèmes, sérums, nettoyants	Postbiotiques, lysats fermentés
Cutané (oral)	Compléments alimentaires	Souches multi-ciblées

## Exemples d'indications

- Diarrhées post-antibiotiques et du voyageur
- Coliques du nourrisson
- Dermatite atopique
- Syndrome de l'intestin irritable (SII)



Effets secondaires indésirables

Katkowska et al., Microorganisms, 2021



UFR DE PHARMACIE  
Université Clermont Auvergne

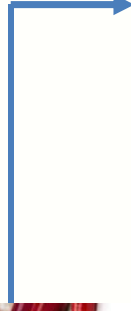
# Indications : Données cliniques et efficacité

## 1. Diarrhées post-antibiotiques

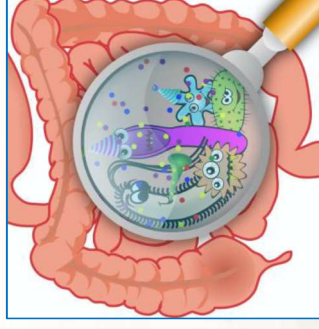
Prise d'antibiotiques



Acide clavulanique



Altération du microbiote



Effet « prokinétique »

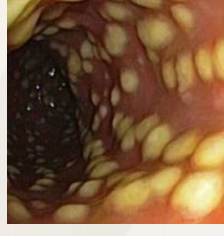


Perte de l'activité métabolique

- Métabolisme glucides et acides aminés :  
↳ production d'AGCC → fonction trophique, immunitaire, énergétique et ralentisseur du transit
- Métabolisme des acides biliaires (diarrhée osmotique)

Perte de l'effet «barrière»

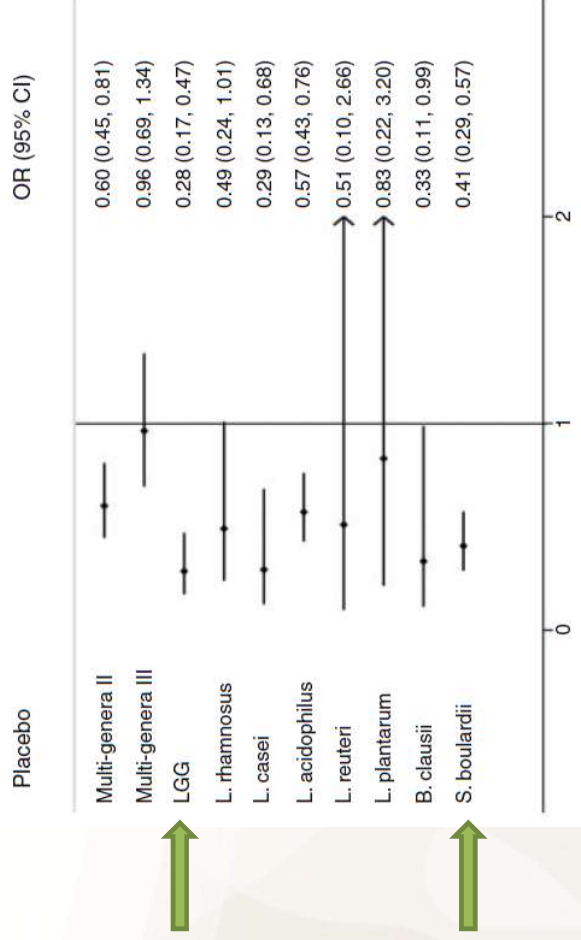
- Emergence de pathogènes  
(*Clostridioïdes difficile* +++)



# Indications : Données cliniques et efficacité

## 1. Diarrhées post-antibiotiques

Méta-analyse 9569 patients (51 articles)



Chez les enfants....



