



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI  
BORDJ/BOU ARRERIDJ

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج  
Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi- B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



UNIVERSITÉ MOHAMED EL BACHIR EL IBRAHIMI  
BORDJ/BOU ARRERIDJ

# Mémoire

**En vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Biologie**

**Spécialité : Microbiologie Appliquée**

## Intitulé

**Intérêt et importance biotechnologiques des probiotiques**

**Présenté par : BENDJEDI Djamilia  
BARKATI Nesrine**

**Soutenu le : /09/2021**

**Devant le jury :**

<b>Président :</b>	M <sup>me</sup>	BOUGUERRA Asma.	MCB	université de BBA
<b>Encadrant :</b>	Mr	SADRATI Nouari	MCB	université de BBA
<b>Examineur :</b>	Mr	MERIBAI Abdelmalek	MCB	université de BBA

**Année universitaire : 2020/2021**

لا اله الا الله محمد رسول الله

# *Remerciements*

D'abord nous remerciant bien sur  
ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et  
le courage pendant ces années d'étude.

Deuxièmement nous remerciant en général toutes les personnes qui  
travaillent à la faculté des sciences de la nature et de vie et sciences de  
la terre et de l'univers de l'université de Bordj Bou Arreridj  
pour la richesse et la qualité de leur enseignement

Un grand merci à notre encadrant Dr. SADRATI Nouari pour tous les  
efforts et l'aide qu'il nous a donnés

Merci à tous les membres de jury Dr. MERIBAI Abdelmalek et Dr.  
BOUGUERRA Asma pour avoir consacré du temps et pour l'intérêt  
qu'ils ont porté à notre travail.

Merci à tous

# *Dédicace*

Je dédie ce mémoire à mes chers parents ; A mon père et à ma mère qui sont fournis pour moi tous ce qui est impossible pour ma réussite, sans vous ne serai jamais arrivée jusque- là. A mon frère et ma sœur et à toute ma famille.

A mon binôme Barkati Nesrine pour cette expérience inoubliable avec vous.

*Djamila*

# *Dédicace*

Je dédie ce mémoire à mes chers parents ; A mon père (Allah yrahmo) et à ma mère qui sont fournis pour moi tous ce qui est impossible pour ma réussite, sans vous ne serai jamais arrivée jusque- là. A mes frères et mes sœurs, A mes chers tantes et cousines.

A mon binôme Bendjedi Djamila pour cette expérience inoubliable avec vous.

*Nesrine*

**Sommaire**

المخلص.....	I
Résumé.....	II
Abstract .....	III
Liste des figures .....	IV
Liste des tableaux .....	V
Liste des abréviations .....	VI
Introduction .....	1
I. Le microbiote intestinal .....	3
I.1. Définition .....	3
I.1.1. Les différents types de microbiote au sein de l'écosystème intestinal .....	3
I.1.1.1. Microbiote endogène résident (autochtone) .....	3
I.1.1.2. Microbiote exogène transit (allochtone) .....	4
I.2. Etablissement de microbiote intestinal chez le nouveau-né .....	5
I.2.1. Facteurs exogènes intervenant sur la colonisation .....	6
I.2.1.1. Influence du mode d'accouchement.....	6
I.2.1.2. Influence de terme de naissance .....	6
I.2.1.3. Influence de l'alimentation .....	7
I.2.1.4. Influence de l'antibiothérapie .....	7
I.2.1.5. Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène .....	8
I.3. Composition du microbiote intestinale de l'adulte .....	8
I.4. Le microbiote intestinal chez la personne âgée .....	11
II. Les probiotiques .....	12
II.1. Développement du concept des probiotiques.....	12
II.2. Définition des probiotiques .....	13

II.3. Réglementation : médicaments et aliment .....	14
II.3.1. Aliments probiotiques .....	15
II.3.2. Médicament probiotique .....	16
II.4. Critères de sélection des souches des probiotiques.....	17
II.5. Les microorganismes probiotiques .....	18
II.5.1. Les bactéries lactiques .....	18
II.5.1.1. Les lactobacilles.....	18
II.5.1.2. Les cocci.....	19
II.5.1.3. Les bifidobactéries.....	20
II.5.1.4. Les bactéries non lactiques .....	20
II.5.2. Les levures.....	20
III. Les mécanismes d'action et l'effet bénéfique de probiotiques.....	22
III.1. Mécanismes d'action des probiotiques.....	22
III.1.1. Effets sur les fonctions intestinales.....	22
III.1.1.1. Digestion intestinal.....	22
III.1.1.2. Motricité intestinale et transit.....	22
III.1.2. Modulation du microbiote intestinale.....	23
III.1.2.1. Production de bactériocines.....	23
III.1.2.2. Diminution du pH intra-luminal intestinal.....	23
III.1.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes.....	24
III.1.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments.....	24
III.1.3. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale.....	24
III.1.3.1. Stimulation des défensines.....	25
III.1.3.2. Préservation de l'intégrité de la barrière.....	25
III.1.3.3. Production de mucus.....	25
III.1.4. La modulation de système immunitaire.....	26
III.1.4.1. Stimulation de l'immunité innée.....	26

III.1.4.2. Stimulation de l'immunité adaptative .....	27
III.2. Effet bénéfique des probiotiques sur la sante.....	29
III.2.1. Probiotique et diarrhée.....	29
III.2.2. Probiotique et MICI.....	30
IV. L'importance biotechnologiques des probiotiques.....	30
IV.1. Affinage de fromages.....	30
IV.2. Activité acidifiant.....	31
IV.3. Activité protéolytique.....	31
IV.4. Activité lipolytique et formation de substances aromatiques.....	31
IV.5. Formation des exopolysaccharides.....	31
IV.6. Biopréservation des aliments.....	32
Conclusion.....	33

## ملخص

منذ الولادة، يتم استعمار الجهاز الهضمي من قبل العديد من الكائنات الحية الدقيقة التي تسمى الميكروبات المعوية. تتكون الجراثيم المعوية من العديد من البكتيريا، وهي تتطور طوال الحياة. يتأثر الاستعمار البكتيري للأمعاء المولود الجديد بخصائص الأم، وطريقة الولادة، وبيئة مكان الولادة، وتناول الأدوية (المضادات الحيوية، ومضادات الحموضة، وما إلى ذلك) ونوع النظام الغذائي. في حالة اختلال توازن هذه البكتيريا، فإن إحدى طرق استعادة التوازن هي تناول البروبيوتيك.

البروبيوتيك هي كائنات دقيقة حية (بكتيريا، خميرة، إلخ) والتي، عند تناولها بكميات كافية، تعود بالفائدة على صحة الإنسان. يتسع مجال استخدام البروبيوتيك بشكل متزايد تثبيط التصاق البكتيريا الممرضة، واستعادة الحاجز المعوي، والتحكم في الخلايا المناعية. بالإضافة إلى الفعالية العلاجية لاستخدام البروبيوتيك في الأمراض المعوية الرئيسية المرتبطة بخلل الجراثيم (الإسهال، الأمراض الالتهابية المزمنة، الخ...).

من ناحية أخرى، تتمتع البروبيوتيك بالقدرة على الحفاظ على الاستقرار الكافي والحيوية أثناء سلسلة الإنتاج الصناعي وأثناء التخزين.

**الكلمات المفتاحية:** الجراثيم المعوية، البروبيوتيك، الأثر النافع، آلية العمل، أهمية التكنولوجيا الحيوية.

## Résumé

Dès la naissance, le tube digestif est colonisé par une multitude de microorganismes que l'on nomme microbiote intestinal. La flore intestinale est constituée de nombreuses bactéries, elle évolue tout au long de la vie. La colonisation bactérienne de l'intestin du nouveau-né est influencée par les caractéristiques maternelles, le mode d'accouchement, l'environnement du lieu de naissance, l'administration de médicaments (antibiotiques, antiacides...) et le type d'alimentation. Dans le cas de dysbiose, une des façons de rétablir l'équilibre est la prise de probiotiques.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants (bactéries, levure...etc) qui, lorsqu'ils sont administrés en Quantité adéquate, produisent des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. Le champ d'utilisation des probiotiques est de plus en plus vaste ; l'inhibition de l'adhésion des pathogènes, restauration de la barrière intestinale, et contrôle des cellules immunitaires. Ainsi que, l'efficacité thérapeutique de l'utilisation de probiotiques au cours des principales pathologies intestinales associées à une dysbiose du microbiote (diarrhées, maladies inflammatoires chroniques... etc).

D'autre part les probiotique ont des capacités à garder une stabilité et viabilité suffisante au cours de la chaine de production industrielle et lors de la conservation.

**Mots clés :** Microbiote intestinal, Probiotique, effet bénéfique, mécanisme d'action, importance biotechnologie.

## **Abstract**

From birth, the digestive tract is colonized by a multitude of microorganisms called the intestinal microbiota. The intestinal flora is made up of many bacteria. It evolves throughout life. Bacterial colonization of the newborn's intestine is influenced by maternal characteristics, mode of delivery, environment of the place of birth, administration of drugs (antibiotics, antacids, etc.) and type of diet. In the case of dysbiosis, one of the ways to restore balance is by taking probiotics.

