

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE AKLI MOHAND OULHADJ – BOUIRA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET DES SCIENCES DE LA TERRE
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2020

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Biotechnologie Microbienne

Présenté par :

CHAOUCHI Thiziri et OULHADJ Sarah
Thème

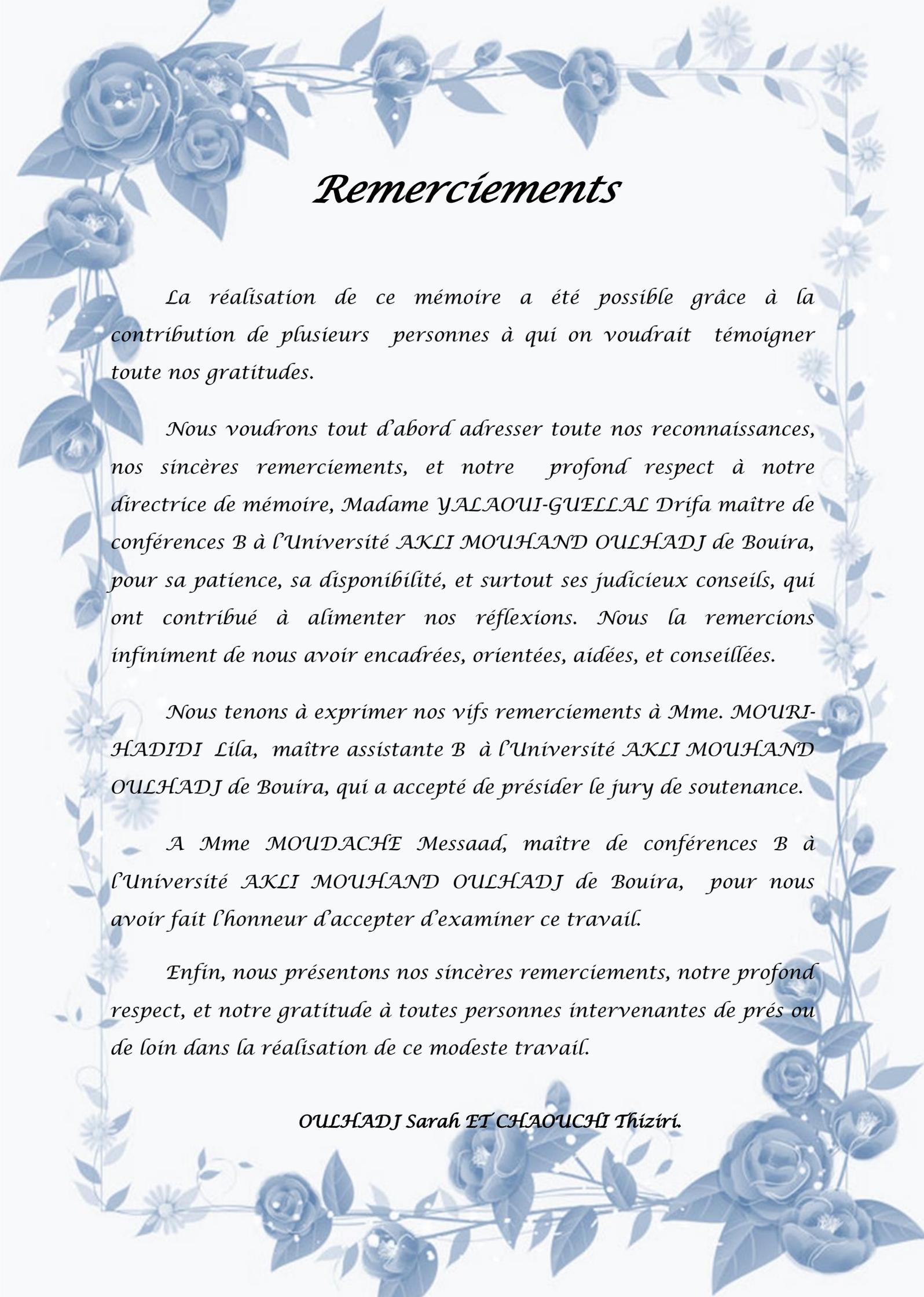
***Application des probiotiques dans le traitement des
dysbioses intestinales***

Soutenu le : 20 /09 / 2020

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mme. MOURI-HADIDI Lila</i>	<i>MAB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Présidente</i>
<i>Mme MOUDACHE Messaad</i>	<i>MCB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>
<i>Mme YALAOUI-GUELLAL Drifa</i>	<i>MCB.</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>

Année Universitaire : 2019/2020.



Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à la contribution de plusieurs personnes à qui on voudrait témoigner toute nos gratitude.

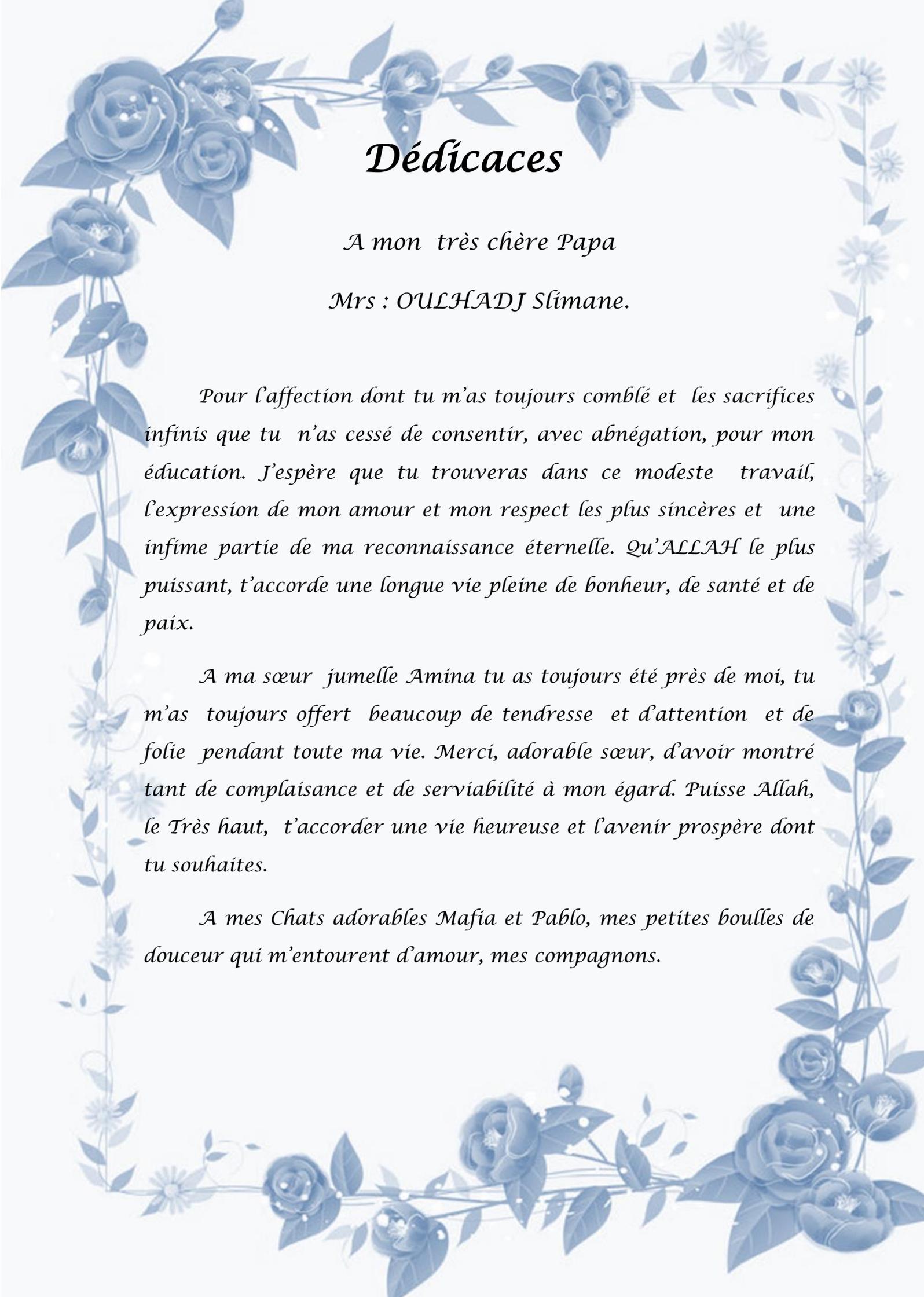
Nous voudrions tout d'abord adresser toute nos reconnaissances, nos sincères remerciements, et notre profond respect à notre directrice de mémoire, Madame YALAOUI-GUELAL Drifa maître de conférences B à l'Université AKLI MOUHAND OULHADJ de Bouira, pour sa patience, sa disponibilité, et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions. Nous la remercions infiniment de nous avoir encadrées, orientées, aidées, et conseillées.

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à Mme. MOURI-HADIDI Lila, maître assistante B à l'Université AKLI MOUHAND OULHADJ de Bouira, qui a accepté de présider le jury de soutenance.

A Mme MOUDACHE Messaad, maître de conférences B à l'Université AKLI MOUHAND OULHADJ de Bouira, pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail.

Enfin, nous présentons nos sincères remerciements, notre profond respect, et notre gratitude à toutes personnes intervenantes de près ou de loin dans la réalisation de ce modeste travail.

OULHADJ Sarah ET CHAOUCHI Thiziri.



Dédicaces

A mon très chère Papa

Mrs : OULHADJ Slimane.

Pour l'affection dont tu m'as toujours comblé et les sacrifices infinis que tu n'as cessé de consentir, avec abnégation, pour mon éducation. J'espère que tu trouveras dans ce modeste travail, l'expression de mon amour et mon respect les plus sincères et une infime partie de ma reconnaissance éternelle. Qu'ALLAH le plus puissant, t'accorde une longue vie pleine de bonheur, de santé et de paix.

A ma sœur jumelle Amina tu as toujours été près de moi, tu m'as toujours offert beaucoup de tendresse et d'attention et de folie pendant toute ma vie. Merci, adorable sœur, d'avoir montré tant de complaisance et de serviabilité à mon égard. Puisse Allah, le Très haut, t'accorder une vie heureuse et l'avenir prospère dont tu souhaites.

A mes Chats adorables Mafia et Pablo, mes petites boules de douceur qui m'entourent d'amour, mes compagnons.



A ma meilleure amie Chérine ,merci pour le beau temps qu'on a passé ensemble durant ses années , on a trop vécu , on a trop appris aussi , je te souhaite beaucoup de réussite dans tout ce que tu entreprends et plein de bonheur dans ta vie.

A mon meilleure amie Asma, pour son soutien, pour son aide, ses encouragements, mes meilleures vœux mon amie.

A mes très chers amis : Fatima, Sarah Hebbache, Yasmine, Thiziri, Nounou, Massi, Yacine, Moussa, pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble, pour votre présence, votre soutien et encouragements.

A une personne très chère à mon cœur, je voudrais exprimer ma reconnaissance pour ton aide, pour tes conseils, merci d'avoir faire preuve d'une personne à parole.

A mon chère binôme Thiziri, au cours de la réalisation de ce travail j'ai gagné une très bonne amie, ma chérie pour le travail sérieux que tu as donné, pour ta patience pour tes encouragements, pour ta compréhension que ce modeste travail soit le début d'une carrière prometteuse pour nous deux .merci binôme.

En reconnaissance de votre soutien de votre aide et encouragements. Que ce travail soit un témoignage de mon amour de ma gratitude et de mon respect.

OULHADJ SARAH



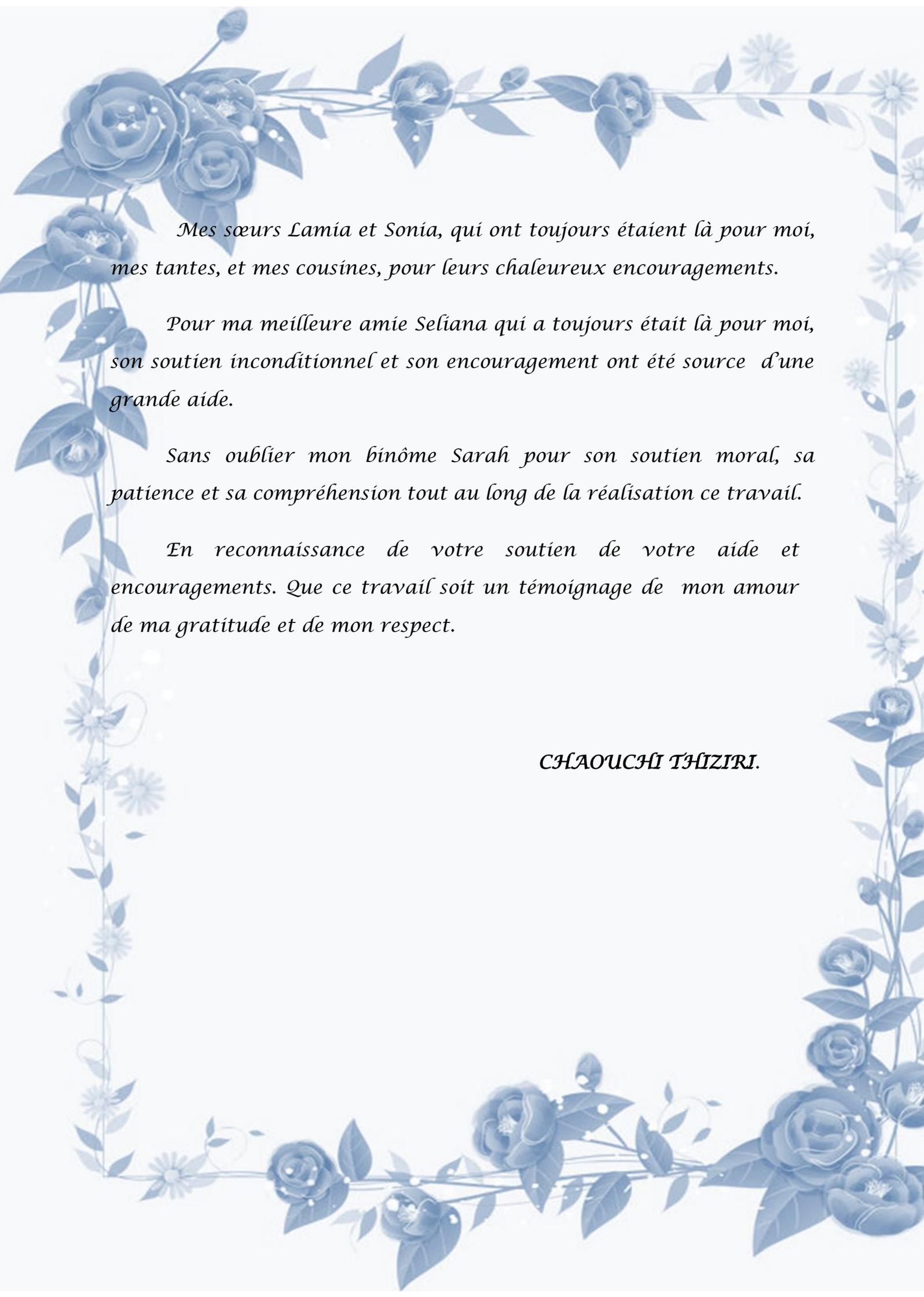
Dédicaces

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

Je dédie ce travail à ma famille qui m'a doté d'une éducation digne, son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui : particulièrement à l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon cher grand-père Mahmoud à l'effort qu'il a suscité en moi, de par sa rigueur. Je te souhaite une longue vie et une santé de fer.

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. À mon très cher père Nouar, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail puisse traduire ma gratitude pour ton éternel amour et qu'il soit le meilleur cadeau que je puisse t'offrir.

Pour son indéfectible soutien et sa patience infinie, Je dédie ce projet à mon cher Housseem qui m'a chaleureusement aidée, encouragée, et supportée dans les moments difficiles tout au long de mon parcours. Que Dieu Puisse te donner santé, bonheur, courage et surtout réussite.



Mes sœurs Lamia et Sonia, qui ont toujours étaient là pour moi, mes tantes, et mes cousines, pour leurs chaleureux encouragements.

Pour ma meilleure amie Seliana qui a toujours était là pour moi, son soutien inconditionnel et son encouragement ont été source d'une grande aide.

Sans oublier mon binôme Sarah pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de la réalisation ce travail.

En reconnaissance de votre soutien de votre aide et encouragements. Que ce travail soit un témoignage de mon amour de ma gratitude et de mon respect.

CHAOUCHI THIZIRI.

Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste d'abréviations

Introduction	1
Chapitre I : Microbiote intestinal.....	Error! Bookmark not defined.
I.1. Organisation du tube digestif	3
I.2. Rôle du tube digestif	3
I.3. Composition du microbiote intestinal	6
I.3.1. Définition du microbiote intestinal	6
I.3.2. Composition du microbiote intestinal	6
I.3.2.1. Découverte de la microflore intestinale	6
I.3.2.2. Implantation de la flore	7
I.3.2.3. Evolution de la microflore intestinale	8
I.3.2.4. Les facteurs influençant la microflore intestinale.....	10
I.4. Fonction du microbiote	10
I.5. La dysbiose intestinale	11
I.5.1. Historique et description de la dysbiose intestinale	11
I.5.2. Liens entre dysbioses intestinales et les processus pathologiques	14
I.5.3. Les différents types de dysbiose intestinale	15
I.5.3.1. Dysbiose putréfensive.....	15
I.5.3.2. Dysbiose fermentative	16
I.5.3.3. Dysbiose de susceptibilité.....	16
I.5.3.4. Dysbiose de sensibilité	16
I.5.3.5. Dysbiose fongique	16
I.5.3.6. Dysbiose associée à une déstabilisation du mucus épithélial digestif	16
I.5.3.7. Dysbiose liée à la prise des antibiotiques.....	17
I.5.4. Utilisation des probiotiques pour traiter certains cas de dysbiose intestinale.....	17
Chapitre II : Les probiotiques.....	Error! Bookmark not defined.
II.1. Historique et définition	19

II.2. Critères de sélection des souches probiotiques	20
II.2.1. Critères de sécurité.....	20
II.2.1.1. Origine.....	20
II.2.1.2. Identification phénotypique et génotypique.....	20
II.2.1.3. Innocuité.....	21
II.2.1.4. Résistance aux antibiotiques	22
II.2.1.5. Activités métaboliques	22
II.2.2. Critères fonctionnels	22
II.2.2.1. Survie au cours du transit digestif.....	22
II.2.2.2. Adhésion aux cellules intestinales.....	23
II.2.2.3. Colonisation	23
II.2.2.4. Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé	24
II.2.3. Critères technologique	24
II.3. Classification des probiotique	24
II.3.1. Le group des bactéries lactiques	25
II.3.1.1. Habitats naturel	25
II.3.1.2. Description.....	25
II.3.2. Les bifidobactéries : le genre <i>Bifidobacterium</i>	26
II.3.2.1. Description.....	26
II.3.2.2. Habitats naturels.....	26
II.3.3. Le genre <i>Bacillus</i>	27
II.3.3.1. Description.....	27
II.3.3.2. Habitats naturel	27
II.3.4. Les levures : le genre <i>Saccharomyces</i>	28
II.3.4.1. Classification	28
II.3.4.2. Habitats naturels.....	28
II.4. Mécanisme d'action des probiotique	28
II.4.1. Modification du microbiote intestinal	29
II.4.2. Augmentation de l'effet barrière.....	29
II.4.3. Effets immunomodulateurs	30
II.4.3.1. Effets sur les cellules épithéliales intestinales	30
II.4.3.2. Effets sur les cellules dendritiques	30
II.4.3.3. Effets sur les lymphocytes B	31

II.5. Effets des probiotiques sur la santé	33
II.6. Source potentielles des probiotiques	34
II.7. Formes d'application des probiotiques	34
II.7.1. Réglementation	34
II.7.2. Les compléments alimentaires	35
II.7.3. Les aliments fonctionnels	35
II.7.4. Une Allégation	36
II.7.4.1. Allégation fonctionnelle	36
II.7.4.2. Allégation thérapeutique.....	36
II.7.5. Un médicament probiotique	37
II.7.6. Notion du dosage	38
II.8. Microencapsulation	38
II.8.1. Historique et définition	38
II.8.2. Microencapsulation des probiotiques.....	39
II.8.3. Etapes de la microencapsulation	39
II.8.4. Techniques de microencapsulation.	40
II.8.4.1. La gélification ionotropique (Extrusion)	40
II.8.5. Travaux antérieurs sur les probiotiques microencapsulés.	41
Conclusion.....	42
Références bibliographiques.....	43
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 01: Les bactéries constituant le microbiote intestinal à l'âge adulte en fonction de leur localisation principale et leur ordre d'importance.....	09
Tableau 02: Principaux probiotiques utilisés chez l'humain.....	29
Tableau 03: Principaux effets bénéfiques associés à la prise des probiotiques et les mécanismes supposés.....	33
Tableau 4: Exemples de souches de probiotiques intégrés dans des produits alimentaires....	37
Tableau 05: Quelques exemples de souches probiotiques utilisés comme complément alimentaires.....	38

Liste des figures

Figure 01 : Organisation du tube digestif chez l'humain.....	03
Figure 02 : Figure récapitulative de la composition bactérienne et qualitative en fonction de la région du tube digestif.....	05
Figure 03 : Représentation schématique des mécanismes d'immunomodulation induits par les probiotiques au niveau de la muqueuse intestinale.....	32
Figure 04: Classification des aliments santé et place des probiotiques.....	35
Figure 05 : (a) Image illustratif des microgels d'alginate et (b) Image des microcapsules d'alginate	41

Liste des abréviations

CPA : Cellule présentatrice d'antigènes.

DC : Cellules dendritiques.

FAO : Food and Agriculture Organization (Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture).

GRAS : Generally Recognized As Safe.

MAMPs : Microbe-associated molecular pattern/ motifs moléculaires associées aux microbes.

M ICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

QSP : Qualified Presumption of Safety.

SCI : Syndrome du côlon irritable.

TMF : Transplantation de microbiote fécal.

TLR : Toll-like receptor.

Introduction

Si on compare le nombre de cellules constituant le corps humain et le nombre des microorganismes qu'hébergent dans l'intestin de l'homme on constate que le nombre de ces derniers est 10 fois plus que le nombre des cellules constituant l'organisme humain. De ce fait on comprend facilement que cet ensemble appelé « microbiote intestinal » joue un rôle fondamental dans l'homéostasie de l'organisme. Cette véritable armée de l'ombre constitue un allié précieux et même vital pour chacun d'entre nous. Confortablement installées dans notre cavité abdominale, nourries et protégées par notre tube digestif, les bactéries intestinales nous offrent en échange leur arsenal de qualités métaboliques, nutritives et immunitaires (Biard, 2016).

Le microbiote constitue un système interdépendant, toutes ses constituants jouent un rôle primordiale, mais ce système peut toutefois se voir dérégler par de nombreux facteurs : alimentation inadaptée ou déséquilibrée, infections, traitements médicamenteux, stress, etc.

Les bactéries de la flore intestinale perturbées ou peu nombreuses n'assurent plus leurs fonctions. L'intestin souffre alors de dysbiose, ce phénomène se traduit par un déséquilibre quantitatif en nombre de bactéries et qualitative sur le plan métabolique. Ses effets peuvent être nocifs, à l'origine de pathologies intestinales et extra-intestinales, maladies inflammatoires, maladies auto-immunes, allergies, pathologies infectieuses sont des exemples de manifestations de ce phénomène (Wyatt *et al.*, 1990).

Depuis le début des années 2000, les études s'intéressent au microbiote et à son potentiel fondamental et son importance. Les découvertes sur ce sujet ont fait ouvrir le chemin vers de nouvelles pistes thérapeutiques. D'où vient la proposition d'utiliser les microorganismes comme une alternative « écologique » aux traitements conventionnels dans de nombreuses pathologies. Ces bactéries vivantes apportées par voie orale, que l'on appelle probiotiques sont des microorganismes à potentiel magique. Elles renforcent la flore intestinale et vaginale. Leur présence permet notamment de lutter contre la prolifération des bactéries pathogènes. Plusieurs études cliniques ont déjà démontré l'efficacité de certains probiotiques dans le traitement de maladies systémiques et infectieuses telles la diarrhée aiguë et la maladie de Crohn (Ezzariga, 2015).

L'objectif de notre projet de fin étude reposait sur l'isolement des micro-organismes des saumures des olives fermentés à fort potentiel probiotique et étudier leurs caractéristiques probiotique, mais à cause de la situation sanitaire qui a touché le monde entiers « La pandémie du Covid-19 » notre objectif de travail a pris un chemin différent où notre travail a été transformé en thème théorique.

Notre étude est divisée en deux chapitres, dans le premier chapitre nous allons se rappeler de quelques notions importantes sur le microbiote intestinal, et on va mettre sous projection le phénomène de la dysbiose intestinale.

Le deuxième chapitre portera des données sur les probiotiques en général, un historique bref amènera à la définition actuelle des probiotiques. Nous aborderons les critères de leur évaluation en termes de sécurité et effets fonctionnels et technologique, nous décrirons également les différents genres microbiens utilisés comme probiotiques et les différents sources naturelles des probiotiques, les mécanismes d'action des probiotique au niveau intestinale et les différents cadres réglementaires et législatifs dont dépendent les probiotiques seront ensuite explicités. A la fin nous illustrerons une des techniques révolutionnaire qui régit la viabilité des probiotiques et leurs efficacité au niveau intestinale.

Nous terminerons cette étude par une conclusion et des références bibliographiques.

Chapitre I

I.1. Organisation du tube digestif

Chez les vertébrés, le tube digestif est un organe qui s'établit précocement durant l'embryogenèse. Il résulte de l'assemblage de structures de l'endoderme qui à leur tour sont issues de l'épithélium mésodermiques formant les parties musculaires lisses et séreuses du tissu conjonctif, il est composé de segments distincts (Figure 01), dont chacun assurent des fonctions communes ou complémentaires (Ducarouge, 2012).

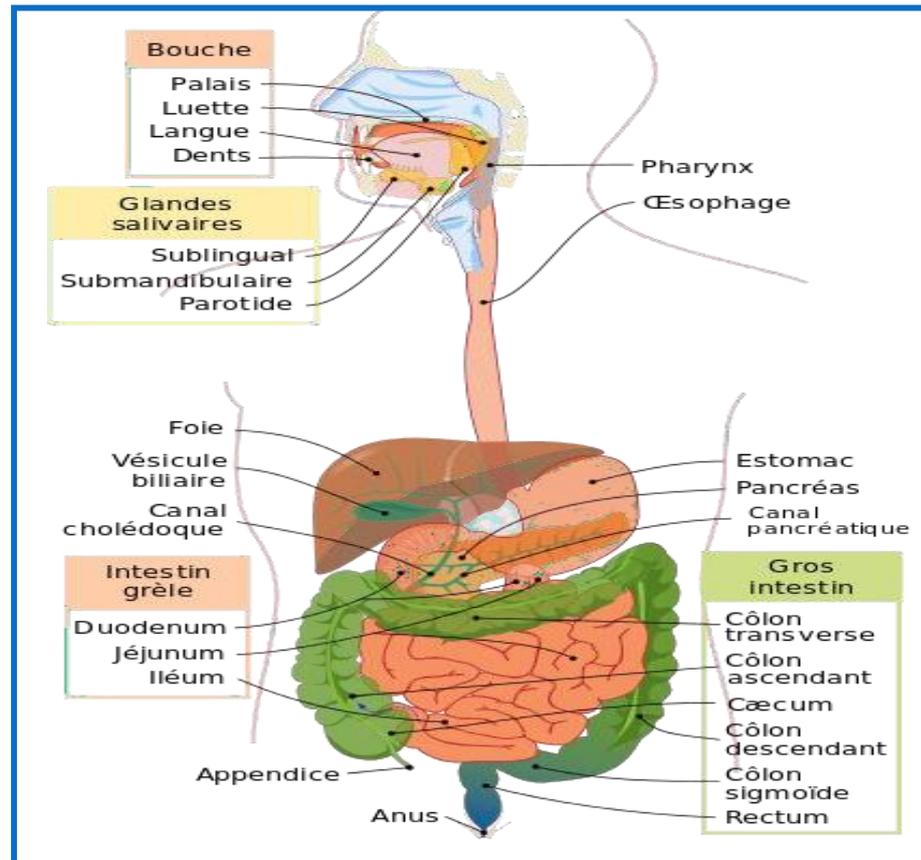


Figure 01 : Organisation du tube digestif chez l'humain (Ducarouge, 2012).

I.2. Rôle du tube digestif

Le rôle principal du tube digestif est de digérer, d'extraire les nutriments contenus dans le bol alimentaire et d'éliminer ou transformer les produits non assimilables. Ces processus débutent dans la bouche et se déroulent tout au long de la progression du contenu dans la lumière digestive jusqu'à l'anus. Comme la peau, la présence d'un épithélium permet également au tube digestif d'établir une barrière entre le milieu extérieur (lumière du tube digestif) et le milieu intérieur. Ces défenses ont été renforcées par le système immunitaire capable de combler les défaillances de la barrière (Ducarouge, 2012).

L'estomac a trois fonctions principales dans la digestion qui sont l'entreposage temporaire de la nourriture qui arrive de l'œsophage et qui est retenue dans l'estomac pendant 2 heures ou plus, le brassage et la désintégration des aliments due à la contraction puis, à la relaxation des couches musculaires de l'estomac et la digestion de la nourriture. La fonction principale de l'intestin est d'absorber l'eau et les nutriments contenus dans notre alimentation pour les rendre disponibles au reste de l'organisme (Ducarouge, 2012).

Une flore commensale est présente tout le long du tube digestif mais sa diversité et sa densité est plus importante au niveau du côlon. Elle se met en place peu de temps après la naissance car l'intestin est toujours exposé aux aliments alors que le système immunitaire est réduit. Suivant l'histoire et le mode de vie des individus, la flore intestinale évolue différemment pour devenir caractéristique de chacun. La composition de cette dernière varie selon l'espèce et l'alimentation de l'hôte (Drasar et Barrow, 1985).

Chez l'Homme adulte, elle représente 10^{14} bactéries réparties selon 500 à 1000 espèces différentes dont *Escherichia Coli*, *bacilles lactiques*, *entérocoques*,... (Walter et Ley, 2010). On observe aussi minoritairement *clostridies*, champignons et levures diverses qui se développent principalement après une antibiothérapie. Dans une relation symbiotique, ces micro-organismes se nourrissent de composés non assimilables par leur hôte tels que les polysaccharides d'origine végétale (la cellulose et l'amidon), et restituent des composés non synthétisables par l'organisme comme le butyrate ou la vitamine K. (Ducarouge, 2012).

La flore digestive joue un rôle protecteur en diminuant le développement de germes pathogènes, son installation au niveau de la niche intestinale empêche les nouvelles espèces arrivantes de s'établir via le "quorum sensing" (Walters et Sperandio, 2006).

La flore normale est définie par la présence habituelle de certaines espèces dans l'intestin. Chez un sujet sain donné, il existe des variations quantitatives et qualitatives en fonction de la région intestinale (Drasar, 1974). Si on exclut la bouche, qui est en contact direct avec le milieu extérieur, les populations bactériennes présentes dans la lumière du tube digestif varient et augmentent progressivement de l'estomac jusqu'aux selles (Figure 02).

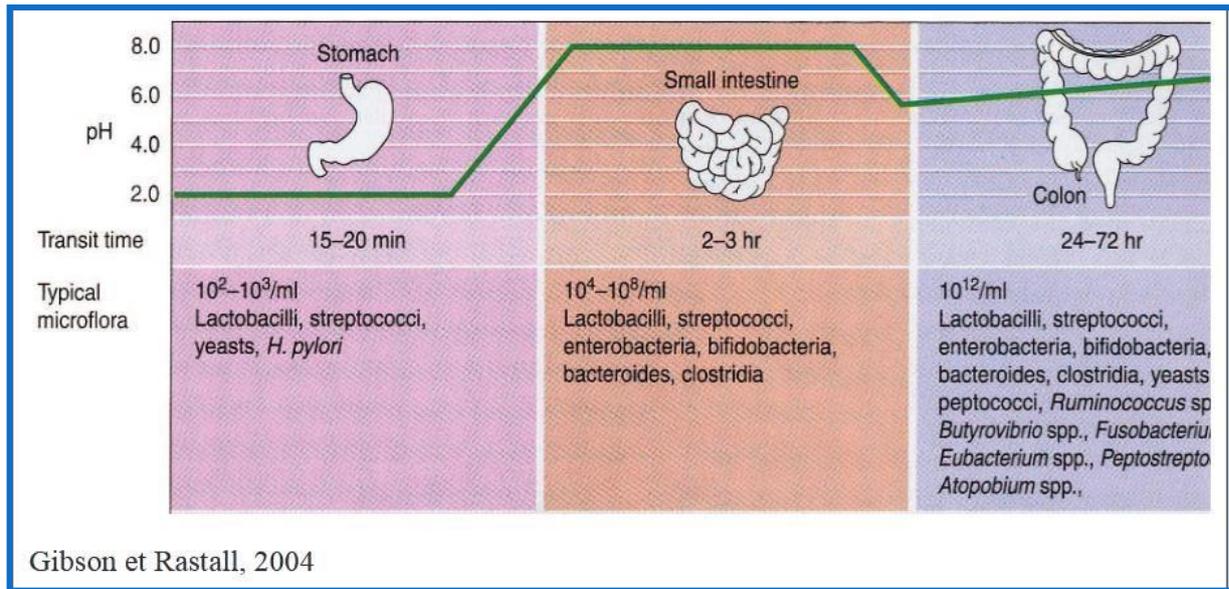


Figure 02: Figure récapitulative de la composition bactérienne et qualitative en fonction de la région du tube digestif (Gibson et Rastall, 2004).

Chez l'adulte sain, la composition fécale reste stable au cours du temps, elle est constituée de l'ensemble de micro-organismes qui provient des différents biotopes du tube digestif. En raison de la facilité du prélèvement, l'écosystème fécal est le plus étudié chez l'animal et l'homme (Marteau *et al.*, 2001). Les études faites sur cet écosystème là dévoilent qu'il est composé d'une microflore présente dans la partie terminale du côlon, c'est-à-dire les anaérobies stricts (Ait Belgnaoui, 2006). A côté de la flore commensale, il existe une flore contaminant qui est composé d'une flore pathogène et d'une flore d'altération.

La flore pathogène : elle fait partie de la flore contaminant le lait. Les bactéries pathogènes pour l'homme peuvent être présentes dans le lait cru, ainsi que les produits qui en dérivent. Elles sont capables de provoquer des malaises chez les personnes qui consomment largement ces produits. Les principales bactéries de cette flore pathogène sont le plus souvent mésophiles, et les principaux microorganismes pathogènes associés aux produits laitiers sont: *Salmonella*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium botulinum*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni* et certaines moisissures (Vignola, 2002).

La flore d'altération : elle causera des défauts sensoriels de goût, d'arômes, d'apparence ou de texture et réduira la durée de vie du produit laitier. Parfois, certains microorganismes nuisibles peuvent aussi être pathogènes. L'un n'exclut pas l'autre. Les

principaux genres identifiés comme flore d'altération sont : *Pseudomonas sp*, *Proteus sp*, les coliformes soit principalement les genres : *Escherichia* et *Enterobacter*, les sporulées telles que, *Clostridium sp*, *Bacillus sp* et certaines levures et moisissures (Richard, 1990 ; Vignola, 2002).

I.3. Composition du microbiote intestinal

I.3.1. Définition du microbiote intestinal

La flore intestinale normale est une collection complexe et en équilibre de microorganismes qui habitent normalement le tractus gastro-intestinal et remplissant un rôle dans la physiologie, le contrôle du système immunitaire de l'hôte, et aussi la nutrition (Isolauri *et al.*, 2002).

Après une colonisation complète, le microbiote intestinal est considéré comme un organe acquis après la naissance. Ce dernier est constitué d'une grande diversité d'espèces microbiennes assurant différentes fonctions pour l'organisme. La microflore du tractus gastro-intestinal a été estimée de 10^{13} jusqu'à 10^{14} cellules microbiennes représentant 400 à 600 espèces et sous espèces, elle représente environ 10 fois le nombre total de cellules du corps humain. La prévalence des bactéries dans l'écosystème gastro-intestinal dépend des conditions régnant dans le compartiment de cet écosystème. Deux différentes catégories de bactéries ont été identifiées : les bactéries autochtones dite indigènes se trouvant dans des niches particulières, et les bactéries allochtones ou transitoires comme les probiotiques rencontrées dans d'autres habitats du tractus, la majorité des bactéries pathogènes sont allochtones et vivent normalement en harmonie avec l'hôte, excepté lorsque l'équilibre du système est rompu (Bäckhed *et al.*, 2004).

I.3.2. Composition du microbiote intestinal

I.3.2.1. Découverte de la microflore intestinale

Tout d'abord, des techniques classiques de culture de bactéries ont été utilisées mais elles n'ont permis de détecter qu'entre 20 et 30% des bactéries, celles-ci étant des anaérobies tels que les bactéries des genres : *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*, etc. Les bactéries non détectées ont été qualifiées de non cultivables (Bourlioux, 2014).

Puis, le développement de techniques moléculaires basées sur le séquençage de

l'ADNr 16S a permis d'identifier les bactéries non cultivables. Cette dernière a vite été dépassée par la mise au point du séquençage de l'ADN à haut débit grâce auquel, il a été possible de séquencer et d'identifier l'ensemble des génomes de ces bactéries présentes dans l'écosystème digestif humain ; c'est le métagénome (Ebel *et al.*, 2014).