► Limiter la prescription d'antibiotiques

► Prescrire des probiotiques : privilégier *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii*

Cai *et al.*, UEG Journal, 2018

Szajewska *et al.*, Aliment Pharmacol Ther., 2015

Mantegazza *et al.*, Pharmacol Res., 2018



UFR DE PHARMACIE  
Université Clermont Auvergne

# Indications : Données cliniques et efficacité

## 2. Coliques du nourrisson

Méta-analyse 345 enfants (4 articles)

*Lactobacillus reuteri* DSM17938 / Protectis (1x10<sup>9</sup> UFC/jour)



Subgroup	Day 7			Day 14			Day 21		
	N	No. (%) Successes	Incidence Ratio for Treatment Success (95% CI) <sup>a</sup>	N	No. (%) Successes	Incidence Ratio for Treatment Success (95% CI) <sup>a</sup>	N	No. (%) Successes	Incidence Ratio for Treatment Success (95% CI) <sup>a</sup>
All <sup>b</sup>	150	17 (11)	2.08 (1.26 to 3.42)*	144	36 (25)	1.98 (1.46 to 2.70)*	144	56 (39)	1.71 (1.35 to 2.15)*
Probiotic	159	39 (25)		151	76 (50)		149	99 (66)	
Breastfed <sup>b</sup>	113	10 (9)	3.03 (1.68 to 5.48)*	112	28 (25)	2.27 (1.63 to 3.15)*	112	41 (37)	2.07 (1.60 to 2.68)*
Probiotic <sup>c**</sup>	118	33 (28)		114	66 (58)		115	87 (76)	
Formula fed <sup>c**</sup>	37	7 (19)	0.75 (0.27 to 2.15)	32	8 (25)	1.05 (0.45 to 2.47)	32	15 (47)	0.73 (0.39 to 1.36)
Probiotic	41	6 (15)		37	10 (27)		34	12 (35)	



Pas d'effet du traitement

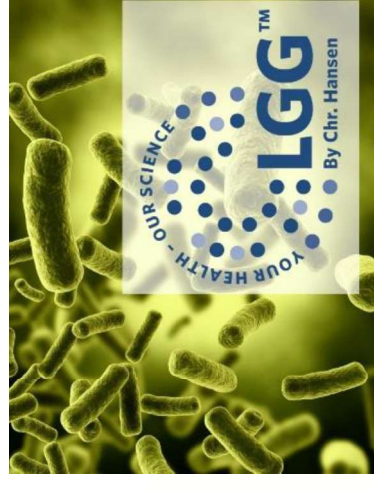
Effet significatif du traitement  
(>pleures, >agitation)

Mécanismes impliqués inconnus : dysbiose?



UFR DE PHARMACIE  
Université Clermont Auvergne

# Indications : Données cliniques et efficacité



## 3. Dermatite atopique

- Effet préventif

Administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG ( $2 \times 10^{10}$  UFC/jour)



• 4 dernières semaines de grossesse



• 6 premiers mois de vie

- ▶ Diminution des manifestations allergiques chez les enfants âgés de 2 ans
- ▶ Effet bénéfique maintenu au moins jusqu'à l'âge de 4 ans (Risque relatif 0-57 dermatite atopique)

Kalliomaki *et al.*, The Lancet, 2001 et 2003



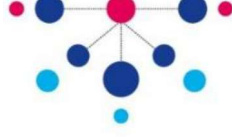
**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

# Données cliniques et efficacité

## 4. Syndrome de l'intestin irritable (SII)



Douleurs abdominales chroniques  
Ballonnements  
Altérations du transit intestinal  
Changement de consistance des selles



