

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de Biologie



MÉMOIRE

Présenté par

M^{elle} Boulenoir Hadjer et M^{elle} Tahraoui Asma

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Microbiologie et contrôle de qualité

Thème

**L'utilisation des probiotiques pour prévenir / traiter
COVID-19**

Soutenu le 28/06/2022 devant le jury composé de :

Présidente	BELLIFA Samia	MCA	Université de Tlemcen
Encadrant	CHAOUICHE .TM	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	MEZOUAR Dounia	MCA	Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Remerciements :

*Tout d'abord, nous tenons à remercier «ALLAH», De nous avoir donné la santé, la volonté et la patience d'accomplir cet humble travail et à le mener à bon terme. Nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre encadrant **Mr. CHAOUCHE Mohammed Tarik** qui nous a fourni le sujet de ce mémoire ainsi pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa disponibilité et la confiance qu'il nous a témoignés tout au long de ce travail.*

*Nous tenons particulièrement à remercier la présidente **BELLIFA Samia** pour nous avoir acceptés de présider le jury de ce mémoire.*

Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

*Nos vifs remerciements s'adressent à l'examinatrice **MEZOUAR Dounia** qui a accepté d'examiner ce travail.*

Dédicaces

A mes parents

La lumière de ma vie, qui ont été toujours à mes côtés aucun mot ne pourrait exprimer mon respect et mes profonds sentiments, un grand merci pour tout le soutien, la patience et l'encouragement que vous m'avez apporté pendant toutes ces années, pour votre amour et pour votre confiance en moi depuis toujours.

A ma sœur et mon frère Nesrine et Abdessamed pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A ma grande mère que je l'ai trouvée toujours à mes côtés merci pour votre amour et votre encouragement

A la mémoire de mon grand père

J'aurais souhaité votre présence en ce moment pour partager ma joie. Tu m'as toujours fait preuve d'amour et d'affection, tu es toujours présent dans mon esprit et dans mon cœur, aussi dans ce moment de joie, tu es toutes mes pensées.

A ma binôme, ma sœur Asma, merci de tout mon cœur pour nos 10 ans ensemble, a nos moments de joie, de stress, de bonheur, de folie passée, je tiens à vous remercier d'être ici, de ton amour et ton soutien.

Hadjer

Au profond de mon cœur. Je dédis ce modeste travail le fruit de plusieurs années d'études, À tout ceux qui me sont chers :

- *En tout premier lieu , je remercie le bon DIEU , tout puissant , de m'avoir donné la force de survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés*
- *À ma chère mère,*

Aucune dédicace Ne sauraient exprimer mon respect Mon amour éternel. Et ma considération dans les sacrifices. Que vous avez consenti Pour mon instruction Et mon bien être , Je vous remercie Pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulé, le fruit de vos innombrables sacrifices . puisse dieu le très haut , vous accordez santé , bonheur et longue vie Je t'aime maman .

- *À mon chère père ,*

A l'homme de ma vie , mon précieux offre de dieux , mon exemple éternel , mon soutien morale et source de joie et de bonheur , celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir .pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour. Rien au monde ne doit les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être , papa tu représente pour moi le premier amour dans toute ma vie , Mon cœur que dieu vous préserve et vous accordez le bonheur et la santé et une longue vie . Que ce travail soit pour vous un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse .puisse dieu le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur éternel , je t'aime papa

- *À mes grands frères « Tahar » et « Lahcen » ,*

Vous êtes ma main droite et l'épaule sur laquelle je repose, vous êtes les frères dont toutes les filles rêvent, votre peur pour moi était la plus grande force qui me donne le courage d'affronter le monde, aujourd'hui je voulais vous présenter à vous ce travail pour voir à quel point vous êtes fière de votre seule sœur , merci énormément .

- *Et enfin pour mon binôme « hadjer » ,*

Ma jumelle , Ma sœur que ma mère n'a pas mis au monde, mon amie qui a grandi avec moi, notre relation a duré des années et des années, les jours nous ont réunis avec tous ses moments doux et amers, tu es mon compagnon sur mon chemin que je vais ne partez jamais, nous avons fait ce travail ensemble et je vous remercie pour tout ce que vous avez fait avec moi et vos encouragements à mon égard malgré les difficultés.

Assma

Résumé

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est devenue très rapidement pandémique au début de l'année 2020. L'absence de vaccin ou de traitement curatif pour le COVID-19 nécessite de se concentrer sur d'autres stratégies pour prévenir et traiter l'infection. Comme la composition du microbiote intestinal est modifiée chez les patients atteints de COVID-19, des thérapies alternatives utilisant des probiotiques peuvent être envisagées pour prévenir ou lutter contre l'infection par le SRAS CoV-2.

Les probiotiques consistent en des cultures simples ou mixtes de micro-organismes vivants qui peuvent avoir un effet bénéfique sur l'hôte en maintenant le microbiote intestinal ou pulmonaire qui joue un rôle majeur dans la santé humaine. À l'heure actuelle, de bonnes preuves scientifiques existent pour soutenir la capacité des probiotiques à prévenir les complications, réduire efficacement la réaction inflammatoire, nous présentons ici des études cliniques sur l'utilisation de la supplémentation en probiotiques pour prévenir ou traiter les infections des voies respiratoires. Ces données conduisent à des avantages prometteurs des probiotiques dans la réduction du risque de COVID-19. D'autres études devraient être menées pour évaluer la capacité des probiotiques à combattre le COVID-19.

Mots clés : Covid-19, probiotiques ,microbiote intestinal, infection des voies respiratoires .

ABSTARCT

The disease in Coronavirus 2019 (COVID-19) has become very quickly pandemic at the beginning of the year 2020. The absence of vaccine or curative treatment for CVIV-19 requires focusing on other strategies to prevent and treat infection. As the composition of the intestinal microbiota is modified in patients with CVIV-19, alternative therapies using probiotics can be considered to prevent or combat the SARS COV-2 infection. Probiotics consist of simple or mixed cultures of living microorganisms that can have a beneficial effect on the host by maintaining the intestinal or lung microbiota that plays a major role in human health. At present, good scientific evidence exists to support the ability of probiotics to prevent complications, effectively reduce the inflammatory reaction, we present clinical studies here on the use of probiotic supplementation to prevent or treat infections of Respiratory tract. These data lead to promising benefits of probiotics in reducing CVIV-19 risk. Other studies should be conducted to assess the ability of probiotics to combat COVID-19.

Key words: COVID-19, probiotics, intestinal microbiota, respiratory tract infection.

ملخص

أصبح مرض فيروس كورونا 2019 وباء سريعاً للغاية في أوائل عام 2020. ويتطلب عدم وجود لقاح أو علاج لكوفيد 19 التركيز على استراتيجيات أخرى للوقاية من العدوى و علاجها. نظراً لأن تكوين الميكروبات يتم تغييره في المرضى الذين يعانون من كوفيد-19، يمكن التفكير في العلاجات البديلة باستخدام البروبيوتيك للوقاية من عدوى السارس كوفيد 2 و السيطرة عليها .

تتكون البروبيوتيك من مزيج مفردة أو مختلطة من الكائنات الحية الدقيقة التي يمكن أن يكون لها تأثير مفيد على المضيف من خلال الحفاظ على الجراثيم المعوية أو الرئوية التي تلعب دوراً رئيسياً في صحة الإنسان. في الوقت الحاضر ، يوجد دليل علمي جيد لدعم قدرة البروبيوتيك على منع المضاعفات ، وتقليل التفاعل الالتهابي بشكل فعال ، وهنا نقدم دراسات سريرية حول استخدام مكملات البروبيوتيك لمنع أو علاج التهابات المسالك التنفسية. تؤدي هذه البيانات إلى فوائد واعدة للبروبيوتيك في تقليل مخاطر كوفيد 19. يجب إجراء مزيد من الدراسات لتقييم قدرة البروبيوتيك على محاربة كوفيد 19.

الكلمات المفتاحية: كوفيد -19 ، البروبيوتيك ، ميكروبيوتا الأمعاء ، عدوى الجهاز التنفسي.

Liste des abréviations :

- **ACE2** : enzyme de conversion de l'antagonisme 2
- **B. Longum** : *Bifidobacterium Longum*
- **C.difficile** : Clostridium difficile
- **COV** : coronavirus
- **COVID-19** : CO rona VI rus D isease-19
- **CRP** : protéine C-réactive
- **FAO** : Food and Agriculture Organization
- **FOS** : Fructo -Oligosaccharides
- **HCQ** : hydroxy chloroquine
- **IBV** : Infectious Bronchitis Virus
- **IL-10** : interleukine -10
- **IL-12** : Interleukine -12
- **IL-8** : Interleukine-8
- **IVRS** : Les infections des voies respiratoires supérieures
- **L.Gasseri** : *Lactobacillus Gasseri*
- **LGG** : *Lactobacillus rhamnosus GG*
- **MHV** : murine hepatitis virus
- **MICI** : maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- **NF-kB** : le facteur de transcription nucléaire(kB)
- **nsp** : les protéines non structurales
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **PAV** : le risque de pneumonie associée à la ventilation assistée
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PCT** : procalcitonine
- **PCT** : Procalcitonine /CRP : Protéine C-réactive
- **RdRp** : l'ARN polymérase dépendante de l'ARN
- **SARS-COV-2** : syndrome respiratoire aigu sévère Coronavirus 2
- **SIgA** : les immunoglobulines A sécrétoires
- **T reg** : Cellules T-régulatrices
- **TGEV** : Transmissible gastro-enteritis Virus
- **URTI** : Upper respiratory tract infections
- **WHO** : World Health Organization

La liste des figures :

Figure 01 : Les quatre genres de coronavirus	04
Figure 02 : structure de la capside et du génome du SRAS-CoV-2	05
Figure 3 : le microbiote intestinal	09
Figure 4 : caractéristique des souches probiotiques	11
Figure 5 : <i>Lactobacillus casei</i>	14
Figure 6 : <i>Streptococcus thermophilus</i>	15
Figure 7 : <i>Enterococcus faecalis</i>	15
Figure 8 : <i>Lactococcus lactis</i>	15
Figure 9 : <i>Bifidobacterium spp</i>	15
Figure 10 : <i>Escherichia coli Nissle</i>	16
Figure 11 : <i>Saccharomyces boulardii</i>	16
Figure 12 : les mécanismes d'action des probiotiques	17

Liste des tableaux :

- **Tableau 1** : les microorganismes considérés comme probiotique 13

La Table Des tières

Remerciement	
Dédicaces	
Résumés	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.	01
PARTIE I : Etude bibliographique	
1. Coronavirus	04
Historique	04
Taxonomie	04
Le SARS Cov -2 : la Covid 19	05
Structure du virus et organisation génétique	05
Multiplication virale	06
Variation de tropisme du coronavirus	07
Variant du Covid -19	07
Les caractéristiques des variants de la Covid-19	08
Prévention	08
2. Les probiotiques	08
2.1 Description	09
Indication	10
Prévention de la diarrhée	10
Traitement de la diarrhée	11
Prévention des récurrences d'infection à C. Difficile	11
Les critères de sélection des souches probiotiques	11
Les souches probiotiques	13
Les bactéries lactiques	14
Les bactéries non lactiques	15
Les levures	16
2.5 mécanisme d'action des probiotiques	16

2.6 les effets des probiotiques	18
2.6.1 Des effets validés	18
2.6.2 Des effets à confirmer	19
2.7 Risques des probiotiques pour la santé	19
2.8 La différence entre probiotique, prébiotique, symbiotique	20
2.9 Les probiotiques et les antibiotiques	20
Partie II : Analyse des articles	
Article 1 : Défis dans la prise en charge de l'infection par le SARS-CoV2 : Le rôle de la bactériothérapie orale comme stratégie thérapeutique complémentaire pour éviter la progression du COVID-19.	23
Article 2 : Administration de <i>Ligilactobacillus salivarius</i> MP101 dans une maison de retraite pour les personnes âgées pendant la pandémie de COVID-19 : impact immunologique et nutritionnel	25
Articles 3 : L'efficacité des probiotiques chez les patients atteints de COVID-19 sévère	27
Articles 4 : Bifidobactéries probiotiques de rappel oral chez les patients atteints du SRAS-COV-2	29
Article5 : Le nouveau rôle des probiotiques en tant que stratégie d'atténuation contre les maladies coronavirus 2019 (Covid-19)	31
Article 6 : Probiotiques – Une thérapie de soutien et adjuvant pour le SRAS Covid-19	35
Article 7 : Quotidien Lactobacillus probiotique versus placebo chez les contacts familiaux exposés au COVID-19 (PROTECT-EHC) : essai clinique randomisé	37
Discussion	40
Conclusion générale	44
Référence	46

Introduction

L'année 2020 sera marquée par une pandémie mondiale de COVID-19 jamais vue auparavant, en raison de la terrible propagation du virus et de l'augmentation rapide du nombre d'infections et le taux des décès également (**Antunes et al., 2020**), Le COVID-19 est un virus contagieux qui provoque des symptômes proches de ceux d'une grippe ou d'une pneumonie. Il existe des complications pouvant être mortelles, telles que le syndrome de détresse respiratoire, Il a commencé d'abord en Décembre 2019 Wuhan, en Chine (**Huang et al., 2020**).