I.3.2.2. Implantation de la flore

Tout contact entre le corps humain et un microorganisme qu'il vienne de l'environnement, d'un aliment, d'un autre humain ou d'animaux, peut en principe conduire à la colonisation. Le fœtus humain et celui des mammifères en générale évolue in utero dans un environnement stérile et la colonisation microbienne débute durant le processus de la naissance. En l'absence des mécanismes immunitaires sophistiqués de l'adulte, le tube digestif du nouveau-né est un environnement particulièrement permissif où les niveaux de population atteignent rapidement 10^{11} bactéries par gramme de selles. La colonisation suit un schéma organisé, sous la dépendance de facteurs exogènes tels que : l'exposition aux microorganismes d'origine maternelle (fécale, vaginale et cutanée) et environnementale, mais aussi l'alimentation et parfois l'antibiothérapie et aussi les facteurs endogènes (Ebel *et al.*, 2014).

Quelques études indiquent que le lait maternel pourrait être le vecteur qui transmet les microorganismes de la mère à l'enfant, parce que le lait de femme n'est jamais stérile. (Warner, 2003). Les bactéries contenues dans le lait maternel peuvent être transmises à l'enfant via l'allaitement. Deux équipes de chercheurs ont étudié l'impact et l'influence de l'allaitement maternel dans la mise en place de la flore microbienne intestinale du nouveau né (Perez *et al.*, 2007).

Ces études ont montré que les bactéries issues de l'intestin de la mère transitent par le lait, la maman transmet donc des éléments qui vont contribuer à la colonisation de l'intestin de son enfant et auront un impact sur la mise en place de son immunité. Les bactéries anaérobies dominantes du microbiote intestinal de l'adulte, font parties des premiers microbes rencontrés lors d'une naissance par voie basse. Elles ne se développeront ainsi en dominance dans l'intestin, que lorsque les aérobies stricts et les anaérobies facultatifs auront consommé l'oxygène présent. Ce premier relais d'espèces s'opère pendant les premières heures qui suivent la naissance, des relations antagonistes gouvernent ensuite progressivement le relais d'espèces en dominance conduisant vers l'âge de deux ans à un microbiote stable sur du point de vue fonctionnel (Ebel *et al.*, 2014).

Les bactéries anaérobies strictes sont les plus dominantes vis-à-vis des bactéries anaérobies facultatives dans le côlon distal et les selles par un facteur environ 1000. L'hygiène entourant la naissance et les premiers moments de la vie, conditionne d'une manière importante la dynamique de la colonisation. Il apparaît aujourd'hui que la colonisation par des espèces commensales habituelles tel que *E. coli* est retardée dans des pays industrialisés par rapport au passé d'environ quelques jours à 6 mois par rapport au pays en voie de développement, grâce aux conditions d'hygiène appliquées aujourd'hui dans les pays industrialisés (Nowrouzian *et al.*, 2003; Adlerberth *et al.*, 2006).

Des bactéries habituellement associées à la peau comme *Staphylococcus sp.* apparaissent alors dans la flore précoce (Lindberg *et al.*, 2004). La quantité de bactéries implantées est légèrement plus faible chez les nouveau-nés nourris au lait infantile et encore plus faible pour les nouveau-nés nés par césarienne (Campeotto *et al.*, 2007).

I.3.2.3. Evolution de la microflore intestinale

Le fœtus humain est vierge de tout micro-organisme. L'exposition du nouveau-né aux muqueuses vaginales, aux cheveux, à la peau, à la nourriture et aux autres objets non stériles conduit rapidement à l'élaboration d'une microflore intestinale normale. La composition de cette flore varie en fonction de l'âge gestationnel, de la naissance, du mode d'accouchement, de l'environnement du bébé ainsi que de l'antibiothérapie administrée à la mère en per partum et/ou à l'enfant après la naissance (Collignon et Butel, 2004). Un enfant à l'âge de deux ans, on le considère qu'il a une flore identique à celle d'un adulte (Festy, 2014).

Les premières bactéries à s'implanter sont anaérobies qui se nomment les bifidobactéries, elles représentent plus de 90% des bactéries intestinales totales chez les bébés nourris au sein. Le lait humain agit comme un milieu sélectif pour les bactéries non pathogènes, car il apparaît que chez les bébés nourris au biberon, la proportion de bifidobactéries intestinales est très inférieure. Le changement d'alimentation, notamment boire du lait de vache ou/et manger de la nourriture solide, entraîne la perte de la prédominance bifidobactérienne ; cependant, les *Entérocoques*, les *Enterobacteriaceae*, les *Bacteroïdes*, les *Lactobacilles* et les *Clostridies* augmentent en nombre (Prescott *et al.*, 2013).

Une fois la flore établie, elle reste stable chez un même individu dans des conditions normales, bien qu'elle puisse être influencée par des facteurs alimentaires, immunologiques, environnementaux, médicamenteux et physiologiques (Ebel *et al.*, 2014).

En effet, chez les personnes âgées, il est démontré une diminution de la diversité des *bifidobactéries* et une augmentation des germes fongiques et des *entérobactéries* comparé aux jeunes adultes (Hopkins *et al.*, 2001).

Le microbiote intestinal appartient donc à cinq embranchements microbiens, dont les trois premiers représentent la plus grande part des bactéries fécales : *Firmicutes*, bactéries Gram positif, qui forment l'embranchement dominant de la flore intestinale adulte (Tableau 01), *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, et *Fusobacteria* (Ebel *et al.*, 2014).

Tableau 01 : Les bactéries constituant le microbiote intestinal à l'âge adulte en fonction de leur localisation principale et leur ordre d'importance (Prescott *et al.*, 2013).

Partie du tube digestif	Bactéries
Intestin grêle	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Streptococcus</i> 2. <i>Staphylococcus</i> 3. <i>Peptostreptococcus</i> <p style="text-align: right;">} 10¹-10³ UFC/g</p>
Intestin grêle	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Lactobacillus</i>. 2. <i>Bacteroides</i> 3. <i>Clostridium</i> 4. <i>Mycobacterium</i> 5. <i>Enterococcus</i> 6. <i>Enterobacteriaceae</i> <p style="text-align: right;">} 10³-10⁸UFC/g</p>
Côlon (gros intestin)	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Bacteroides</i> 2. <i>Fusobacterium</i> 3. <i>Clostridium</i> 4. <i>Peptostreptococcus</i> 5. <i>Escherichia coli</i> 6. <i>Klebsiella</i> 7. <i>Proteus</i> 8. <i>Lactobacillus</i> 9. <i>Enterococcus</i> 10. <i>Streptococcus</i> 11. <i>Pseudomonas</i> 12. <i>Acinetobacter</i> 13. <i>Staphylocoques</i> à coagulase négative 14. <i>Staphylococcus aureus</i> 15. <i>Mycobacterium</i> 16. <i>Actinomyces</i> <p style="text-align: right;">} 10⁹-10¹² UFC/g</p>

La concentration de la flore évolue en suivant un ordre croissant dans le sens oral-anal; ainsi la concentration dans l'intestin grêle est d'environ 10⁵ UFC (unité formant colonie), tandis que la population microbienne la plus importante du corps se trouve au niveau

du côlon où la concentration en micro-organismes atteint 10^{11} UFC. De plus, dans le côlon, le transit est fortement ralenti et le pouvoir oxydo-réducteur est réduit, d'où la présence d'une flore microbienne essentiellement anaérobie ce qui fait de lui un véritable organe microbien assurant de multiples fonctions (Ebel *et al.*, 2014).

I.3.2.4. Les facteurs influençant la microflore intestinale

De nombreux éléments influencent cette cinétique d'implantation ainsi que la composition de la flore intestinale du nouveau-né parmi lesquels on cite : le mode d'accouchement, l'environnement, le type d'alimentation, l'âge gestationnel et l'antibiothérapie (Mailys *et al.*, 2010).

À la naissance, le tube digestif du nouveau-né est stérile, c'est-à-dire dépourvu de bactérie. La formation de cet écosystème débute rapidement dès la rupture des membranes fœtales et se poursuit pendant plusieurs mois. En effet, en l'absence d'un système immunitaire mature, le tube digestif du nouveau-né est particulièrement permissif. La symbiose "hôte- microbiote" se met en place progressivement principalement par contact avec la communauté microbienne provenant de la mère (flore vaginale, fécale, buccale) et de l'environnement (bactéries véhiculées par le personnel soignant, l'entourage...etc.) (Gras *et al.*, 2011).

Le nouveau-né, stérile in utero, sera rapidement colonisé dès sa naissance. Cette nouvelle flore est constituée de bactéries qui proviennent de la flore fécale de la mère, principalement des *entérobactéries* et des *bifidobactéries* ; et de la flore vaginale de la mère, principalement des *lactobacilles* issue lors d'un accouchement par voie basse ; et/ou de la flore provenant de l'environnement proche incluant l'air et le personnel soignant dans le cas d'un accouchement par césarienne (Campeotto *et al.*, 2007 ; Grosdidier, 2010).

Même si les facteurs bactériens, qui permettent l'implantation d'une souche donnée au niveau de la flore, sont encore peu connus, la colonisation suit néanmoins un schéma relativement organisé sous la dépendance de facteurs endogènes et exogènes qui vont influencer la composition de ce microbiote (Doré *et al.*, 2010).

I.4. Fonction du microbiote

La flore intestinale joue plusieurs rôles essentiels, parmi ces rôles, nous citons :

*Le conditionnement de la structure physiologique du tube digestif (Moroni, 2007).

*La régulation du renouvellement des cellules épithéliales de l'intestin, la reconstruction épithéliale et la réorganisation des jonctions serrées par les bactéries commensales du microbiote intestinal, afin de fortifier la fonction de barrière intestinale (Yu *et al.*, 2012).

*Nutrition et métabolisme, c'est-à-dire même si la majorité des nutriments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle, la capacité enzymatique de la flore intestinale permet de métaboliser l'ensemble des nutriments toujours présent au niveau du côlon afin de les rendre assimilables pour l'organisme, elle permet donc de métaboliser les glucides (en particulier les glucides complexes non métabolisés par l'intestin grêle), les lipides, les minéraux et les protéines (Ebel *et al.*, 2014).

*La dé-conjugaison des sels biliaires, la dégradation du cholestérol et la production de nutriments essentiels comme les vitamines B9 et K (Moroni, 2007).

*La résistance à la colonisation des bactéries exogènes qu'elles soient à potentialité pathogène ou non ; ce tractus intestinal assure donc la protection de l'hôte contre les infections. Cette fonction de barrière est essentielle et importante vu qu'elle maintient un équilibre relativement stable dans la microflore du tube digestif (Moreau *et al.*, 2004 ; Forchielli *et al.*, 2005). En empêchant leur passage dans la circulation sanguine, en inhibant leur prolifération en produisant des substances antimicrobiennes et en empêchant leur implantation dans le tractus digestif (Liévin et Servin, 2006).

L'écosystème intestinal est très stable et l'autorégulation y est très importante, car il existe une très grande résistance à l'implantation de nouvelles souches au niveau de la flore. Il est donc assez difficile et même impossible de modifier cette flore intestinale compte tenu de l'effet barrière (Moroni, 2007). Une altération de ce microbiote intestinal peut ainsi conduire à de diverses infections.

I.5. La dysbiose intestinale

I.5.1. Historique et description de la dysbiose intestinale

Le tractus gastro-intestinal est l'un des plus grandes interfaces entre le monde extérieur et l'environnement interne de l'humain, de la bouche à l'anus, il forme un tube de neuf mètres de long, la deuxième plus grande surface du corps et dont la superficie est estimée à environ 250 à 400 m² (Hawrelak, 2004). Sur une durée de vie normale ; environ 60 tonnes de la

nourriture passera par le tube digestif (Bengmark, 1998).

La nourriture est extrêmement importante pour le bien-être, mais son passage à travers le système digestif peut également constituer une menace pour la santé, alors qu'il fonctionne pour digérer et absorber les nutriments, elle fournit également une exposition aux antigènes alimentaires, les microorganismes viables ainsi que les bactéries (Hawrelak, 2004).

La muqueuse intestinale joue un double rôle dans l'exclusion de ces macromolécules et microbes de la circulation systémique et absorber les nutriments essentiels (Barrie *et al.*, 1992). Elle est exposés aux produits bactériens, aux endotoxines (Van Deventer *et al.*, 1988), aux hydrogène sulfure (Cumming et Macfarlane, 1997), phénols, ammoniac et aux indoles, qui peuvent avoir des effets néfastes sur la muqueuse intestinale et la santé de l'hôte. La présence de plusieurs de ces métabolites toxiques dépend directement du type de fermentation qui se produit dans l'intestin. À son tour, cette fermentation dépend du type de bactéries présentes dans l'intestin, ainsi que les substrats disponibles pour la fermentation (Macfarlane *et al.*, 1995). La production et l'absorption de ces métabolites est appelée toxémie intestinale (Donovan *et al.*, 1992).

Louis Kuhne a proposé que l'apport alimentaire excessif, ou la consommation de mauvais types d'aliments, à entraîner la production de toxines intestinales, la fermentation de ces toxines ont entraîné une croissance accrue des bactéries dans l'intestin et, par la suite, la maladie. Il pensait qu'un régime à prédominance végétarienne et principalement cru empêcherait l'accumulation de toxines intestinales et, par conséquent, empêcherait et évoquerait la maladie (Kirchfeld et Boyle, 1994).

À peine quelques années plus tard, Metchnikoff a popularisé l'idée que les produits laitiers fermentés pouvaient modifier avantageusement la microflore du tractus gastro-intestinal. Il croyait que de nombreuses maladies étaient causées par la putréfaction de protéines dans l'intestin par des bactéries intestinales. Il pensait que les bactéries produisant de l'acide lactique inhibent la croissance des bactéries putréactives dans les intestins. Ainsi, la consommation de yaourt a été recommandée pour corriger cette auto-intoxication et améliorer la composition de la microflore (Metchnikoff, 1907 ; Tannock, 1997).

Les théories de la toxémie intestinale ont évolué vers l'hypothèse de la dysbiose intestinale. Le terme «dysbiose» a été inventé à l'origine par Metchnikoff pour décrire une bactérie pathogène altérée dans l'intestin (Murray et Pizzorno, 1998).

La dysbiose a été définie par d'autres comme étant des changements qualitatifs et quantitatifs dans la flore intestinale, leur activité métabolique et leur distribution locale (Holzapfel *et al.*, 1998). La dysbiose peut être donc définie comme étant une rupture défavorable de l'équilibre du microbiote intestinal (Moré et Swidsinski, 2015).

La dysbiose est l'état dont lequel le microbiote produit des effets nocifs via des changements qualitatifs et quantitatifs dans la flore intestinale elle-même ; des changements dans leurs activités métaboliques et des changements dans leur distribution. L'hypothèse de la dysbiose intestinale stipule que le régime et mode de vie modernes, ainsi que l'utilisation d'antibiotiques, ont conduit à la perturbation de la microflore normale intestinale. Ces facteurs entraînent des altérations du métabolisme bactérien, ainsi que la prolifération de micro-organismes potentiellement pathogènes. La croissance de ces micro-organismes dans les intestins entraîne la libération de produits potentiellement toxiques qui jouent un rôle dans de nombreuses maladies chroniques et dégénératives (Murray et Pizzorno, 1998 ; Hawrelak, 2004).

Il existe un nombre croissant de preuves qui clarifient la théorie de la dysbiose. On pense maintenant que la flore intestinale altérée joue un rôle dans une myriade de maladies, y compris les troubles du tractus gastro-intestinal comme le syndrome du côlon irritable (SCI) (Balsari *et al.*, 1982) et les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) (Onderdonk *et al.*, 2001).

On obtient un écosystème microbien équilibré grâce à une relation hétérospécifique entre les composants de la flore intestinale, les produits métaboliques et aussi le système immunitaire de l'hôte, mais lorsque cet équilibre est rompu, on obtient une dysbiose. La dysbiose intestinale est caractérisée par une pauvre variété microbienne, génétique, une prolifération d'espèces de bactéries pathogènes du microbiote, une grande variabilité intra et interindividuel de la composition de la flore digestive. La dysbiose n'est pas une maladie ou pathologie unique mais c'est un type de microbiote caractérisé par une densité faible en espèces bactériennes bénéfiques. Mais l'appellation du microbe bénéfique ou nuisible reste inexacte car un microbe bénéfique chez un individu peut bien être nuisible chez un autre et vis versa, ça selon l'habitat et l'état du lieu dans lequel le microbe est introduit et se multiplie. (Marchesseau-David, 2019).

I.5.2. Liens entre dysbioses intestinales et les processus pathologiques

La dysbiose existe de manière documentée dans un certain nombre de cas pathologiques tels que : les maladies inflammatoires chroniques intestinales dont la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn , le syndrome de l'intestin irritable, les colites de diversion, l'entérocolite nécrosante chez l'enfant prématuré en particulier , le diabète de type 1 et 2 , le syndrome métabolique, la pullulation du grêle l'obésité, , la maladie cœliaque, l'atopie, l'asthme, les troubles du spectre autistique, la maladie de Parkinson, la démence de type Alzheimer, certains processus de cancérogénèse digestive, certaines pathologies cardio- vasculaires, certaines infections intestinales (dont l'infection à *Clostridium difficile*) et l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Marchesseau-David, 2019).

Mais, si l'association entre dysbiose et les profils pathologiques est faite, la dysbiose ne pourrait être seulement une conséquence des perturbations induites par ces maladies. Un lien entre la dysbiose et la modification du système immunitaire, les propriétés physicochimiques du milieu digestif, et les processus physiopathologiques de ces maladies ont été démontré. Il reste qu'à préciser les interactions (Qin *et al.*, 2010 ; Doré *et al.*, 2010 ; Dinan et Cryan, 2017 ; Tran *et al.*, 2019).

Le syndrome du côlon irritable, pathologie fréquemment rencontrée en consultation de médecine générale et d'hépto-gastro-entérologie et qui est difficile à soulager, pourrait bien s'expliquer par une forme de dysbiose. Chey et ses collaborateurs ont montré que ce syndrome est caractérisé par une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale, une altération du profil immunitaire digestif, et par des modifications neuromusculaires digestives en lien avec une perturbation du système nerveux central et entérique (Chey *et al.*, 2006). Ghoshal et ses collaborateurs rajoutent que ce syndrome conduit à une prolifération bactérienne intestinale et une modification de motilité de l'intestin hypersensible (Ghoshal *et al.*, 2014).