Probiotics are living microorganisms (bacteria, yeast, etc.) which, when administered in adequate amounts, produce a benefit for the health of the host. The field of use of probiotics is increasingly broad; inhibition of pathogen adhesion, restoration of the intestinal barrier, and control of immune cells. As well as the therapeutic efficacy of the use of probiotics in the main intestinal pathologies associated with dysbiosis of the microbiota (diarrhea, chronic inflammatory diseases, etc.).

On the other hand, probiotics have the ability to maintain sufficient stability and viability during the industrial production chain and during storage.

**Keywords:** Intestinal microbiota, Probiotic, beneficial effect, mechanism of action, importance of biotechnology.

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Représentation schématique de la flore intestinale cultivable.....	5
<b>Figure 02</b> : Le microbiote associé au tractus gastro-intestinal humain.....	10
<b>Figure 03</b> : Classification des aliments santé et place des probiotiques.....	15
<b>Figure 04</b> : (A) : <i>Lactobacillus casei</i> , (B) : <i>Streptococcus thermophilus</i> , (C) : <i>Enterococcus faecalis</i> , (D): <i>Lactococcus lactis</i> .....	19
<b>Figure 05</b> : (A): <i>Bifidobacterium spp.</i> , (B): <i>Escherichia coli</i> Nissle 1917.....	20
<b>Figure 06</b> : (A): <i>Saccharomyces cerevisiae</i> observée au microscope électronique, (B) : <i>Saccharomyces boulardii</i> observée au microscope électronique à balayage.....	21
<b>Figure 07</b> : La voie de translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokine pro-inflammatoire.....	27
<b>Figure 08</b> : Schéma synthétique de la balance Th1/ Th2.....	29

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01 :</b> Phyla et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'homme.....	11
<b>Tableau 02 :</b> Exemples de souches de probiotiques dans des produits alimentaires et Pharmaceutiques.....	16
<b>Tableau 03 :</b> Les suppléments alimentaires dispensés à l'officine.....	17
<b>Tableau 04 :</b> Critères de sélection des probiotique.....	18

## Liste des abréviations

**ADN** : Acide Désoxy Ribonucléique.

**Cellules Treg** : Lymphocytes T régulateurs

**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigènes.

**EPS**: Exopolysaccharides.

**FAO**: Food and Agriculture Organization

**GRAS**: Generally Recognized As Safe.

**hBD-2** : gène de la bêta-défensine-2 humaine.

**IFN**: Interféron.

**IFN-gamma**: Interféron gamma.

**IgA** : Immunoglobuline A.

**IgE** : Immunoglobuline E.

**IgG** : Immunoglobuline G.

**IL** : Interleukine.

**IRAK**: Interleukine-1 Receptor- Associated Kinase.

**LF** : Lait Fermenté.

**MC** : Maladie de Crohn.

**MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin.

**MUC**: Mucines.

**MyD88**: Myeloid differentiation primary reponse 88

**NF-κB** : Nucléal Factor Kappa B.

**NK** : Natural Killer.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PAMPs**: Pathogen Associated Molecular Patterns.

**RCH**: Rectocolite Hémorragique.

**TGF6 Béta**: Transforming Growth Factor Beta.

**TLR-9**: Récepteurs Membranaire.

**TLRs**: Toll-like Receptor

**TNF-alpha**: Tumor Necrosis Factor

**Tollip**: Toll- Interacting Protein.

**TRAF6**: Receptor Associated Factor 6.

**UFC** : Unité Formant Colonies.

# *Introduction*

### **Introduction**

Dès la naissance, le corps humain est colonisé de l'extérieur mais aussi de l'intérieur par un ensemble des microorganismes : bactéries, parasites et virus.

Dans le langage habituel, le terme « bactérie » a plutôt une notion négative. Nos intestins couvrent une flore appelée microbiote intestinal composé d'environ  $10^{14}$  bactéries et autres microorganismes. Cette flore est considérée comme un organe acquis après la naissance, la plus importante de notre organisme et la plus étudiée aujourd'hui.

La flore intestinale peut être déséquilibrée, d'où développé l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration de microorganismes vivants sélectionnés : le concept de probiotiques était né!

Le terme « probiotique » signifie « pour la vie » et désigne des microorganismes vivants qui, ingérés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà des effets nutritionnels traditionnels.

Les probiotiques font aujourd'hui l'objet de nombreuses études et les publications à leur sujet se multiplient. Les preuves s'accumulent pour montrer que l'administration des probiotiques peut avoir un rôle thérapeutique préventif ou curatif dans certaines affections intestinales, en favorisant le maintien de l'équilibre du microbiote.

Pour cette raison, notre mémoire est dirigé pour étudier le rôle et l'importance biotechnologique des probiotiques.

Plusieurs questions se posent alors :

Une bonne propriété bactérienne serait-il pour l'homme la clé d'une bonne santé ?

Quelles sont les recherches sur les effets bénéfiques des probiotiques ?

Quelles sont les mécanismes impliqués par les probiotiques pour garder l'équilibre de l'hôte ?

- Dans la première partie, nous allons rappeler la définition du microbiote intestinal avec l'établissement de cette flore chez le nouveau-né et sa composition chez l'adulte.

- Dans la deuxième partie nous définirons les probiotiques en passant par leur découverte et le développement de concept probiotique, aussi nous verrons dans quels aliments et quels médicaments trouver des probiotiques et finalement nous mentionnerons les principaux groupes des probiotiques et comment sélectionner ces souches.

- Dans la troisième partie nous verrons les effets bénéfiques et les mécanismes d'action des probiotiques sur les fonctions intestinales, sur la modulation du microbiote intestinal et comment renforcer la barrière fonctionnelle épithéliale et enfin nous ferons un rappel sur les mécanismes immunitaires impliqués par les probiotiques contre les pathologies.

# *Revue bibliographique*

## **I. Le microbiote intestinal**

### **I.1. Définition**

Le microbiote intestinal, appelé anciennement la flore intestinale, se définit comme l'ensemble des microorganismes présents dans l'écosystème digestif et assurant des relations symbiotiques avec l'hôte.

Le tube digestif de l'Homme héberge des bactéries, des virus et des organismes eucaryotes. Parmi toute cette communauté microbienne, les bactéries forment le groupe le plus largement représenté. On peut donc considérer que le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tractus digestif. **(Quevrain et Seksik, 2013)**.

Cet écosystème microbien contiendrait, en moyenne,  $10^{14}$  bactéries (soit dix fois plus que le total des cellules de notre corps) avec plus de 500 à 1 000 espèces différentes, correspondant environ à 2 kg de notre poids et à 40% de la masse fécale. Le côlon représente plus de 70% des bactéries du corps humain car il est riche en molécules utilisées comme nutriments (prébiotiques) par les bactéries. **(Sekirov et al., 2010)**.

La diversité qualitative et quantitative du microbiote intestinal crée un équilibre qui peut être considéré comme unique pour chaque individu, presque au même titre qu'une empreinte digitale. **(Sommer et Backhed, 2013)**.

#### **I.1.1. Les différents types de microbiote au sein de l'écosystème intestinal**

Le microbiote fécal, reflet imparfait du microbiote colique, est le plus étudié. Il comprend deux principaux types de microbiote : le microbiote endogène résidant et le microbiote de transit. La composition de la flore varie tout au long du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal.

##### **I.1.1.1. Microbiote endogène résident (autochtone)**

Le microbiote « normal », dit endogène résident ou autochtone, comprend l'ensemble des espèces microbiennes présentes dans l'écosystème digestif de façon permanente. Ces espèces ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement car elles sont parfaitement adaptées aux conditions du milieu. **(Collignon et al., 2004)**.

Le microbiote gastro-intestinal résident fournit une barrière microbienne contre les agents pathogènes microbiens. *Lactobacillus sp* et *Bifidobacterium sp* d'origine intestinale humaine produisent des substances antimicrobiennes actives *in vitro* et *in vivo* contre les microorganismes entéropathogènes impliqués dans la diarrhée alors les deux ont la capacité d'interférer ou bloquer les pathogènes. (Mary et al., 2010). Il se divise en deux sous-groupes : (Seignal, 2004).

### ➤ La flore dominante

Qui est la plus nombreuse se localise essentiellement au niveau du colon où le taux de colonisation de chacun des groupes bactériens qui la compose atteint  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g ou ml de contenu intraluminal avec très peu de variations inter individuelles, elle est composée essentiellement de germes anaérobies strictes, les groupes principaux représentant la flore dominante sont celles des bifidobactéries et des lactobacilles (Grall et al., 2017).

