

# NOS PROBIOTIQUES - IMMUNITE ET VITALITE

Nombre d'études 8 dont : 4 cliniques et 4 mécanistiques

## I) *Bifidobacterium bifidum*

**Dosage dans la formule :** 9,6 Md UFC

REF : Culpepper T, Christman MC, Nieves C, Specht GJ, Rowe CC, Spaiser SJ, et al. *Bifidobacterium bifidum* R0071 decreases stress-associated diarrhoea-related symptoms and self-reported stress: a secondary analysis of a randomised trial. *Benef Microbes*. 1 juin 2016 ;7(3):327–336

**Type d'étude :** essai clinique randomisé

**Participants :** 581 étudiants

**Dosage de *B. bifidum* R0071 :** 1 capsule/jour contenant 3 Md UFC

**Administration :** 1 capsule par jour avec un repas pendant 6 semaines

### Résultats

Les participants ont été répartis au hasard pour recevoir l'une des quatre interventions suivantes :

- *Lactobacillus helveticus* R0052
- *Bifidobacterium longum* ssp. *infantis* R0033
- *Bifidobacterium bifidum* R0071
- Placebo

L'intervention avec *Bifidobacterium bifidum* R0071 a montré des **effets significatifs** sur les **symptômes gastro-intestinaux associés au stress** et sur les **niveaux de stress auto-déclarés**.

- **Effet sur le Syndrome de Diarrhée (DS) :**
  - **Réduction précoce :** scores moyens de DS **inférieurs dès la semaine 2** vs placebo (niveau moyen de stress et IMC).
  - **Réduction à long terme :** scores de DS **inférieurs à la semaine 5** vs semaine 0 et semaine 1.
  - **Fréquence des selles :** score moyen quotidien de l'échelle de Bristol **3,31±0,03** vs **3,40±0,03** pour le placebo, suggérant une **réduction des symptômes de diarrhée**.
- **Interaction avec les antibiotiques :**
  - Score de DS **plus élevé** après utilisation d'antibiotiques dans le groupe placebo (**P=0,0092**).
  - **Aucune différence significative** avec ou sans antibiotiques dans les groupes probiotiques.
  - Scores de DS **significativement inférieurs** chez les participants prenant des antibiotiques et *B. bifidum* R0071 vs antibiotiques + placebo.
- **Effet sur le stress auto-déclaré :**

Seul *Bifidobacterium bifidum* R0071 a montré un **effet significatif (P=0,0086)**.
- **Interaction avec le sommeil :**

L'augmentation du stress auto-déclaré liée à la **diminution du temps de sommeil** était **plus lente** chez les participants prenant *B. bifidum* R0071.
- **Réduction en cas de manque de sommeil :**

Pour un **faible nombre d'heures de sommeil**, les participants prenant *Bifidobacterium bifidum* R0071 ont rapporté des **niveaux de stress plus faibles** que ceux des autres interventions ou du placebo.

## II) *Lactobacillus rhamnosus*

**Dosage dans la formule:** 9,1 Md UFC

REF : Yan F, Polk DB. *Lactobacillus rhamnosus GG: An Updated Strategy to Use Microbial Products to Promote Health.* *Funct Food Rev Print.* juin 2012;4(2):77–84.

**Mécanisme d'action :**

*Lactobacillus rhamnosus GG* colonise temporairement l'intestin, s'attachant à la muqueuse grâce à des **pili (SpaCBA)** qui favorisent l'adhésion, **renforcent l'intégrité de la barrière intestinale** et **modulent l'immunité**. LGG stimule des **réponses immunitaires favorables**, en activant les **cellules dendritiques** et en modulant les **cytokines pro- et anti-inflammatoires**, notamment via l'interaction avec les **récepteurs Toll-like**.