En raison de la large diffusion de la pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), les diététistes et les chercheurs du monde entier recherchent désespérément des vaccins ou des thérapies médicamenteuses efficaces pour combattre ce virus. Des récents travaux scientifiques sur les propriétés et la fonctionnalité des micro-organismes dans les aliments donnent à penser que certains produits non pharmaceutiques, tels que les probiotiques et les fermentescibles peuvent être une option intéressante compte tenu du temps nécessaire pour trouver, évaluer et produire des médicaments capables d'interférer avec la voie du SARS-COV-2.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui sont consommés ou appliqués pour des bienfaits pour la santé. Ils ont été suggérés comme une intervention potentielle pour améliorer les résultats chez les patients infectés par la COVID. D'ailleurs, c'est grâce aux progrès de la recherche et aux avancées techniques que l'image des bactéries a pu être redorée : on compte aujourd'hui, après presque deux décennies de travaux de recherche, des centaines de publications scientifiques attestant des bénéfices de certaines bactéries sur la santé. Plusieurs études cliniques ont déjà démontré l'efficacité de certains probiotiques dans le traitement de maladies systémiques et infectieuses telle la diarrhée aiguë et la maladie de Crohn. D'autres études ont suggéré une application potentielle pour le traitement des infections urogénitales, de cancers du côlon, de dermatite atopique et des maladies virales notamment SARS-COV-2.

Vu les informations partielles sur l'utilisation des probiotiques dans le traitement de COVID-19 et dans le cadre de la réalisation de notre mémoire de Master en microbiologie et contrôle de qualité, il nous a apparu nécessaire de faire le point par une synthèse bibliographique récente, et par la suite d'analyser sept articles qui permet d'évaluer si les probiotiques sont vraiment capables de soulager les symptômes de ce virus et de réduire le taux de mortalité.

PARTIE 1 :
Etude bibliographique

I. Coronavirus

1. Historique

Coronavirus le mot revient sans cesse dans les conversations, la presse, les réseaux sociaux, les revues médicales. (Gozlan, 2020).

Le premier coronavirus découvert est un virus animal, responsable chez les volailles d'une maladie respiratoire aiguë très contagieuse. Son nom : virus de la bronchite infectieuse aviaire (Infectious Bronchitis Virus, IBV), le porc en 1946 (anciennement TGEV, transmissible gastro-enteritis virus, maintenant appelé alphacoronavirus 1), et la souris en 1949 (anciennement MHV, murine hepatitis virus, maintenant appelé murine coronavirus).

Chez l'humain, les 1ers Cov ont été isolés en culture cellulaire dans les années 1960, à partir de sécrétions respiratoires d'individus présentant une infection respiratoire aiguë.

2. Taxonomie

Dans la taxonomie actuelle, on distingue quatre genres de coronavirus : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Tandis que les Alphacoronavirus et les Betacoronavirus infectent principalement les mammifères, les Gammacoronavirus et les Deltacoronavirus touchent surtout les oiseaux (Patric et al.,2012).

Les chauves-souris représentent le principal réservoir naturel des Alphacoronavirus et Betacoronavirus. Ces dernières constituent le groupe de mammifères hébergeant le plus grand nombre de coronavirus. On estime que ces derniers représentent 31 % de leur virome, l'ensemble des virus hébergés par ces chiroptères (Almeida et al.,1968) (Figure 01).

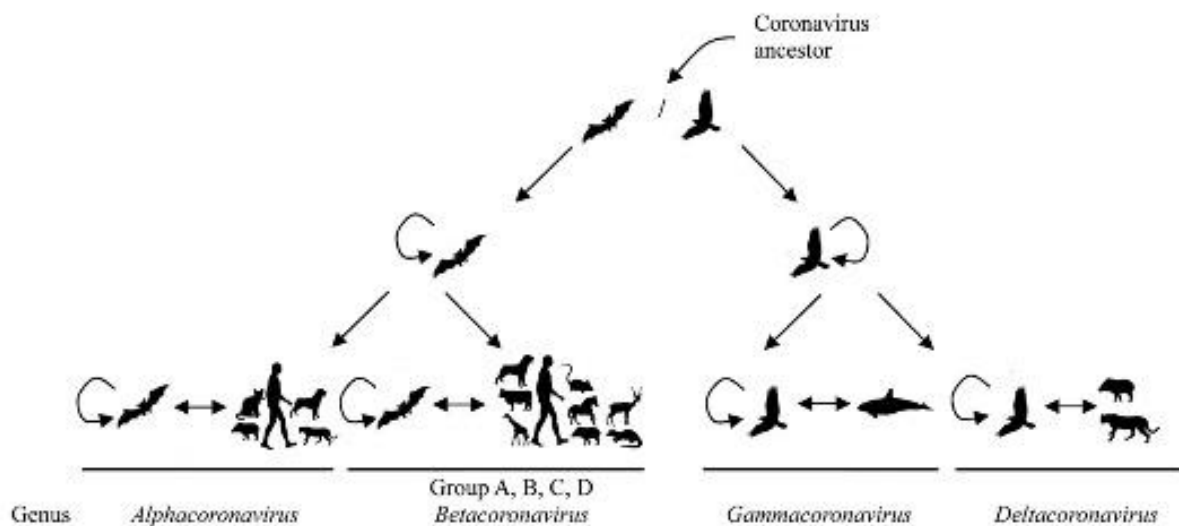


Figure 01 : Les quatre genres de coronavirus (Almeida et al.,1968)

3 .Le SARS- COV- 2 : la COVID 19

Le nouveau virus maintenant connu sous le nom de SARS-CoV-2 a été identifié comme un bêta-coronavirus appartenant à la lignée B sur la base de l'analyse phylogénétique d'un fragment d'amplicon PCR de cinq patients avec la séquence génomique complète. Cette lignée comprend également les coronavirus liés au syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-1) qui a provoqué le déclenchement 2002-2003 du syndrome respiratoire sévère aigu sévère (SRAS) chez l'homme (**Jasper Fuk-Woo Chan et al., 2020**) (Notez que ces sous-classes sont à ne pas confondre avec des variantes de préoccupation [COV] dans le SRAS-CoV-2 marquées par des lettres grecques, à savoir la variante Delta du SRAS-CoV-2 est encore un coronavirus bêta).

3.1 Structure du virus et organisation Génétique

Selon la figure 2 du génome du SRAS-CoV-2

- A) La structure génomique des coronavirus est hautement conservée et comprend trois régions principales. Les cadres de lecture ouverts (ORF) 1a et 1b contiennent deux polyprotéines qui codent les protéines non structurales (nsp). Les nsp comprennent des enzymes telles que l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp).

Le dernier tiers du génome code pour des protéines structurales, notamment les protéines de la pointe (S), de l'enveloppe E, de la membrane (M) et de la nucléocapside (N).

Des gènes accessoires peuvent également être disséminés dans tout le génome.

(B) La structure physique du virion de coronavirus, y compris les composants déterminés par les protéines structurales conservées S, E, M et N (**Wang et al., 2020**) .

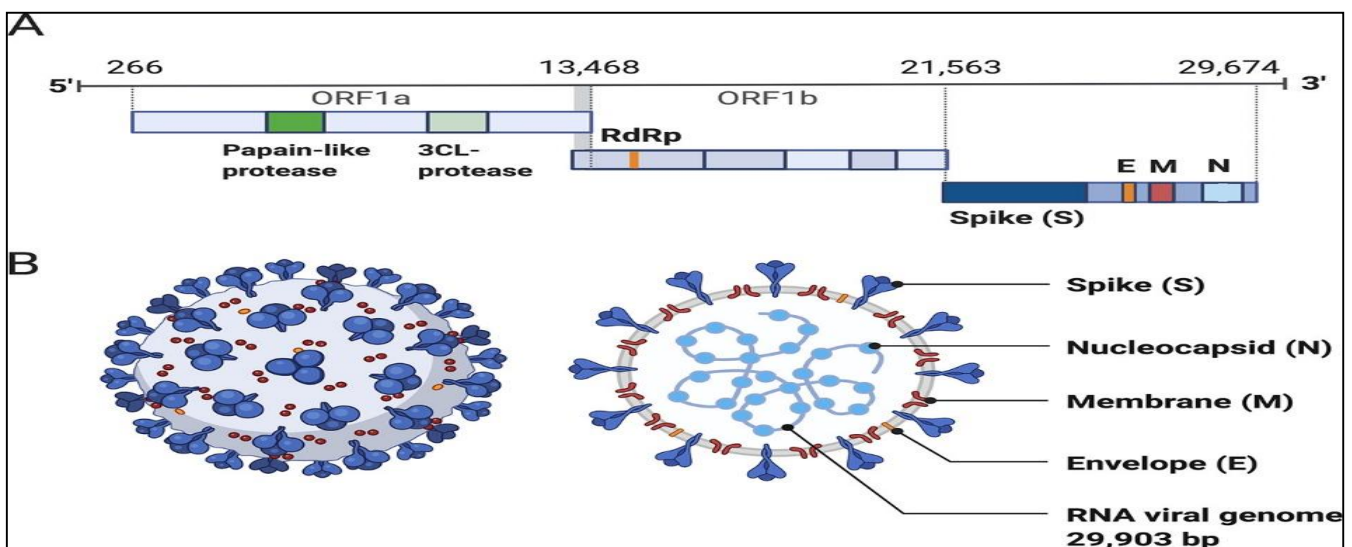


Figure 02 : structure de la capside et du génome du SRAS-CoV-2 (Wang et al., 2020)

3.2 Multiplication virale

Pour bien comprendre comment évaluer, prévenir et traiter le la COVID-19, il est essentiel de comprendre les mécanismes par lesquels le SARS-CoV-2 se développe et les différents phénomènes associés à sa persistance ou à sa progression. Rassemblés ici sont quelques notions essentielles à la compréhension de la physiopathologie. L'infection des cellules cibles par le SARS-CoV-2 se déroule en 6 étapes :

Fixation de la surface du virus SARS-CoV-2 à la cellule hôte : La protéine S est clivée en 2 sous-unités S1 et S2. S1 se lie aux cellules cibles via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2).

Après attachement, la sous-unité S2 est clivée par une enzyme de la cellule cible appelée sérine protéase transmembranaire de type II (TMPRSS2).

Osmose : le SRAS-CoV-2 pénètre en fusionnant l'enveloppe virale et la membrane cytoplasmique en une seule membrane.

Décapsulation : La structure virale est dégradée pour libérer le génome viral.

Réplication : Synthétiser 2 deux polypeptides, pp1a et pp1ab, à partir des gènes ORF1a et ORF1b. Leur clivage produit des protéines non structurales nsp. Ensemble, ces 17 protéines non structurales forment un complexe de réplication et de transcription.

Deux protéines non structurales : la protéine nsp2 peut expliquer pourquoi le virus est plus infectieux que le SRAS, et la protéine nsp3 suggère un mécanisme potentiel pour distinguer le SRAS-CoV-2 du SRAS.

Encapsulation : Assemblage de protéines et d'acides nucléiques dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi. De nouvelles particules virales sont libérées par exocytose (**Jonathan Corum et Carl Zimmer, 3 avril 2020**).

3.3 Transmission

La maladie à coronavirus 19 se transmet entre humains via les gouttelettes expulsées par le nez et par la bouche (éternuements, toux) et ce, de deux manières : par contact et par voie aérienne.

Par contact : ces gouttelettes respiratoires peuvent se déposer sur des surfaces et des objets. En cas de contact avec ceux-ci et avec votre visage ensuite (yeux, bouche, nez), il est possible de contracter la COVID-19.

Par voie aérienne : en cas d'inhalation de gouttelettes respiratoires infectées. Les coronavirus survivraient jusqu'à 3 heures sur des surfaces sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. En outre, sous forme d'aérosol (particules suspendues dans l'air), le nouveau coronavirus serait détectable pendant 3 heures.

Remarquons à ce propos que, sous forme de gouttelettes respiratoires expulsées par une personne porteuse du virus, ce dernier ne serait actif que pendant quelques secondes.

3.4 Variation du tropisme du coronavirus

Le tropisme viral est défini comme l'ensemble des cellules cibles pouvant être infectées par ce virus. Connaître le tropisme viral, c'est connaître l'organe cible, et l'espèce animale utilisée comme hôte. La variation du tropisme permet au virus d'évoluer, de traverser les barrières d'espèces et d'infecter un nouvel hôte. La famille des coronavirus est un très grand groupe de virus qui infectent les oiseaux et les mammifères.

Ces virus à ARN peuvent évoluer rapidement. Dans l'histoire des coronavirus, plusieurs exemples de variations de tropisme ont été décrits, et ont pour conséquences l'apparition d'une nouvelle infection (coronavirus associé au SRAS, coronavirus respiratoire porcine), ou une nouvelle expression de la présentation clinique de l'infection (maladie mortelle péritonite infectieuse chez le chat et le furet) (**Astrid et al., 2010 juin**).

À l'intérieur de l'organisme, les coronavirus ont un tropisme triple, respiratoire, entérique et neurologique. L'expression clinique des infections à coronavirus est variée selon le tropisme dominant du coronavirus chez l'hôte qu'il infecte : infections respiratoires, infections entériques, infections démyélinisantes. Enfin, certains coronavirus sont responsables d'infections systémiques, avec notamment une hépatite hépatique, comme le virus de l'hépatite murine ou MHV (**Astrid et Fabien Miszczak, 2010**).

3.5 Variants du Covid-19

Le Coronavirus Covid-19, comme tous les virus ; se multiplie dans l'organisme hôte qu'il infecte.

Cette multiplication s'accompagne de quelques « modifications » du génome, encore appelées mutations. La plupart des mutations sont silencieuses. Parfois, une mutation entraîne l'émergence d'une nouvelle souche du virus, légèrement différente, que l'on appelle un variant.

Il y a déjà eu plusieurs variantes de la Covid-19, dont notamment le variant comportant la mutation D614G dans le gène Spike, mieux adapté à l'homme, et plus facilement transmissible dès février 2020 par rapport aux souches initiales de Wuhan.