Autre exemple liant entre la dysbiose et le processus pathologique fréquent: la maladie de Crohn. Un lien physiopathologique semble ainsi exister entre un certain type de dysbiose et la maladie de Crohn qui est une pathologie inflammatoire intestinale touchant une personne sur 2000 dans les pays Européens. Le groupe *Clostridium leptum* est présent chez ces malades. Par ailleurs, l'espèce bactérienne *Faecalibacterium prausnitzii*, une des espèces les

plus dominantes du biotope sain, diminue et protège contre les rechutes de cette maladie et la pérennisation de la dysbiose présente chez ces patients (Doré *et al.*, 2010).

Lepage et ses collaborateurs ont également observé une réduction des concentrations de *F. prausnitzii* dans différentes études s'intéressant au microbiote des patients atteints de maladie de Crohn. Dans ce contexte pathologique, ils ont également décrit une réduction des concentrations d'autres espèces comme *Bifidobacterium*, *Roseburia*, et *Subdoligranulum* (Lepage *et al.*, 2013).

Toutefois, ces modifications écologiques sont-elles la cause ou la conséquence de la maladie?

Thomas et ses collaborateurs ont démontré qu'il existe des relations de cause entre la différence de composition du biotope et les maladies inflammatoires intestinales chroniques en décrivant un phénomène de cercle vicieux entre dysbiose et altérations physiologiques. Les relations entre la dysbiose et certains processus pathologiques semblent être intimes et un peu compliqués mais leurs mécanismes méritent d'être éclaircis (Thomas *et al.*, 2014).

Les processus pathologiques pourraient être expliqués par des dysbioses. La majorité des liens physiopathologiques ne sont pas encore établis avec certitude vis-à-vis de toutes les maladies potentiellement en lien avec une perturbation du biotope (Marchesseau-David, 2019).

I.5.3. Les différents types de dysbiose intestinale

Gagliardi *et al.*, (2018) ont proposé une distinction de plusieurs types de dysbioses :

I.5.3.1. Dysbiose putréfensive

La métabolisation d'une alimentation riche en graisse, en viande et pauvre en fibres peut conduire à la production d'une importante quantité d'ammoniac, d'amines et de phénols à l'origine d'un inconfort digestif chez l'hôte (gaz, ballonnements intestinaux, douleurs intestinales, troubles du transit). La dysbiose générée est dite putréfensive car elle est caractérisée par une augmentation du nombre de bactéries putréfactives (*Bacteroides* en particulier) (Gagliardi *et al.*, 2018).

I.5.3.2. Dysbiose fermentative

La production réduite d'acide gastrique lors de la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons par exemple peut être à l'origine d'une prolifération microbienne anormale au niveau de l'intestin grêle qui conduit par la suite à un excès de fermentation bactérienne à ce niveau là. On appelle cela une dysbiose fermentative, elle est décrite chez les individus présentant le syndrome du côlon irritable (SCI). Chez ces sujets, la présence d'une intolérance (ou mal absorption) à un ou plusieurs sucres est décrite et leur consommation entraîne un inconfort digestif plus ou moins marqué (douleurs abdominales, gaz intestinaux, ballonnements). Cette dysbiose peut apparaître au décours de la prise d'antibiotiques (Thomas *et al.*, 2014 ; Gagliardi *et al.*, 2018).

I.5.3.3. Dysbiose de susceptibilité

Elle est décrite lorsqu'il existe une réponse anormale de la part du système immunitaire hôte vis-à-vis des composants de la flore digestive. Cette réponse est en partie d'origine génétique. Elle est souvent rencontrée lors de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) et apparentés (Gagliardi *et al.*, 2018).

I.5.3.4. Dysbiose de sensibilité

Dans ce type de dysbiose, on retrouve une multiplication de pathobiontes qui dépend de bactéries probiotiques comptées en quantité réduite. Cette dysbiose est associée à une modification de la motilité intestinale et à un sur risque d'inflammation intestinale (Gagliardi *et al.*, 2018).

I.5.3.5. Dysbiose fongique

La dysbiose fongique est caractérisée par la multiplication d'espèces fongiques (dont *Candida*) favorisée par la consommation d'un régime riche en sucres et pauvre en fibres (Gagliardi *et al.*, 2018).

I.5.3.6. Dysbiose associée à une déstabilisation du mucus épithélial digestif

Suite à des observations microscopiques, révélant que certaines situations dysbiotiques diarrhéiques sont associées à une perturbation de la couche protectrice de mucus intestinal. On assiste justement à ce genre de phénomène dans les cas de diarrhées post-

antibiotiques mais aussi notamment dans ceux des maladies inflammatoires intestinales chroniques, le syndrome du côlon irritable, les diarrhées aiguës infectieuses. Les lésions de cette couche de mucus entraînent la fixation de bactéries directement à la muqueuse exposée et provoquent une infection poly-microbienne (Strugala *et al.* , 2008 ; Kim et Ho, 2010). Une perturbation des communautés bactériennes intestinales associée à une perturbation de la barrière formée par le mucus favorisant la croissance de bactéries pathogènes (*Clostridium difficile* par exemple) est aussi décrite par Voth et ses collaborateurs (Voth *et al.*, 2005). Ce type de dysbiose entraîne des diarrhées plus ou moins associées à des crampes abdominales, flatulences et ballonnements.

I.5.3.7. Dysbiose liée à la prise des antibiotiques

La prise d'antibiotique est très courante chez l'Homme et en particulier chez l'enfant. La petite enfance constitue une période fondamentale pour le microbiote intestinal car il s'établit à cet âge, il est dynamique et il dépend en partie de l'environnement auquel il est exposé. La prise d'antibiotique perturbe les capacités taxonomiques, génomiques et fonctionnelles de la flore digestive et ce d'autant plus chez l'enfant. L'exposition aux antibiotiques enrichie encore le microbiote en gènes de résistance aux antibiotiques. Les réponses des communautés microbiennes intestinales à l'exposition aux antibiotiques sont multiples, elles dépendent du spectre des antibiotiques utilisés, de la durée du traitement et de la voie d'administration en prônant en considération la composition du microbiote de l'individu (Marchesseau-David, 2019).

I.5.4. Utilisation des probiotiques pour traiter certains cas de dysbiose intestinale

Selon les caractéristiques de la dysbiose intestinale et les modifications immunologiques observées au cours d'une pathologie, plusieurs approches thérapeutiques peuvent être envisagées. La composition et la nature de l'alimentation peuvent avoir un effet très rapide sur la composition du microbiote. Il est donc théoriquement possible de modifier la biodiversité des bactéries présentes, de modifier la production d'énergie ou plus largement le métabolisme du microbiote et par conséquent celui de l'hôte et/ou le comportement en agissant sur le microbiote (Deceuninck, 2018).

La reconnaissance de l'importance de la microflore intestinale a généré un intérêt croissant dans l'utilisation de probiotiques pour maintenir ou améliorer la santé humaine. A titre d'exemple, les probiotiques peuvent avoir des effets avérés sur : Les diarrhées aiguës

(McFarland *et al.*, 2006), les diarrhées associées aux antibiotiques (Cremonini *et al.*, 2002; D'Souza *et al.*, 2002), les diarrhées du voyageur (McFarland, 2007), les maladies inflammatoires de l'intestin (Rolfe *et al.*, 2006; Mallon *et al.*, 2007), le syndrome de l'intestin irritable (McFarland et Dublin, 2008; Nikfar *et al.*, 2008; Moayyedi *et al.*, 2010), les infections à *Helicobacter pylori* (Tong *et al.*, 2007).

D'autres pathologies rhumatologiques, neurologiques et psychiatriques impliquant une dysbiose intestinale sont également des domaines candidat à des interventions par des probiotiques (Deceuninck, 2018).

Les antibiotiques peuvent aussi être employés pour traiter la dysbiose intestinale. Leurs effets sont généralement peu spécifiques de telle ou telle espèce bactérienne ce qui peut exposer à long terme à d'autres anomalies de la composition du microbiote intestinal (Deceuninck, 2018).

Une façon plus radicale de modifier le microbiote consiste à recourir à la transplantation de microbiote fécal (TMF). Cette intervention consiste, après vidange colique et administration d'antibiotiques, à l'administration au receveur par les voies naturelles basse par lavement ou au cours d'une coloscopie, ou voie haute par sonde naso-duodénale, d'une suspension de matières fécales provenant d'un donneur sain. Il en résulte l'installation d'un écosystème proche de celui du donneur, se substituant au microbiote dysbiotique du receveur malade (Kelly *et al.*, 2015).

Cette technique, utilisée de manière ancestrale en médecine chinoise, n'est actuellement indiquée dans les recommandations américaines et européennes que dans l'infection sévère et récidivante à *Clostridium difficile*, qui met en jeu le pronostic vital. Dans cette indication, la TMF est remarquablement efficace et bien tolérée. Lors d'une TMF il doit respecter certaines conditions comme: la sélection des donneurs, diminué le risque de transmission d'agents infectieux, le respect de la réglementation pharmaceutique particulière. (Deceuninck, 2018).

Chapitre II

II.1. Historique et définition

En France en 1899 le pédiatre [Henry Tissier](#) de l'institut Pasteur remarqua que les bactéries (bifidus) identifiées dans les selles d'un enfant sain et nourri de lait maternel, ses bactéries présentaient une forme en (Y), le nombre de ces bactéries diminue dans les selles d'un enfant atteint de diarrhées. Il a soulevé l'idée de pouvoir administrer de telles bactéries des enfants sains à des enfants atteints de diarrhées afin de restaurer leur flore intestinale ([Tissier, 1900](#)).

A l'Europe centrale, [Metchnikoff](#) prix Nobel de médecine en 1908 récompensé pour ses travaux sur la découverte de la phagocytose, fut développer l'idée de bactéries bénéfiques pour la santé. Il a proposé une théorie selon laquelle l'espérance de vie peut être augmentée en manipulant le microbiote intestinal grâce aux bactéries trouvées dans le lait fermenté.

Cette théorie repose sur des observations faites en Bulgarie, où une part importante de la population vit au-delà de 100 ans, alors que leurs conditions de vie sont très modestes, et leurs styles de vie sont simples dans les années 1900. Les habitants, qui sont majoritairement des paysans, ont un mode de vie très sain. Ils vivent dans un environnement paisible où ils travaillent, font de l'activité physique et dorment de 6 à 7 h par nuit, puis mangent et boivent sainement. Leur consommation de produits à base de lait fermenté est assez importante, dans lesquels Metchnikoff a identifié deux bactéries : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*. Il s'interroge sur le rôle potentiel de cet aliment enrichi en microorganismes dans l'espérance de vie des consommateurs ([Metchnikoff, 1907](#)). Il suggère une influence de l'alimentation sur la composition de la flore intestinale, les concepts de Metchnikoff ont jetés les bases de la transplantation fécale ([Mackoiak, 2013](#)).

En 1954, [Vergio](#) a été le premier à associer le terme « Probiotique », au fait que les microorganismes bactériens peuvent nous servir du bien et de nous garder en vie, cette définition était publiée dans un article intitulé « Anti- und Probiotika » ([Holzapfel et Schillinger, 2002](#)).

Le terme « Probiotique » vient du Grec qui signifie « Pour la vie », choisi par opposition au terme antibiotique. En 1989, [Fuller](#) a défini les probiotiques par « suppléments alimentaires constitués de microorganismes vivants qui ont un effet favorable sur l'animal hôte en améliorant l'équilibre de sa flore intestinale » ([Fuller, 1989](#)).

L'organisation des nations unies pour l'agriculture et l'alimentation et l'Organisation Mondiale pour la Santé ([Rapport FAO/OMS, 2002](#)), ont défini les probiotiques comme des « Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquates, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. » Cette nouvelle description du terme est adaptée suite aux travaux du groupe de recherche de [Guarner et Schaafsma](#) qui la publia en 1998 dans l'International Journal of Food Microbiology ([Guarner et Schaafsma, 1998](#)).

II.2. Critères de sélection des souches probiotiques

Pour qu'une souche bactérienne soit un probiotique, elle doit répondre à différents critères conçus par les experts de l'organisation des nations unies pour l'agriculture et l'alimentation (FAO) et l'Organisation Mondiale pour la Santé (OMS), pour atteindre l'intestin et pouvoir assurer sa fonction et son innocuité pour l'hôte, ses critères sont classés dans trois grands groupes :

II.2.1. Critères de sécurité

II.2.1.1. Origine

L'origine des souches à potentiel probiotique a fait l'objet de nombreuses discussions parmi les scientifiques jusqu'à l'heure actuelle. Les bactéries, autant qu'être vivants, sont adaptées à leurs milieux bien spécifiques où les conditions optimales de leurs survies sont disponibles ([Da Silva, 2013](#)).

Les souches bactériennes d'origine humaine poussent à 37°C, sont résistantes aux acides et aux sels biliaires, et en général peuvent s'établir au moins transitoirement dans l'intestin humain. 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 en faveur d'une origine humaine pour une souche probiotique ([Secretin, 2013](#)).

II.2.1.2. Identification phénotypique et génotypique

La Consultation des experts de la FAO et de l'OMS de 2002 recommande que les probiotiques soient identifiés par combinaison de méthodes phénotypiques et génotypiques.

Les analyses d'identification phénotypiques doivent comporter l'étude de la fermentation de différents sucres par le biais de galeries adaptées. Pour l'identification

génotypique, l'étude des séquences d'ARNr 16S ou toute autre méthode moléculaire reproductible validée au niveau international sont utilisées (Gevers *et al.*, 2001). Après identification les microorganismes doivent être nommés selon le code international de Nomenclature, soit :

- Genre (Ex : *Lactobacillus*) ;
- Espèce (Ex : *Lactobacillus rhamnosus*) ;
- Sous-espèce, si il y a lieu.

Vue que l'effet d'un probiotique est souche-dépendant, À ces éléments il est important d'ajouter le nom de la souche considérée complet avec une désignation alphanumérique, Par exemple : pour l'espèce *Lactobacillus rhamnosus*, il existe la souche GG (ATCC 53103) et on notera donc : *Lactobacillus rhamnosus* GG (ATCC 53103) (Colarelli, 2010).

La souche doit être déposée dans une collection de cultures internationalement reconnue, cette étape est essentiel dans l'établissement de nouvelles souches à potentiel probiotiques (Rofes, 2014).

II.2.1.3. Innocuité

Un microorganisme probiotique doit présenter une totale innocuité pour le consommateur, c'est-à-dire être non toxique et ne présente aucun facteur de pathogénicité. Il est important d'évaluer précisément pour chaque souche à potentiel probiotique sa sécurité, en étudiant tout effet indésirable possible (résistance aux antibiotiques, activités métaboliques nocives, production de toxines, potentiel infectieux, activité hémolytique) (Ezzariga, 2015).

Durant plusieurs années un nombre important de souche à potentiel probiotiques sont utilisés par l'être humain dans plusieurs domaine principalement le domaine agroalimentaire ; Leur consommation de longue date sans risque établi pour l'homme demeure la meilleure preuve de leur sureté , selon ce concept une liste de souches probiotiques est organisée pour rassembler toutes les souches jugées historiquement sécuritaire .On parle des souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis (Fitzpatrick *et al.*, 2005).

II.2.1.4. Résistance aux antibiotiques

Le profil de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques utilisées en thérapeutique est important à étudier. Afin de pouvoir utiliser une souche probiotique, il est important de s'assurer qu'elle ne soit pas résistante aux antibiotiques et qu'elle ne pourra pas induire de résistance. Il est admis que certains microorganismes possèdent des gènes de résistance aux antibiotiques codés notamment par des plasmides ou des transposons, qui peuvent être transférés à d'autres microorganismes intestinaux endogènes et/ou d'origine alimentaire. Ainsi, les souches qui contiennent des gènes transmissibles codant une résistance aux antibiotiques ne doivent pas être utilisées comme probiotiques, le profil de résistance des souches probiotiques doit être bien définie (Ezzariga, 2015).

II.2.1.5. Activités métaboliques

Le microbiote intestinal assure de nombreuses activités métaboliques essentielles au bon fonctionnement de l'organisme de l'hôte. L'apport de probiotiques par voie orale augmente le nombre de microorganismes dans le tube digestif, d'où une activité métabolique accrue. Des effets indésirables peuvent donc apparaître par exemple : Certaines souches produisent des métabolites, comme le D-lactate qui peut être l'origine d'une acidose métabolique, ces souches ne doivent pas être utilisées comme probiotique (Ezzariga, 2015).

II.2.2. Critères fonctionnels

Les exigences fonctionnelles des probiotiques sont établies à l'aide des tests in vitro qui se réfèrent à des propriétés bactériennes et à des effets probiotiques les principales exigences conçus par les expert de FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization., 2001) sont :

II.2.2.1. Survie au cours du transit digestif

Pour assurer leur l'efficacité jusqu'au site d'action, à savoir au niveau intestinal, les probiotiques ingérés doivent être vivants dans le tube digestif et donc survivre durant le transit. La capacité de survie varie considérablement d'une souche à l'autre selon leur résistance intrinsèque (Gournier, 1994).

Au niveau de l'estomac, la survie des probiotiques dépend de leur capacité à tolérer le pH faible du suc gastrique certaines souches tolèrent un pH très acide et peuvent rester totalement cultivables après 1h30 à pH=2, alors que d'autres non, de ce fait toute souche

probiotique doit avoir une tolérance élevée à l'acidité gastrique (Hamon, 2011).

Au niveau de l'intestin grêle, le pourcentage de survie des probiotiques est influencé par la sécrétion de la bile. Les microorganismes qui survivent aux conditions acides de l'estomac doivent faire face à l'action détergente des sels biliaires libérés dans le duodénum et aussi avoir la capacité de se développer et proliférer en présence de ces acides biliaires (Roy, 2006).

Les souches probiotiques doivent aussi être sélectionnées en fonction de leur capacité à tolérer les autres enzymes digestives libérées dans le milieu intestinal. Des tests *in vivo* sont établis qui consistent à mesurer la survie des probiotiques ingérés au niveau des selles émises pour observer leurs résistances. Les résultats de ces tests doivent être pris en compte pour définir le dosage minimal efficace de chaque souche probiotique (Piquepaille, 2013).

II.2.2.2. Adhésion aux cellules intestinales

La capacité d'adhésion aux cellules intestinales est l'un des critères de sélection les plus importants des probiotiques parce qu'elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation et donc à la croissance et à l'efficacité aussi. Il est admis que l'effet probiotique sera maximal quand le microorganisme vivant séjournera longtemps dans le tube digestif, l'adhésion permet d'augmenter le temps de rétention des probiotiques dans l'intestin pour mieux résister aux mouvements péristaltiques intestinaux (Tortora *et al.*, 2007).

L'adhésion serait importante pour l'immunomodulation car les probiotiques adhérents sont en contact direct avec les cellules immunes épithéliales de l'intestin. L'adhésion des probiotiques permettra de prévenir l'implantation de pathogènes sur les cellules épithéliales intestinales par des mécanismes de compétition (Izquierdo., 2009).