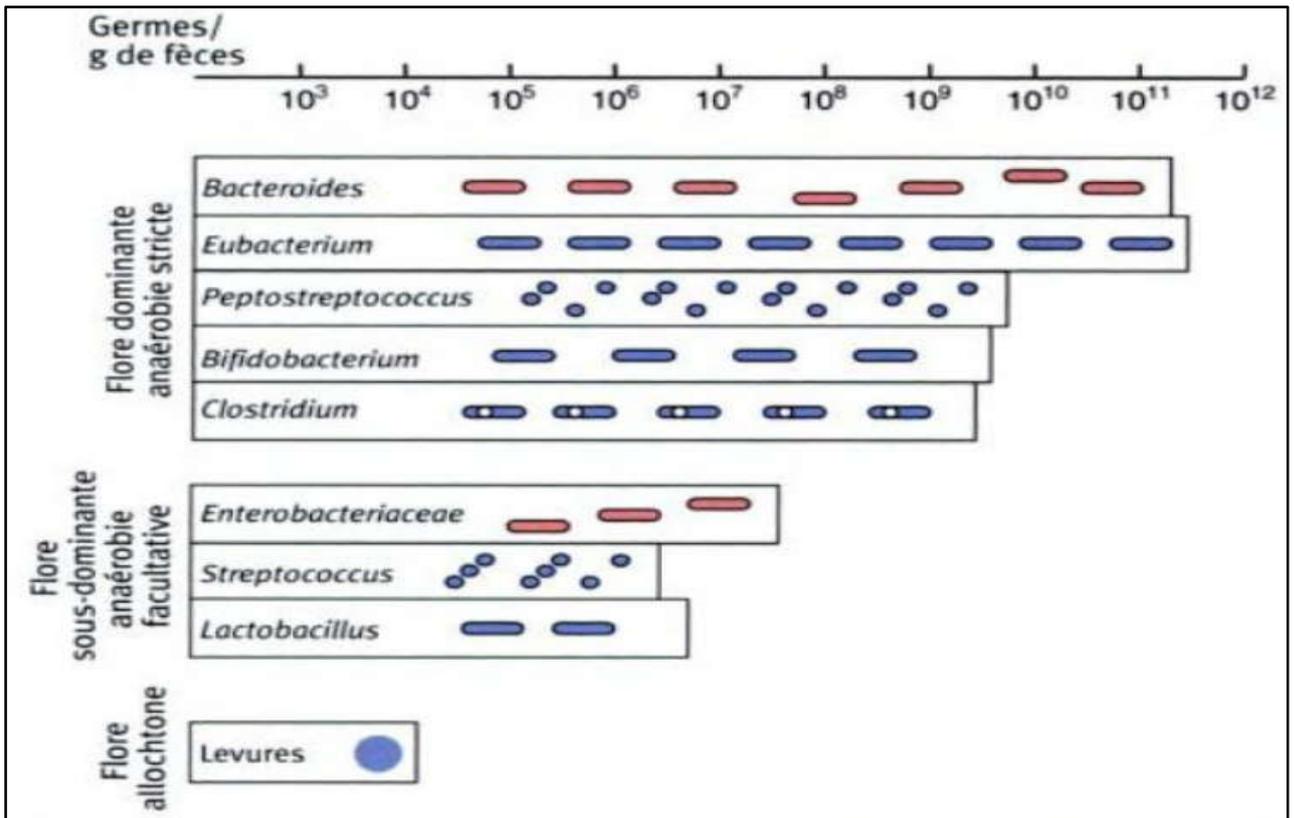
### ➤ La flore sous dominante

Se localise au niveau du colon à des taux inférieurs à ceux des germes de la flore dominante soit  $10^6$  à  $10^8$  UFC/g ou ml de contenu intraluminal, elle est composée de germes aéro-anaérobies facultatifs (Entérobactéries, Streptocoques). Le microbiote sous-dominant est beaucoup moins stable au plan qualitatif et sujet à un relais constant d'espèces. De plus, de légères fluctuations de l'alimentation ou de la physiologie de l'hôte peuvent conduire les niveaux de population de ce microbiote à devenir dominant. (Hagiage, 1994).

#### I.1.1.2. Microbiote exogène transit (allochtone)

Le microbiote de transit, appelé également allochtone ou de passage, correspond aux espèces bactériennes qui, sauf lors de circonstances pathologiques, traversent le tube digestif sans pouvoir le coloniser.

Il est représenté par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida*. Les bactéries de ce microbiote polymorphe sont présentes à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC par gramme de fèces et proviennent surtout de l'alimentation. (Collignon et al, 2004). Certains de ces microorganismes sont potentiellement pathogènes mais généralement ils sont réprimés par le microbiote dominant et n'expriment donc pas leur toxicité. (Fonty et al, 2007).



**Figure 01 :** Représentation schématique de la flore intestinale cultivable. (Ducluzeau et Raibaud, 1979).

## I.2. Etablissement de microbiote intestinal chez le nouveau-né

À la naissance, le tube digestif du nouveau-né est stérile, puis rapidement les microbes de la mère et de l'environnement immédiat commencent à le coloniser. Le microbiote initial prédominant, maintenu durant toute la lactation, est composé de bifidobactéries. Par la suite, le sevrage et l'introduction d'une alimentation solide modifient profondément la flore du nouveau-né, chez qui s'installe alors progressivement un microbiote de type adulte, c'est-à-dire dominé par la présence de Firmicutes et de Bacteroidetes. (Evrard et al., 2018).

La cinétique d'implantation de la flore suit un schéma relativement organisé. Les premières bactéries à s'implanter, dans les 24 à 48 heures après la naissance, sont des bactéries aérobies-anaérobies facultatives : entérobactéries (principalement *Escherichia coli*), staphylocoques et entérocoques. La consommation de l'oxygène par ces bactéries aérobies-anaérobies facultatives, dont le taux atteint rapidement  $10^{10}$  à  $10^{11}$  unités formant colonie (UFC) par gramme de contenu colique, entraîne une diminution du potentiel redox de la lumière du tube digestif. Cette modification permet l'implantation, au deuxième ou troisième jour de vie, de bactéries anaérobies strictes appartenant aux genres *Bifidobacterium*,

*Bacteroides*, *Clostridium*, ainsi que celle des lactobacilles. Inversement, l'oxygène diminuant, le niveau d'implantation des genres aérobies régresse. (Cilieborg et al., 2012).

### I.2.1. Facteurs exogènes intervenant sur la colonisation

De nombreux facteurs vont influencer l'établissement de ce microbiote : mode d'accouchement, environnement, mode d'alimentation, âge gestationnel et antibiothérapie. Des données récentes font état de modification dans l'établissement de cette flore, avec un retard d'implantation des bactéries entériques d'origine maternelle, dues entre autres aux conditions d'hygiène strictes entourant les accouchements. Les conséquences cliniques de ces modifications sont mal connues mais pourraient être responsables d'une absence de flore de barrière ou d'une mauvaise stimulation du système immunitaire intestinal. (Campeotto et al., 2007).

#### I.2.1.1. Influence du mode d'accouchement

Les premières bactéries que les enfants nés par césarienne rencontrent sont majoritairement celles de leur environnement : air et personnel soignant. Cela se traduit par une modification de la cinétique d'implantation. Les premières bactéries implantées sont toujours les espèces anaérobies facultatives (Entérobactéries, Entérocoques, Staphylocoque.). En revanche, la flore anaérobie stricte s'implante beaucoup plus tardivement, ce retard portant principalement sur les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides* (bactérie d'origine entérique). Cependant, les bactéries anaérobies capables de sporuler et donc présentes dans l'environnement comme les clostridium peuvent s'implanter rapidement. Ce retard d'implantation peut persister plusieurs mois. (Rambaud et al., 2004 ; Campeotto et al., 2007 ; Rutayisire et al., 2016).

#### I.2.1.2. Influence du terme de naissance

Relativement peu d'études portent sur l'implantation de la flore digestive du prématuré, individu pourtant particulièrement à risque quant aux infections d'origine gastro-intestinale. Les faits notables de l'implantation de la microflore digestive chez ces nouveau-nés sont, d'une part, un retard de colonisation important par rapport aux enfants nés à terme et, d'autre part, une colonisation par un nombre plus réduit d'espèce bactérienne. Si la flore aérobie colonise assez rapidement le prématuré, l'implantation de la flore anaérobie, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, est très retardée, et ce d'autant plus que l'âge gestationnelle est bas. Les bifidobactéries apparaissent à un âge moyen de 10 jours et ne deviennent dominantes

que vers 2 à 3 semaine de vie. Cette séquence d'implantation peut s'expliquer par le fait que ces enfants sont plus fréquemment nés par césarienne. Se retrouvent séparés de leur mère, sont placés dans un environnement de soins intensifs très aseptisé et éventuellement soumis à une antibiothérapie à large spectre. Ainsi, la colonisation par la flore entérique d'origine maternelle est moins fréquente que par la flore de leur environnement. (**Rambaud et al., 2004 ; Arboleya et al., 2012**).