Par facilité, on les a appelés par le nom du pays où ils avaient été identifiés la première fois (variant anglais, brésilien, etc.) Cette dénomination est abandonnée par l'OMS et les variantes portent désormais des lettres grecques :

Le variant « anglais » (B.1.1.7) est nommé **Alpha**

Le variant « sud-africain » (B.1.351) est nommé **Beta**

Le variant « brésilien » (B.1.1.248 lignée P1) est nommé **Gamma**

Le variant « indien » n°1 (B.1.617.2) est nommé **Delta**

Le variant « indien » n°2 (B.1.617.1) est nommé **Kappa**

Le variant « sud-africain » (B.1.1.529) est nommé **Omicron**.

Il existe aussi un risque d'échappement immunitaire, ce qui signifie que les anticorps produits après une infection ou une vaccination sont moins protecteurs contre ces souches de variants préoccupants (**Cerballiance.fr**).

Qu'elle est la caractéristique des variants de la Covid-19 ?

Les variants préoccupants de la Covid-19 sont souvent plus contagieux que la souche initiale. Les mutations touchent principalement la protéine responsable de l'accrochage du virus aux voies respiratoires (protéine S, comme Spike ou Spicule) (**Cerballiance.fr**).

3.6 Prévention

« Vaut mieux prévenir que guérir »

Depuis près de 2 ans, le coronavirus rythme nos vies. Une des stratégies proposées pour limiter son impact a été la vaccination. Moyen efficace pour limiter les symptômes graves liés au SARS-CoV-2, il s'avère néanmoins que l'adoption des vaccins reste limitée. De plus, l'immunité et la protection fournies semblent se dissiper.

C'est pourquoi, parallèlement à la vaccination, d'autres stratégies sont envisagées. Parmi elles : les probiotiques, reconnus pour leurs effets sur les réponses immunitaires et inflammatoires. Sûrs, accessibles, facilement et rapidement applicables, les probiotiques pourraient représenter un renfort considérable dans cette lutte (**Wischmeyer et al., 2022**).

II. Les probiotiques :

Introduction :

De la naissance à leur mort, les animaux ainsi que l'homme vivent en équilibre avec une flore microbienne extrêmement dense et variée qu'ils abritent, pour l'essentiel, dans la cavité de leur tube digestif. La flore microbienne est estimée numériquement 10 fois supérieure au nombre de cellules de l'organisme (**Belgnaoui, 2006**). L'écosystème intestinal est un milieu en perpétuel déséquilibre, constamment perturbé par le flux de nutriments et de micro-organismes.

Dans le corps humain, il existe différents microbiotes : au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons, etc...

Le microbiote intestinal est le "plus nombreux" d'entre eux, accueillant 10^{12} à 10^{14} micro-organismes (**Turnbaugh et al., 2007**). Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, il se répartit entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur formé par le mucus intestinal qui tapisse sa muqueuse. L'acide gastrique n'est pas propice à la présence de la plupart des micro-organismes et il y a 100 millions de fois moins de bactéries commensales dans l'estomac que dans le côlon (**Figure 3**).

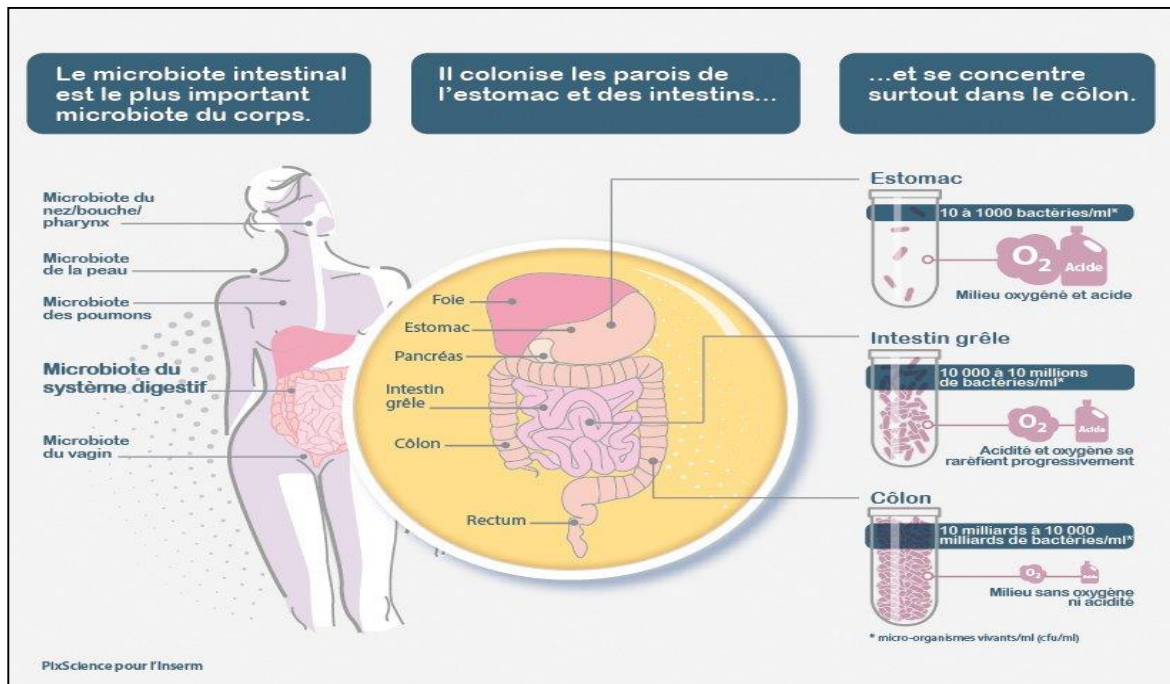


Figure 03 : le microbiote intestinal (Giesler J.M et al., 2019)

La flore intestinale (ou microbiote intestinal) est composée de (Seignalet J, 2004) :

La flore dominante : composée des souches *Bifidobacterium* et *Bacteroides*.

La flore sous-dominante : composée des souches *Streptococcus* et *Lactobacillus*.

La flore contaminant : potentiellement pathogène mais théoriquement absente.

Le rôle du microbiote intestinal sur notre santé est de mieux en mieux connu et reconnu. On sait désormais qu'il joue un rôle dans les fonctions digestives, métaboliques, immunitaires et neurologiques (Dominique Gauguier et al., 2021).

Toutes les bactéries ne remplissent donc pas les mêmes fonctions. L'accroissement des connaissances a permis d'établir des classifications, qui ont donné lieu au développement de « cocktails » de bactéries bénéfiques, portant le nom de probiotiques.

1. Description :

Durant plusieurs années, le terme « probiotique » a été utilisé dans différentes applications, Il a été tout d'abord utilisé pour définir des substances produites par des protozoaires pour en stimuler un autre (Lilly et Stillwell, 1965). Plus tard, il a été utilisé pour décrire des suppléments alimentaires destinés à l'alimentation animale ayant des effets bénéfiques sur l'animal hôte en affectant sa flore intestinale (Parker, 1974). Récemment, il a

été défini comme suit « organismes ou substances qui contribue à l'établissement d'un équilibre dans la microflore intestinale.

Cette définition est insuffisante, car imprécise, cela inclurait les antibiotiques. Le plus judicieux serait de le définir comme « supplément alimentaire contenant des microorganismes vivants qui affecte bénéfiquement l'animal hôte en régulant l'équilibre de la flore intestinale » (**Fuller, 1989**). La FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS (Organisation mondiale de la santé ; WHO) ont établi récemment des lignes directrices pour l'utilisation du terme « probiotiques » dans les aliments et formulent la définition suivante : « micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, exercent une action bénéfique sur la santé de l'hôte qui les ingère » (**FAO/OMS, 2002**).

La notion de probiotiques a été développée principalement grâce aux travaux de Metchnikoff ayant suggéré que l'ingestion de bactéries lactiques vivantes accroît la longévité en réduisant dans le tube digestif la population de bactéries putréfiantes ou produisant des toxines (**Metchnikoff, 1907**).

*Les probiotiques sont présents dans :

- les laits fermentés
- le chou
- les légumes verts
- les dérivés du soja
- Les olives
- les fruits

Les probiotiques peuvent également être ingérés sous forme des pilules ou des sachets en poudre, comme un complément alimentaire.

2. Indication :

2.1 Prévention de la diarrhée : La prise de certaines souches de probiotiques peut diminuer le risque d'avoir de la diarrhée ou en diminuer la durée (**Lemay R, 2017**).

Diarrhée associée à la prise d'antibiotique- Pour prévenir la diarrhée associée à la prise d'antibiotique, les probiotiques devraient être administrés durant le traitement et être poursuivis de trois jours à deux semaines après la fin de l'antibiotique (**Kale-Pradhan et coll, 2010**)

Diarrhée du voyageur : Les probiotiques pourraient avoir un effet bénéfique chez les voyageurs qui visitent des endroits à haut risque, Ils devraient être amorcés quelques jours avant le début de la période à risque et cessés quelques jours après le retour. Les diverses études faites sur le sujet ont été rassemblées par le Professeur Marteau dans une méta-analyse., Elle regroupe huit essais contrôlés en double aveugle contre placebo (**Marteau PR, 2001**).

2.2 Traitement de la diarrhée :

Les probiotiques pourraient permettre de traiter une diarrhée en restaurant la flore intestinale, Il ne faut pas les utiliser sans consultation médicale en cas de : présence de nausées, vomissements, fièvre, diarrhée avec du sang ou douleurs importantes au ventre.

Diarrhée infectieuse : La diarrhée aiguë infectieuse est une maladie mondiale majeure qui touche particulièrement les populations des pays à revenu faible et intermédiaire (**Collinson et al., 2020**). En présence de diarrhée infectieuse, les probiotiques peuvent réduire la durée de la diarrhée, particulièrement si elle est causée par un virus.

2.3 Prévention des récurrences d'infection à C. difficile :

Ils pourraient perturber le microbiote gastro-intestinal et ainsi entraîner une baisse de la résistance aux agents pathogènes tels que Clostridium difficile (C. difficile). Les probiotiques sont des préparations de micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, peuvent conférer un bénéfice à l'hôte et désigner une stratégie potentielle pour la **prévention** des infections à C. difficile (**Goldenberg et al., 2017**).

*En plus du traitement antibiotique, les probiotiques pourraient aider à prévenir la récurrence d'infection à C. difficile.

3. les critères de sélection des souches probiotiques :

Pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, une évaluation du produit basée sur plusieurs critères doit être effectuée suivant les recommandations de la FAO/OMS (**Guarner Fet al., 2008**), Ces caractéristiques requises sont résumées sur la (**Figure 4**) (**Butel M-J, 2014**).

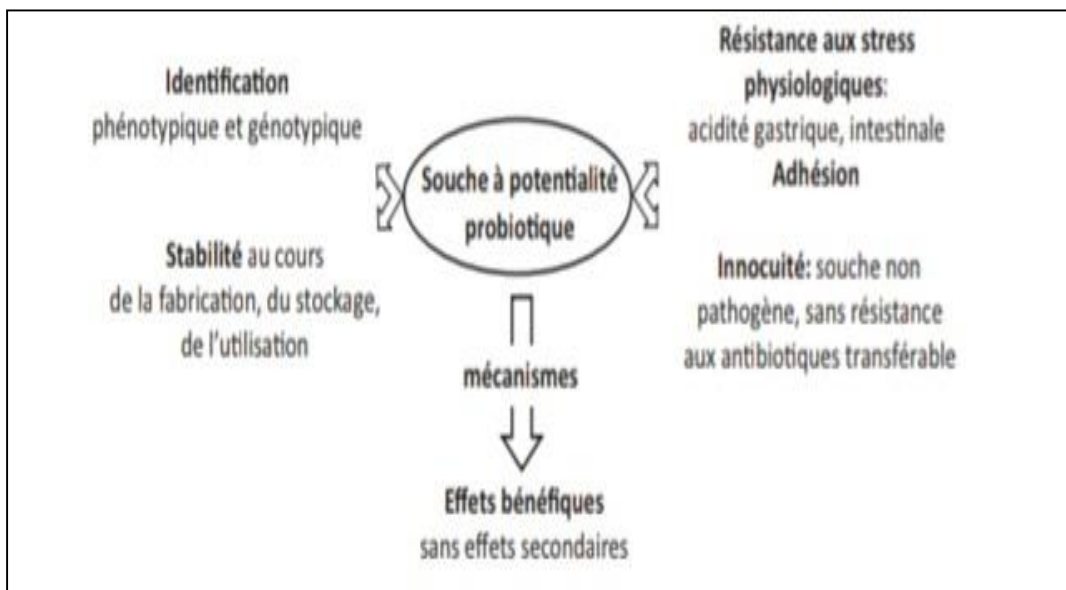


Figure 04 : caractéristique des souches probiotiques (**Butel M-J, 2014**)

Innocuité totale : Un probiotique ne doit pas être nocif pour l'organisme et ne doit présenter aucun risque pour la santé. Certaines bactéries probiotiques ont été associées à des maladies chez les humains et/ou présentent un risque élevé de développer une antibiorésistance et ne conviennent pas en tant que probiotiques (**Piquepaille C, 2006**).

Origine humaine : Les souches bactériennes entrant dans la composition d'un probiotique sont des bactéries habituellement retrouvées dans la flore intestinale de l'homme. Il a également été démontré que la muqueuse intestinale et sa microflore partagent des épitopes antigéniques communs, sans doute responsables de la tolérance immunologique de l'hôte vis-à-vis de ses bactéries résidentes. Toutes ces raisons parlent donc en faveur d'une origine humaine comme facteur favorable pour une souche probiotique. Toutefois que l'origine humaine d'une souche peut être difficile à établir en toute certitude (**Rothe M et al., 2013**).