**Résultats**

- **Adhésion et persistance dans le tractus gastro-intestinal :**
  - **Les pili (spaCBA) :** LGG possède des appendices protéiques appelés pili, codés par le groupe de gènes **spaCBA**. La protéine **SpaC**, située sur toute la longueur de ces pili, est essentielle pour l'interaction avec le mucus et permet à la bactérie de **persister dans l'intestin humain**.
  - **Biofilms :** Ces pili favorisent la **formation de biofilms**, renforçant la capacité de LGG à **coloniser l'épithélium** et à **bloquer physiquement l'adhésion des agents pathogènes et de leurs toxines**.
- **Protection de la barrière épithéliale :**
  - **Activation du récepteur EGF :** activation du **récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)** et de la voie de signalisation **Akt**.
  - **Prévention de l'apoptose :** cette activation empêche la **mort cellulaire (apoptose)** des cellules intestinales induite par les **cytokines inflammatoires** et protège **l'intégrité de la barrière épithéliale** contre des agressions comme le **peroxyde d'hydrogène**.
  - **Réparation tissulaire :** en stimulant ces voies, LGG favorise la **survie cellulaire** et la **restauration de la barrière endommagée**, notamment dans des **modèles de colite**.
- **Effets antibactériens directs :**
  - **Peptides bioactifs :** sept petits peptides isolés des sécrétions de LGG montrent une **activité bactéricide** contre des bactéries **Gram-positives et Gram-négatives**, le peptide **NPSRQERR** étant le plus efficace.
  - **Acide lactique :** LGG produit de l'**acide lactique** et d'autres molécules non lactiques qui **inhibent la croissance de pathogènes** comme *Salmonella*.
  - **Inhibition des toxines :** les **exopolysaccharides** de LGG peuvent bloquer les **effets cytotoxiques** de toxines bactériennes (ex. *Bacillus cereus*) sur les **cellules du côlon**.
- **Modulation du système immunitaire :**
  - **ADN de LGG :** l'ADN bactérien de LGG stimule le **récepteur TLR9**, atténuant l'activation de la voie inflammatoire **NF-κB** et réduisant la production d'**interleukine-8 (IL-8)** dans les cellules épithéliales.
  - **Régulation des cytokines :** LGG induit l'expression du gène **SOCS3** (suppresseur de la signalisation des cytokines), directement ou via la production d'**interleukine-10 (IL-10)**, une **cytokine anti-inflammatoire**, dans les **macrophages humains**.

REF : Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, Murphy R, et al. *Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial.* *EBioMedicine.* oct 2017;24:159–165.

**Type d'étude :** essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo

**Participants :** 380 femmes, toutes entre 14 et 16 semaines de gestation

**Dosage** : les femmes reçoivent  $6.10^9$  UFC/j jusqu'à 6 mois post partum

**Administration** : *Lactobacillus rhamnosus* HN001 jusqu'à 6 mois post-partum

## Résultats

- **Dépression (EPDS) :**

La moyenne du score EPDS était de **7,7 ± 5,4** dans le groupe HN001 contre **9,0 ± 6,0** dans le groupe placebo.

La **réduction ajustée** était de **-1,2 (IC 95 % : -2,3 à -0,1)**, **statistiquement significative (p=0,037)**.

- **Anxiété (STAI6) :**

La moyenne du score STAI6 était de **12,0 ± 4,0** dans le groupe HN001 contre **13,0 ± 4,3** dans le groupe placebo.

La **réduction ajustée** était de **-1,0 (IC 95 % : -1,9 à -0,2)**, **statistiquement significative (p=0,014)**.

- **Anxiété cliniquement significative (score STAI6) :**

Les femmes traitées par *Lactobacillus rhamnosus* HN001 étaient **significativement moins susceptibles** de présenter des scores au-dessus du seuil critique :

**15,6 %** dans le groupe HN001 vs **29,4 %** dans le groupe placebo.

- **Dépression cliniquement significative (score EPDS) :**

Le nombre de femmes présentant des scores au-dessus du seuil n'a **pas différé de manière significative** entre les groupes :

**16,5 %** dans le groupe HN001 vs **23,5 %** dans le groupe placebo.

REF : Zhang L, Ni X, Jiang M, Du M, Zhang S, Jiang H, et al. *Lacticaseibacillus rhamnosus* Strains for Alleviation of Irritable Bowel Disease and Chronic Fatigue Syndrome. *Microorganisms*. 27 mai 2024;12(6):1081.

**Type d'étude** : étude mécanistique sur modèle murin

**Participants** : modèle murin

**Dosage** : les souris reçoivent  $2 \times 10^9$  UFC/j

**Durée** : 11 semaines

## Résultats

- **Anti-fatigue et coordination motrice :**

Évaluées par le **test de la barre rotative**, les souris modèles ont montré une **réduction du temps de résidence** sur la barre.

Toutes les souches de *Lacticaseibacillus rhamnosus* (y compris **WL11** et **WL17**) ont **significativement rétabli la locomotivité**, démontrant de **bonnes propriétés anti-fatigue**.

- **Mémoire et cognition :**

Évaluées par le **test du labyrinthe en Y (Y-maze)**, le modèle CFS présentait des **troubles de l'apprentissage et de la mémoire**.

L'intervention avec la souche **WL17** a **significativement restauré la distance parcourue** et le **temps passé dans le bras nouveau**, indiquant une **amélioration de la fonction cognitive**.

- **Anxiété :**

Le **comportement anxieux (EPM)** du modèle CFS a été **significativement soulagé** par le traitement **WL17**, avec une **augmentation de la distance et de la durée dans les bras ouverts**.