### I.2.1.3. Influence de l'alimentation

Le mode de l'alimentation du nouveau-né est le facteur le plus étudié. La microflore du nouveau-né allaité est moins diversifiée que celle du nouveau-né nourri au lait artificiel, l'allaitement favorisant l'implantation en flore dominante du genre *Bifidobacterium*. Parallèlement, l'implantation des entérobactéries, et surtout celle des *Clostridium* et des *Bacteroides* est retardée et se fait à un niveau moins élevé. Dès qu'une alimentation mixte est introduite, la flore prend rapidement un profil de flore de nouveau-né nourri au lait artificiel. Cette différence de colonisation s'expliquerait par l'absence de pouvoir tampon du lait maternel, entraînant un pH colique faible (5 à 6) favorable à l'implantation des Bifidobactéries et Lactobacilles et défavorable aux autres genres des bactéries. (**Rambaud et al., 2004 ; Campeotto et al., 2007**). Au moment du sevrage, les différences de flores s'atténuent entre les deux groupes qui hébergent une flore proche de la flore adulte vers l'âge de 2 ans.

### I.2.1.4. Influence de l'antibiothérapie

Les effets de l'antibiothérapie vont être, soit une sélection de germes résistants à l'antibiotique, soit une modification de la flore de barrière. Les accouchements avec l'utilisation de large de l'antiseptique de la sphère vaginale, ainsi que l'usage plus large de l'antibioprophylaxie. Par exemple, une étude a montré que cette antibioprophylaxie modifiait l'implantation de la flore de nouveau-né en diminuant la colonisation par les genres sensibles à l'antibiotique : *Bifidobacterium* et *Clostridium*. Cette modification de flore pourrait altérer l'effet barrière favorisant la colonisation par des germes résistants et, ainsi, être responsable de l'augmentation observée des infections néonatales à germes résistants à l'antibiotique en *per partum*. Par ailleurs, les conséquences à long terme de ces modifications ne sont pas connues ; elles pourraient être un facteur clé dans l'augmentation des allergies dans nos pays, par une mauvaise orientation du système immunitaire intestinal. (**Rambaud et al., 2004**).

### I.2.1.5. Influence de l'environnement et des conditions d'hygiène

D'autres facteurs interviennent au moment de la naissance comme le fait que les enfants soient nés dans un pays développé ou dans un pays en voie de développement, en milieu rural ou urbain au sein d'un même pays, en milieu hospitalier ou à domicile.

Dans les pays industrialisés, les procédures d'hygiène de plus en plus strictes entourant l'accouchement avec l'utilisation large de l'asepsie de la sphère vaginale maternelle, conduisent à un retard dans l'acquisition du microbiote, essentiellement pour le genre *Bifidobacterium*. En revanche, dans les pays en voie de développement, les nouveau-nés acquièrent un microbiote diversifié plus précocement avec une colonisation par le genre *Bifidobacterium* plus fréquente et à un niveau plus important. (Adlerberth et al., 2006).

### I.3. Composition du microbiote intestinale de l'adulte

La flore intestinale varie longitudinalement tout au long de l'intestin, mais aussi transversalement entre lumière et muqueuse intestinale. En fonction des niveaux de l'intestin, une flore différente est trouvée, correspondant à des habitats différents ou niches écologiques spécifique. La méthode classique de culture a montré que la flore bactérienne se densifie de l'intestin grêle à motricité importante au colon à motricité réduite. L'estomac héberge très peu de bactéries ( $10^1$  à  $10^3$  UFC par millilitre de liquide gastrique), principalement en raison de l'acidité du milieu telle que *Helicobacter pylori*. (Hentges, 1983).

#### ➤ L'intestin grêle

Après le passage de l'estomac à pH acide, le pH redevient neutre, l'oxygène se raréfie et la flore bactérienne qui survécu au passage gastrique va augmenter progressivement du duodénum à l'iléon. La flore du duodénum-jéjunum n'excède pas  $10^4$  à  $10^6$  UFC /g de contenu intestinal et est composée d'espèce aérobie-anaérobie facultatives (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*) appartenant à la flore de passage. La flore iléale est plus importante, atteignant  $10^5$  à  $10^7$  UFC / g de contenu intestinal avec une flore anaérobie stricte prédominante appartenant au genre *Bacteroides* associée à une flore anaérobie facultative. Cette flore bactérienne ne dépassant pas  $10^7$ UFC/g. n'assurait pas de fonctions majeures en dehors de situations pathologique. (Rambaud et al., 2004).

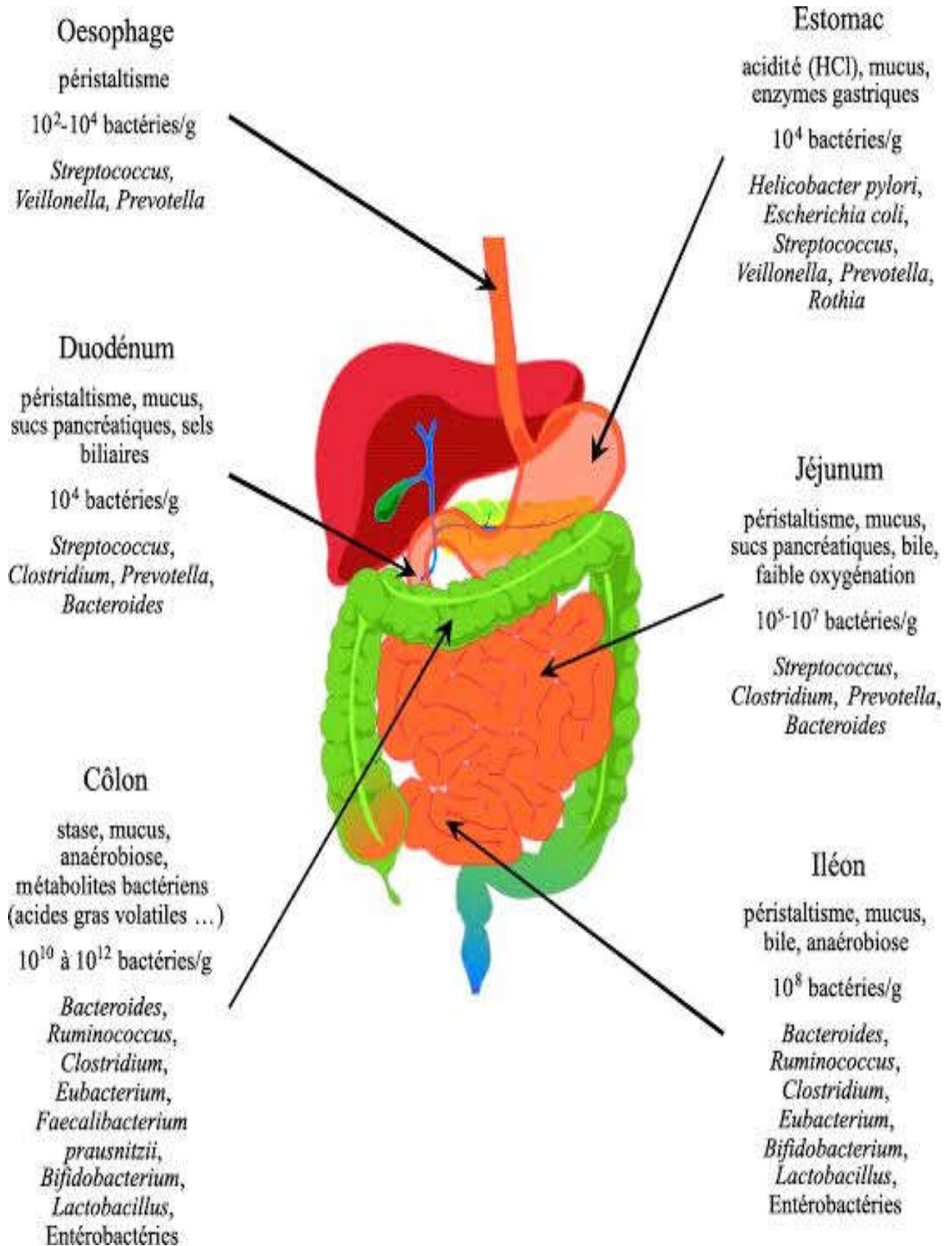
### ➤ Colon

Le colon est le segment le plus riche en bactéries. Les taux atteignent  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de contenu. Dans le colon, le transit, très fortement ralenti été associé à un très bas potentiel d'oxydoréduction, est à l'origine de l'augmentation importante de la population bactérienne anaérobie. Le colon, ou la compétition pour l'espace et les nutriments contribue à maintenir l'intégralité de la microflore, est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente.