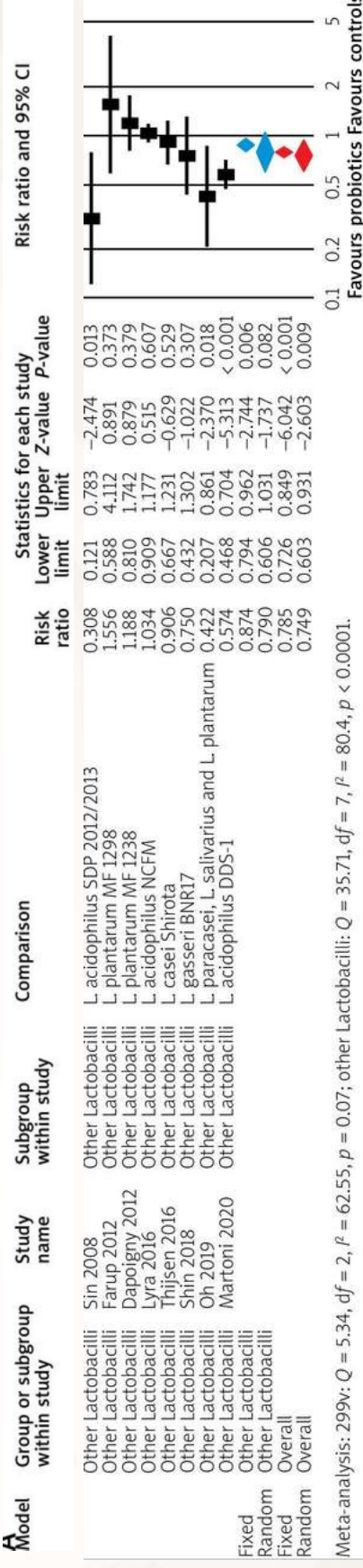
Santé  
publique  
France

4% de la population



Meta-analysis

Méta-analyse  
6352 patients  
(11 articles)



*Lactiplantibacillus plantarum 299v*

► Effet significatif des lactobacilles / symptômes et douleurs su SII

Marlicz *et al.*, Prz Gastroenterol, 2021



UFR DE PHARMACIE  
Université Clermont Auvergne



## Exemples d'indications

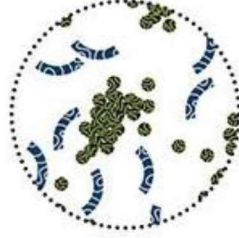
- Diarrhées post-antibiotiques et du voyageur
  - Coliques du nourrisson
  - Dermatite atopique
  - Syndrome de l'intestin irritable (SII)
- Bionettoyage ?



# Des probiotiques pour nettoyer ?



**1• Production d'enzymes et de biosurfactants**  
**Probiotique = micro-organisme bénéfique**



**2• Décrochage de la salissure par les biosurfactants**  
**Enzymes produites par les probiotiques = tensioactifs naturels produits par les probiotiques**



**3• Dégradation de la salissure par les enzymes**  
**Biosurfactants = tensioactifs naturels produits par les probiotiques**