Résistance aux stress physiologique : Les micro-organismes probiotiques doivent être capables de survivre jusqu'à leur arrivée dans l'intestin où ils exerceront leurs effets bénéfiques sur la flore intestinale. Ils doivent donc présenter une résistance naturelle élevée à l'attaque gastrique acide et aux sels biliaires. Les activités microbiennes du colon peuvent modifier ces acides (**Dunne C et al., 2001**).

Activité antimicrobienne : Les souches bactériennes confèrent de la résistance aux antibiotiques en produisant des enzymes qui modifient chimiquement les structures des antibiotiques ; en développant une antibiorésistance par mutation en présence du médicament et en produisant des substances antimicrobiennes. Pour jouer son rôle d'amélioration de l'écosystème intestinal, un bon probiotique doit être capable d'inhiber localement le développement des germes indésirables (**Fitzpatrick, 2005**).

Capacité à s'établir dans la flore endogène et survie dans l'écosystème intestinal : Il est important que les probiotiques puissent s'adhérer aux cellules ou au mucus de la paroi intestinale même de façon transitoire. De plus, l'adhésion des probiotiques permettrait de prévenir l'implantation de pathogènes sur les cellules épithéliales intestinales par des mécanismes de compétition (**Izquierdo Alegre, 2009**).

Propriétés technologiques : En plus des critères de sécurité et fonctionnels, plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des souches probiotiques. En effet, les caractéristiques des souches ne doivent pas être altérées durant les procédés de production du probiotique. Les souches probiotiques doivent rester stables lors de la conservation du produit et fournies en dosage approprié jusqu'à la date de péremption. A ce propos, des études doivent être menées pour déterminer la date limite d'utilisation de chaque produit probiotique sans diminution ou perte de leurs propriétés bénéfiques (**Guarner et al., 2008**), Ces propriétés sont propres à chaque souche et ne peuvent pas être extrapolées d'une souche à l'autre même au sein d'une seule espèce (**Dunne et al., 2001**).

4. Les souches probiotiques

Les bactéries lactiques sont parmi les micro-organismes probiotiques les plus importants généralement associés au tractus gastro-intestinal humain. La classification et l'identification d'une souche probiotique peuvent donner une forte indication de son habitat typique et de son origine. L'espèce, ou même le nom du genre, peut également indiquer la sécurité et l'applicabilité technique de la souche pour une utilisation dans les produits probiotiques (**Holzapfel et al., 2001**) les microorganismes considérés comme probiotique sont présentées dans le (**tableau 1**).

Tableau 1 : micro-organismes considérés comme probiotiques (Holzapfel et al,2001 ; Holzapfel et al, 1989)

lactobacillus	bifidobactérium	Autres LAB	Bactéries non LAB
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. amylovorus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>E. coli Nissle</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>faecium</i>	<i>Propionibacterium</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Freudenreichii</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Mesenteroides</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. bulgaricus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>Ceriviasea</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. lactis</i>	<i>acidolactici</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>L. farciminis</i>	<i>B. thermophilum</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Boulardii</i>
<i>L. gallinarum</i>		<i>thermophilus</i>	
<i>L. gasseri</i>		<i>Sporolactobaciullus</i>	
<i>L. johnsonii</i>		<i>inulinus</i>	
<i>L. paracesei</i>			
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. sakei</i>			

Les probiotiques sont souvent des bactéries lactiques (lactobacilles et bifidobactéries) ou des levures introduites dans l'alimentation sous forme de produits lactés fermentés ou de suppléments alimentaires.

4.1 les bactéries lactiques :

Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries (Corrieu G et Luquet,2008).

Les lactobacilles : Les lactobacilles font partie du phylum des Firmicutes, de la classe des Bacilli, de l'ordre des Lactobacillales et de la famille des Lactobacillaceae. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes montrés dans la (figure 5).

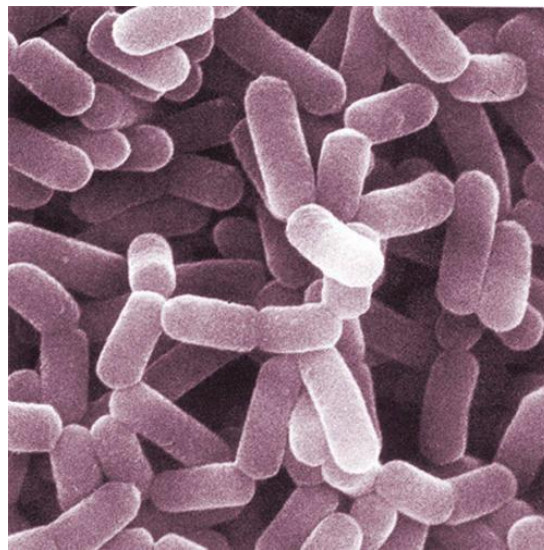


Figure 05 : *Lactobacillus casei* (Corrieu et Luquet, 2008)

Les coques : Les bactéries lactiques des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc* sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades (Corrieu et Luquet, 2008) (Figures 6, 7 et 8)



Figure 6 : *Streptococcus thermophilus*



Figure7: *Enterococcus faecalis*



Figure 8 : *Lactococcus lactis*

Les bifidobactéries :_Actuellement, 30 espèces font partie de ce genre ; 10 sont de source humaine, 17 de source animale, 2 proviennent de l'eau usée et 1 provient du lait fermenté. Les bifidobactéries forment un genre dans la branche des Actinomycètes et qui sont gram+ (Leahy et al., 2005) (figure 9).



Figure 9 : *Bifidobacterium* spp (Wallace et al., 2003)

4.2 Les bactéries non lactiques : Il s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 (figure 10) et de bactéries sporulées dont *Bifidobacterium cereus* et *Bacillus subtilis*.

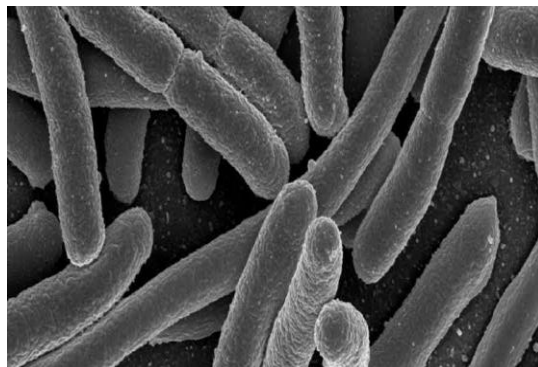


Figure 10 : *Escherichia coli* Nissle (Krammer HJ et al., 2006)

4.3 Les levures :

Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae* et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii* présentée dans la (figure 11).

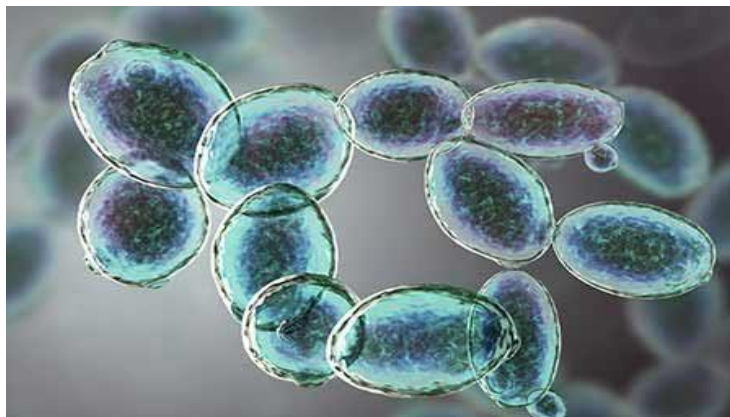


Figure 11 : *Saccharomyces boulardii* (Rampal P, 1996)

5. Mécanisme d'action des probiotiques :

Les mécanismes d'action des probiotiques sont complexes : ils vont de la concurrence entre bactéries pour les points de fixation à la paroi intestinale, jusqu'à la modulation du système immunitaire (Ng et al., 2009).

Tous les mécanismes d'action présentent un point commun : les effets du probiotique sont propres à la souche bactérienne (figure 12)

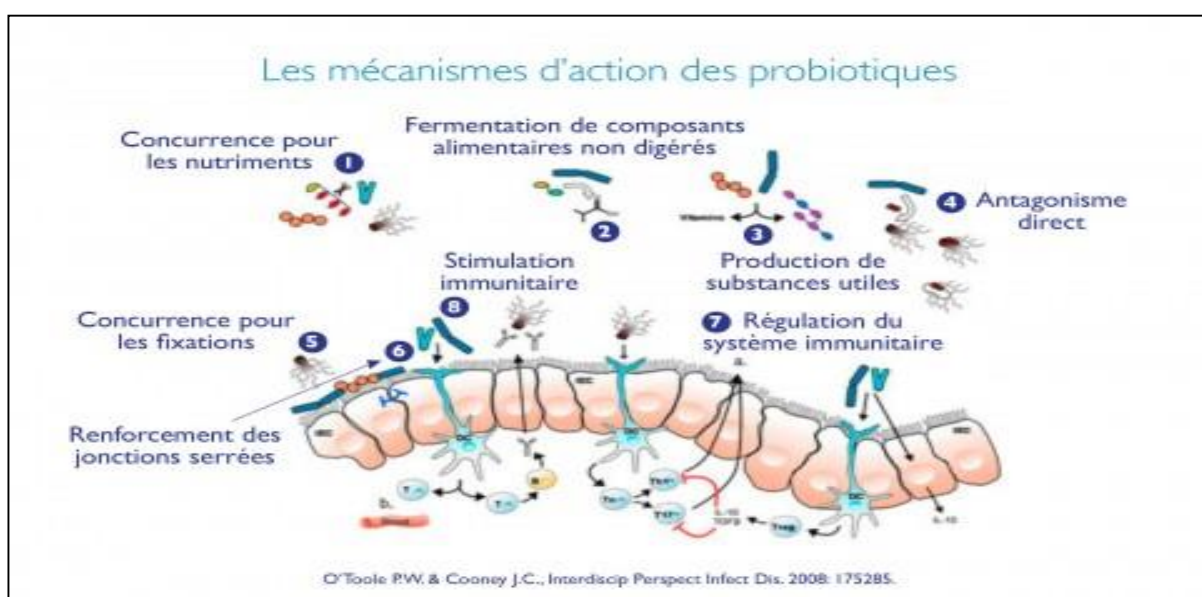


Figure 12 : les mécanismes d'action des probiotiques (Coonly j C, 2008)

concurrence pour les nutriments :Le microbiote intestinal ne dispose que d'une quantité limitée de nutriments exploitable si l'on absorbe des probiotiques, ceux-ci entrent en concurrence avec les autres microorganismes de l'intestin pour la nourriture.

Fermentation de composants alimentaires non digérés :Les bonnes bactéries fermentent les matières alimentaires non digérées, notamment les oligosaccharides. La fermentation des protéines produit des liaisons toxiques comme le phénol ou l'ammoniac (**Henrike et Hamer,2009**).

production de substances utiles :Production de butyrate par la fermentation saccharolytique des fibres difficiles et de vitamine K dans le gros intestin (**Conly JM et Stein K,1992**).

Antagonisme direct :Les probiotiques produisent l'acide lactique durant la fermentation. Les probiotiques stimulent la production et la sécrétion de mucine.

Concurrence pour les fixations :Chaque microorganisme possède un endroit dans le système digestif qu'on appelle niche. Les probiotiques de l'intestin peuvent concurrencer les autres microorganismes pour l'occupation des points de fixation aux cellules épithéliales.

L'administration de probiotique empêche les agents pathogènes de se fixer facilement et de provoquer des infections ; ce mécanisme appelé résistance à la colonisation.

Renforcement des jonctions serrées :Les cellules épithéliales du tube digestif sont reliées entre elles par un réseau complexe de protéine ; la jonction serrée. Les probiotiques et les bactéries commensales peuvent renforcer la fonction de barrière des jonctions serrées. Lorsque les jonctions serrées ne fonctionnent pas bien, l'intestin devient perméable à la pénétration des agents pathogène et de virus et même des protéines. En donnant des probiotiques ; on peut éviter l'affaiblissement des jonctions serrées et le risque d'intestin perméable (**Lamprecht, 2012**).

Régulation du système immunitaire :Certains probiotiques favorisent la différenciation des cellules B en cellules de plasma, qui produisent des IgA sécrétoires (SIgA). Les probiotiques peuvent aussi éviter l'activation du facteur de transcription NF- κ B (**Dulantha Ulluwishewa et al., 2011**) ayant pour effet de limiter la production d'interleukine-8(IL-8). Certaines souches bactériennes probiotiques ont un effet sur la sécrétion par les cellules immunitaires (IL-10 et IL-12) de cytokines, qui réduisent ou stimulent l'inflammation.

Stimulation immunitaire : Les probiotiques peuvent aussi orienter le système immunitaire dans le sens d'une réaction plus tolérante. De plus, elles permettent d'éviter que la réponse du système immunitaire soit plus forte que nécessaire. À cette fin, les probiotiques stimulent les cellules T- régulatrices (T reg) du système immunitaire.

6. Les effets des probiotiques

6.1 des effets validés

Une amélioration du transit intestinal : Notre intestin est habité par de nombreuses bactéries, dont l'utilité n'est plus à démontrer, des études montrent également que la consommation régulière de certains probiotiques permet grâce à ses nombreux effets sur la flore intestinale d'améliorer non seulement la digestion de certains aliments, Mais aussi de réguler le transit intestinal (**WGO, 2008**). Plusieurs probiotiques ont démontré une action sur l'accélération du transit intestinal (**Zaharoni H et al., 2011**) tels que *Bifidobacterium animalis*. En ce sens, plusieurs études suggèrent un effet bénéfique chez les personnes souffrant de constipation (**Chmielewska et al., 2010**).