La flore microbienne essentiellement anaérobie, assure de multiples fonctions bénéfiques pour l'hôte :

- Fonction métaboliques telles que la fermentation des résidus alimentaires non digestibles, des constituants endogènes de l'hôte avec production d'acides gras à chaînes courtes source d'énergie, de vitamines ;
- Fonction trophique sur la muqueuse intestinale, développement de l'angiogenèse intestinale, développement du système immunitaire local ;
- Fonction de barrière contre l'implantation de bactéries pathogènes. (**Rimbaud *et al.*, 2004**).

Le microbiote fécal est souvent considéré comme représentatif du microbiote colique, mais il ne représente cependant que le microbiote luminal des parties distales du côlon.



**Figure 02 :** Le microbiote associé au tractus gastro-intestinal humain (Couderyas et al., 2010).

**Tableau 01** : Phyla et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif de l'homme. (Marteau, 2013).

Phyla	Genres
<i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus</i> <i>Clostridium</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Lactobacillus, etc.</i>
<i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides</i>
<i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia</i> <i>Desulfovibrio</i>
<i>Actinobacteria</i>	<i>Helicobacter, etc.</i> <i>Bifidobacterium, etc.</i>

#### **I.4. Le microbiote intestinal chez la personne âgée**

Divers facteurs comme le mode de vie, les choix alimentaires et la malnutrition, les changements physiologiques associés à l'âge et l'état de santé général entraînent une diminution de la biodiversité et de la stabilité du microbiote intestinal. Des études ont montré une diminution du rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* à partir de l'âge de 65ans, ainsi qu'une diminution des bifides au cours du temps. (Moreau, 2005 ; Marteau et Doré, 2017).

## II. Les probiotiques

### II.1. Développement de concept probiotique

Le concept probiotique a évolué dans le temps en fonction de la réflexion des chercheurs, des connaissances scientifiques et des avancées technologiques.

Au XX siècle, Elie Metschnikoff, chercheur à l'institut Pasteur Prix Nobel en 1960 a observé qu'un nombre surprenant de personnes en Bulgarie vivaient plus de 100 ans. Cette longévité ne pouvait pas s'expliquer par les avancées de médecine moderne, car la Bulgarie, l'un des pays les plus pauvres d'Europe à l'époque, ne bénéficiait pas de telles avancées. Le Dr. Metchnikoff a constaté que les Bulgares consommaient de grandes quantités de yaourt, et il a associé l'augmentation de la longévité observée à la consommation des microorganismes vivants provenant des produits laitiers fermentés. Même si Metchnikoff voyait les microbes comme étant plutôt nuisible pour la santé humaine, il considérait bénéfique la substitution des bactéries du tractus gastro-intestinal par celle du yaourt dont le bacille bulgare. Il a alors expliqué l'effet bénéfique meilleur de ce dernier par l'absence de production d'alcool (néfaste à la longévité), en comparaison aux bactéries présentes dans d'autres laits fermentés tels que le kéfir ou le koumys. De plus il a supposé que l'acide lactique produit, ainsi que d'autres facteurs non identifiés, agiraient de façon synergique pour inhiber la croissance de bactéries de la putréfaction dans le colon (**Metschnikoff, 1908 ; Guarner et al., 2008**).

En 1899, Henry Tissier de l'Institut Pasteur mit en évidence la présence de bactéries « bifides », en forme de Y, dans les selles de nourrissons sains nourris exclusivement au lait maternel. Il découvrit ainsi *Bacillus bifidus communis* correspondant à l'actuel genre *Bifidobacterium*. Par ailleurs, ces mêmes bactéries bifides ne furent retrouvées qu'en petite quantité dans les selles d'enfants atteints de diarrhée (**Tissier, 1900**).

Il souleva alors l'idée que ces microorganismes pourraient être administrés à des nourrissons souffrant de pathologies diarrhéiques, afin de remplacer les bactéries protéolytiques responsables des symptômes. Le but était de rétablir un équilibre bactérien favorable au bon fonctionnement du système digestif (**Tissier, 1900**).

Metchnikoff et Tissier sont donc les premiers à émettre l'idée d'administrer des microorganismes exogènes, afin de pallier un éventuel dysfonctionnement de notre écosystème intestinal: Le concept « probiotiques » est né. Mais il faudra attendre 1954 pour réellement voir apparaître le terme de « probiotique » dans la revue *Hippocrates* dans un

article intitulé «*AntiRund probiotika*» de Ferdinand Vergin. Dans cet article, il traite des effets délétères des antibiotiques et des effets positifs de certaines substances antimicrobiennes sur la flore intestinale. Il cherche à souligner l'importance des effets bénéfiques qu'apportent ces microorganismes sur la flore intestinale (**Vergin, 1954**).

Bien que plusieurs scientifiques aient étudié ce concept depuis près d'un siècle, le terme « Probiotique » ne vit le jour qu'en 1965. Les chercheurs Lilly et Stilwell l'utilisèrent pour décrire des produits d'origine microbienne stimulant la croissance d'autres organismes (**Lilly et Stilwell, 1965**).

Cette imprécision fut relevée par Fuller en 1989, qui redéfinit alors les probiotiques comme suit : «*des compléments nutritionnels vivants qui apportent un bénéfice à l'animal hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal* » (**Fuller, 1989**).

En 1992, Havenaar et Huis in't Velt affinaient un tout petit peu plus le terme en « une culture viable composée d'une ou d'un mélange de bactéries qui, lorsqu'elle est appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène. » (**Piquepaille, 2013**).

En 1998, Guarner et Schaafsma précisait que les probiotiques sont « des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (**Guarner et al., 2008**).

Selon les experts rassemblés en 2001 par la FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les probiotiques sont actuellement définis comme des « *microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte* » (**FAO/OMS, 2001**).

## II.2. Définition des probiotiques

La définition du terme probiotique a évolué dans le temps en fonction de la réflexion des chercheurs, des connaissances scientifiques et des avancées technologiques.

En 1965, Lilly et Stilwell, dans la revue *Science*, définissaient les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes. (**Klaenhammer, 2000**).

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et la Food and Agriculture Organisation des Nations Unies (FAO) officialisaient la définition de terme probiotique afin

d'éviter toute dérive. Les probiotiques sont donc définis comme « des organismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ». (FAO/OMS, 2001).

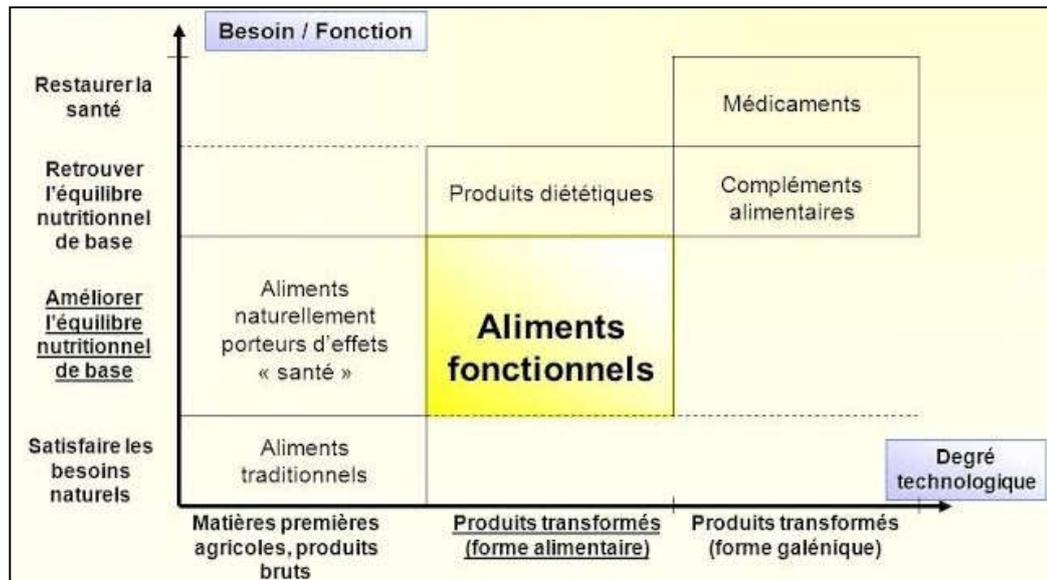
Les probiotiques incluent différentes espèces bactériennes dont les plus courantes sont des bactéries à Gram positif qui appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Mais d'autres genres bactériens peuvent être utilisés comme des souches appartenant aux streptocoques, entérocoques ou encore des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli*, de même que des levures comme *Saccharomyces boulardii*. (Butel, 2014)

Le code international de nomenclature des micro-organismes s'applique aux probiotiques, ainsi les souches doivent être identifiées par leur genre, leur espèce et par des caractères alphanumériques. (Burgain et al., 2011). De plus, il est recommandé que les souches probiotiques soient déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international (par exemple, en France : la Collection Nationale de Cultures de Micro-organismes). (Lemetais, 2012).

La définition officielle des probiotiques pourrait encore évoluer car les champs de recherche pour mieux connaître et comprendre l'action de ces derniers sont encore nombreux. Par abus de langage, un aliment contenant un probiotique est appelé communément « aliment probiotique » et parfois même « probiotique ». Leur utilisation était au départ fondée sur des observations empiriques et qui est actuellement plus rationnelle en lien avec les études menées sur le sujet. (EM Consult, 2007).