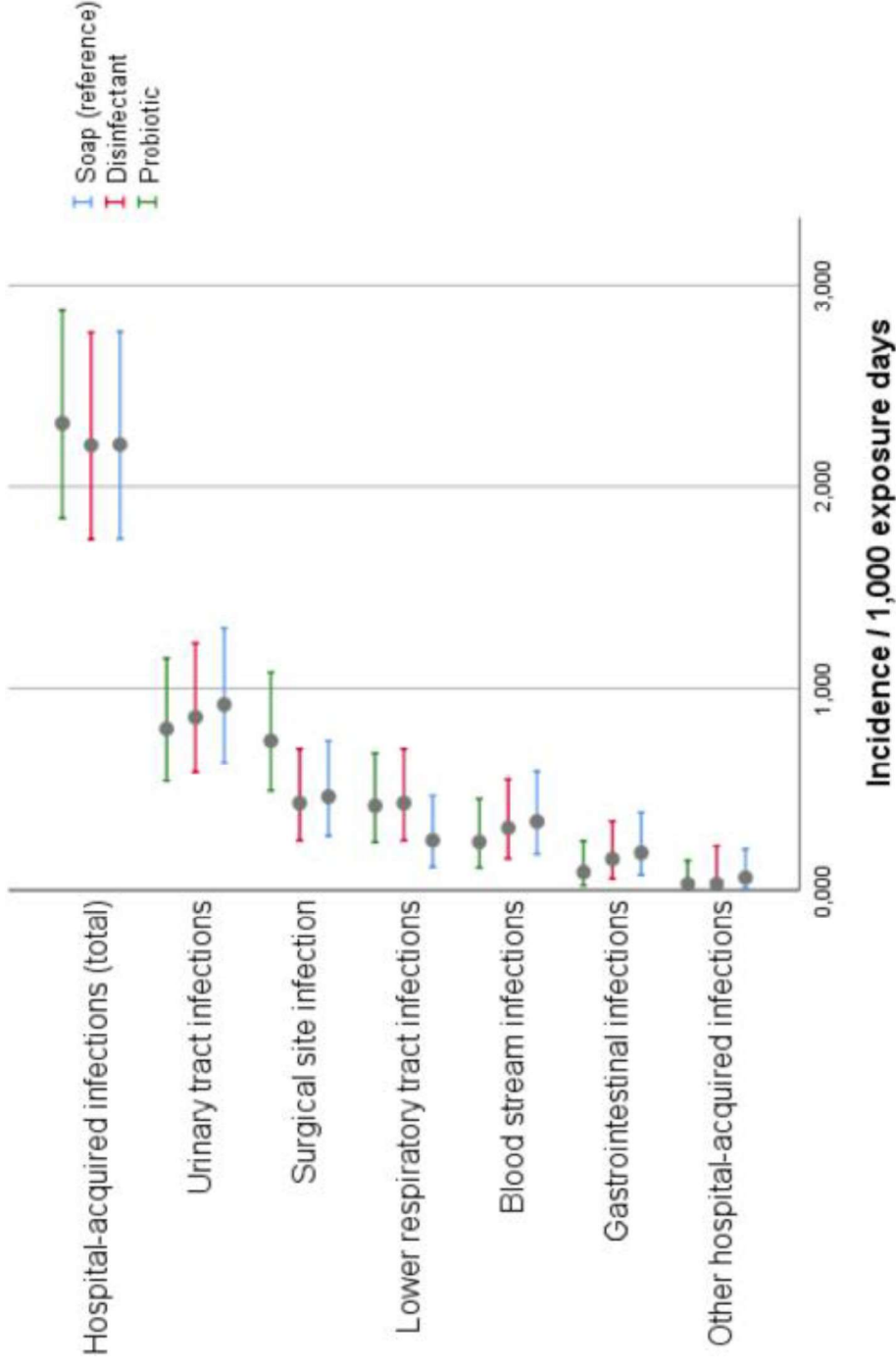
**4• Digestion de la salissure dégradée en molécules assimilables + multiplication**  
**Salissure organique entière / fragmentée**



Secteur	Applications	Exemples de produits
Collectivités / hôtels	Sols, sanitaires, surfaces fréquentées	PROBIOWAY (HTS Bio / CNRS-INSERM)
Industrie agro-alimentaire	Canalisations, bacs à graisse, plans de travail	Gammes Avanteam Group
EHPAD / hôpitaux	Bionettoyage chambres, couloirs	Produits à base de <i>Bacillus</i>
Grand public	Toutes surfaces lavables (poignées, WC, éviers)	Cif Infinite+Clean, Probisana