Diminution de la fréquence et de la durée des diarrhées : Dans plusieurs études, certains probiotiques, dont *Lactobacillus casei* DN 114 001 et *Lactobacillus rhamnosus* GG ont démontré leurs efficacités sur la diarrhée du jeune enfant. La consommation régulière de ces petites bactéries réduit significativement la durée des épisodes de diarrhées. D'autres études montrent également que le temps de guérison face à tous les types de diarrhées (diarrhées du voyageur, induites par les antibiotiques...) est amélioré (**Canani RB et al., 2007**).

Amélioration des colpathies : Fréquent dans la population adulte, le syndrome de l'intestin irritable se manifeste par des douleurs, des ballonnements et des troubles du transit sans lésions intestinales. Tous les probiotiques n'ont pas d'effet sur ces troubles mais certaines souches comme les *Lactobacillus* et les Bifidobacteries participe à améliorer le confort digestif de ces personnes (**Guglielmetti et al., 2011**). Plus rares, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), principalement la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, font l'objet de recherches, Certaines souches ont semblé capables de prévenir l'apparition et la rechute des poches.

Lutter contre les infections à *Helicobacter pylori* : Les probiotiques sont utilisés pour lutter contre la bactérie *Helicobacter pylori*, associée à l'ulcère et au cancer de l'estomac, ils augmentent les chances de guérison (**Sachdeva et al., 2009**) et atténuent les effets indésirables (**Zou J et al., 2009**).

6.2 des effets à confirmer

Prévenir l'eczéma :C'est également en agissant comme barrière de protection que les probiotiques pourraient permettre de prévenir l'eczéma, dont l'origine est alimentaire et la dermatite atopique, une maladie chronique qui apparaît 3 à 6 mois après la naissance chez l'enfant. De plus, la méthodologie des études est discutée, ce qui fait que pour le moment, la prise de probiotiques n'est pas officiellement recommandée contre l'eczéma (**Boyle et al.,2009**).

Un effet préventif vis-à-vis du cancer colorectal :Certains probiotiques pourraient protéger du cancer du côlon, s'opposant à la fixation de micro-organismes cancérogènes et en diminuant la présence de toxiques et les processus inflammatoires. Bien que prometteuse, l'hypothèse n'est pas validée chez l'homme (**Compare D et al.,2011**).

Des effets sur le système immunitaire :En agissant sur la flore intestinale, les probiotiques peuvent interférer avec le système immunitaire. Certains probiotiques pourraient également prévenir la prolifération d'agents pathogènes (bactéries, champignons) au niveau végétal (**Oduyebo OO et al., 2009**).

7. Risques des probiotiques pour la santé

Dans certaines situations physiopathologiques, un avis médical s'avère nécessaire (**Luquet et al., 2005**) pour des patients présentant un état infectieux avancé, la prise de certaines souches de probiotiques serait déconseillée. Ainsi, dans une étude, un apport de certaines souches aurait contribué à augmenter 10 % de la mortalité , en cas de pancréatite aiguë sévère.

Les risques peu probables, mais possibles, peuvent :

Développer une infection : Un certain nombre de rapports de cas décrivent des épisodes d'infection causés par des organismes compatibles avec les souches probiotiques. Huit cas de bactériémie associée à lactobacilles ont été signalés, y compris *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus GG* (**Barton et al.,2001**). Neuf cas de septicémie manifeste ont été rapportés sont associés avec *S. boulardii [cerevisiae]*, *Lactobacillus GG*, *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium breve*.

Développer une résistance aux : Il existe un risque, que des microbes pathogènes acquièrent des gènes de résistance aux antibiotiques à partir des microbes probiotiques, et vice versa ,.S'il est mal cuit, le bétail traité avec des probiotiques consommés par les humains comme aliments peut également constituer une source possible de gène de résistance aux antibiotiques pour le microbiote intestinal humain (**Devirgiliis et al., 2011**).

Développer des sous-produits nocifs à partir du supplément probiotique

*Parmi les mesures qui permettent de limiter le risque d'effets secondaires des probiotiques, mais aussi de les atténuer (**jdecampos., 2020**) :

- Ne prenez qu'un seul complément alimentaire à la fois pour éviter le surdosage et identifier plus facilement le responsable des effets indésirables.

- Respectez les doses conseillées par les professionnels de santé : entre 1 et 100 milliards de micro-organismes quotidiens.
- Essayez autant que possible de sélectionner les souches les plus adaptées à vos besoins, par exemple : *Bifidobacterium Longum* n'apporte pas les mêmes bénéfices que *L. Gasseri*, *Lactobacillus Plantarum* ou *Lactobacillus casei*.

8. La différence entre probiotique, prébiotique et symbiotique

Les probiotiques sont différents des composés nommés prébiotiques. Ces derniers sont des éléments non dégradés dans le tube digestif, Ils parviennent tels qu'ingérés dans la lumière colique, où certaines bactéries vont les utiliser pour stimuler leur croissance. Ce sont généralement des glucides à chaîne carbonée de longueur variable, tels que les fructo-Oligosaccharides (FOS) ou les fructanes. Leur but consiste notamment à stimuler sélectivement la croissance et l'activité de bactéries bénéfiques du tube digestif (VASSON et al., 2008).

Lorsque les prébiotiques et les probiotiques sont associés au sein d'un même produit, on parle alors de symbiotique. Ces associations permettent en outre de prolonger la durée de vie des Microorganismes probiotiques et d'améliorer leur croissance, grâce à l'apport conjoint des substrats nécessaires à leur développement (VASSON et al., 2008).

9. les probiotiques et les antibiotiques :

Pour stopper une infection, le médecin peut prescrire des antibiotiques, certains agissent de manière ciblée sur certaines bactéries, il s'agit d'antibiotiques à « spectre étroit ». D'autres sont à « spectre large » : ils s'attaquent à un grand nombre de bactéries. La prise d'antibiotiques à large spectre ou l'association de plusieurs antibiotiques déséquilibre le microbiote intestinal par la destruction des bactéries bénéfiques. Parmi les effets secondaires des antibiotiques : les diarrhées, de ressentir des nausées, une grosse fatigue ou encore de développer une mycose vaginale ou buccale.

Pour aider le microbiote à faire face aux modifications induites par les antibiotiques puis à rétablir son équilibre, il est possible d'avoir recours à des probiotiques pendant l'antibiothérapie. Lorsqu'ils sont pris dès le début du traitement, les effets bénéfiques des probiotiques, en prévention de la diarrhée induite par les antibiotiques sont avérés :

- Des études cliniques ont montré un bénéfice des probiotiques en prévention de la diarrhée induite par les antibiotiques et des infections à *Clostridium difficile*.
- Une complémentation en probiotique (*lactobacillus GG*) montré un impact positif sur les symptômes de l'infection à *Helicobacter pylori* et sur la tolérabilité globale de son traitement (Armuzzi A et al., 2001).

Généralement la cure de probiotiques est prescrite en même temps que le traitement antibiotique sous forme de gélules ou de sachets à diluer quotidiennement dans un peu

d'eau durant 7 à 10 jours. Chez les personnes qui ont un système digestif fragile, on continue la cure sur un mois. Pour un effet maximal, il est important de donner les probiotiques un peu éloigné de la prise d'antibiotique environ 2 heures.

Partie 2 : analyse des articles

Article 1

Défis dans la prise en charge de l'infection par le SARS-CoV2 : Le rôle de la bactériothérapie orale comme stratégie thérapeutique complémentaire pour éviter la progression du COVID-19.

Challenges in the management of SARS-CoV2 infection: The role of oral bacteriotherapy as a complementary therapeutic strategy to prevent the progression of COVID-19.

Gabriella d'Ettorre, Giancarlo Ceccarelli, Massimiliano Marazzato, Giuseppe Campagna, Claudia Pinacchio, Francesco Alessandri, Franco Ruberto, Giacomo Rossi, Luigi Celani, Carolina Scagnolari, Cristina Mastropietro, Vito Trinchieri, Gregorio Egidio Recchia, Vera Mauro, Guido Antonelli, Francesco Pugliese et Claudio Maria Mastroianni.

Frontiers of Medicine. 2020 ; 7 :389.

Introduction

L'information courante sur la Covid-19 ; qu'elle provoque des Troubles gastro-intestinaux et il a été postulé que le SRAS-CoV-2 affecte le microbiome de l'hôte et l'inflammation intestinale, l'infection des cellules épithéliales intestinales.

Objectif

Puisqu'il n'existe actuellement aucun traitement pour traiter la Covid-19. L'objectif de ce travail est d'évaluer le rôle possible de l'axe intestin-poumon ou bactériothérapie orales spécifiques comme stratégies thérapeutiques complémentaires pour prévenir la progression du Covid-19.

Méthodes

- Les patients évalués dans cette étude ont été hospitalisés entre le 9 Mars 2020 et 4 Avril 2020. Tous les patients ont été positifs pour Covid-19 et répondaient aux critères cliniques suivants : fièvre $> 37,5^{\circ} \text{C}$, besoin d'un traitement d'oxygène non-invasif et une atteinte pulmonaire sur l'imagerie plus de 50%.
- Le premier groupe des patients ont été traités par hydroxy chloroquine (HCQ) soumission de 200 mg, les antibiotiques (ABX) (azithromycine 500 mg) et tocilizumab (TCZ) dosage est de 8 mg, avec un intervalle de 12 h pour deux fois.
- Un second groupe de 28 sujets a reçu le même traitement supplémentaire avec bactériothérapie orale, en utilisant une formulation multicouche.

Résultats

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge, de sexe, de valeurs de laboratoire, de pathologie concomitante et de mode d'apport d'oxygène.

Dans les 72 heures, presque tous les patients traités par la bactériothérapie orale ont montré un soulagement de la diarrhée et d'autres symptômes, contre moins de la moitié de ceux du groupe non supplémenté. Le risque estimé d'insuffisance respiratoire chez les patients recevant une bactériothérapie orale était inférieur à huit fois.

Morbidité et mortalité plus élevées lors du transfert en unité de soins intensifs chez les patients ne recevant pas de probiotique.

Conclusion

La bactériothérapie orale a montré un effet statistiquement significatif sur les conditions cliniques des patients Covid-19. Ces résultats soulignent également l'importance de l'axe du poumon intestinal pour contrôler la maladie Covid-19 ; le présent rapport vise à fournir une suggestion provisoire visant à améliorer la gestion de la maladie Covid-19, en gardant à l'esprit que les différentes préparations bactériennes peuvent avoir des résultats tout à fait différents.

Article 2

Administration de *Ligilactobacillus salivarius* MP101 dans une maison de retraite pour les personnes âgées pendant la pandémie de COVID-19 : impact immunologique et nutritionnel

Administration of *Ligilactobacillus salivarius* MP101 in a nursing home for the elderly during the COVID-19 pandemic: immunological and nutritional impact

Marta Mozota, Irma Castro, et Juan Miguel Rodríguez

Foods. 2021 ;10 :2149.

Introduction

SRAS-CoV-2, a été identifié pour la première fois en 2019 comme agent causal d'une nouvelle maladie respiratoire aiguë (COVID-19), qui a été reconnue comme une pandémie par le monde en 2020. La gravité de la maladie est plus élevée chez les personnes âgées de ≥ 60 ans, Bien que la sensibilité individuelle à l'infection puisse être liée au microbiote de l'hôte.

Objectif

Étudier l'effet d'une souche probiotique (*Ligilactobacillus salivarius* MP101) sur les bénéfices fonctionnels, immunologiques et nutritionnels ainsi que sur les profils inflammatoires nasaux et fécaux à une population âgée très vulnérable vivant dans une maison de repos avec un taux élevé de personnes positives au SRAS-CoV-2.

Méthodes

- La souche probiotique utilisée dans cet essai a été testée pour ses bénéfices potentiels, qu'elle pourrait apporter à une population âgée très vulnérable vivant dans une maison de repos avec un taux élevé de personnes positives au SRAS-CoV-2. Au total, 25 résidents âgés de 74 à 98 ans ont commencé l'essai.
- La souche a été administrée sous forme de produit laitier. Les analyses microbiologiques de six lots ont montré que le produit fermenté ne contenait que *L. salivarius* MP101 et contenait la quantité appropriée de cellules probiotiques viables.
- À partir du jour 0, les résidents ont consommé quotidiennement (125 g ; $\sim 9,3 \log_{10}$ UFC de *L. salivarius* MP101 par produit) pendant 4 mois. Des échantillons nasaux et fécaux ont été analysés pour 37 facteurs immunitaires au recrutement et à la fin de l'étude

Résultats

Les études qui ont été réalisées jusqu'à présent ont révélé qu'il y a une détérioration significative de la capacité fonctionnelle dans les activités de la vie

quotidienne chez les patients COVID-19 après l'infection, et que les patients plus âgés sont associés aux moins bons résultats.

De même, des études antérieures ont montré qu'il existe un risque nutritionnel élevé chez les patients COVID-19 et que ce risque est plus élevé chez les personnes âgées. Le renforcement du soutien nutritionnel pendant et après le COVID-19 semble essentiel, en particulier pour les personnes âgées atteintes de diabète sucré. Fait intéressant, l'état nutritionnel de toutes les personnes âgées diabétiques qui ont participé à cet essai s'est amélioré après la consommation de probiotiques.

En ce qui concerne les profils immunologiques, les concentrations de quelques facteurs immunitaires ont changé de manière significative après l'essai. Parmi eux, la diminution des concentrations de l'interleukine-8, Interleukine-31, ostéopontine, et l'augmentation de celles de chitinase 3-like 1, Interleukine-19, Interleukine-35 et la pentraxine

Et enfin, pour les échantillons nasaux et fécaux, les résultats de cette étude ont montré que les niveaux de ces composés immunitaires ont augmenté après le procès probiotique.