### II.3. Règlementation : médicament et aliment

Les conditions de mise sur le marché des probiotiques sont définies en fonction de leur application médicamenteuse ou alimentaire. En majorité, les probiotiques sont des aliments fonctionnels ou sont 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 (figure03). (Ministre de la santé de Canada, 2017).



**Figure 03 :** Classification des aliments santé et place des probiotiques (Boudouhi et al., 2005).

### II.3.1. Aliments probiotiques

Les probiotiques utilisés comme compléments alimentaires, de même que les aliments fonctionnels, sont considérés comme des denrées alimentaires et sont régis par la législation y attachant. Ils se différencient des aliments diététiques qui sont destinés à une alimentation particulière et doivent faire l'objet d'une formulation ou d'un procédé de fabrication spécifique pour se différencier de l'aliment courant, et des médicaments, en particulier pour ce qui est des allégations (Ninane et al., 2009 ; FAO/OMS, 2001).

#### ➤ Complément alimentaire

Au niveau européen, les compléments, ou suppléments, alimentaires sont clairement définis comme « des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés ». Ils sont commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets de poudre, ampoules...) (Derbre, 2010).

#### ➤ Aliment fonctionnel

Les aliments fonctionnels ne sont pas définis par une législation. Ils sont considérés comme des aliments courants destinés à être consommés dans le cadre d'une alimentation équilibrée et variée. Leur particularité réside dans le fait qu'ils contiennent des composés biologiquement actifs qui exercent un effet bénéfique sur une ou plusieurs fonctions cibles de

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**).

**Tableau 02** : Exemples de souches de probiotiques dans des produits alimentaires et Pharmaceutiques (**Guarner et al., 2008**).

Souche désignations alternative	Nom commercial	Fabricant
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Escherichia coli</i> , Nissle 1917	Mutaflor	
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actirnel	Danone/Dannon
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> ( <i>boulardii</i> )	DiarSafe-Ultralevure, etc	Wren Laboratorie, Biocodex, etc

### II.3.2. Médicaments probiotiques

L'article L5111-1 du code de la santé publique entend par médicament « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (**Code de la santé publique, 2015**).

En France, il y a peu de médicaments probiotiques. Certains les nomment "agents bio thérapeutiques" pour les différencier des autres formes. Il y a ultra-levure©, bacilor©, carbolevure©, trophigil© et florgynal© (**Vidal, 2015**). A noter que lactéol© ne fait pas partie de cette classe car il contient des souches de *Lactobacillus* LB inactivées.

Ils ont été mis sur le marché après une évaluation rigoureuse de leur sécurité, de leur efficacité et de leur qualité, sur la base des résultats d'essais pharmaceutiques, précliniques et cliniques (**Rambaud et al., 2004**).

**Tableau 03** :Les suppléments alimentaires dispensés à l’officine (Vidal, 2015).

Produit	Présentation	Composition	Indications	Mode d’emploi
<b>Ultra-levure®</b>	20gélules ACL : 31 10019 50gélules ACL : 3259885 200gélules ACL : 5524541 Laboratoire Biocodex	50 mg de <i>Saccharomyces Boulardii/gélule</i>	Traitement symptomatique d’appoint de la diarrhée en complément de réhydratation	Ne mélanger pas le médicament avec un liquide ou des aliments très chauds, glacés ou alcoolisés  Les gélules doivent être avalées avec un verre d’eau
<b>Enterogermina®</b>	Sous forme liquide : flacons de 5 millilitres ou sous forme de gélule : deux conditionnements contenant 12 ou 24 gélules.	2 milliards de spores de <i>Bacillus clusii</i> polyantibiotique résistant	Traitement des modifications de la flore bactérienne intestinale.	

#### II.4. Critères de sélection des souches probiotiques

Afin qu’un microorganisme puisse être reconnu en tant que potentiel probiotique, il lui faut répondre à certains critères.

Tout d’abord, il doit être non pathogène et être reconnu comme sécuritaire. Il doit avoir la capacité de survivre et de croître dans les conditions physiologiques du tube digestif, ainsi qu’avoir une bonne tolérance au pH acide rencontré au niveau de l’estomac et sels biliaires rencontrés au niveau du duodénum (Dunne et al., 2001).

L’adhérence aux cellules épithéliales de l’intestin est souvent citée comme un critère de sélection (Guarner et al., 1998).

Le tableau 04 rapporte les critères les plus utilisés pour la sélection des probiotiques.

**Tableau04** : Critères de sélection des probiotiques (Nousiainen et al., 2004).

Critères	But recherché
Résistance à l'acidité gastrique	Survie pendant le passage par l'estomac et duodénum
Résistance aux sels biliaires	Survie pendant le passage par l'intestin grêle
Production d'acide (à partir de glucose et lactose)	Production (de barrière acide) efficace dans l'intestin
Adhésion au mucus et /ou aux cellules épithéliales humaines	Colonisation efficace, réduction des sites d'adhésion des pathogènes à la surface
Production de substance antimicrobienne	Inhibition du développement des germes pathogènes
Résistance à la chaleur	Survie pendant le processus de transformation
Bonnes propriétés technologiques	Stabilité, croissance sur une large échelle, survie dans le produit, résistance aux bactériophages

## II.5. Les microorganismes probiotiques

### II.5.1. Les bactéries lactiques

Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN montre une hétérogénéité des espèces constituant ces genres. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries. (Claesson et al., 2007 ; Corrieu et Luquet, 2008).

#### II.5.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum des *Firmicutes*, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes (Leveau et Bouix, 1993).

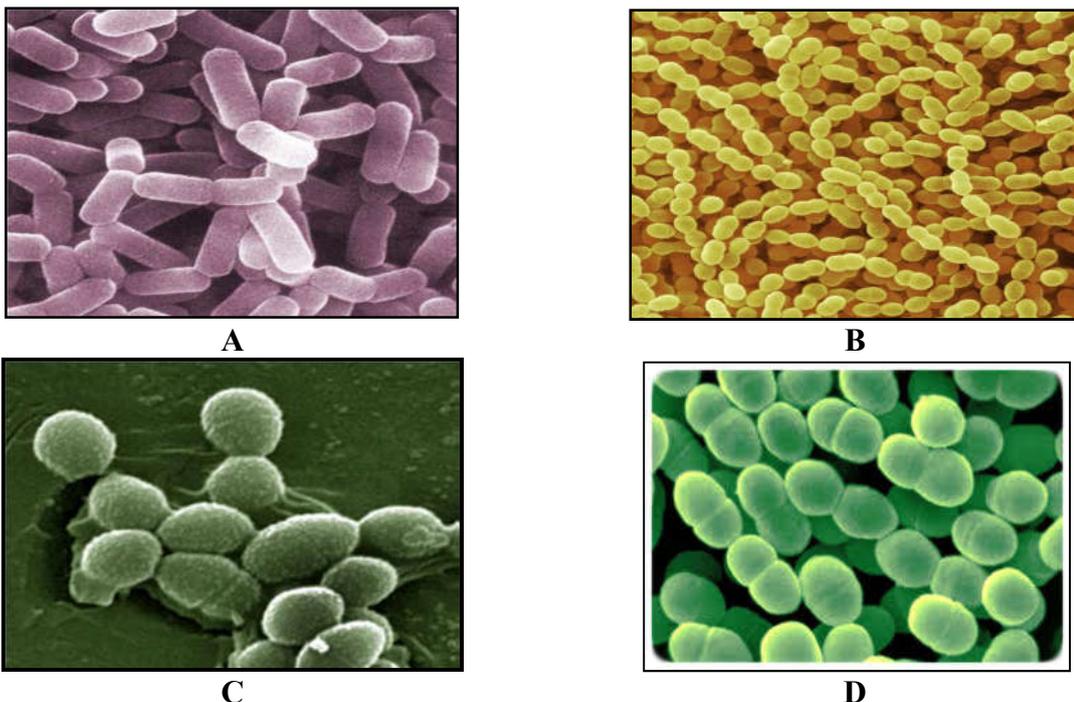
On distingue deux types de métabolisme : homofermentaire strict en produisant seulement du lactate et hétérofermentaire en synthétisant d'autres produits finaux comme l'acétate, l'éthanol, le succinate. On les retrouve notamment au niveau de la flore vaginale mais aussi au niveau digestif. (Tailliez, 2004).

### II.5.1.2. Les cocci

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*.

L'espèce *Streptococcus thermophilus* {figure 04 (B)}, largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est utilisée dans certains produits probiotiques.

Les espèces *Enterococcus faecalis* {figure 04 (C)} et *Enterococcus faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* {figure 04 (D)} est utilisée pour ses effets probiotiques (Guiraud, 2003 ; Corrieu et Luquet, 2008).