II.2.2.3. Colonisation

La possibilité d'une colonisation durable de l'écosystème intestinal par un microorganisme probiotique et son maintien à un niveau stable sans avoir ré-inoculé de nouveau est conceptuellement impossible du fait d'un grand déséquilibre de force en faveur des microorganismes du microbiote autochtone quantitativement plus abondants (Drouault-Holowacz *et al.*, 2006).

Les probiotiques colonisent temporairement le tractus digestif et font partie de la flore

allochtone. Leur persistance est plus ou moins longue, de deux à vingt jours en moyenne selon les souches sélectionnées. Les souches ayant une durée de persistance élevée sont à privilégier une consommation régulière de probiotiques est indispensable pour obtenir un effet bénéfique persistant (Roy, 2006).

II.2.2.4. Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé

La plupart des souches probiotiques sont sélectionnées en laboratoire sur leurs aptitudes fonctionnelles, c'est-à-dire sur leur activité enzymatique, leur aptitude à moduler le système immunitaire ou leur activité antimicrobienne (acides organiques, acides gras, peroxyde d'hydrogène, diacétyles, potentiel anti-inflammatoire des micro-organismes).

Les substances à effet bactéricide produites par les bactéries probiotiques sont variées et comprennent le peroxyde d'hydrogène, l'acide lactique, les acides organiques et les bactériocine est pleins d'autres sont observer et étudier in vitro (Dunn *et al.*, 2001).

Différents degrés de preuves sont à l'appui de la vérification de ces effets bénéfiques. Des études in vitro efficaces doivent être conduites pour déterminer les effets bénéfiques potentiels des probiotiques sur la santé. Leur résultats convaincantes, mènent alors à d'autres études cliniques randomisés chez l'homme (Ezzariga, 2015).

II.2.3. Critères technologique

Ajoutant aux critères de sécurité et aux critères fonctionnels, plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des souches probiotiques. C'est que les caractéristiques des souches ne soient pas altérées durant les procédés de production du probiotique. Les souches probiotiques doivent alors être :

- Génétiquement stable,
- Viable au cours de la fabrication et au cours du stockage,
- Apte à la propagation à grande échelle (Guarner *et al.*, 2008).

II.3. Classification des probiotique

Suivant la définition « tous les microorganismes administrés vivants et ayant une action positive sur la santé peuvent être considérés comme probiotiques » .Seule une petite partie de ces microorganismes qui ont fait l'objet de nombreuses études approfondies apportant les preuves de leurs effets bénéfiques. Les bactéries lactiques dont les

Lactobacillus ainsi que le genre *Bifidobacterium* et les levures *Saccharomyces* semblent être les trois grands groupes les plus fréquemment utilisés comme probiotiques (Biard, 2016).

II.3.1. Le group des bactéries lactiques

Utilisées traditionnellement pour la conservation des denrées alimentaires grâce à leurs capacités fermentaires, les bactéries lactiques ont aussi pour but d'améliorer les caractères organoleptiques des aliments (saveur et texture) (Sallofe, 1994).

Les espèces du genre *Lactobacillus* constituent l'ensemble le plus grand des microorganismes vivants ingérés par l'alimentation. Un intérêt croissant est porté aujourd'hui à l'utilisation clinique de certaines espèces de ce groupe (Dridier et Prevost, 2009).

Les bactéries lactiques appartiennent au Phylum des *Firmicutes* et sont retrouvées dans la Classe des *Bacilli*, dans l'Ordre des *Lactobacillales*, ce dernier comprends six familles (*Aerococcaceæ*, *Carnobacterium*, *Enterococcaceæ*, *Lactobacillaceæ*, *Leuconostocaceæ* et *Streptococcaceæ*), qui renferment elles-mêmes trente-cinq genres distincts.

Seulement six genres disposent des propriétés probiotiques : *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* et *Streptococcus*. Dans ce cadre, le genre le plus étudié et le mieux connu est *Lactobacillus* (The universale proteine resource, 2015).

II.3.1.1. Habitats naturel

Les bactéries lactiques sont largement retrouvées dans l'environnement (ubiquitaire). Elles se trouvent sur les surfaces végétales, notamment sur les fruits qui sont riches en sucres. Leur quantité augmente avec la pourriture du matériel végétal. Elles sont retrouvées dans des aliments fermentés suite à une fermentation lactique tels que la choucroute, certains produits laitiers ou des viandes, ainsi que dans les boissons fermentées comme le vin, la bière, les ensilages destinés au bétail ...etc. L'homme et les animaux possèdent des bactéries lactiques au niveau des muqueuses respiratoires, digestives et vaginales. Elles retrouvent aussi dans les eaux usées (Logan et al., 2009).

II.3.1.2. Description

Les lactobacilles sont des bacilles ou coccobacilles à Gram positif, asporulés, immobiles et se développent facilement en milieu acide. Leur croissance se fait généralement

en conditions d'anaérobies, bien que certaines de ces bactéries soient anaérobies facultatives. Elles sont dépourvues de catalase et de nitrate réductase. la principale caractéristique que ces bactéries partagent est la production d'acide lactique.

Les lactobacilles produisent de l'acide lactique grâce à la fermentation des hexoses (glucose, galactose, fructose). Dans le même temps, les bactéries obtiennent l'énergie nécessaire à leur croissance et à leur développement sous forme de molécules d'ATP. La quantité d'acide lactique produite est variable suivant les espèces et la voie de fermentation employée (homofermentaire ou hétérofermentaire) ([Biard, 2016](#)).

II.3.2. Les bifidobactéries : le genre *Bifidobacterium*

Les bifidobactéries sont phylogénétiquement loin des bactéries lactiques, Elles sont employées dans l'industrie agro-alimentaire pour la production et la conservation des aliments. Ce sont les premières bactéries à coloniser l'intestin du nouveau-né nourri au sein, et font partie de la flore intestinale avec une certaine dominance chez l'humain.

Le genre *Bifidobacterium* appartient au *Phylum* des *Actinobacteria*. De la classe des *Actinobacteria* et la sous-classe des *Actinobacteridae*, L'ordre des *Bifidobacteriales* et la famille des *Bifidobacteriaceae* ([The universal protein resource, 2015](#)).

II.3.2.1. Description

Les bifidobactéries se présentent sous forme des bâtonnets ramifiés à gram positif et présentant une organisation spatiale variable, elles peuvent être isolées ou s'assembler en chaînes ou amas. Immobiles et asporulantes, elles se développent en conditions anaérobies strictes. Les bifidobactéries se rapprochent du groupe des bactéries lactiques car elles synthétisent de l'acide lactique à partir des hexoses mais leur particularité est qu'elles emploient une voie fermentaire différente, dite « bifide », grâce à laquelle elles dégradent les glucides en lactate tout en produisant de l'ATP ([Monnet et al., 2008](#)).

II.3.2.2. Habitats naturels

Ces bactéries sont retrouvées dans l'intestin, en particulier celui des nourrissons, la cavité buccale et le vagin humains. Elles sont également présentes dans le rumen des bovins et l'intestin de certains insectes tels que l'abeille ([Dellaglio et Felis, 2005](#)).

II.3.3. Le genre *Bacillus*

Le genre *Bacillus* est très bien connu pour ses espèces pathogènes mais il existe quelque espèce de ce genre qui présente des propriétés probiotiques. Ces bactéries produisent des endospores qui leur confèrent une résistance accrue aux conditions environnementales. i les conditions de stockage et d'administration des produits, les variations de pH au sein du tube digestif aucune de ces conditions ne poseraient problème lors de l'utilisation de *Bacillus sp.* Il constitue un ensemble très hétérogène de bactéries, tant sur le plan génétique que sur le plan métabolique. Les bactéries du genre *Bacillus* appartiennent au phylum des *Firmicutes* et sont retrouvées au sein de la classe des *Bacilli*, dans l'ordre des *Bacillales* et la famille des *Bacillaceae* ([The universal protein resource.2015](#)).

II.3.3.1. Description

Les bactéries du genre *Bacillus* se présentent sous forme de bâtonnets isolés ou associés par paires ou en chaînettes, voire sous forme de longs filaments. Leur coloration de gram est variable, Les espèces du genre *Bacillus* peuvent sporuler lorsque la température, le pH, l'oxygénation, ou la concentration du milieu en certains composés deviennent inadaptés pour leurs conditions de croissance. Sur le plan métabolique, aucune activité n'est détectable dans les endospores et elles ne contiennent pas d'ATP.

Les endospores bactériennes sont actuellement considérées comme les formes de vie les plus résistantes sur Terre. C'est plutôt ces structures qui sont utilisées comme probiotiques pour le genre *Bacillus*. Leur thermostabilité et leur importante résistance au pH gastrique leur permettraient d'être ingérées et d'atteindre la lumière intestinale sans aucune altération observée ([Logan et al., 2009](#)).

II.3.3.2. Habitats naturel

Ce sont des espèces ubiquitaires majoritairement saprophytes retrouvées dans les sols, l'eau douce ou l'eau de mer, les végétaux et dans des denrées alimentaires, Il faut noter que ce n'est pas tout les espèces du genre *bacillus* qui ont un potentiel probiotiques. Les espèces *Bacillus anthracis* qui est responsable de la maladie du « Charbon ou Anthrax » et *Bacillus cereus* est responsable de toxi-infections alimentaires collectives ([Autorité européenne de sécurité des aliments, 2015](#)).

II.3.4. Les levures : le genre *Saccharomyces*

Levure de bière ou levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae* est l'une des plus anciennes levures utilisées dans la production de boissons alcoolisées comme la bière, ou en boulangerie pour la panification. Une espèce proche fut découverte, *Saccharomyces boulardii*, qui est, quand à elle, utilisée comme probiotique ([The Universal Protein Resource, 2015](#)).

II.3.4.1. Classification

Le genre *Saccharomyces* appartient au règne des *Fungi* qui rassemble tous les macro- et micromycètes. Ces levures sont des *Ascomycètes* de la classe des *Saccharomycotina*, l'ordre des *Saccharomycetes* et la famille des *Saccharomycetales* ([The Universal Protein Resource, 2015](#)).

L'espèce *Saccharomyces boulardii* est découverte en Indochine par [Henri Boulard](#), qui lui donna son nom en 1920. C'est un organisme eucaryote unicellulaire qui se présente sous forme de structures isolées, ovoïdes à rondes, pouvant mesurer jusqu'à 10 µm de long. Elle ne forme pas de filaments mycéliens et se reproduit majoritairement par bourgeonnement de la cellule-mère. C'est une levure thermo-tolérante, dont la température optimale de croissance est 37°C, soit très proche de la température corporelle de l'homme. Elle se développe dans une large gamme de pH, avec un pH optimum acide, variant de 4,5 à 6,5 ([Czerucka et al., 2007](#)).

II.3.4.2. Habitats naturels.

L'espèce *Saccharomyces boulardii* est une levure non pathogène d'origine tropicale, initialement isolée de boissons préparées à base de litchis et mangoustans par les populations d'Asie du Sud-est ([Czerucka et al., 2007](#)). Quelques noms d'espèces utilisés comme probiotique chez l'humain sont citées dans le tableau 02.

II.4. Mécanisme d'action des probiotique

Les bactéries probiotiques peuvent avoir de multiples et divers effets sur l'organisme de l'hôte, Les probiotiques peuvent exercer leurs effets sur différents types cellulaires impliqués dans les réponses immunitaires innée et adaptative, comme les cellules épithéliales, les cellules dendritiques, les monocytes/macrophages, les lymphocytes B, les lymphocytes T et les cellules NK ([Ng et al., 2009](#)).

Tableau 02: Principaux probiotiques utilisés chez l'humain (Pyar et al., 2013).

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Autres
<i>L. acetotolerans</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. acidifarinae</i>	<i>B. asteroides</i>	<i>Bacillus clausii</i>
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Bacillus coagulans</i>
<i>L. agilis</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Bacillus licheniformis</i>
<i>L. alimentarius</i>	<i>B. boum</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>L. buchneri</i>	<i>B. breve</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. choerium</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. coryneforme</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>
<i>L. curvatus</i>	<i>B. cuniculi</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. gallicum</i>	<i>Streptococcus diacetylactis</i>
<i>L. farciminis</i>	<i>B. gallinarum</i>	<i>Streptococcus intermedius</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. indicum</i>	<i>Streptococcus phocae</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Saccharomyces boulardii (levure)</i>

II.4.1. Modification du microbiote intestinal

Les bactéries probiotiques peuvent jouer un rôle antagoniste vis-à-vis des bactéries pathogènes, en réduisant le pH luminal, en inhibant l'adhésion des bactéries aux cellules intestinales, ou en produisant des composés antimicrobiens. C'est un mécanisme par lequel la flore intestinale résiste à la colonisation par des bactéries pathogènes (Corr et al., 2009). La production de composés antimicrobiens, est également susceptible de contribuer à l'activité bénéfique des probiotiques (Schlee et al., 2007).

II.4.2. Augmentation de l'effet barrière

La fonction de la barrière intestinale est maintenue par plusieurs systèmes interdépendants, Ces systèmes comprennent la sécrétion de mucus, de chlorure et d'eau, ainsi que la liaison des cellules épithéliales par les protéines des jonctions serrées. La barrière

intestinale peut être facilement perturbée, notamment dans les cas des infections entériques et certaines maladies auto-immunes. Ce qui justifie l'intérêt de trouver de nouveaux moyens pour maintenir ces fonctions nécessaire actives. Les probiotiques peuvent agir au niveau des interactions cellulaires et de la « stabilité » cellulaire par en augmentant la fonction de barrière au travers de la modulation du mécanisme de phosphorylation des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées (Meddings, 2008).

II.4.3. Effets immunomodulateurs

La muqueuse du tractus intestinal renferme environ 70% des cellules du système immunitaire de l'Homme. Cela fait de l'intestin un site important pour la régulation de la réponse immunitaire par les probiotiques (Villiger, 2014).

II.4.3.1. Effets sur les cellules épithéliales intestinales

Les cellules épithéliales distinguent les bactéries commensales/probiotiques des bactéries pathogènes de plusieurs façons, Lammers et ses collaborateurs (2002) et Otte et Podolsky (2004) ont montré que les bactéries probiotiques n'induisaient pas la sécrétion de cytokine pro-inflammatoire (IL-8) par les cellules épithéliales comparativement aux agents pathogènes intestinaux (*E. coli entéropathogène*, *Salmonella dublin*). L'induction de ces signaux cellulaires sur les cellules épithéliales passe par une reconnaissance des MAMPs par des récepteurs de type Toll-like (TLR), tels que les TLR-2 et de TLR-4 (Figure 03.A) (Villiger, 2014).

Les bactéries pathogènes induisent des réponses pro-inflammatoires sur les cellules épithéliales de l'intestin par l'activation du facteur de transcription NF- κ B. En revanche, les espèces non pathogènes peuvent atténuer les réponses pro-inflammatoires en inhibant la dégradation du répresseur de la voie NF- κ B, I κ B (Madsen, 2006).

II.4.3.2. Effets sur les cellules dendritiques

Les cellules dendritiques (DC) et les macrophages sont des cellules présentatrices d'antigènes qui sont impliquées dans la reconnaissance bactérienne précoce et qui vont « façonner » les réponses des lymphocytes T. Dans l'intestin, les cellules dendritiques et les macrophages ont des fonctions spécialisées, contribuant à l'induction d'une tolérance orale par la génération de lymphocytes T régulateurs et de lymphocytes B, ces derniers produisent des IgA consécutivement à la sécrétion de cytokines comme l'IL-10 et le TGF- β .

Les cellules dendritiques intestinales interagissent directement avec les bactéries probiotiques présentes dans la lumière intestinale, en passant leurs dendrites entre les jonctions serrées épithéliales (Figure 03.B) et indirectement avec des bactéries ayant traversé l'épithélium par les cellules M (macrophage) (Figure 03.C) (Stagg *et al.*, 2003).

Après capture de l'antigène, les cellules dendritiques pourront activer les lymphocytes T natifs (Figure 03.D), par présentation de l'antigène bactérien ces cellules présentatrices d'antigènes semblent être au centre de la médiation immunologique des effets bénéfiques des probiotiques (Villiger, 2014).

L'immunomodulation par les probiotiques peut être orientée vers un effet pro-inflammatoire ou anti-inflammatoire. Ce sont les cellules dendritiques qui vont orienter la différenciation vers une réponse inflammatoire par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Dans le cas d'une réponse anti-inflammatoire, les cellules dendritiques vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires (IL-10 et TGF- β) conduisant à la différenciation des lymphocytes T activés en lymphocytes T régulateurs (Figure 03.F), capables d'inhiber la réponse inflammatoire (Hemarajata et Versalovic, 2012).

II.4.3.3. Effets sur les lymphocytes B

Les bactéries probiotiques peuvent exercer des effets bénéfiques et moduler la réponse immunitaire face à des antigènes potentiellement nocifs, au travers de leurs effets sur les lymphocytes B et sur la production d'anticorps (Figure 03.E), les probiotiques stimule la réponse immunitaire humorale non-spécifique, se traduisant par une augmentation de la sécrétion d'anticorps (IgG, IgA, IgM) par les lymphocytes B (Kaila *et al.*, 1992).