Conclusion

L. salivarius MP101 peut être une souche prometteuse à utiliser comme aide pour améliorer ou maintenir la santé des personnes âgées très vulnérable.

Article 3

L'efficacité des probiotiques chez les patients atteints de COVID-19 sévère

The effectiveness of probiotics in patients with severe COVID-19

Huaqi Wang, Yunfei Wang, Chunya Lu, Lingxiao Qiu, Xiangjin Song, Hongxia Jia, Dong Cui, Guojun Zhang.

Annals of palliative Medicine. 2021;10(12):12374-12380

Introduction

Début mars 2020, le COVID-19 s'était propagé rapidement dans le monde entier, L'analyse des caractéristiques cliniques du COVID-19 a révélé que la diarrhée est survenue dans environ 3,8 % des cas. En fait, la diarrhée a souvent été signalée comme le premier symptôme de COVID-19.

Objectif

Vérifier l'incidence de la diarrhée chez les patients atteints le COVID-19, comparer l'efficacité thérapeutique de la thérapie probiotique et le traitement de la COVID-19 chez ces patients.

Méthodes

- Au total, 156 patients atteints les symptômes de COVID-19 et l'incidence de la diarrhée ont été inclus dans cette étude rétrospective, dont 98 patients atteints de COVID-19 léger à modéré et 58 cas de COVID-19 sévère à critique.
- Les 58 patients ont été divisés au hasard en un groupe témoin et un groupe de traitement. Les patients du groupe témoin (n = 35) ont été traités conformément aux protocoles de diagnostic et de traitement de la COVID-19 : prévention, contrôle, diagnostic et prise en charge. Les patients du groupe de traitement ont reçu un traitement adjuvant oral consistant en des probiotiques intestinaux de routine en plus du traitement standard administré au groupe témoin (n=23).
- Les 2 groupes des patients ont été comparés en termes de statut nutritionnel (albumine sérique), d'amélioration des symptômes diarrhéiques, d'évolution de l'état inflammatoire [procalcitonine (PCT) et protéine C-réactive (CRP)].

Résultats

L'incidence de la diarrhée chez les patients sévères et gravement malades était significativement plus élevée que chez les patients atteints d'une maladie légère à modérée (8,16 % *contre* 27,59 %), l'administration de probiotiques aux patients atteints de COVID-19 sévère a considérablement réduit la durée de la diarrhée et amélioré l'état nutritionnel par rapport aux patients témoins.

De plus, le temps nécessaire pour obtenir un résultat négatif au test d'acide nucléique était significativement plus court que celui du groupe témoin. Le traitement probiotique a également réduit les indices inflammatoires PCT (procalcitonine) et CRP (protéine C-réactive) de manière significative par rapport au groupe témoin.

Les taux d'albumine plasmatique et le nombre de lymphocytes étaient significativement plus élevés chez les patients traités avec des probiotiques par rapport aux patients du groupe témoin.

Conclusions

L'administration de probiotiques aux patients atteints de COVID-19 sévère peut réduire efficacement la réaction inflammatoire, raccourcir le temps de conversion des acides nucléiques et améliorer le pronostic des patients.

Article 4

Bifidobactéries probiotiques de rappel oral chez les patients atteints du SRAS-COV-2

Oral booster probiotic bifidobacteria in patients with SARS-COV-2

Hüseyin S Bozkurt· Ömer Bilen

International journal of Immunopathology and Pharmacology. janvier-décembre 2021; 35:20587384211059677

Introduction

À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement médical antiviral spécifique pour le SRAS-CoV-2, mais souvent des traitements de soutien sont envisagés. Les probiotiques pourraient être considérés comme une thérapie pour le SRAS-CoV-2.

Les bifidobactéries probiotiques à souche unique de rappel oral pourraient être une stratégie potentielle pour le SRAS-CoV-2.

Objectif

Fournier des preuves cliniques que les bifidobactéries probiotiques à souche unique peuvent réduire la mortalité et le séjour à l'hôpital chez les patients atteints de SRAS-CoV-2 modéré/sévère.

Méthodes

Dans cette étude rétrospective, 44 patients adultes gravement malades. Ces patients hospitalisés ont été divisés en deux groupes, un groupe non probiotique de 24 patient et le deuxième groupe de 20 patients traités par le probiotique (*Bifidobacterium* souche BB-12) pendant trois jours. Les caractéristiques cliniques et médicamenteuses ont été comparées et analysées entre les patients atteints ou sans probiotique

Résultats

- 19 des 20 patients (95%) qui ont été traités avec des probiotiques sont sortis avec un jour médian d'hospitalisation de 6-7 jours et un taux de mortalité inférieur de 5%.
- 19 des 24 (79%) patients sans traitement probiotique sont sortis avec une journée d'hospitalisation médiane de 6-13 jours
- Bien que le taux de mortalité a été de 5 % pour le groupe probiotique, et 25 % dans le groupe non probiotique.

Conclusion

Les bifidobactéries probiotiques à souche unique de rappel oral pourraient constituer une stratégie de traitement efficace pour les patients hospitalisés atteints du SRAS-CoV-2 modéré/sévère afin de réduire le taux de mortalité, raccourcir la durée du séjour à l'hôpital.

Article 5

Le nouveau rôle des probiotiques en tant que stratégie d'atténuation contre les maladies coronavirus 2019 (Covid-19)

The emerging role of probiotics as a mitigation strategy against coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Rasoul Mirzaei, Adeleh Attar et Sajad Karampoor

Archives of Virology Nature .2021, 12(1) : 1819-1840

Introduction

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (Sars-CoV-2), une pandémie mondiale, est un événement dévastateur qui fait chaque jour des milliers de victimes dans le monde. L'une des principales raisons de l'impact de la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) sur la société est sa propagation inattendue, entraînant une préparation inadéquate. La communauté scientifique fait une course contre la montre pour produire un vaccin, mais à mesure que le virus se propage, il est difficile de mettre sur le marché un produit sûr et efficace. De même, pour les médicaments qui peuvent interférer directement avec les voies virales, ils ont mis beaucoup de temps à produire, malgré de gros efforts.

Plusieurs probiotiques ont été confirmés pour réduire la durée des infections bactériennes ou virales. Aptitude immunitaire peut être l'une des approches par lesquelles la protection contre les infections virales peuvent être renforcées. En général, la prévention est plus efficace que la thérapie dans la lutte contre les infections virales.

Objectif

Pour ces raisons l'objectif de ce travail est d'analyser l'efficacité des divers probiotiques pour la prévention des maladies infectieuses respiratoires induites par le virus, en particulier ceux qui pourraient être utilisés pour Covid-19 patients, elles affectent généralement les réponses immunitaires innées et adaptatives et peut réduire la gravité de la maladie dans divers troubles, y compris les infections des voies respiratoires.

Méthode et résultats

Résultats cliniques de l'utilisation des probiotiques comme approche prophylactique pour les infections respiratoires virales :

Résultats d'études sur les infections respiratoires virales :

Lactobacillus et *Bifidobacterium* sont deux genres principaux qui sont couramment utilisés comme probiotiques. Les effets bénéfiques des probiotiques sur les infections virales ont été signalés.

Lactobacillus paracasei N1115

- L'enquête était d'évaluer si le yaourt enrichi avec une souche probiotique pourrait bénéficier les adultes d'âge moyen et plus âgé souffrant de graves (les infections des voies respiratoires supérieures) IVRS dans une étude randomisée. Les résultats de l'étude ont recommandé que le yogourt avec probiotiques choisies souches telles que N1115 peut diminuer le risque de maladies graves des voies supérieures chez les personnes âgées. L'augmentation de la protection immunitaire à médiation des lymphocytes T pourrait être un des mécanismes sous-jacents critiques par lesquels les probiotiques aident à soulager les infections.

***Lactobacillus rhamnosus* GG**

- Cette étude a montré que la consommation quotidienne de lait à long terme contenant *Lactobacillus rhamnosus* GG réduit le taux de maladies respiratoires chez les enfants qui fréquentent les centres de garde (ceux qui ont terminé le cours de traitement, et non toute la population).

***Bifidobacterium lactis* subs *plactis* B1-04**

- Cette étude visait à examiner les effets de la supplémentation en probiotiques sur les troubles respiratoires et gastro-intestinaux chez les patients en bonne santé. L'étude a révélé que le probiotique B1-04 pris comme un supplément nutritionnel a été bénéfique pour diminuer le risque de (Upper respiratory tract Infections) URTI chez les adultes en bonne santé, physiquement actifs.

***Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. Bifidum* MF 20/5:**

- Cette étude a évalué les effets de l'utilisation de *L. Gasseri* PA 16/8, *B. Longum* SP 07/3 et *B. Bifidum* MF 20/5 (5×10^7) ufc/comprimé pendant au moins trois mois sur la gravité des manifestations et la fréquence et la durée du rhume. L'étude a montré que la consommation de bactéries probiotiques durant au moins trois mois a réduit de manière significative la durée d'environ deux jours et diminue la gravité des manifestations.

Résultats d'études pour évaluer l'effet d'un probiotique dans la COVID-19 :

Dans cette récente perspective de l'étude du pilote cas-témoins, l'influence potentielle d'un mélange probiotique sur les symptômes, la durée de l'hospitalisation et le taux de patients atteints de PCR négative après infection par SAR-COV-2 ont été évalués.

Dans cette étude, les chercheurs ont démontré un effet positif des probiotiques sur le microbiome intestinal et symptômes cliniques moins sévères de la maladie. La capsule orale quotidienne contenant des souches probiotiques avec de la maltodextrine comme excipient qui a été administrée pendant 30 jours.

Comme aucun traitement définitif ou des directives ont été établies pour COVID-19, (d'Ettorre et al., 2020) ont étudié l'efficacité de la bactériothérapie orale comme option curative supplémentaire pour prévenir la progression de COVID-19 leur formulation bactérienne comprenait *Streptococcus thermophilus* DSM 32345, *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241, *Lactobacillus helveticus* DSM 32242, *Lactobacillus paracasei* DSM 32243, *Lactobacillus plantarum* DSM 32244, *Lactobacillus brevis* DSM 27961, *Bifidobacterium lactis* DSM 32247 (d'Ettorre et al., 2020).

Ils ont enquêté sur deux groupes : 1) patients traités par hydroxy chloroquine, tocilizumab et antimicrobiens seuls ou en association et 2) patients traités par bactériothérapie orale plus un régime médicamenteux conventionnel.

Leurs résultats ont montré que les patients qui recevaient également une bactériothérapie un taux de survie plus élevé et un besoin moindre de réanimation intensive. Le risque prédit de développer un collapsus respiratoire dû à une infection au COVID-19 était plus faible chez les patients qui reçut une bactériothérapie orale.

Lorsque d'autres manifestations de la COVID-19 étaient envisagées, y compris l'asthénie, pyrexie, toux, dyspnée, diarrhée et myalgie, un phénomène notable une amélioration était déjà observée dès 24 à 48 h après le début de la bactériothérapie. Les auteurs ont émis l'hypothèse que chez les patients COVID-19, des composés bactériens avec des profils immunologiques et biochimiques « appropriés » pourraient favoriser l'immunité de l'hôte (d'Ettorre et al., 2020).

Conclusion

Le SRAS-CoV-2 est un agent pathogène nouvellement émergent, et les chercheurs sont encore au stade précoce de comprendre comment ce virus agit et les mécanismes par lesquels il induit une réponse immunitaire. Cependant, l'administration de probiotiques peut être bénéfique dans la prévention de COVID-19, et la thérapie probiotique peut être considéré comme une alternative pour l'amélioration et/ou prévention de la maladie COVID-19. Dans l'ensemble, l'application des bactéries probiotiques contre le COVID-19 semblent prometteuses, tant en termes de vaccination que de traitement.

Article 6

Probiotiques – Une thérapie de soutien et adjuvant pour le SRAS Covid-19

Probiotics – A supportive therapy and adjuvant for SARS Covid-19

Kumar S, Sathya K et Kalpana S

Recherche actuelle en médecine d'urgence. 27 Avril 2022, 2(3) : 1028

Introduction

L'infection par le SRAS-CoV-2 est liée à une variété de symptômes cliniques, de dysfonctionnement immunologique et de changements dans le microbiote intestinal.

Les altérations du microbiote intestinal, combinée à l'utilisation d'antibiotiques au cours du traitement, augmentent le risque de diarrhée associée aux antibiotiques

En conséquence, affinant l'équilibre hôte-microbiote Covid-19 pourrait être bénéfique, en particulier avec comorbidités.

Nous proposons qu'un mécanisme pléiotropie pourrait être une prévention /variante curative pour Covid-19, sur la base du immunomodulateur, anti-inflammatoire, antioxydant, et des effets antiviraux de probiotiques (**Azad MAK, Sarker M, Wan D (2018), Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T (2019).**

Objectif

Etait de fournir de nouvelles informations et des points de vue sur l'utilisation de probiotiques pour la prévention et le traitement du microbiote des patients malades.

méthodes

Une étude d'observation a été menée auprès 428 patients testés positifs (Covid- 19 RT-PCR).

Dose probiotique de 120 millions UFC / jour a été donnée aux patients pour un minimum de 10 jours et un maximum de 20 jours, irrespective de la gravité de la maladie. Un questionnaire a été administré pour obtenir des antécédents cliniques des patients, comorbidités et détails sociodémographiques. Les conditions cliniques des patients ont été comparés après le traitement prévalant des probiotiques.