- **Inflammation systémique :**

Les **niveaux sériques** des facteurs pro-inflammatoires **IL-6** et **TNF- $\alpha$**  ont été **statistiquement abaissés** par l'intervention avec la souche **WL17**, par rapport aux niveaux élevés du groupe modèle CFS (**p < 0,05** ou **p < 0,01**).

---

### III) *Lactobacillus acidophilus*

**Dosage dans la formule :** 2,42 Md UFC

REF : Rerksuppaphol S, Rerksuppaphol L. Randomized controlled trial of probiotics to reduce common cold in schoolchildren. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc.* oct 2012;54(5):682–687.

**Type d'étude :** essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo

**Participants :** 80 enfants inclus, 76 enfants ont terminé l'étude (38 par groupe)

**Dosages – Groupe probiotique :**

Administration de **2 capsules par jour**, contenant :

- *Lactobacillus acidophilus* : **≥ 1 Md UFC/capsule**
- *Bifidobacterium bifidum* : **≥ 1 Md UFC/capsule**

### Résultats

- **Symptômes du rhume (occurrence) :**

- **Au moins 1 symptôme :** 77 % (31 enfants) dans le groupe probiotique vs 95 % (38 enfants) dans le groupe placebo (**p=0,048**).
- **Fièvre :** 35 % (14 enfants) vs 63 % (25 enfants) (**p=0,025**).
- **Toux :** 60 % (24 enfants) vs 88 % (35 enfants) (**p=0,010**).
- **Rhinorrhée :** 75 % (30 enfants) vs 93 % (37 enfants) (**p=0,066**).
- **Aucun symptôme :** 23 % (9 enfants) vs 5 % (2 enfants) (**p=0,048**).

- **Absentéisme scolaire (occurrence) :**

- **Absence scolaire (toute cause) :** 8 % dans le groupe probiotique vs 45 % dans le groupe placebo (**p=0,000**).
- **Absence scolaire liée au rhume :** 5 % vs 35 % (**p=0,001**).

- **Durée des symptômes (médiane, en jours) :**

- **Fièvre :** 0,0 jour (EIQ : 0–2,0) vs 1,0 jour (EIQ : 0–4,8) (**p=0,010**).
- **Toux :** 2,0 jours (EIQ : 0–13,0) vs 7,0 jours (EIQ : 2,0–17,5) (**p=0,035**).
- **Rhinorrhée :** 3,5 jours (EIQ : 0,3–14,5) vs 6,5 jours (EIQ : 3,3–16,8) (**p=0,044**).
- **Absence scolaire (toute cause) :** 0 jour (EIQ : 0–0) vs 0 jour (EIQ : 0–1,8) (**p=0,000**).
- **Absence scolaire liée au rhume :** 0 jour (EIQ : 0–0) vs 0 jour (EIQ : 0–1,0) (**p=0,001**).

---

### IV) *Bifidobacterium breve*

**Dosage dans la formule :** 2,68 Md UFC

REF : NICoLA S, MoGNA L, Allesina S, Barba M, LoRENZINI Pa, Raiteri E, et al. The prospective anti-inflammatory activity of *Bifidobacterium breve* BR03. 2010;21

**Type d'étude :** étude d'activation cellulaire *in vitro*

**Source cellulaire :** PBMCs isolées à partir de poches de sang de 10 individus sains, incubées avec *B. breve* BR03 (DSM 16604).

**Mécanisme d'action :**

Activation cellulaire in vitro ; modulation du profil Th1/Th2 vers une réponse anti-inflammatoire (augmentation IL-10 et IL-4, stimulation IFN- $\gamma$  et IL-12p70).

## Résultats

- **Prolifération totale** : Réponse des cellules T CD3 significativement plus élevée que les cellules non stimulées ( $p < 0,001$ ).
- **Cellules T Helper (CD4)** : Pourcentage significativement augmenté ( $p < 0,05$ ).
- **Cytokines** :
  - IL-10 :  $\uparrow$  significative ( $p < 0,0001$ )
  - IL-4 :  $\uparrow$  significative ( $p < 0,001$ )
  - IFN- $\gamma$  et IL-12p70 :  $\uparrow$  significative ( $p < 0,01$ )
- **Équilibre Th1/Th2** : Déplacement significatif vers Th2 anti-inflammatoire ( $p < 0,001$ )

**Conclusion** : B. breve BR03 possède une **forte activité anti-inflammatoire**, justifiant son potentiel dans le traitement et la prévention des infections gastro-intestinales et dans la réduction de la surcroissance bactérienne associée au SII.

---

## V) *Saccharomyces boulardii*

### Dosage dans la formule : 1Md UFC

REF : Brun P, Scarpa M, Marchiori C, Sarasin G, Caputi V, Porzionato A, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation reduces gastrointestinal dysfunction in an animal model of IBS. Ro S, éditeur. PLOS ONE. 21 juill 2017;12(7):e0181863.