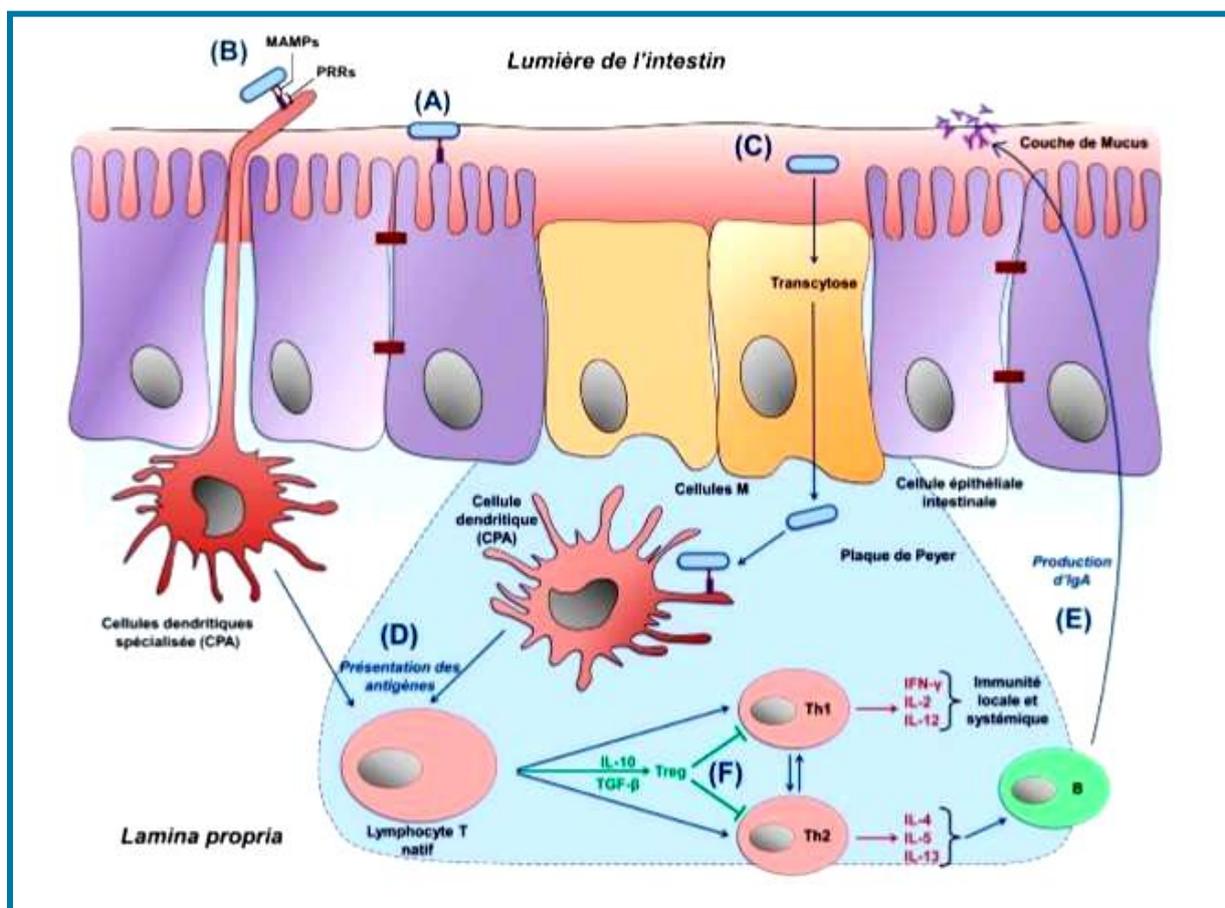


Figure 03 : Représentation schématique des mécanismes d'immunomodulation induits par les probiotiques au niveau de la muqueuse intestinale (Villiger, 2014).

D'après la figure ci-dessous les mécanismes de l'immunomodulation se traduit par : Une interaction directe avec les cellules épithéliales intestinales entraînant une modulation de leur activité pouvant conduire à la production de cytokines (A). L'interaction directe des bactéries avec les DC (B), ou leur translocation vers la lamina propria (C), peut conduire à la production de cytokines par les DC et macrophages, et conduire à l'activation des immunités innée et adaptative. Après passage par les cellules M et l'absorption par les CPAs, la présentation des antigènes aux lymphocytes T natifs va conduire à leur activation (D). Consécutivement à cette interaction, une cascade de signalisation peut entraîner une réponse immunitaire des muqueuses, avec la sécrétion d'IgA dans l'intestin (E). Ce sont les mêmes processus qui vont orienter les composants du système immunitaire vers un motif tolérogène non-inflammatoire, par l'induction de cellules T régulatrices (F) (Villiger, 2014).

II.5. Effets des probiotiques sur la santé

Les probiotiques ont montré des effets bénéfiques divers pour la santé humaine et animal. Le tableau ci-dessous résume les principaux effets des probiotiques sur la santé et les mécanismes supposé pour assurer ces effets selon [Negpal et collaborateurs](#) (Tableau 03).

Tableau 03 : principaux effets bénéfiques associés à la prise des probiotiques et les mécanismes supposés ([Negpal et al., 2012](#)).

Effets santé des probiotiques	Mécanismes d'action supposés
Protection contre les pathogènes entériques, notamment les infections à <i>Helicobacter pylori</i> .	<ul style="list-style-type: none"> - Activité antagoniste (compétition). - Stimulation du système immunitaire systémique. - Effet adjuvant augmentant la production d'anticorps. - Résistance à la colonisation et diminution de l'accès aux pathogènes (modification du pH, production de bactériocines, des peptides anti-microbiens ...).
Aide à la digestion du lactose	-Les lactases bactériennes permettent le clivage du lactose en glucose et galactose assimilables.
Effet anti-cancéreux	<ul style="list-style-type: none"> -Activité antimutagène. -Détoxification de métabolites carcinogènes. -Altération de l'activité enzymatique pro-cancéreuse de microorganismes du côlon. -Stimulation des fonctions immunitaires. -Influence sur la concentration en sels biliaires. -Neutralisation de carcinogènes alimentaires.
Encéphalopathies hépatiques	-Inhibition compétitive de la flore productrice d'urée.
Amélioration des rendements nutritionnels	-Production de vitamines et absorption de minéraux.
Lutte contre les maladies inflammatoires	-Réduction de la production de cytokines pro- inflammatoires lors de maladies de Crohn.
Les maladies chroniques de l'intestin (MICI)	<ul style="list-style-type: none"> -Maintien de la rémission des symptômes lors de colites ulcéreuses et de pouchites. -Réduction des symptômes lors d'un syndrome de l'intestin irritable.

II.6. Sources potentielles des probiotiques

De nombreux aliments couramment consommés contiennent également des bactéries vivantes considérées comme bénéfiques pour la santé et pourraient être considérés comme probiotiques, parmi ces source nous citons :

✓ *Le yaourt* est l'aliment lactofermenté qui est consommé le plus. Il est fait par la fermentation du lait par deux bactéries précises : *Lactobacillus bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*. Le yaourt contient au minimum 10 millions de ces deux bactéries lactiques vivantes par gramme. Elles sont considérées comme probiotiques car elles libèrent une enzyme bactérienne : la lactase, qui va permettre de digérer correctement le lactose, même chez les personnes dépourvues de lactase physiologique (Festy, 2014).

✓ *Les fromages*, à pâte dure ou molle, contiennent des bactéries du genre *Lactobacillus* et des moisissures, en particulier au niveau de leur croûte (camembert, munster...) (Festy, 2014).

✓ *La choucroute* est aliments fait à base de chou vert qui sera par la suite lacto-fermenté par l'action des bactéries lactiques qui en contiens naturellement, Ces ferments lactiques se développent et transforment une partie des sucres du chou en acide lactique (Festy, 2014).

✓ *Le kéfir* est également une grande source de bactéries lactiques et de levures. C'est une boisson naturellement gazeuse, obtenue par fermentation de grains de kéfir dans le lait ou dans de l'eau sucrée et fruitée. Les grains sont faits de bactéries et levures actives ancrées dans une matrice de polysaccharides et de protéines de lait. Ils peuvent avoir différentes combinaisons de bactéries et de levures (Ninane et al., 2009).

Les olives fermentés, des charcuteries, des poissons, les crustacés, les fruits, les légumes verts, le pain au levain, la levure de bière, la bière de garde, combinent naturellement différentes souches à potentiel indispensables à leur obtention (Rofes, 2014).

II.7. Formes d'application des probiotiques

II.7.1. Réglementation

Le marché des probiotiques est conditionné en fonction de leurs application médicamenteuses ou alimentaires. Dans la majorité des cas les probiotiques sont utilisés comme des aliments fonctionnels ou son utilisés sous forme de compléments alimentaires.

Ces «aliments santé » se situent à la frontière entre le médicament et l'aliment traditionnel et sont régis par la législation alimentaire (Figure 04) (www.hc-sc.gc.ca/dhp/mps/prodnatur/bulletins/food_nhp_aliments_psn-2009-fra.php).

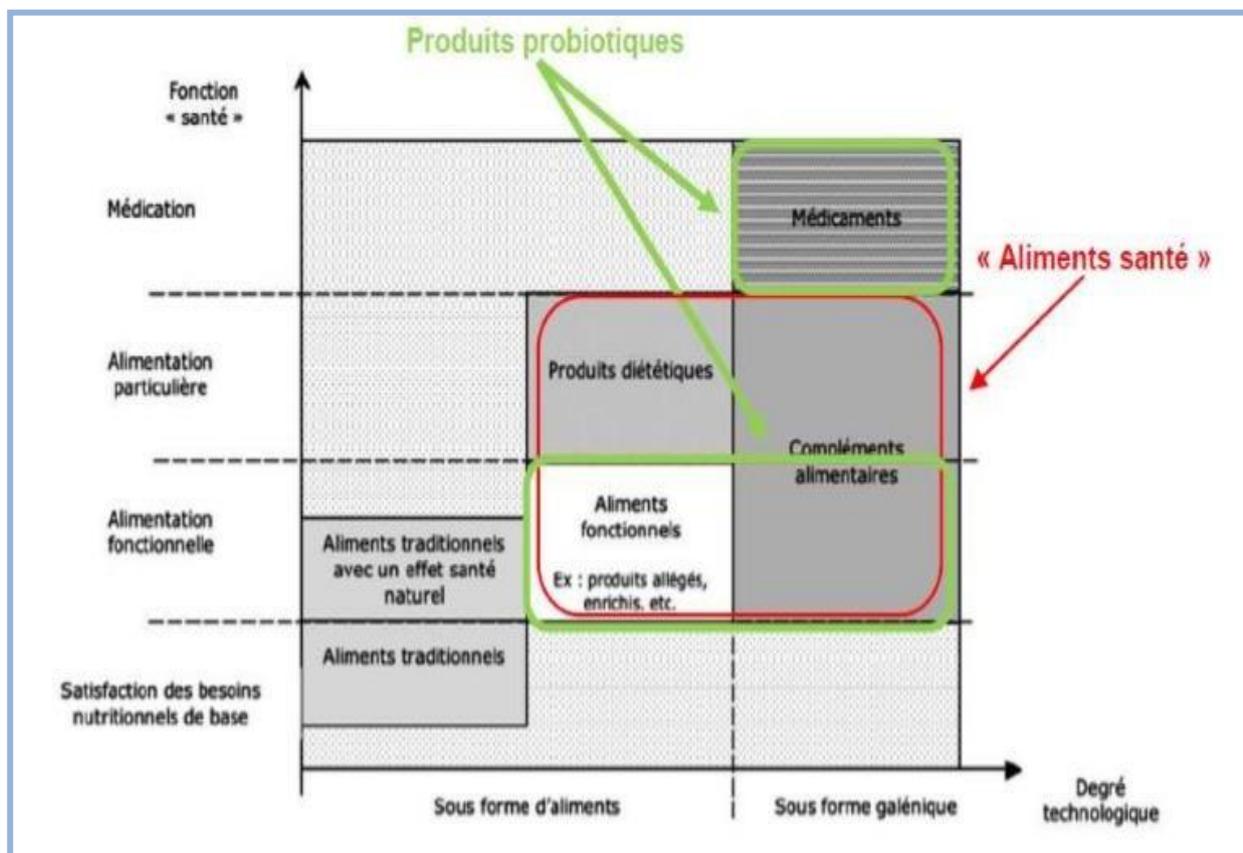


Figure 04: Classification des aliments santé et place des probiotiques (Boudouhi et al., 2005).

II.7.2. Les compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires, leur but est de compléter le régime alimentaire normal et d'assurer un effet nutritionnel ou physiologique. Ils constituent une source concentrée de nutriments, vitamines ou d'autres substances et sont commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets de poudre ou ampoule) (Boudouhi et al., 2005).

I.7.3. Les aliments fonctionnels

Ils sont considérés comme des aliments courants destinés à être consommés dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée et qui contiennent des composés biologiquement actifs qui exercent un effet bénéfique l'organisme, au-delà des effets nutritionnels de base, de

manière à améliorer la santé et le bien-être et/ou à réduire le risque de maladie (Boudouhi et al., 2005).

Comme denrées alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente.

II.7.4. Une Allégation

C'est toute représentation qui énonce, suggère et décrit au consommateur une denrée alimentaire possédant des qualités particulières liées à son origine, ses propriétés nutritives, sa nature sa transformation, sa composition ou toute autre qualité. Ex : Allégation santé c'est à dire représentation dans l'étiquetage et la publicité qui affirme et suggère qu'il existe une relation entre la consommation d'une denrée alimentaire ou constituants et la santé de l'humain (Direction générale des produits de santé et des aliments. Santé Canada, 2009).

Selon le règlement (UE) N° 432/2012 de la Commission établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires de l'an. Les probiotiques entrent dans deux types d'allégations : L'allégation fonctionnelle et l'allégation thérapeutique.

II.7.4.1. Allégation fonctionnelle

C'est une allégation santé qui décrit les effets physiologiques d'un aliment ou de constituants alimentaires sur les fonctions normales ou les activités biologiques de l'organisme associées à la santé ou à la performance. Ex : « améliore l'absorption des éléments nutritifs et aide à la digestion » Les allégations fonctionnelles doivent mentionner un effet physiologique précis, scientifiquement prouvé (www.hc-sc.gc.ca/fnan/label-etiquet/claims-reclam/probiotics-probiotiques-fra.php).

II.7.4.2. Allégation thérapeutique

Font référence au traitement ou à l'atténuation d'une maladie ou d'un trouble de la santé ou ayant trait au rétablissement et à la correction ou à la modification de fonctions corporelles. Par exemple, « le nom d'un produit alimentaire» abaisse le cholestérol sanguin» (www.hc-sc.gc.ca/fnan/label-etiquet/claims-reclam/probiotics-probiotiques-fra.php).

L'évaluation des probiotiques à usage alimentaire, est décrite par les experts de la consultation mixte FAO/OMS (l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture et l'Organisation mondiale de la Santé). Les probiotiques évalués sont intégrés dans des matrices à usages alimentaires tel le yaourt, les jus de fruits ou de légumes, le fromage et d'autres... (Tableau 04).

Tableau 4 : Exemples de souches de probiotiques intégrés dans des produits alimentaires.

Probiotique	Fabricant	Formule	Allégation santé	Référence
<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i>	VALIO dairy (Finlande)	Yaourt à boire	Préventions des allergies	(Kalliomaki et al., 2003)
<i>Lactobacillus johnsoni</i> La1(Lj1)	Nestlé (Suisse)	Yaourt à boire	Inhibition de développement d' <i>Helicobacter pylori</i>	(Michetti et al., 1999)
<i>Lactobacillus casei shirota</i>	Yakult (Japon)	Lait fermentés	Facilite la digestion du lactose	(Marreau et al., 2000)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	Rhodia (Etat Unis)	Lait fermentés et yaourt	Facilite la digestion du lactose	(Sanders et klaenhammer, 2000)
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	Proviva (Suède)	Jus de fruits	Prévention des maladies cardiovasculaires	(Naruszewicz et al., 2002)

II.7.5. Un médicament probiotique

Un médicament est « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques altérées » (Dahir n° 1-06-151 du 30 Chaoual 1427 portant promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. 2006).

Le cadre réglementaire actuel intègre les probiotiques dans le statut « complément alimentaire », qui correspond à des produits dédiés à des consommateurs souhaitant agir en prévention et aucune allégation thérapeutique n'est faite sur l'emballage. Malgré la présence des preuves concernant le potentiel thérapeutique des probiotiques, mais le cadre réglementaire actuel est trop incertain pour que les industriels puissent déposer des demandes

d'autorisation de mise sur le marché des médicaments probiotiques qui peuvent être prescrits pour guérir (www.pharmabiotic.org). Quelques exemples de souches probiotiques utilisés comme complément alimentaires sont présentés dans le tableau 05.

Tableau 05 : Quelques exemples de souches probiotiques utilisés comme complément alimentaires (Da silva, 2013).

Type	Nom commerciale	Industrie	Principaux effets pour la santé
<i>L. plantarum</i> 299v	GoodBelly / ProViva/ TuZen/ Bio Transit / ProbiMage	Probi	Diminue les symptômes de SII
<i>L. crispatus</i>	Lacto Gyn Crispatus	Natura-Medicatrix	Module la flore vaginale et agit sur les cystites et vaginites
Mélange : <i>L. acidophilus</i> NCFM et <i>B.bifidum</i> BB12	Florajen3	American Lifeline, Inc	Diminue les effets d'une infection à C. difficile

II.7.6. Notion du dosage

La dose nécessaire à administré pour un effet efficient reste souche dépendante. La plupart des produits vendus en pharmacie contiennent jusqu'à 10^9 UFC/dose. Il s'avère que certaines souches nécessitent des concentrations plus élevés alors que d'autres à des doses plus basses qui étaient tout aussi efficaces. Il n'est pas possible d'établir une dose générale à administrer pour toutes les souches probiotiques (Bultel, 2017).

On admet qu'un probiotique apte à surmonter les obstacles de la digestion est capable d'avoir une action à un niveau donné du tube digestif cela donne importance primordiale à la viabilité des probiotiques l'un des critère les plus important et qui doit être contrôlé.

II.8. Microencapsulation

II.8.1. Historique et définition

La microencapsulation se définit comme une technique qui vise à piéger une substance bioactive dans une matrice afin de la protéger et/ou contrôler sa libération (Bansode et al., 2010). Les premiers essais d'encapsulation remontent à 1931, l'époque de la découverte de la conservation qui permet de réaliser des systèmes colloïdaux (Burges, 1994).

Au cours des vingt ans qui ont suivi cette découverte, les travaux de recherche ont continué à s'intéresser à cette technologie jusqu'à l'apparition, à la fin des années 50, de sa première application industrielle dans la production de papiers à copier sensible à la pression (Green et Lowell, 1956). Ensuite, cette technologie a été constamment développée, améliorée, modifiée et adaptée à une multitude de domaines. D'un point de vue industriel, la microencapsulation est aujourd'hui omniprésente dans tous les domaines de la formulation: cosmétique, pharmaceutiques, agroalimentaire, textile, peinture, électronique, imprimerie... (Bruhwylér, 2009). Actuellement, Elle offre des solutions nouvelles aux problèmes de stabilité de principes actifs fragiles tels que les vitamines, les peptides d'intérêt thérapeutique ou les microorganismes (Atia, 2016).

II.8.2. Microencapsulation des probiotiques.

La microencapsulation est une technique prometteuse pour la protection des cellules bactériennes probiotiques ; plusieurs études ont été menées sur le rôle protecteur de cette technique contre des conditions défavorables pour lesquelles les probiotiques peuvent être exposés (Brinques et Ayub, 2011).

Parmi ces facteurs néfastes, on retrouve les conditions gastriques ainsi que le stress encourus lors du procédé de la transformation des aliments (pH, oxygène, changement de températures, entreposage). Diverses techniques de microencapsulation des cellules viables ont été employées en utilisant des polymères naturels et synthétiques. Cependant, les matériaux et les conditions de formulation utilisés devraient être doux et non toxiques. Ceci permettra d'assurer la viabilité des probiotiques lorsque ils sont destinés pour l'administration orale au niveau de l'intestin (Jankowski et al., 1997).

La microencapsulation a permis d'incorporer avec succès des bactéries probiotiques dans divers produits alimentaires tels que les yaourts, les laits fermentés (Sultana et al., 2000; Sun et Griffiths, 2000), les crèmes glacées (Godward et Kailasapathy, 2003) et le fromage (Wick et al., 2004; Fortin et al., 2011).