# Et limiter l'infection ?



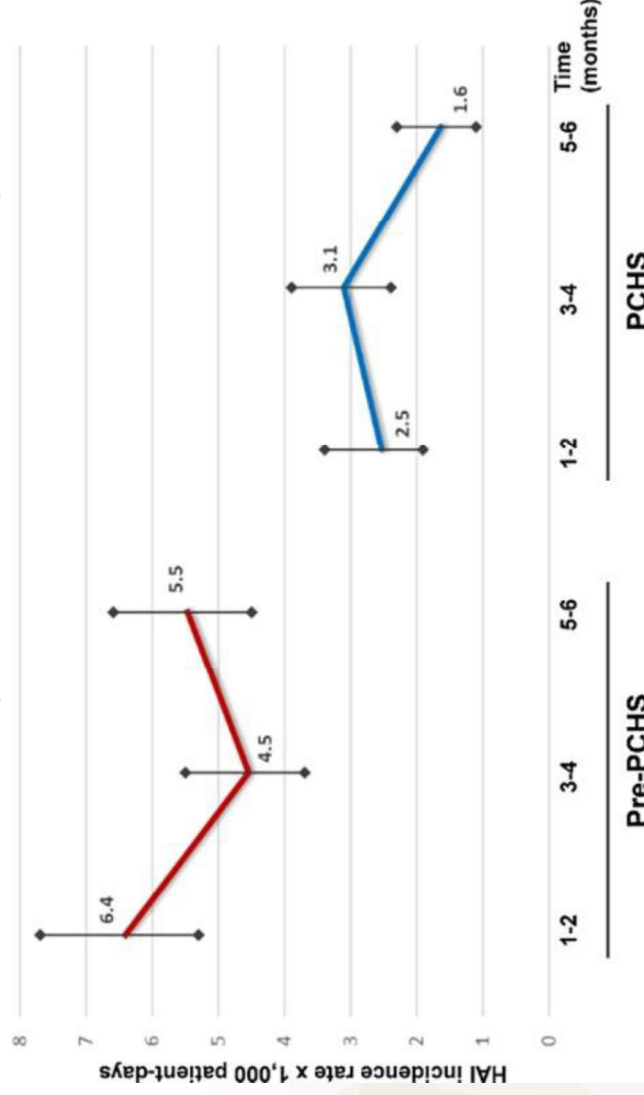
Allemagne: ICU and non ICU

**$5 \times 10^7$  CFUs/ml** of *B. subtilis* (ATCC6051), *B. megaterium* (ATCC14581), *B. licheniformis* (ATCC12713), *B. pumilus* (ATCC14884), and *B. amyloliquefaciens* (DSL13563-0) with a total concentration of 1% (SYNBIO®, HeiQ Chriscal NV)

Leistner *et al.*, eClinicalMedicine 2023

# Et limiter l'infection ?

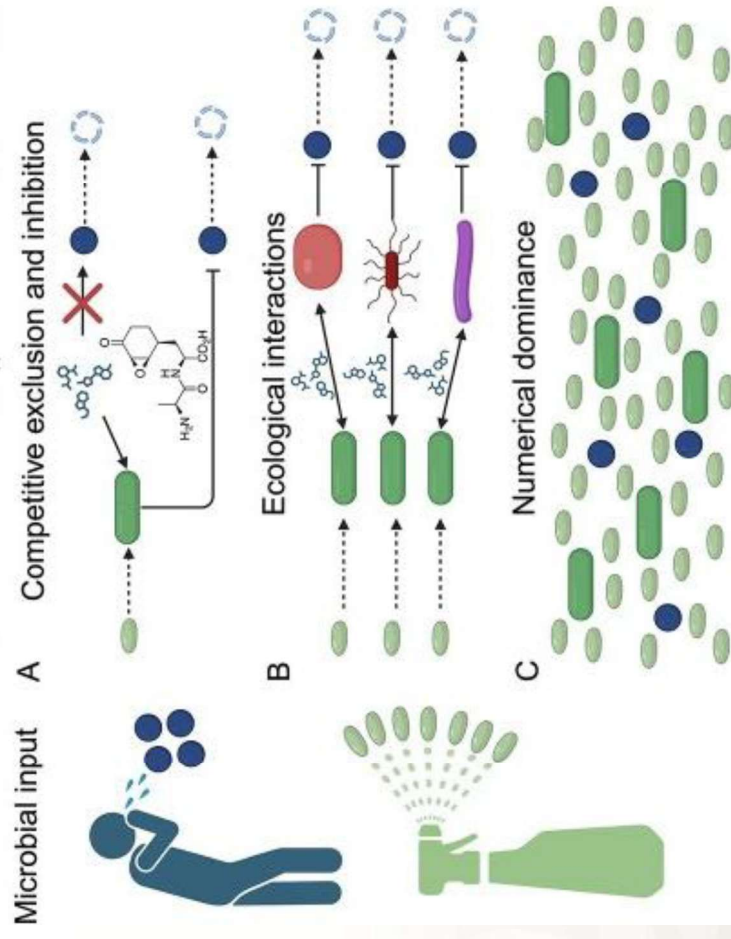
4,8 % (284/5930 patients) → 2,3 % (128/5531 patients)