Résultats

Chez les patients gravement malades, des essais randomisés suggèrent la réduction du taux d'infection de 20 % (Manzanares W, et al. 2016) et peuvent réduire le risque de pneumonie associée à la ventilation assistée (PAV) de 25 % à 30 %. (**Batra P, Soni KD, Mathur P., 2020**) On sait que les probiotiques, en particulier des souches de bactéries lactiques, peuvent altérer le microbiote intestinal humain en inhibant la croissance des bactéries opportunistes.

Les résultats ont été pris en charge par un examen (**Kanauchi O, Andoh A, Abubakar S, Yamamoto N.,2018**), qui a démontré la capacité de différentes souches de bactéries produisant de l'acide lactique pour améliorer ou prévenir diverses infections virales, telles que la diminution des titres d'Ebola et cytomégalovirus, ainsi que la diminution de la gravité et la durée de l'infection des voies respiratoires supérieures ou la gastro-entérite.

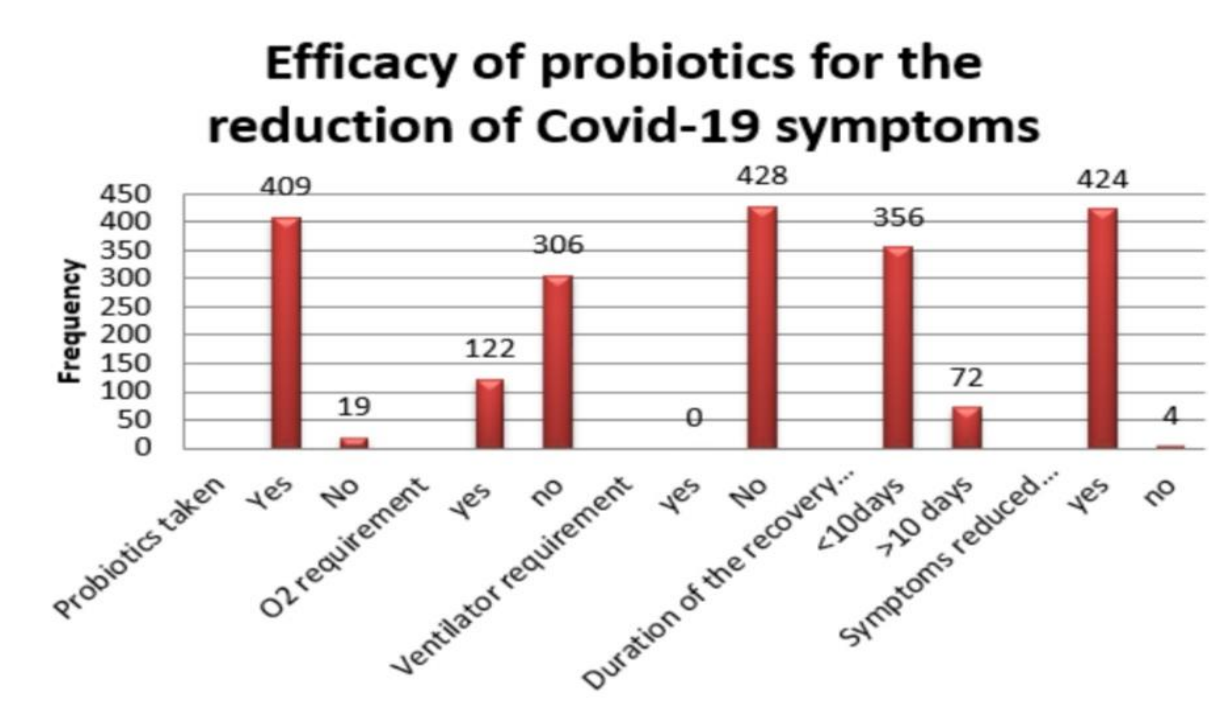


Figure 01 : L'efficacité de l'absorption probiotique parmi Covid-19 patients.

Conclusion

Les probiotiques ont peut-être un bon rôle de soutien dans le traitement des patients atteints de Covid-19 et son application anticipée est recommandée pour prévenir les complications.

Article 7 : Quotidien *Lactobacillus* probiotique versus placebo chez les contacts familiaux exposés au COVID-19 (PROTECT-EHC) : essai clinique randomisé

Daily *Lactobacillus* Probiotic versus Placebo in COVID-19-Exposed Household Contacts (PROTECT-EHC): A Randomized Clinical Trial

Paul E. Wischmeyer, Helen Tang, Yi Ren, Lauren Bohannon, Zeni E. Ramirez, Tessa M. Andermann, Julia A. Messina, Julia, A. Sung, David Jensen, Sin Ho Jung, Alexandra Artica, Anne Britt, Amy Bush, Ernaya Johnson, Meagan V. Lew, Hilary M. Miller, Claudia E. Pamanes, Alessandro Racioppi, Aaron T. Zhao, Neeraj K. Surana, Anthony D. Sung

Doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.04.21268275>

Introduction

La pandémie de COVID -19 continue de poser des défis sans précédent à la santé mondiale. Bien que les vaccins soient efficaces, des stratégies supplémentaires pour atténuer la propagation et la gravité de la COVID-19 sont nécessaires de toute urgence. C'est pourquoi, parallèlement à la vaccination, d'autres stratégies sont envisagées. Parmi elles : les probiotiques, reconnus pour leurs effets sur les réponses immunitaires et inflammatoires. Plusieurs études visent à étudier les effets de ces bonnes bactéries sur le coronavirus. Parmi elles, l'essai PROTECT-EHC.

Objectif

Déterminer si le probiotique quotidien *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) est efficace pour prévenir le développement des symptômes de la maladie dans les 28 jours suivant l'exposition au COVID-19.

Méthodes

- Les participants comprenaient des personnes âgées de ≥ 1 an ayant un contact familial avec un diagnostic récent (≤ 7 jours) de COVID-19. Au total 182 participants contaminée ils ont été recrutés et randomisés au cours de la période d'étude.

- Les participants ont été randomisés pour recevoir quotidiennement chaque jour soit le probiotique (LGG oral) ou le placebo de cellulose microcristalline sur une période de 28 jours.
- Les participants devaient répondre à une série de questionnaires pour apporter différents éléments personnels, notamment sur l'exposition au virus, leurs symptômes et les potentiels effets indésirables liés au ferment lactique et au COVID-19. En parallèle, ils réalisaient à différents moments de l'étude (T0, T14 et T28) des prélèvements :
 1. Fécaux : pour analyser le microbiote
 2. Nasaux : pour évaluer la contamination / l'infection par le virus.

Résultats

Après étude des données, les chercheurs ont pu constater des résultats très intéressants. Ainsi, les volontaires appartenant au groupe probiotique avaient :

- Une susceptibilité plus faible de développer des symptômes 28^{ème} jour
- Aucun nouveau symptôme signalé après le 28^{ème} jour
- Un délai significativement plus long avant l'apparition des symptômes
- Une tendance à avoir une charge en coronavirus plus faible (bien que ce résultat ne soit pas significatif)
- Une abondance en *Lactobacillus rhamnosus* plus importante dans le microbiote intestinal
- Un changement significatif de la structure globale des micro-organismes intestinaux résidents.

Conclusion

Lactobacillus rhamnosus GG semble donc être efficace pour protéger les personnes ayant un cas de COVID-19 dans leur entourage.

Ces résultats soutiennent l'idée que l'utilisation de probiotiques peut être considérée comme de véritables alliés dans la lutte contre ce virus. Bien que d'autres études de plus grande envergure soient à envisager pour confirmer ces premiers effets, ces résultats encourageants laissent entrevoir l'aide précieuse que les probiotiques peuvent apporter dans la gestion des maladies pandémiques.

Discussion générale

Dans l'étude du premier article notre principale constatation était de savoir à quel point la bactériothérapie orale ou l'axe intestin-poumon peut influencer sur la maladie de COVID-19. Les résultats ont mis en évidence tous les patients traités par la bactériothérapie orale ont montré un soulagement de la diarrhée et d'autres symptômes, ainsi qu'un risque plus élevé de transfert en réanimation intensive. De plus, le risque estimé de développer une insuffisance respiratoire pendant l'évolution du COVID-19 était plus de huit fois inférieure par rapport à celui non traité. Ainsi que le taux de Morbidité et mortalité est plus élevées lors du transfert en unité de soins intensifs chez les patients ne recevant pas de probiotique, ce qui a montré que ce dernier a un effet statistiquement significatif sur les conditions cliniques des patients Covid-19.

Pour le deuxième article ce qui concerne l'évaluation de la souche probiotique (*Ligilactobacillus salivarius* MP101) qui a été testée pour les avantages fonctionnelles, immunologiques et nutritionnels à une population âgée très vulnérable avec un taux élevé de personnes positives au SRAS-CoV-2. Cependant, malgré l'hétérogénéité des participants recrutés, une amélioration générale de l'état fonctionnel, nutritionnel et immunologique a été observée après l'essai, ce qui est peu fréquent dans les maisons de repos pour personnes âgées qui ont été fortement touchées par la pandémie de COVID-19. Et cela confirme que la souche probiotique *L. salivarius* MP101 peut être une souche prometteuse à utiliser comme aide pour améliorer ou maintenir la santé de cette population très vulnérable.

Dans le troisième article, les résultats ont montré que l'administration de probiotique aux patients atteints de COVID-19 sévère a considérablement réduit la durée de la diarrhée et amélioré l'état nutritionnel. De plus, le temps nécessaire pour obtenir un résultat négatif au test d'acide nucléique était significativement plus court. Ainsi que Le traitement probiotique a également réduit les indices inflammatoires PCT et CRP de manière significative et les taux d'albumine plasmatique et le nombre de lymphocytes étaient significativement plus élevés par rapport aux groupe témoin. Ces résultats suggèrent que l'administration de probiotiques aux patients atteints de COVID-19 sévère peut réduire efficacement la réaction inflammatoire, raccourcir le temps de conversion des acides nucléiques et améliorer le pronostic des patients.

Dans le quatrième article, l'évaluation de 44 patients hospitalisés atteints de SRAS-CoV-2 modéré/sévère afin de fournir des preuves cliniques que les bifidobactéries probiotiques à souche unique peuvent réduire la mortalité et le séjour à l'hôpital chez les patients atteints de SRAS-CoV-2 modéré/sévère. (95%) qui ont été traités avec des probiotiques sont sortis avec un jour médian d'hospitalisation de 6-7 jours et un taux de mortalité inférieur de 5% par rapport aux groupe témoin. Ces résultats ont montré que Les bifidobactéries probiotiques à souche unique de rappel pourraient constituer une stratégie de traitement efficace pour les patients hospitalisés atteints du SRAS-CoV-2 modéré/sévère afin de réduire le taux de mortalité et raccourcir la durée du séjour à l'hôpital.

Dans le cinquième article la principale constatation était de savoir le rôle des probiotiques en tant que stratégie d'atténuation contre les maladies infectieuses respiratoires

induites par le virus, tel que les maladies à coronavirus COVID-19. Dans cette étude plusieurs probiotiques ont été confirmés pour réduire la durée d'infections bactériennes ou virales en particulier ceux qui pourraient être utilisés pour les patients COVID-19. *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont deux genres principaux qui sont couramment utilisés comme probiotiques à cause de ses effets bénéfiques sur les infections virales. Les résultats de cette étude ont indiqué que *Lactobacillus paracasei* N1115 peut diminuer le risque de maladies graves des voies supérieures chez les personnes âgées. L'augmentation de la protection immunitaire à médiation des lymphocytes T pourrait être un des mécanismes sous-jacents critiques par lesquels les probiotiques aident à soulager les infections. *Bifidobacterium lactis subs plactis* B1-04 pris comme supplément nutritionnel pour diminuer le risque de (upper respiratory tract Infections) URTI chez les adultes en bonne santé, physiquement actifs. *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. Bifidum* MF 20/5 cette étude de bactériothérapie orale L'étude a montré que la consommation de bactéries probiotiques durant au moins trois mois a réduit de manière significative la durée d'environ deux jours et diminue la gravité des manifestations.

Dans le sixième article, une étude d'observation a été menée auprès de 428 patients positifs à la RT-PCR Covid-19 après avoir consommé 10 jours des probiotiques de 120 millions UFC/ jour les résultats de cette étude ont montré que près de 99,9 % ont récupéré des symptômes et 75 % d'entre eux n'ont pas eu besoin d'alimentation en O₂ ou de ventilateur et admission à l'hôpital Les probiotiques ont améliorés l'immunité,

Diminuent la sévérité de certains troubles allergiques, en plus de leurs effets sur la santé intestinale. Parmi les patients gravement malades, des essais randomisés suggèrent que les probiotiques réduisent les taux d'infection de 20 %, raccourci la durée des symptômes cliniques et éliminé l'exigence pour un ventilateur ou une assistance en oxygène dans cette cohorte d'essai. De plus, la thérapie probiotique écourte le séjour à l'hôpital d'un patient.

Dans le septième article ils font l'hypothèse que la prise de probiotique quotidien (*Lactobacillus rhamnosus* LGG) protégera contre l'infection Covid-19 et de réduire la gravité de la maladie chez les personnes infectées pendant 28 jours. Les résultats montrent que le LGG est bien toléré et est associé à un développement prolongé de l'infection au COVID-19, à une incidence réduite des symptômes et à des modifications de la structure du microbiome intestinal lorsqu'il est utilisé à titre prophylactique.

Ces études expérimentales sur la pneumonie et l'infection montrent que les probiotiques tels que le LGG peuvent améliorer l'homéostasie intestinale, augmenter les cellules T régulatrices, normaliser la production de mucine protectrice et réduire les cytokines pro-inflammatoires. Sensation améliorée. La survie à la pneumonie a été réduite chez les souris recevant du LGG par rapport au placebo.