**Figure 04 :** (A) : *Lactobacillus casei*, (B) : *Streptococcus thermophilus*, (C) : *Enterococcus faecalis*, (D) : *Lactococcus lactis* (Corrieu et Luquet, 2008).

### II.5.1.3. Les bifidobactéries

Les premières bifidobactéries isolées et décrites aux débuts du 20<sup>ème</sup> siècle ont été observées par Henri Tissier en 1906. Il avait remarqué que les enfants nourris au lait maternel avaient une flore microbienne intestinale beaucoup plus riche en bactéries de forme Y et irrégulières, contrairement aux enfants nourris au biberon (Leahy *et al.*, 2005).

Le genre *Bifidobacterium* {figure 05 (A)} appartient au Phylum des *Actinobacteria*. Il est ensuite retrouvé dans la Classe des *Actinobacteria* et la Sous-classe des *Actinobacteridæ*, l'Ordre des *Bifidobacteriales* et la famille des *Bifidobacteriaceæ*. (The universal protein Resource, 2015).

### II.5.2. Les bactéries non lactiques

D'autres bactéries font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 {figure 05 (B)} et de bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *Bifidobacterium cereus*.



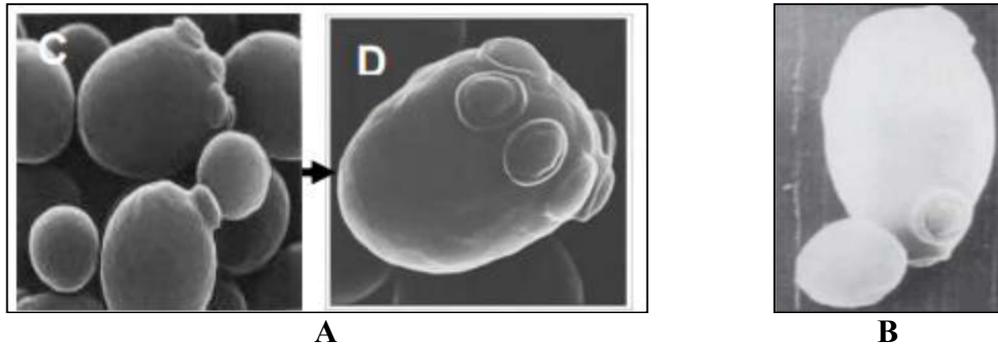
**Figure 05:** (A) : *Bifidobacterium* spp., (B) : *Escherichia coli* Nissle 1917 (Krammer *et al.*, 2006).

### II.5.3. Les levures

Les levures font partis de la famille des champignons unicellulaires, utilisés dans l'industrie alimentaire pour la production de boissons alcoolisées mais aussi pour la fabrication boulangère. (Steensels *et al.*, 2014). Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae* {figure 06 (A)}, et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii* {figure 06 (B)}. (Rofle, 2000 ; Dalmasso *et al.*, 2006).

*Saccharomyces boulardii* fut découverte en Indochine par Henri Boulard, qui lui donna son nom en 1920. Sa classification a ensuite longtemps été débattue. Elle fut décrite comme une espèce à part entière, jusqu'à ce que les premières méthodes moléculaires la déclarent

indistincte de *Saccharomyces cerevisiae*. L'étude de leurs génomes permit finalement de différencier à nouveau ces deux espèces, dont le métabolisme et la physiologie sont d'ailleurs différents. (Czerucka et al., 2007).



**Figure 06:**(A):*Saccharomyces cerevisiae* observée au microscope électronique, (B) : *Saccharomyces boulardii* observée au microscope électronique à balayage. (Kimse, 2009 ; Rambaud et al., 2004).

### **III. Les mécanismes d'action et l'effet bénéfique de probiotiques**

#### **III.1. Mécanisme d'action de probiotique**

##### **III.1.1. Effet sur les fonctions intestinales**

En matière d'affirmation des effets probiotiques sur les fonctions intestinales, il faut bien distinguer les effets décrits à partir d'études physiologiques (c'est-à-dire sur intestin «normal») et ceux déduits d'études physiopathologiques (**Bocle et Thomann, 2005**).

###### **III.1.1.1. Digestion intestinale**

Les probiotiques, en produisant et/ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinales, notamment chez des sujets ayant un déficit enzymatique.

Ainsi, la lactase des bactéries du yaourt (*Lactobacillus delbrueckii* subsp. *Bulgaris* et *Streptococcus thermophilus*) améliore la digestion du lactose dans l'intestin grêle par comparaison à un lait standard, même chez les sujets hypolactasiques. Cette meilleure absorption et tolérance du lactose dans les yaourts est due au fait que la paroi des cellules de *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaris* et *S. thermophilus* offre une protection mécanique à la lactase bactérienne envers l'acidité gastrique. La paroi est ensuite dégradée par les sels biliaires dans l'intestin grêle, permettant ainsi d'augmenter l'hydrolyse enzymatique du lactose (**Burgain et al., 2012**).

###### **III.1.1.2. Motricité intestinale et transit**

Certaines souches probiotiques accélèrent le transit colique, total et/ou segmentaire. A ce sujet, les effets de l'ingestion de *Bifidobacterium animalis* DN- 173 010 ont été les mieux étudiés.

Ainsi, une étude menée chez des volontaires sains âgés de 21 à 42 ans, a montré que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *Bifidobacterium animalis* DN-173010 ( $10^8$  UFC par gramme) pendant onze jours raccourcissait d'environ 20 % le temps de transit colique par rapport à une même période d'ingestion de yaourt sans supplémentation du probiotique.

Les mécanismes impliqués ne sont pas connus. Les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique (**Flourie et Nancey, 2007 ; Adam, 2010**).

### **III.1.2. Modulation de microbiote intestinale**

Les bactéries probiotiques n'ont pas la capacité de coloniser de façon permanente le tractus gastro-intestinal. Par contre, la consommation sur une base régulière permet de modifier la microflore intestinale et d'atteindre un équilibre entre les mauvaises bactéries et les microorganismes bénéfiques.

L'administration des probiotiques provoque une augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries, et une diminution des germes pathogènes en créant un environnement peu favorable à leur développement. Différentes propriétés antagonistes des probiotiques sont impliquées pour inhiber les microorganismes pathogènes :

- Production de substances antimicrobiennes, en particulier des bactériocines
- Acidification du contenu colique *via* la sécrétion d'acides organiques
- Compétition pour les sites d'adhérence
- Compétition pour les nutriments (Sherman *et al.*, 2009; Parada *et al.*, 2007).

#### **III.1.2.1. Production de bactériocines**

De nombreuses bactéries à Gram positif, dont les bactéries lactiques, produisent des protéines antimicrobiennes appelées bactériocines. Elles sont sécrétées dans le but d'inhiber la croissance d'autres microorganismes, notamment des pathogènes (Oelschaeger, 2010).

Les bactériocines peuvent être regroupées en deux catégories : les composés peptidiques et les composés non peptidiques (peroxyde d'hydrogène ou acides gras à courte chaîne carbonée tels que l'acide lactique). Elles sont actives sur la majorité des bactéries à Gram positif mais ont peu d'effet sur les bactéries à Gram négatif souvent retrouvées en infectiologie digestive. De plus, elles ne détruisent pas les virus tels que le *Rotavirus* (Oelschaeger, 2010).

Les lactobacilles sont souvent associés à la production de bactériocines. Il a par exemple été démontré *in vivo* que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée contre *Listeria monocytogenes*. La production de bactériocines par les souches de bifidobactéries est moins documentée (Dortu *et al.*, 2009).

#### **III.1.2.2. Diminution du pH intra-luminal intestinal**

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui abaissent le pH local intraluminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram-négatives et donc leur croissance.

Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *L.casei* Shirota et *L. acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7. (Vanderpool et al., 2008).

### III.1.2.3. Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes

Les probiotiques peuvent diminuer l'adhésion des pathogènes et de leurs toxines aux cellules épithéliales intestinales en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Ainsi, plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes comme *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* ou encore *Yersinia enterocolitica*. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajoutés.

Par ailleurs, des chercheurs ont étudié l'adhésion des souches *Lactobacillus casei* Shirota et *L. rhamnosus* GG en présence de souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur des glycoprotéines de muqueuse intestinale humaine et sur des cellules Caco-2. Ils ont constaté que les lactobacilles étaient capables d'exclure et de déplacer les pathogènes étudiés de façon significative sur le mucus. Le degré de compétition était dépendant de chaque souche, probablement en raison de l'affinité respective des adhésines présentes à la surface des bactéries aux glycoprotéines du mucus (Rastall et al., 2005 ; Vanderpool et al., 2008 ).

### III.1.2.4. Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. Les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. La diminution des substrats disponibles rend l'environnement peu favorable à la croissance des pathogènes (Delcenserie et al., 2008 ; Wealleans et al., 2010 ).