Caselli et al., Plos One, 2018

**Détergent contenant des spores de *Bacillus* (Probiotic Cleaning Hygiene System, PCHS) limite les infections associées aux soins (HAI)**

6 hôpitaux italiens : les services de médecine interne/gériatrie et neurologie

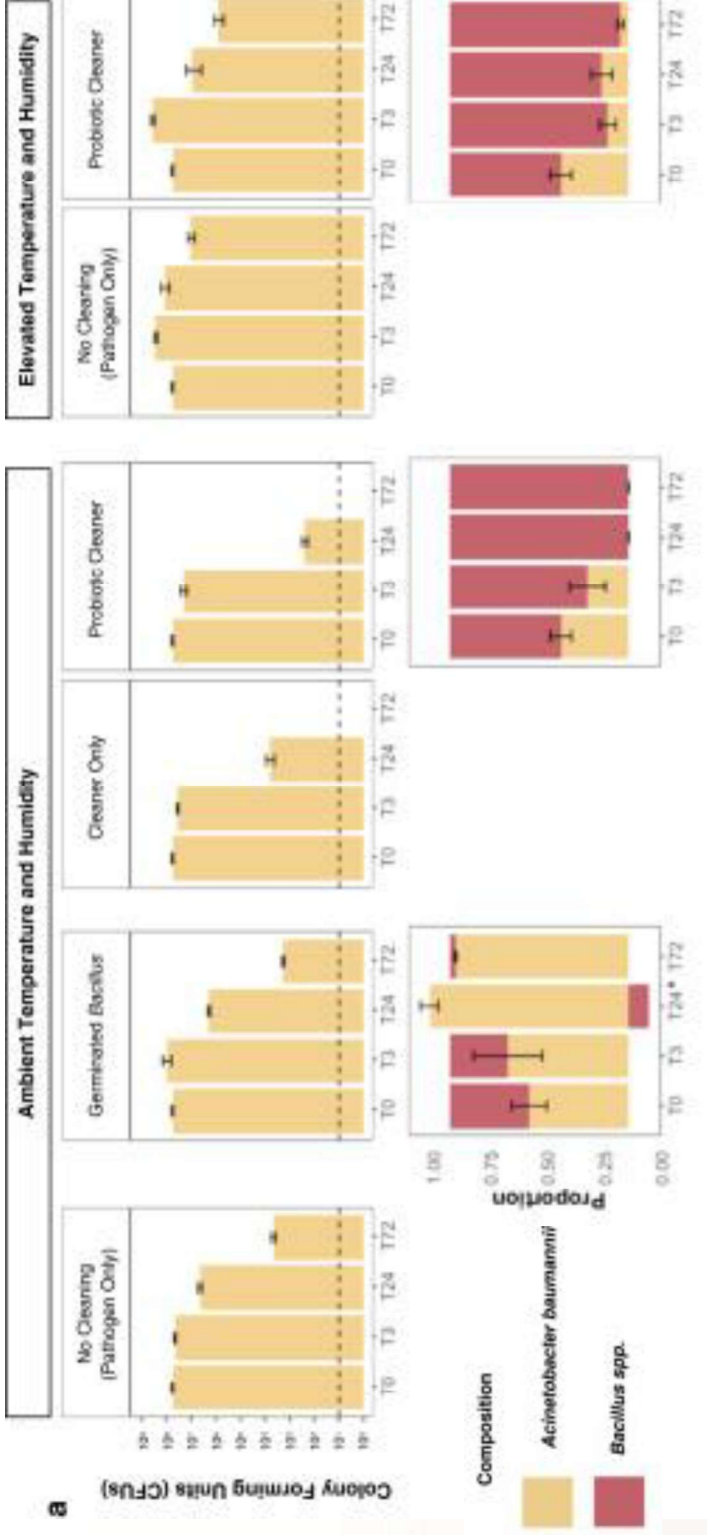
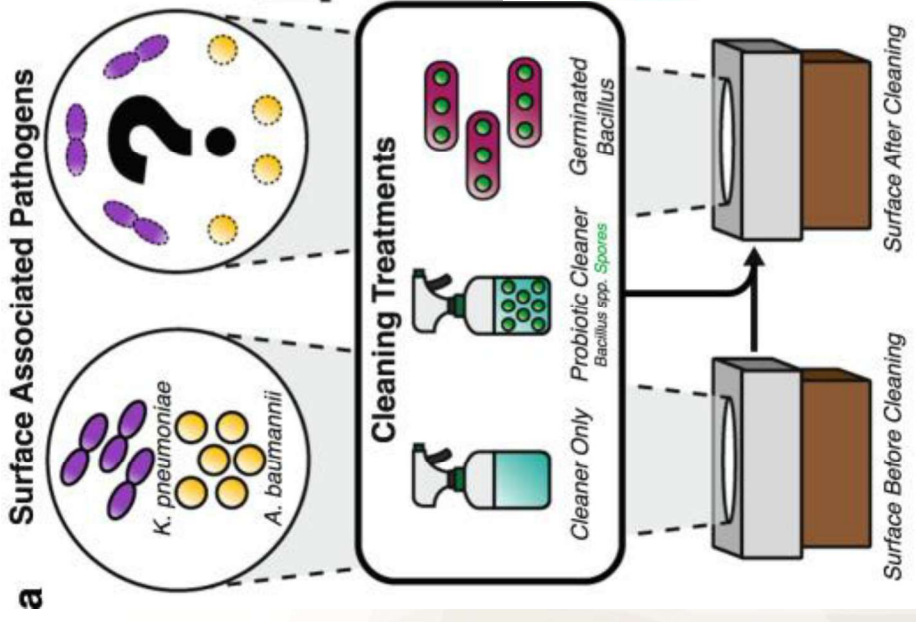