**Type d'étude** : étude mécanistique sur modèle animal

**Participants** : Modèle animal de syndrome de l'intestin irritable (SII).

**Mécanisme d'action** :

Protection et restauration du système nerveux entérique (SNE) :

- Réparation des filaments neuronaux : réduction des dommages aux protéines structurelles des neurones (périphérine).
- Régulation des cellules gliales : normalisation de l'expression de la protéine S100, un marqueur d'activation gliale associé aux troubles moteurs et neuropathologie intestinale.
- Normalisation des neurotransmetteurs : prévention des variations anormales de la substance P et des niveaux de nNOS, rétablissant l'équilibre chimique intestinal.

Action anti-inflammatoire et immunomodulatrice :

- Inhibition des cytokines pro-inflammatoires : blocage de l'augmentation de TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ .
- Augmentation des cytokines protectrices : restauration des niveaux d'IL-10 et IL-4, molécules anti-inflammatoires.
- Piégeage des cellules T : emprisonnement des cellules T activées dans les ganglions lymphatiques mésentériques, limitant leur migration vers l'intestin et protégeant l'intégrité du SNE.

## Résultats

L'étude montre que *S. boulardii* protège et restaure la fonction du SNE tout en modulant favorablement les réponses immunitaires et inflammatoires dans le SII.

---

## VI) *Bifidobacterium lactis*

**Dosage dans la formule :** 4.5Md UFC

*REF : Bernini LJ, Simão ANC, Souza CHB de, Alfieri DF, Segura LG, Costa GN, et al. Effect of Bifidobacterium lactis HN019 on inflammatory markers and oxidative stress in subjects with and without the metabolic syndrome. Br J Nutr. sept 2018;120(6):645–652.*

**Type d'étude :** étude contrôlée sur 90 jours

**Participants / Design :** 33 adultes avec ou sans syndrome métabolique, administration via lait fermenté.

**Dosage :** 80 ml/jour de lait probiotique contenant en moyenne  $3,4 \times 10^8$  UFC/ml

**Mécanisme d'action :**

Modulation de l'inflammation systémique de bas grade et du stress oxydatif ; action immuno-métabolique sur l'immunité innée et les marqueurs métaboliques.

**Marqueurs mesurés :**

- Cytokines : IL-6, TNF- $\alpha$  (étude antérieure du même groupe)
- Stress oxydatif : hydroperoxydes, NOx, homocystéine, paramètres antioxydants, adiponectine

### **Résultats**

- **IL-6, hydroperoxydes, homocystéine :** diminution significative dans les deux groupes.
- **Adiponectine et NOx :** augmentation chez les sujets avec syndrome métabolique.
- **Capacité antioxydante (TRAP) :** augmentation chez les sujets sans syndrome métabolique.

**Conclusion :** *B. lactis HN019* module l'inflammation systémique de bas grade et améliore certains paramètres métaboliques et antioxydants. Cette action est **immuno-métabolique**, sans effet directement antiviral ou anti-infectieux.

---

## VI) Souches tyndallisées

*REF : Piqué N, Berlanga M, Miñana-Galbís D. Health Benefits of Heat-Killed (Tyndallized) Probiotics: An Overview. Int J Mol Sci. 23 mai 2019;20(10):2534.*

**Participants / Source expérimentale :** Études in vitro et in vivo sur modèles cellulaires et animaux ; revue de littérature.

**Mécanisme d'action :**

- Les composants bactériens inactivés (peptidoglycane, acides teichoïques et lipoteichoïques, fragments d'ADN) sont reconnus par des récepteurs de l'immunité innée (TLR2 et autres PRR), modulant NF- $\kappa$ B, MAPK et la production de cytokines.
- Les métabolites et fractions solubles résiduels (AGCC, acides organiques, peptides, exopolysaccharides) agissent sur la perméabilité intestinale, la motricité et la composition du microbiote.
- Postbiotiques issus de *Lactobacillus* ou *Lactocaseibacillus* : amélioration de la fonction de barrière intestinale (augmentation des jonctions serrées, résistance épithéliale, diminution de la perméabilité induite par stress ou toxines).
- Stimulation et régulation immunitaire : augmentation d'IgA sécrétoire, modulation de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, activation contrôlée des macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T et B.
- Influence sur le microbiote : modification du ratio Firmicutes/Bacteroidetes, augmentation transitoire des AGCC fécaux, réduction de genres producteurs de métabolites délétères (ex. TMA).

## **Résultats**

Les souches tyndallisées permettent de reproduire certains effets des probiotiques vivants (immunomodulation, protection de barrière) sans colonisation active ni risques liés aux micro-organismes vivants, ce qui est utile chez les sujets fragiles ou pour des conditions de conservation difficiles.