La plupart des données montrent de bons résultats démontrant que les probiotiques peuvent jouer un rôle important dans la lutte contre l'infection par le SRAS-Cov-2,

également par rapport à leur utilisation dans le passé pour diverses maladies. Ils semblent efficaces pour abaisser l'état inflammatoire, réduire la sévérité de symptômes, un bon supplément adjuvant pour la prévention contre COVID-19 et améliorant ainsi les résultats cliniques.

Conclusion général

La morbidité et la mortalité associées à la pandémie de Sars-Cov2 ont suscité d'intenses recherches expérimentales et cliniques au cours des 3 dernières années, aboutissant à de multiples traitements aux résultats variables.

Certaines stratégies alimentaires qui favorisent un microbiote intestinal sain pourraient, du moins en théorie, aider à prévenir le COVID-19 ou à atténuer ses complications et à contrôler l'infection. Par conséquent, à l'heure actuelle, dans le traitement du COVID-19, comme pour d'autres maladies infectieuses virales, les recommandations nutritionnelles pour prévenir l'évolution d'une nouvelle infection à coronavirus et l'état nutritionnel des patients non hospitalisés ne sont pas correctement prises en compte. Plusieurs études ont démontré l'importance d'une supplémentation nutritionnelle précoce pour les patients non gravement malades hospitalisés avec COVID-19, les probiotiques, ces microorganismes aux bénéfices santé, ont montré leur capacité à prévenir les infections virales ou bactériennes.

Ils aident également à réduire les symptômes associés. Plusieurs preuves scientifiques appuient ces résultats, que ce soit des études *in vitro*, *in vivo*, cliniques ou des méta-analyses.

Références bibliographiques

1. Almeida J.D , Berry D .M , Cunningham C.H , D. Hamre , Hofstad ;M.S, Mallucci L , McIntosh k , may D. A. J. Tyrrell .(1968). Coronaviruses. Nature Public Health Emergency Collection.220(5168) :650
2. Armuzzi, Crémonini F , Bartolozzi F , Canducci F , Candelli M, Ojetti v, Cammarota G , Anti M, A De Lorenzo , Polap ,Gasbarrini G, Un Gasbarrini.(2001). The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. Aliment Pharmacol Ther. 15: 163-169
3. Astrid Vabret et Fabien Miszczak.(2010).Changement de tropisme des coronavirus. Revue Francophone Des Laboratoires. 2010(423) : 63–68.
4. Azad MAK, Sarker M, Wan D .(2018). Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. Biomed Res Int 2018 : 10.
5. Barton LL, Rider ED, Coen RW.(2001).Bacteremic infection with Pediococcus:vancomycin resistant opportunist. Pediatrics . 107:775–6.
6. Belgnaoui, A.(2006).influence d'un traitement probiotique (Lactobacillus farciminis) sur les Altérations de la sensibilité viscérale : rôle de la barrière épithéliale colique. Mémoire de doctorat option: Qualité et sécurité des aliments. Unité de Neuro-gastroentérologie et nutrition. INRA, Toulouse. France.1-191.
7. Bouhnik Yoram.Prébiotiques et probiotiques : est-il intéressant de modifier la flore intestinale ? .NAFAS pratique, vol 4. 2001
8. Boyle RJ, Bath-Hextall FJ et coll.(2009).Probiotics for the treatment of eczema: a systematic review . Clin Exp Allergy.39(8):1117-27.
9. Canani RB et coll., BMJ .(2007).Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations .335(7615):340
10. Chmielewska A, Szajewska H., World J Gastroenterol.(2010).Systematic review of randomised controlled trials: probiotics for functional constipation.16(1):69-75.
11. Claesson, M. J, Van Sinderen, D, O'Toole, P. W.(2007).The genus Lactobacillus - a genomic basis for understanding its diversity. Federation of European Microbiological Societies . 269 (1) : 22-28.
12. Collinson S, Deans A, Padua-Zamora A, Gregorio GV, Li C, Dans LF, Allen SJ.(2020).Probiotics for treating acute infectious diarrhoea.Cochrane Database of Systematic Reviews . (12) Art. DOI:10.1002/14651858.CD003048.
13. Compare D, Nardone G, Dig Dis. (2011).Contribution of gut microbiota to colonic and extracolonic cancer development.29(6):554-61 .

14. Corrieu, G. & Luquet, F. M. Bactéries lactiques : De la génétique au ferment. Paris : Édition Tec et Doc 2008, p. 849.
15. Dan W Thomas , Frank R. Greer , Comité sur la nutrition de l'American Academy of Pediatrics .(2010).clinical report-probiotics and prébiotique in pediatrics .pediatrie .126(6) :1217-31
16. Devirgiliis et al., 2011 ; Schjørring et Krogfelt, 2011 ; Forslund et al., 2013 ; Verraes et al., 2013 ; Allen et Stanton, 2014 ; Hu et al., 2014 ; Woolhouse et al., 2015.
Doi : 10.3389/fmed.2020.00389.
17. Dunne C, O'Mahony L, Murphy L, Thornton G, Morrissey D, O'Halloran S, Feeney M, Flynn S, Fitzgerald G, Daly C.(2001). In vitro selection criteria for probiotic bacteria of Bibliographie 178 human origin: correlation with in vivo findings. The American Journal of Clinical Nutrition.73(2):386-392
18. Eguchi K, Fujitani N, Nakagawa H, Miyazaki T. (2019). Prevention of respiratory Syncytial virus infection with probiotic lactic acid bacterium *Lactobacillus gasseri* .SBT2055. Sci Rep 9 : 4812.
19. FAO/WHO.(2002).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.
20. Fitzpatrick K .C Probiotiques : document de travail rapport présenté à la direction des produits de santé naturels, santé Canada , 2005. 32p.
21. Fuller R.(1989).Probiotics in man and animals. A review. J. Appl. Bacteriol. 66(5) : 365-378.
22. Gabriella d'Etterre, Giancarlo Ceccarelli , Massimiliano Marazzato,Giuseppe Campagna, Claudia Pinacchio, Francesco Alessandri , Franco Ruberto,Giacomo Rossi , Luigi Celani , Carolina Scagnolari , Cristina Mastropietro,Vito Trinchieri , Gregorio Egidio Recchia, Vera Mauro, Guido Antonelli Francesco Pugliese et Claudio Maria Mastroianni .(2020).Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection : The role of oral bacteriotherapy as complementary therapeutic strategy to avoid the progression of COVID-19.Frontiers in Medicine.7 :389
23. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CKF, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC.(2017).Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children.Cochrane Database of Systematic .(12). DOI:10.1002/14651858.CD006095.
24. Gomez, A. M. P. & Malcata F.(1999). *Bifidobacterium* spp and *Lactobacillus acidophilus*: biological, biochemical, technological and therapeutical properties

- relevant for use as probiotics. *Trends in Food Sciences & Technology* . 10 (4-5): 139-157.
25. Guarner F, Aamir G. Khan ,Aamir G. Khan .(2008). Recommandation pratique : Probiotiques et Prébiotiques .Organisation mondiale de gastroentérologie
 26. Guglielmetti S et coll.Aliment Pharmacol Ther.Randomised clinical trial: Bifidobacterium bifidum MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life--a double-blind, placebo-controlled study . 33(10):1123-32
 27. Guillaume Dalmaso, Françoise Cottrez , Véronique Imbert , Patricia Lagadec , Jean-François Peyron , Patrick Rampal , Dorota Czerucka , Hervé Groux , Arnaud Foussat , Valérie Brun.(2006). Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 131(6): 1812-25.
 28. _Henrike M. Hamer, « Short chain fatty acids and colonic health ». 2009.
 29. Holzapfel WH , P Haberer , J Snel , U Schillinger , JH Huis in't Veld.(1998).Overview of gut flora and probiotics.41(2):85-101.doi : 10.1016/s0168-1605(98)00044-0.
 30. <https://www.cerballiance.fr/fr/blog/actualites/le-point-sur-les-variants-du-coronavirus-covid19>
 31. Izquierdo Alegre E. Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotique. Strasbourg : Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, 2009. 230 p.
 32. Jasper Fuk-Woo Chan et al. *Lancet* .(2020).A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission : a study of a family cluster.395(10223) :514-523
 33. JM Conly, Stein K.(1992). The production of menaquinones (vitamin K2) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis.*propr Scig food Nut*.16(4) :307-43
 34. Jonathan Corum and Carl Zimmer.(April 3,2020).Mauvaises nouvelles enveloppées de protéines : à l'intérieur du génome du coronavirus. *The new York Times* . Accès <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/science/coronavirus-genome-bad-news-wrapped-in-protein.html>
 35. Krammer HJ, Kamper H , von Bunau H , Zieseniss E , Stange C, Schlieger F, Je suis intelligent ,Schulze J.(2006). Probiotic drug therapy with E. coli strain Nissle 1917 (EcN). *Z Gastro-entérol*.44(8):651-6.doi : 10.1055/s-2006-926909

36. Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F. & van Sinderen, D.(2005). Getting better with bifidobacteria. *Journal of Applied Microbiology* . 98 (6): 1303-1315.
37. Lemay R. (juine 2017).Les probiotiques : aspects pratiques en pharmacie. Québec Pharmacie
38. LILLY DM et STILLWELL RH.(1965).Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganismes.147(3659):747-8
39. Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. (2001). Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr*. 73 (2 Suppl): 430S-436S.
40. McFarland LV.(2007).Travel Med Infect Dis.Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea .5(2):97-105.
41. Metchnikoff, E.(1907): The prolongation of life. Dans: *Optimistic studies*. Butterworth-Heinemann, London.
42. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT.(2009). *Cochrane Database Syst Rev* .The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* .8;(3):CD006055.
43. Osamu Kanauchi, Akira Andoh, Sazaly AbuBakar, Naoki Yamamoto.(2018).Probiotiques et paraprotiotiques dans l'infection virale : application clinique et effets sur les systèmes immunitaires inné et acquis. *Conception pharmaceutique actuelle* 24 (6) : 710-717
44. Parker, RB. (1974) Probiotiques, l'autre moitié de l'histoire de antibiotiques. *Anim. Nutr. Santé* . 29 , 4–8
45. Patrick C. Y. Woo, Susanna K. P. Lau, Carol S. F. Lam , Candy C. Y. Lau, Alan K. L. Tsang, John H. N. Lau ,Ru Bai, Jade L. L. Teng, Chris C. C. Tsang, Ming Wang, Bo-Jian Zheng, Kwok-Hung Chan, et Kwok-Yung Yuen .(2012).Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus . *Journal of Virology*. 86(7): 3995– 4008
46. Piquepaille C. Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales [Thèse].Pharmacie .Limoge .2013 .183p
47. Pramodini B Kale-Pradhan, Harjot K Jassaly, Sheila M Wilhelm.(2010). Role of Lactobacillus in the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea: A Meta-analysis, *Pharmacotherapy. The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* .30 (2), 119-126

48. Priyam Batra, Kapil Dev Soni, Purva Mathur.(2020).Efficacité des probiotiques dans la prévention de la PAV chez les patients en soins intensifs gravement malades : une revue systématique mise à jour et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Journal des soins intensifs* 8 (1) : 1-14
49. Rampal P. « Les levures : classification, propriétés, utilisations technologiques et thérapeutiques ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1996. Vol. 9, n°3, p. 185-186.
50. Recommandation pratique - Probiotiques et prébiotiques", Organisation mondiale de Gastroentérologie (WGO), mai 2008,
51. Rothe M, Blaut M.(2013).Evolution of the gut microbiota and the influence of diet. *Benef Microbes* .4(1):31—7.
52. Saarela, M., G. Mogensen, R. Fonden, J. Matto and T. Mattila-Sandholm (2000). "Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties." *Journal of Biotechnology*. 84(3): 197-215.
53. Sachdeva A, Nagpal J. *Eur J Gastroenterol Hepatol* .(2009).Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials.21(1):45-53.
54. SC Ng , AL Hart , MA Kamm , AJ Stagg , SC Chevalier.(2009). Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammation intestinale* .15(2) :300-310
55. Seignalet, J. *L'alimentation ou la troisième médecine*. Paris: François-Xavier de Guibert. 200
56. Société Française de Microbiologie ;(Wang et al., 2020) *J Med Virol*. 2020 ; Amrane et al. *TMAID* 2020.
57. Sutra L., Federighi M., Jouve J.-L. *Manuel de bactériologie alimentaire*. Paris : Polytechnica, 1998. 308 p.
58. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Hamady M., Fraser-Liggett C.M., Knight R., Gordon J.I. (2007).The human microbiome project. *Nature*. 449:804–810. doi: 10.1038/nature06244.
59. Vahabnezhad E, Mochon AB, Wozniak LJ, Ziring DA.(2013).Lactobacillus bacteremia associated with probiotic use in a pediatric patient with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 47:437–9
60. VASSON, M.-P.Modulation nutritionnelle de la réponse immunitaire. [auteur du livre] M.B. ROBERFROID, V. COXAM et N. DELZENNE. *Aliments fonctionnels*. 2è édition. Paris : Lavoisier, 2008, 15, p. 476.

- 61.** Wallace, T. D., Bradley, S., Buckley, N. D. & Green-Johnson, J. H.(2003). Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: Effects on cytokine production. *Journal of Food Protection* .66 (3) : 466-472
- 62.** WH Holzappel, Haberer P, Geisen R, Bjorkroth J, Schillinger U.(2001). Taxonomie et caractéristiques importantes des micro-organismes probiotiques dans l'alimentation et la nutrition.73(2 Suppl):365S-373S.
- 63.** Zaharoni H et coll., J .(2011).Nutr Health Aging Probiotics improve bowel movements in hospitalized elderly patients-the PROAGE study .15(3):215-20
- 64.** Zou J, Dong J, Yu X. *Helicobacter*.(2009). Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication *Helicobacter*. 14(5):97-107