Gottel et al., ISME J, 2024



**UFR DE PHARMACIE**  
Université Clermont Auvergne

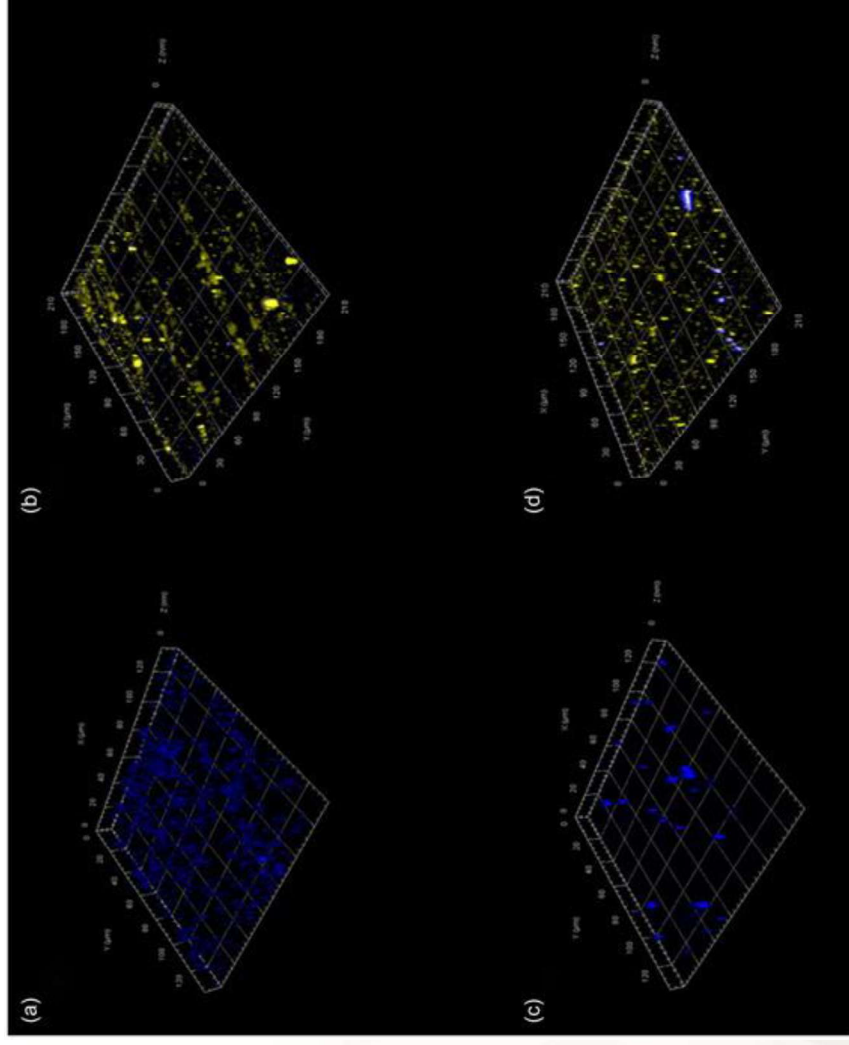
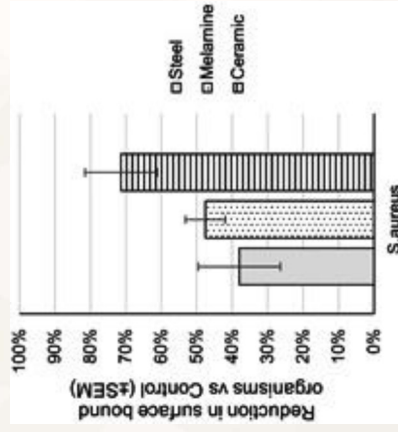
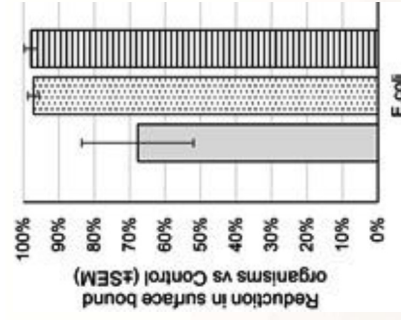
# Comparaison d'efficacité