II.8.3. Etapes de la microencapsulation

La microencapsulation se base sur trois étapes essentielles, selon Poncelet et Derffier :

- Une première étape qui consiste à mélanger le principe actif dans les cas de la microencapsulation des probiotiques, le principe actif sont les microorganismes probiotiques avec les composants de la matrice (Poncelet et Derffier, 2007).
- La deuxième étape de l'encapsulation est l'étape de préparation des microcapsules proprement dites. Cette étape fait généralement intervenir un procédé mécanique pour fragmenter et de disperser le mélange créé lors la première étape (Heidebach et al., 2012).
- Enfin, la troisième et dernière étape d'encapsulation consiste en une stabilisation par un processus chimique, physicochimique ou physique (Andrade et al., 2004).

II.8.4. Techniques de microencapsulation.

Plusieurs techniques pour la microencapsulation ont été développées au cours des années et utilisées avec succès dans l'industrie alimentaire et chaque technique à ses propres avantages .On cite : Spray drying ; Coacervation ; Interactions électrostatiques ; extrusion ; Émulsion et Spray chilling/spray cooling (Atia, 2016).

II.8.4.1. La gélification ionotropique (Extrusion)

C'est le procédé de la microencapsulation le plus ancien et le plus commun pour la production de capsules hydrocolloïdales. Généralement, il s'agit d'une méthode simple, peu couteuse et douce, ce qui assure la viabilité relativement élevée des cellules probiotiques (Kailasapathy, 2002).

Le principe de la technique consiste à préparer en premier lieu une solution d'hydrocolloïde, tel que l'alginate dans laquelle on rajoute les probiotiques le mélange est maintenu sous agitation magnétique jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène (Kasra – Kermanshahi, 2010). Le mélange est fait passer ensuite par une seringue ou buse de pulvérisation, L'usage de ces derniers est nécessaire pour la pulvérisation du liquide pour former des gouttelettes sphériques. Le mélange bactérien est alors projeté sous agitation continue à l'aide d'un barreau magnétique dans la solution de durcissement constituée de cations polyvalents, généralement calcium sous forme de chlorure de calcium CaCl_2 . Des liaisons transversales entre les molécules de l'alginate et le calcium sont formées, après une période d'agitation, résultant la formation de petites particules, des microgels sphériques et insolubles (Figure 05.a) (Atia, 2016).

Il est suggérer pour une meilleure protection que les microparticules d'alginate soient

transférer à une solution stérile de chitosane, les études ont montré que le chitosane est un polysaccharide chargé positivement, sa solubilité dépend du pH du milieu, il est hydro-insoluble à pH = 5.4. Cette insolubilité ne permet pas au bio matériel encapsulé de se relâcher surtout quand il s'agit de bactéries probiotiques ou le pH gastrique est moins de 5.4 (Huguet, 1996).

Les études ont montré l'efficacité du chitosane, comme une capsule pour les microgels encapsulé à base d'alginate, le chitosane peut former une membrane semi-perméable autour d'un polymère chargé négativement et ces particularités du chitosane assure une meilleure stabilité pour les microparticule (Figure 05.b) (Rokka, S et al., 2010) .

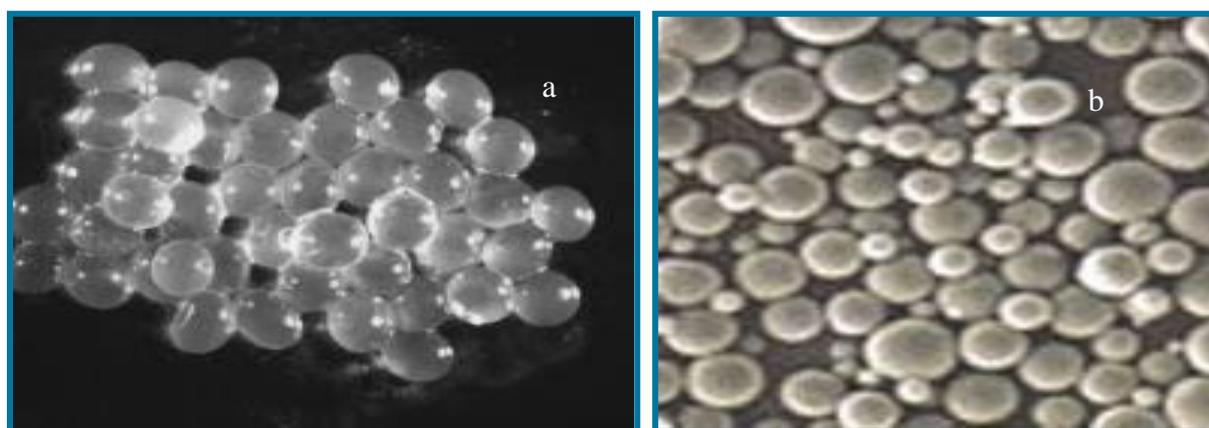


Figure 05 : (a) Image illustrative des microgels d'alginate et (b) Image des microcapsules d'alginate (Gbassi et Thierry, 2012).

II.8.5. Travaux antérieurs sur les probiotiques microencapsulés.

L'encapsulation des probiotiques a fait l'objet de plusieurs études destinées principalement à l'alimentation humaine. Reid et ses collaborateurs ont réussi à prouver que l'encapsulation des probiotiques dans des gels de protéines de lactosérum améliore leur survie dans le tractus gastro-intestinal. Sultana et ses collaborateurs ont étudié l'effet de l'encapsulation de *Lactobacillus acidophilus* et *Bifidobacterium spp* dans un gel d'alginate-amidon sur leur survie dans le yaourt et dans les conditions gastro-intestinales (De Koker et al., 2014).

Sathyabama et Ranjith (2014) et Krasaekoopt et Watcharapoka (2014) ont proposé de renforcer des billes d'alginate avec l'intégration de probiotiques comme l'inuline. Les résultats de ces travaux sont positifs en ce qui concerne l'amélioration de la survie des probiotiques (Atia, 2016).

Conclusión

Cette étude est une synthèse bibliographique de différents travaux de recherche sur les probiotiques, leur sources, et leurs effets divers dans le traitement des dysbioses intestinales et les techniques développer dans leurs fabrication industrielle pour garantir leur effets précieux.

L'objectif des probiotiques est d'apporter, à un moment donné, un soutien immunitaire, une barrière de défense contre des agents pathogènes, et une aide pour la flore intestinale locale en vue de se repeupler, en vue des études croissante intéressant au probiotiques, et le maintien de l'équilibre de la flore intestinale (Colarelli, 2010).

Les probiotiques sont alors administrés incorporés dans des préparations à usage alimentaire, dites aliments fonctionnels tel les yaourts et lait fermentés ou bien sous forme de compléments alimentaires. Le marché des produits contenant les probiotiques a connu un développement remarquable dans les dernières décennies autour du monde.

Les procédés de fabrication industrielle sont dures sur les microorganismes probiotiques et certaines ne peuvent pas résistés alors que leurs viabilité est nécessaire pour assurer leur effets, les chercheurs ont développés des techniques et des procédés de fabrication qui préservent ses bactéries vivante jusqu'à leur site d'action et garantissent en outre leur efficacité (Atia, 2016).

Malheureusement notre travail a été transformé en thème théorique à cause de la situation épidémiologique provoqué par la pandémie du (*COVID-19*), et l'application du confinement par l'Etat Algérienne. Plusieurs perspectives peuvent être dégagées à savoir :

- Etude de nouvelle sources des probiotiques en vue de l'établissement de l'hygiène de vie et de l'alimentation bio.

- Vue que l'effet des probiotiques est souche dépendant, Des études plus approfondies sont nécessaires pour comprendre le mécanisme d'action de chaque souche à potentiel probiotique, et le champ de son utilisation.

- Enfin il est souhaitable de solliciter l'utilisation des probiotiques par les thérapeutes et par les populations pour restaurer une culture alimentaire et thérapeutique utile et en faveur de notre santé.

*Références
bibliographiques*

- Adlerberth, I., Lindberg, E., Aberg, N., Hesselmar, B., Saalman, R., Strannegard, I., & Wold, A. (2006).** Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle. *Pediatrics Research*. 59: 96-101.
- Ait-Belgnaoui, A., Han, W., Lamine, F., Eutamene, H., Fioramonti, J., Bueno, L. and Theodorou, V. (2006).** *Lactobacillus farciminis* treatment suppresses stress induced visceral hypersensitivity: a possible action through interaction with epithelial cell cytoskeleton contraction. *Gut*. 55(8): 1090-1094.
- Andrade, L.R., Salgado, L.T., Farina, M., Pereira, M.S., Mourão, P.A., & Amado Filho, G.M. (2004).** Ultrastructure of acidic polysaccharides from the cell walls of brown algae. *Journal of structural biology*. 145 (3): 216–225.
- Atia, A. (2016).** Développement d'une matrice prébiotique pour l'encapsulation des probiotiques bactériocinogènes, destinée à l'alimentation animale De la physicochimie à la biopharmacie. Thèse de doctorat. Université de Lavale. Québec, Canada.
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G.Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J.I. (2004).** The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*101(44): 15718-15723.
- Balsari, A., Ceccarelli, A., Dubini, F., Fesce, E., &Poli, G. (1982).**The fecal microbial population in the irritable bowel syndrome. *Microbiologica*. 5(3): 185-194.
- Baldwin, A. J., Knowles, T. P., Tartaglia, G. G., Fitzpatrick, A. W., Devlin, G. L., Shammas, S. L., ... & Christodoulou, J. (2011).** Metastability of native proteins and the phenomenon of amyloid formation. *Journal of the American Chemical Society*. 133(36): 14160-14163.
- Bansode, S. S., Banarjee, S. K., Gaikwad, D. D., Jadhav, S. L., & Thorat, R. M. (2010).** Microencapsulation: a review. *International journal of pharmaceutical sciences review and research*. 1(2): 38-43.
- Bart, S.C., Hawrelak, E. J., Schmisser, A. K., Lobkovsky, E., & Chirik, P. J. (2004).** Synthesis, reactivity, and solid state structures of four-coordinate iron (II) and manganese (II) alkyl complexes. *Organometallics*. 23(2) : 237-246.
- Bengmark, S. (1998).** Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*. 42:2-7.
- Biard, N. (2016).** Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson. Thèse de doctorat. Université de Lorraine.
- Boudouhi, R., Ferreira, C., Morel, E., Szymanski, A., & Tizaoui S. (2005).** Aliments fonctionnels : « réalité et/ou allégation ». Université Lille1, Sciences et Technologies. 202 p.

- Bourlioux, P. (2014).** Actualité du microbiote intestinal. In Annales pharmaceutiques françaises. Elsevier Masson.72 (1) :15-21.
- Brinques, G. B., & Ayub, M. A. Z. (2011).** Effect of microencapsulation on survival of *Lactobacillus plantarum* in simulated gastrointestinal conditions, refrigeration, and yogurt. Journal of Food Engineering. 103(2): 123-128.
- Bruhwyler, J., Carreer, F., Demanet, E., & Jacobs, H. (2009).** Digestive tolerance of inulin-type fructans: a double-blind, placebo-controlled, cross-over, dose-ranging, randomized study in healthy volunteers. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 60(2): 165-175.
- Bultel, A. (2017).** Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ? Thèse de doctorat. Université de Lille 2 .Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.
- Burgess Diane, J. (1994).** Macromolecular Complexes in Chemistry and Biology. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Butel, M-J. (2014).** Les probiotiques et leur place en médecine humaine. Journal des Antiinfectieux. 16(2) : 33-43.
- Campeotto, F., Waligora-Dupriet, A. J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N., Dupont, C., & Butel, M. J. (2007).** Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. Gastroentérologie clinique et biologique, 31(5), 533-542.
- Chey, W.D. & Cash, B.D. (2006).** Irritable bowel syndrome: update on colonic neuromuscular dysfunctionand treatment. Curr Gastroenterol Rep. 8(4) :273-81.
- Corr, S. C., Hill C., & Gahan, C. G. M. (2009).** Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. Advances in food and nutrition research. 56: 1-15.
- Cremonini, F., Di Caro, S., Nista, E. C., Bartolozzi, F., Capelli, G., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2002).** Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 16(8): 1461-1467.
- Cummings JH, Macfarlane GT. (1991).** The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. J..Appl Bacteriol.;70(6):443-59.
- Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, R. (2007).** Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 26(6), 767-778.
- Dahir n° 1-06-151 (B.O. n° 5480 du 2006) du 30 chaoual 1427 :** Promulgation de la loi n° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.
- Dalat, F., Trouillet, F., Fessy, M. H., Bourdin, M., & Besse, J. L. (2014).** Comparison of quality of life following total ankle arthroplasty and ankle arthrodesis: retrospective

- study of 54 cases. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 100 (7): 761-766.
- Da silva S. (2013).** Conséquences d'un stress chronique sur la barrière de mucus intestinal chez le rat : effet du probiotique *Lactobacillus farciminis*. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse (INSA de Toulouse).
- Deceuninck, L. (2018).** Influence du microbiote intestinal sur la régulation du comportement alimentaire. Thèse de doctorat en pharmacie. Rouen, 36p.
- Delaney, M.L., Onderdonk, A.B., & Microbiology and Prematurity Study Group. (2001).** Nugent score related to vaginal culture in pregnant women. *Obstetrics & Gynecology*. 98(1): 79-84.
- Dellaglio, F., & Felis, G.E. (2005).** Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria. *Probiotics and Prebiotics: Scientific Aspects*. Tannock G.W. ed. 25-49.
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017).** The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics*. 46(1) : 77-89.
- Direction générale des produits de santé et des aliments. (2009).** Lignes directrices pour la préparation d'une demande d'approbation d'allégations santé relatives aux aliments. Santé. Canada.
- Doré, J., & Corthier, G. (2010).** Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 34(4) : 7-16.
- D'Souza, A. L., Rajkumar, C., Cooke, J., & Bulpitt, C.J. (2002).** Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *BMJ*. 324(7350): 1361.
- Drasar B.S. (1974).** Some factors associated with geographical variations in the intestinal microflora. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser*. 3:187-96.
- Drasar, B.S., & Barrow, P. (1985).** *Intestinal microecology*. Van Nostrand reinhold, Workingham.
- Drouault-Holowacz, S., Foligné, B., Dennin, V., Goudercourt, D., Terpend, K., Burckel, A., & Pot, B. (2006).** Anti-inflammatory potential of the probiotic dietary supplement Lactibiane Tolérance: In vitro and in vivo considerations. *Clinical Nutrition*. 25(6) : 994-1003.
- 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 human origin: correlation with in vivo findings. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 73(2):386-392.

- Ducarouge, B. (2012).** Régulation des systèmes d'adhérence cellulaire par le CRF2: un effecteur du stress dans le tube digestif. Thèse de doctorat. Grenoble.
- Ebel, B., Lemetais, G., Beney, L., Cachon, R., Sokol, H., Langella, P., & Gervais, P. (2014).** Impact of probiotics on risk factors for cardiovascular diseases. A review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 54(2): 175-189.
- Ebtehal, A. R., Perinpanayagam, H., & MacFarland, D. (2006).** Human alveolar bone cells interact with ProRoot and tooth-colored MTA. *Journal of endodontics*. 32(9): 872-875.
- Ezzariga, N. (2015).** Probiotique : Applications thérapeutiques et effets secondaires. Thèse de doctorat. Université de Mohamed V de Rabat. Maroc.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization). (2001).** Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Cordoba (Argentina).
- Fuller, R. AFRC. (1989).** Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*. 66(5) : 365-378.
- Fitzpatrick, K .C. (2005).** Probiotiques : document de travail rapport présenté à la direction des produits de santé naturels, santé Canada. 32p.
- Forchielli, M. L., & Walker, W. A. (2005).** The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. *British Journal of Nutrition*. 93(S1): S41-S48.
- Fortin, M. H., Champagne, C. P., St-Gelais, D., Britten, M., Fustier, P., & Lacroix, M. (2011).** Effect of time of inoculation, starter addition, oxygen level and salting on the viability of probiotic cultures during Cheddar cheese production. *International Dairy Journal*. 21(2): 75-82.
- Gagliardi, A., Totino, V., Cacciotti, F., Iebba, V., Neroni, B., Bonfiglio, G., ... & Schippa, S. (2018).** Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *International journal of environmental research and public health*. 15(8): 1679.
- Gbassi, G. K., & Vandamme, T. (2012).** Probiotic encapsulation technology: from microencapsulation to release into the gut. *Pharmaceutics*. 4(1): 149-163.
- Gentile, F. T, Doherty, E.J., Rein, D.H., Shoichet, M.S., & Winn, S.R. (1995).** Polymer science for macroencapsulation of cells for central nervous system transplantation, *Reactive Polymers*. 25(2): 207–227.
- Gevers, D., Huys, G., & Swings, J. (2001).** Applicability of rep-PCR fingerprinting for identification of *Lactobacillus* species. *FEMS Microbiology letters*. 205(1): 31-36.

- Ghoshal, U.C., & Srivastava, D. (2014).** Irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth: meaningful association or unnecessary hype. *World Journal of Gastroenterology*. 20(10): 2482-91.
- Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J., Rastall, R. A., & Roberfroid, M. B. (2004).** Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*. 17(2): 259-275.
- Godward, G., & Kailasapathy, K. (2003).** Viability and survival of free and encapsulated probiotic bacteria in Cheddar cheese. *Milchwissenschaft: Milk Science International*. 58: 624-627.
- Gournier-chatea, N., Larpent, J.-P., Castellanos, M.-A., & Larpent, J.-L. (1994).** Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Paris : Tec & Doc – Lavoisier. 192 p.
- Goyal, M., Demchuk, A. M., Menon, B. K., Eesa, M., Rempel, J. L., Thornton, J., ... & Dowlathshahi, D. (2015).** Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 372(11): 1019-1030.
- Green, B. K., & Lowell, S. (1956).** Schleicher. Pressure responsive record materials U.S. Patent No. 2,730,457.
- Guarner, F., & Schaafsma, G. J. (1998).** Probiotics. *International journal of food microbiology*. 39(3): 237-238.
- Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Gangl, A., Eliakim, R., Gang, A., ... & Le Mair, T. (2008).** World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. World Gastroenterology Organisation.
- Hamon, E. (2011).** Utilisation de l'analyse protéomique dans la caractérisation des bactéries d'intérêt probiotique. Thèse de doctorat. Strasbourg. 226p.
- Heidebach, T., Först, P. & Kulozik, U. (2012).** Microencapsulation of Probiotic Cells for Food Applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 52: 291–311.
- Hemarajata, P., & Versalovic, J. (2013).** Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 6(1) : 39-51.
- Hinton, G., Deng, L., Yu, D., Dahl, G. E., Mohamed, A. R., Jaitly, N., ... & Kingsbury, B. (2012).** Deep neural networks for acoustic modeling in speech recognition: The shared views of four research groups. *IEEE Signal processing magazine*. 29(6): 82-97.
- Holzappel, W. H., Haberer, P., Snel, J., Schillinger, U., & in't Veld, J. H. H. (1998).** Overview of gut flora and probiotics. *International journal of food microbiology*. 41(2): 85-101.