Pas augmentée, mais modulation transcriptomique et notamment diminution de la résistance



# Activités anti-biofilm




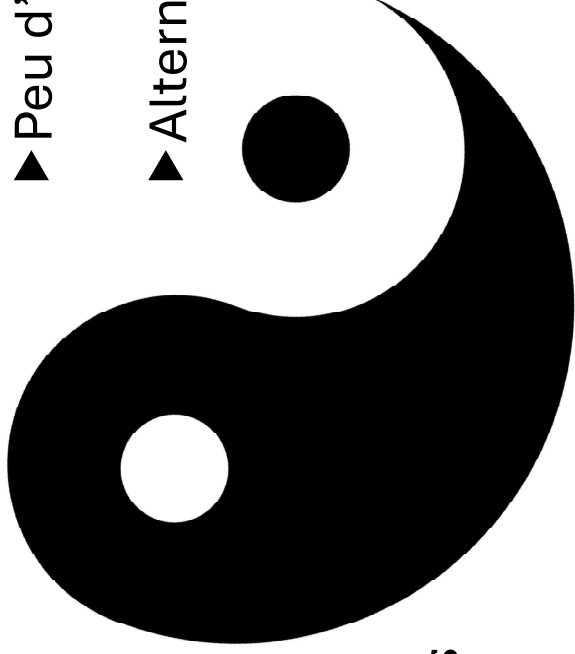
Mélange probiotique:  
réduction du biofilm sec  
→ Pathogènes  
→ Surfaces  
→ Méthodes (pré/post)





*\*Take home message*

- ▶ Mécanismes d'action mal compris
- ▶ Hétérogénéité entre les études : indication, âge des patients, souches de probiotiques, doses, surfaces...
- ▶  Sujets à risque
- ▶ Désinfection chimique totale non requise



- ▶ Effets positifs dans un grand nombre d'études
- ▶ Peu d'effets adverses
- ▶ Alternative écologique
- ▶ Identifier les souches aux données le plus pertinentes
- ▶ Mise en place d'une réglementation



# Les probiotiques : l'avenir pour prévenir et traiter les infections ? **X**