- Holzappel, W. H., & Schillinger, U. (2002).** "Introduction to pre-and probiotics." *Food research international*. 35(2): 109-116.
- Hopkins, D. (2001).** *School improvement for real*. Psychology Press.
- Huguet, M.L., Neufeld, R.J. (1996).** Dellacherie, E. Calcium-alginate beads coated with polycationic polymers: Comparison of chitosan and DEAE-Dextran. *Process Biochem*. 31: 347–353.
- Hunt, N. C., & Grover, L.M. (2010).** Cell encapsulation using biopolymer gels for regenerative medicine," *Biotechnology letters*. 32(6):733–742.
- Isolauri, E., Kirjavainen, P.V. ? & Salminen, S. (2002).** Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation?. *Gut*. 50(S3): 54-59.
- Izquierdo Alegre, E. (2009).** Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotique. Strasbourg : Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien.
- Jankowski, T., Zielinska, M., & Wszakowska, A. (1997).** Encapsulation of lactic acid bacteria with alginate/starch capsules. *Biotechnology techniques* 11(1): 31-34.
- Kaila, M., Isolauri, E., Soppi, E., Virtanen, E., Laine, S., & Arvilommi, H. (1992).** Enhancement of the circulating antibody secreting cell response in human diarrhea by a human *Lactobacillus* strain. *Pediatric research*. 32(2): 141-144.
- Kailasapathy, K. (2002).** "Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications." *Current issues in intestinal microbiology*. 3(2): 39-48.
- Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., Arvilommi, H., & Isolauri, E. (2003).** Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 361(9372): 1869-1871.
- Kasra–Kermanshahi, R., Fooladi, J., & Peymanfar, S. (2010).** Isolation and microencapsulation of *Lactobacillus spp.* from corn silage for probiotic application. *Iranian Journal of Microbiology*. 2(2): 98.
- Kirchfeld, F., & Boyle, W. (1994).** *Nature doctors: pioneers in naturopathic medicine*. Medicina Biologica. East Palestine: Buckeye Naturopathic Press. 105.
- Krasaekoopt, W., & Watcharapoka, S. (2014).** Effect of addition of inulin and galactooligosaccharide on the survival of microencapsulated probiotics in alginate beads coated with chitosan in simulated digestive system, yogurt and fruit juice. *LWT - Food Science and Technology*. 57(2): 761–766.
- Lammers, K.M., Helwig, U., Swennen, E., Rizzello, F., Venturi, A., Caramelli, E., Kamm, M.A., Brigidi, P., Gionchetti, P., & Campieri, M. (2002).** "Effect of probiotic

- strains on interleukin 8 production by HT29/19A cells." *The American journal of gastroenterology*. 97(5): 1182-1186.
- Lapointe-Vignola, C. (2002).** Science et technologie du lait: transformation du lait. Presses inter Polytechnique.
- Lepage, P., Leclerc, M. C., Joossens, M., Mondot, S., Blottière, H. M., Raes, J., ... & Doré, J. (2013).** A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*. 62(1): 146-158.
- Ley, T. J., Ding, L., Walter, M.J., McLellan, M.D., Lamprecht, T., Larson, D.E.,... & Harris, C.C. (2010).** DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 363(25): 2424-2433.
- Liévin-Le Moal, V., & Servin, A.L. (2006).** The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clinical microbiology reviews*. 19(2): 315-337.
- Lindberg, E., Adlerberth, I., Hesselmar, B., Saalman, R., Strannegard, I.L., Aberg, N., & Wold, A.E. (2004).** "High rate of transfer of *Staphylococcus aureus* from parental skin to infant gut flora." *Journal of Clinical Microbiology*. 42(2): 530-534.
- Logan, N. A., De Vos, P., & Dinsdale, A. (2009).** *Geobacillus*. In *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Springer. 3:144-160).
- Mackowiak, P. A. (2013).** Recycling Metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. *Frontiers in public health*. 1: 52.
- Madsen, K. (2006).** Probiotics and the immune response. *Journal of clinical gastroenterology*. 40(3): 232-234.
- Mallon, P. T., McKay, D., Kirk, S. J., & Gardiner, K. (2007).** Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4.
- Marchesseau-David, A. (2019).** Forces et fragilités du microbiote intestinal, dysbioses et prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et à *Clostridium difficile* par la prise de probiotiques. Thèse de doctorat.
- Marteau, P., Cuillerier, E., Meance, S., Gerhardt, M. F., Myara, A., Bouvier, M., ... & Grimaud, J. C. (2002).** *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized, controlled study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 16(3): 587-593.
- Marteau, P., Shanahan, F. (2003).** Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 17(5):725-40

- McFarland, L. V., Surawicz, C. M., Greenberg, R. N., Elmer, G. W., Moyer, K. A., Melcher, S. A., ... & Cox, J. L. (1995).** Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. *American Journal of Gastroenterology*. 90(3): 439-448.
- McFarland, L.V., & Dublin, S. (2008).** Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World journal of gastroenterology*.14: 2650-2661.
- Meddings, J. (2008).** The significance of the gut barrier in disease. *Gut*. 57(4): 438-440.
- Metchnikoff, E. (1907).** Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. The prolongation of life: Optimistic studies. W. Heinemann, London, 161-183.
- Michetti, P., Dorta, G., Wiesel, P. H., Brassart, D., Verdu, E., Herranz, M., ... & Cortesy-Theulaz, I. (1999).** Effect of whey-based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (*johnsonii*) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion*. 60(3): 203-209.
- Moayyedi, P., Ford, A.C., Talley, N. J., Cremonini, F., Foxx-Orenstein, A.E., Brandt, L. J., & Quigley, E.M.M. (2010).** The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut*. 59(3): 325-332.
- Monnet, V. et al.(2008).** Métabolisme et ingénierie métabolique. [auteur du livre] Georges Corrieu et François-Marie Luquet. *Bactéries lactiques. De la génétique aux ferments.* Cachan : Lavoisier.
- Moreau, A., Dedianne, M. C., & Létrilliart, L. (2004).** Méthode de recherche: s' approprier la méthode du focus group. *La Revue du praticien. Médecine générale*. 18(645) : 382-384.
- Moré, M.I., Swidsinski, A. (2015).** *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supports regeneration of the intestinal microbiota after diarrheic dysbiosis –a review. *Clin Exp Gastroenterol*. 8: 237-55.
- Moroni, O. (2007).** Contribution à l'étude des probiotiques dans le contrôle et la prévention des infections entériques à *Listeria monocytogenes* : analyse in vitro et étude in vivo des mécanismes d'action antimicrobien. Thèse de doctorat, University of Laval, Canada.
- .
- Murray, M., & Pizzorno, J. (1998).** *Encyclopedia of Natural Medicine*. Rocklin, CA: Prima Publishing. 143.
- Nagpal, R., Kumar, A., Kumar, M., Behare, P. V., Jain, S., & Yadav, H. (2012).** Probiotics, their health benefits and applications for developing healthier foods: a review. *FEMS microbiology letters*. 334(1): 1-15.

- Ng, S. C., Hart, A. L., Kamm, M. A., Stagg, A. J., & Knight, S. C. (2009). Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflammatory bowel diseases*. 15(2) : 300-310.
- Ninane, V., Mukandayambaje, R., Berben, G. (2009). Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*. 13(3) : 8.
- Nikfar, S., Rahimi, R., Rahimi, F., Derakhshani, S., & Abdollahi, M. (2008). Efficacy of probiotics in irritable bowel syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials." *Diseases of the Colon & Rectum*. 51(12): 1775-1780.
- Nowrouzian, F., Hesselmar, B., Saalman, R., Strannegard, I., Aberg, N., Wold, A., & Adlerberth, I. (2003). *Escherichia coli* in infants' intestinal microflora: colonization rate, strain turnover, and virulence gene carriage. *Pediatric Research*. 54: 8-14.
- Otte, J-M., & Podolsky, D. K. (2004). Functional modulation of enterocytes by Grampositive and Gram-negative microorganisms. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. 286(4): G613-G626.
- Perez, P. F., Dore, J., Leclerc, M., Levenez, F., Benyacoub, J., Serrant, P., Segura-Roggero, I., Schiffrin, E. J., & Donnet-Hughe, A. (2007). Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons From Maternal Cells? *Pediatrics*. 119(3): e724-732.
- Piquepaille, C. (2013). Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales thèse de doctorat en Pharmacie. Limoge.
- Poncel, D., & Derffier, C. (2007). Les méthodes de microencapsulation de A à Z (ou presque), *Microencapsulation : des sciences aux technologies*, Lavoisier. 23–33.
- Pyar, H., Liong, M-T., & Peh, K. K., (2013). "Recent advances in probiotics and biomedical applications." *The Journal of Medical Sciences*.13(8): 601-614.
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Mende, D. R. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 464(7285): 59-65.
- Reid, AA., Vuilleumard, J.C., Britten, M., Arcand, Y., Farnworth, E., & Champagne, C. P. (2005). Microentrapment of probiotic bacteria in a Ca(2+)-induced whey protein gel and effects on their viability in a dynamic gastro-intestinal model. *Journal of microencapsulation*. 22 (6): 603–19.
- Règlement (UE) N° 432/2012. (2012). de la Commission établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires.
- Resnick, J. L., Bixler, L. S., Cheng, L., & Donovan, P. J. (1992). Long-term proliferation of mouse primordial germ cells in culture. *Nature*. 359(6395) : 550-551.

- Rofes, C. (2014).** Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques. Thèse de doctorat. Université Toulouse III.
- Röhrig, U. F., Awad, L., Grosdidier, A., Larrieu, P., Stroobant, V., Colau, D., ... & Zoete, V. (2010).** Rational design of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*. 53(3):1172-1189.
- Rokka, S., & Rantamaki, P. (2010).** Protecting probiotic bacteria by microencapsulation: challenges for industrial applications." *European Food Research and Technology*. 231(1): 1-12.
- Rolfe, V. E., Fortun, P. J., Hawkey, C. J., & Bath-Hextall, F. J. (2006).** Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 4.
- Roy, D. (2006).** Innocuité, Qualité et Efficacité des Probiotiques. *Biotechnologies des cultures lactiques d'intérêt laitier et probiotique*. AISA : Association pour les Ingrédients Santé en Alimentation.
- Sathyabama, S., & Vijayabharathi, R. (2014).** Co-encapsulation of probiotics with prebiotics on alginate matrix and its effect on viability in simulated gastric environment. *LWT-Food Science and Technology*, 57(1), 419-425
- Schlee, M., Wehkamp, J., Altenhoefer, A., Oelschlaeger, T.A., Stange, E. F., & Fellermann, K. (2007).** Induction of human β -defensin 2 by the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is mediated through flagellin." *Infection and immunity*. 75(5): 2399-2407.
- Secretin, M.C. (2013).** Pro-, Prebiotiques : developpement et mise au point dans les formules infantiles.
- Stagg, A. J., Hart, A. L., Knight, S. C., & Kamm, M. A. (2003).** The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria. *Gut*. 52(10): 1522-1529.
- Stone, N. D., Dunaway, S. B., Flexner, C., Tierney, C., Calandra, G. B., Becker, S, ... & Park, J. G. (2007).** Multiple-dose escalation study of the safety, pharmacokinetics, and biologic activity of oral AMD070, a selective CXCR4 receptor inhibitor, in human subjects. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 51(7): 2351-2358.
- Strugala, V., Dettmar, P.W., Pearson, J.P. (2008).** Thickness and continuity of the adherent colonic mucus barrier in active and quiescent ulcerative colitis and Crohn's disease. *Int J Clin Pract*. 62(5):762-9.
- Sultana, K., Godward, G., Reynolds, N., Arumugaswarny, R., Peiris, P., & Kailasapathy, K. (2000).** "Encapsulation of probiotic bacteria with alginate-starch and evaluation of survival in simulated gastrointestinal conditions and in yoghurt." *Int J Food Microbiol*. 62(1-2): 47-55.

- Sun, W. R., & Griffiths, M. W. (2000).** Survival of bifidobacteria in yogurt and simulated gastric juice following immobilization in gellan-xanthan beads. *International Journal of Food Microbiology*. 61(1): 17-25.
- Tannock, G. W. (1997).** Probiotic properties of lactic-acid bacteria: plenty of scope for fundamental R & D. *Trends in biotechnology*. 15(7): 270-274.
- Thomas, L.V., Ockhuizen, T., Suzuki, K. (2014).** Exploring the influence of the gut microbiota and probiotics on health: a symposium report. *Br J Nutr*. 112 (S1): S1-18.
- Tissier, H. (1900).** Recherches sur la flore intestinale (état normal et pathologique) des nourrissons. Thèse de doctorat. Paris : Université de médecine.
- Tong, J. L., Ran, Z. H., Shen, J., Zhang, C.X., & Xiao, S. D. (2007).** Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 25(2): 155-168.
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2007).** Principes d'anatomie et de physiologie. Edition du Renouveau Pédagogique. Paris : De Boeck. 1246 p.
- Tran, T. T., Corsini, S., Kellingray, L., Hegarty, C., Le Gall, G., Narbad, A., ... & Vauzour, D. (2019).** APOE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: relevance for Alzheimer's disease pathophysiology. *The FASEB Journal*. 33(7) : 8221-8231.
- Van Deventer, S. J. H., Ten Cate, J. W., & Tytgat, G. N. J. (1988).** Intestinal endotoxemia: clinical significance. *Gastroenterology*. 94(3) : 825-831.
- Voth, D. E., & Ballard, J. D. (2005).** *Clostridium difficile* toxins: mechanism of action and role in disease. *Clinical microbiology reviews*. 18(2): 247-263.
- Villeger, R. (2014).** Etude in vitro des propriétés probiotiques de bactéries du genre *Bacillus*: Interaction avec l'hôte et effets de l'association avec un prébiotique. Thèse de doctorat. Université de Limoges.
- Warner, J. O. (2003).** The hygiene hypothesis. *Pediatric allergy and immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 14(3): 145.
- Wick, C., Nienaber, U., Anggraeni, O., Shellhammer, T. H., & Courtney, P. D. (2004).** Texture, proteolysis and viable lactic acid bacteria in commercial Cheddar cheeses treated with high pressure. *Journal of Dairy Research*. 71(1): 107-115.
- Wyatt, J., Oberhuber, G., Pongratz, S., Püspök, A., Moser, G., Novacek, G., ... & Vogelsang, H. (1997).** Increased gastric and intestinal permeability in patients with Crohn's disease. *American Journal of Gastroenterology*. 92(10).

Site Web :

Autorité européenne de sécurité des aliments. (2015). Résumé : Avis du groupe scientifique sur les risques biologiques concernant *Bacillus cereus* et les autres *Bacillus spp.* dans les denrées alimentaires. Autorité européenne de sécurité des aliments. [En ligne].

Classification des produits situés à la frontière entre les aliments et les produits de santé naturels : Produits sous forme d'aliments. (2009).

www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/prodnatur/bulletins/food_nhp_aliments_psn-2009-fra.php.

IRP: l'expert européen des probiotiques www.pharmabiotic.org

The Universal Protein Resource. Bifidobacterium. UniProt. [En ligne] [Citation : 9 Janvier 2015.] <http://www.uniprot.org/taxonomy/1678>.

The Universal Protein Resource. Bacillus. UniProt. [En ligne] [Citation : 9 Janvier 2015.] <http://www.uniprot.org/taxonomy/1386>.

Résumé

Le tube digestif est un écosystème extrêmement complexe où le microbiote, nutriments et cellules de l'hôte sont en contact permanents. De plus en plus de travaux montrent les interactions entre ce microbiote commensal et l'organisme humain, faisant du microbiote un véritable partenaire dès la naissance. Le microbiote assure plusieurs fonctions principales métaboliques et les fonctions de barrière. Tout déséquilibre bactérien ou dysbiose peut conduire au développement de pathologies intestinales et l'aggravation de plusieurs d'autres maladies. Cette relation microbiote – santé a développé l'intérêt de moduler ce microbiote par le biais de l'administration de bactéries vivantes et bénéfiques appelées « Probiotiques » dans un but de prévention voire de guérison de certaines maladies. Cette étude est une synthèse bibliographique qui fait le point sur les probiotiques, leurs sources, leurs mécanismes d'action et des exemples de leurs applications. Cependant leur potentiel santé est indéniable pour chaque souche justifiant la poursuite des études dans leur sujet.

Mots clés : Microbiote, Dysbiose intestinale, Probiotique.

Abstract

The human gut is a huge complex ecosystem where microbiota, nutrients and host cells interact extensively. A process crucial for the gut homeostasis metabolic, barrier effect. Hence any dysbiosis could have negative consequences in terms of health and many diseases have been associated to impairment of the gut microbiota. These close relationships between gut microbiota, health and diseases, have led to great interest in using probiotics to positively modulate the gut microbiota prevent or to treat some diseases. This study is a bibliographic synthesis that focuses on probiotics, their sources, their mechanisms of action and examples of their applications. Nevertheless their health potential undeniable for each strain of probiotics, further studies are required on their subject.

Keywords: Microbiota, Intestinal dysbiosis, Probiotic.

ملخص

الجهاز الهضمي هو نظام بيئي معقد للغاية حيث تكون الجراثيم المعوية أو ما يسمى الميكروبيوتا والمغذيات والخلايا العضوية على اتصال دائم. العديد من الأبحاث أظهرت التفاعلات بين هذه الكائنات الحية الدقيقة المتعايشة والكائن البشري، مما يجعل من هذه الكائنات الحية الدقيقة شريكا حقيقيا منذ الولادة. هذه الجراثيم مسؤولة عن العديد من الوظائف الأيضية الرئيسية ووظائف الحاجز، وأي خلل بكتيري أو خلل في النشاط الحيوي لهذا النظام يمكن أن يؤدي إلى تطور أمراض معوية وتفاقم العديد من الأمراض الأخرى. طورت هذه العلاقة بين الكائنات الحية الدقيقة المعوية والصحة الاهتمام بتعديل هذه الميكروبات من خلال إعطاء البكتيريا الحية والمفيدة المسماة "البروبيوتيك" بهدف منع أو حتى علاج أمراض معينة. هذه الدراسة عبارة عن ملخص بيليوغرافي يقوم بتقييم البروبيوتيك ومصدرها وآليات عملها وأمثلة على أشكال تطبيقاتها، ومع ذلك، فإن إمكاناتها الصحية ليست بعد واضحة لكل سلالة وحققت استعمالها هذا يبرر ضرورة متابعة الدراسات في موضوعها.

الكلمات المفتاحية: الميكروبيوتا ، دسباقتريوز الأمعاء ، بروبيوتيك.