### III.1.3. Renforcement de la barrière fonctionnelle épithéliale

La présence de l'épithélium a un rôle de barrière essentiel afin de séparer les microorganismes présent dans la lumière intestinale de la muqueuse intestinale. Les probiotiques jouent un rôle essentiel dans la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale en inhibant l'hyperperméabilité intestinale et en induisant la production de mucus et des peptides antimicrobiens. (Resta-Lenert et al., 2006).

### III.1.3.1. Stimulation des défensines

En plus de la sécrétion de bactériocines qui agissent directement sur les bactéries pathogènes, certains probiotiques favorisent l'activité des défensines en agissant soit sur leur synthèse, soit sur leur activation.

Les défensines sont des peptides antimicrobiens sécrétés par l'épithélium intestinal, elles sont essentielles à la protection de l'épithélium intestinal contre divers agents, dont les toxines bactériennes, les produits chimiques et les médicaments. **(Quévrain et al., 2011).**

Des preuves récentes suggèrent que les bactéries probiotiques peuvent stabiliser la fonction de la barrière intestinale via l'induction de peptides antimicrobiens tels que les défensines.

Cette étude visait à élucider le mécanisme d'induction du gène de la bêta-défensine-2 humaine (hBD-2) par différentes souches de lactobacilles probiotiques. **(Schlee et al., 2008).**

Il a été récemment démontré que *E. coli* Nissle1917, ainsi que comme *L. acidophilus*, *L. fermentum* ainsi que le mélange de 8 souche de probiotique (VSL#3) et d'autres souches probiotiques activent très spécifiquement cellules du côlon pour synthétiser les défensines in vitro. **(Möndel et al., 2009).**

### III.1.3.2. Préservation de l'intégrité de la barrière

Plusieurs souches probiotiques agissent favorablement sur l'intégrité de la barrière intestinale, d'une part, en augmentant la résistance électrique trans épithéliale par le maintien structural des protéines du cytosquelette et des jonctions serrées intercellulaires, et d'autre part, en inhibant l'augmentation de la perméabilité de l'épithélium provoquée par le stress, les infections ou la présence de cytokines pro-inflammatoires, comme le TNF-alpha ou l'IFN-gamma.

Par exemple, *in vitro*, dans les lignées cellulaires HT-29 et Caco-2, les souches *Streptococcus thermophilus* ATCC19258 et *Lactobacillus acidophilus* ATCC4356 augmentent la résistance électrique trans épithéliale et bloquent la sécrétion de chlore induite par *Escherichia coli* entéropathogène. **(Bocle et Thomann, 2005 ; Oelschlaeger, 2010).**

### III.1.3.3. Production du mucus

Certains probiotiques peuvent agir sur la sécrétion de mucus indispensable à la fonction de barrière. Pour ce faire, ils stimuleraient l'expression des ARN messagers des mucines (MUC). Il a été montré que *Lactobacillus plantarum* 299v augmente l'expression des gènes de MUC2 et MUC 3 (mucines prédominantes de l'iléon et du côlon) dans des lignées de cellules HT-29. Cet effet explique en partie l'inhibition de l'adhérence épithéliale de

bactéries pathogènes, notamment *Escherichia coli* entéroinvasifs. (Bocle et Thomann, 2005).

### III.1.4. La modulation de système immunitaire

Les effets des laits fermentés (LF) sur les réponses immunitaires sont maintenant largement décrits grâce aux études cliniques faites en double aveugle contre placebo. Ils sont dus en grande partie aux bactéries vivantes présentes en grande quantité et appelées « probiotiques ». Ils concernent en premier lieu l'intestin, premier organe immunitaire de l'organisme.

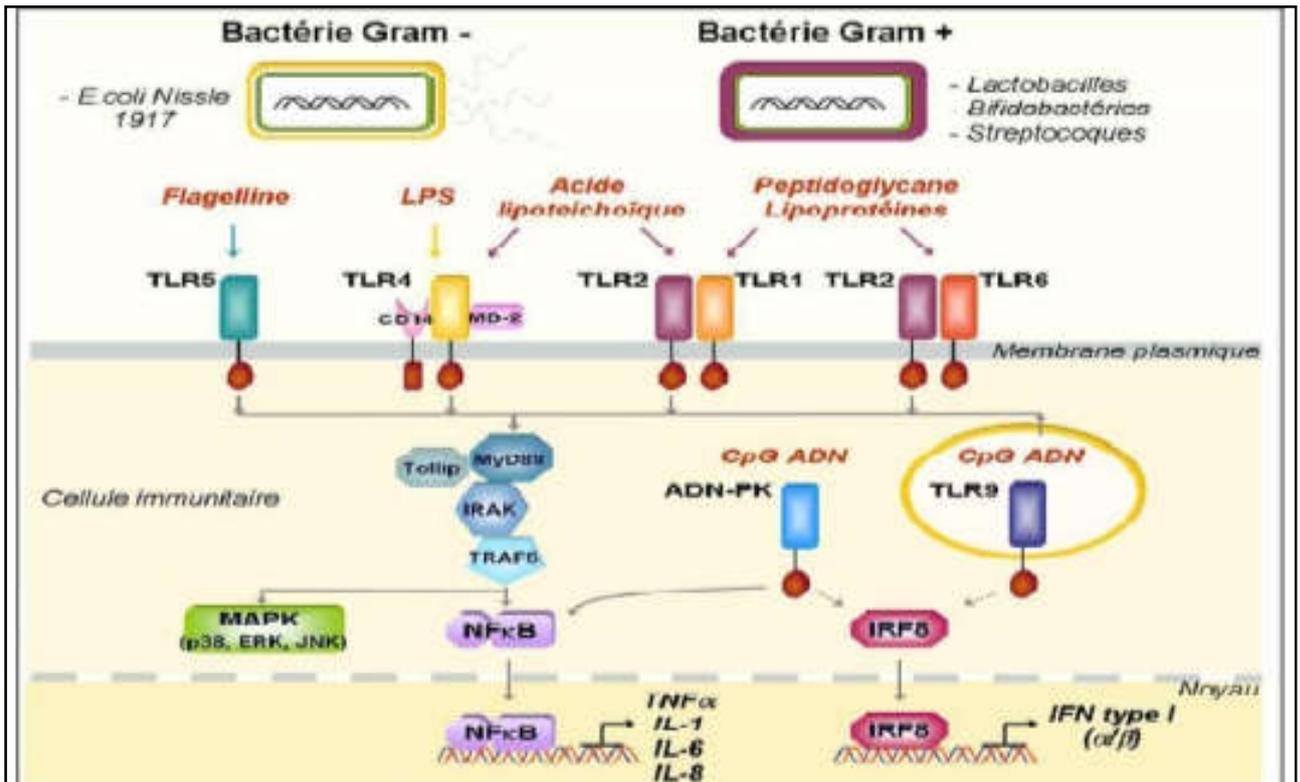
Les réponses immunes sont multiples. On distingue les réponses innées qui sont rapides, non spécifiques, se traduisant par les fonctions de phagocytose et la destruction des éléments étrangers et cellules anormales exprimant des protéines virales ou tumorales. Elles sont assurées par les monocytes circulants, les cellules « Natural Killer » (NK), et les macrophages et cellules dendritiques présents dans tous les tissus. Ces cellules jouent aussi un rôle important de « sentinelle », alertant, *via* des contacts cellulaires type « clé-serrure » et la sécrétion de cytokines (molécules permettant le dialogue entre les cellules immunitaires), d'autres populations de cellules immunitaires. Celles-ci, les cellules T et B, donnent ensuite des réponses spécifiques de l'antigène, appelées réponses adaptées, qui sont cellulaires et/ou humorales (fabrication d'anticorps appartenant à différents isotypes, IgG, IgE, IgA), et douées de mémoire immunitaire. (Moreau, 2006)

#### III.1.4.1. Stimulation de l'immunité innée

L'immunité innée est généralement mesurée par le relargage de cytokines, la phagocytose ou l'activation NK (Natural Killer) sous l'effet stimulant des bactéries (Saavedra *et al.*, 1994).

De nombreuses études *in vitro* indiquent que des probiotiques tels que les bifidobactéries, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaris*, *L. casei*, *L. acidophilus* et *L. helveticus* peuvent entraîner une stimulation de la sécrétion de cytokines par les cellules immunitaires, avec des effets dépendants des souches. (Heyman *et al.*, 2006).

L'ADN probiotique peut également interagir avec le système immunitaire de l'hôte *via* le récepteur TLR-9 et supprimer ainsi la réponse inflammatoire induit par de l'ADN pathogène (Jijon. H *et al.*, 2004).



**Figure 07** : La voie de translocation nucléaire de facteurs de transcription de cytokine pro-inflammatoire, TLRs : Toll-like receptor : récepteurs membranaires, Tollip, MyD88, IRAK, TRAF6: série de protéines cytoplasmiques responsables de la transmission de message du récepteur membranaire au noyau de la cellule, NF-κB : facteur de transcription responsable d'activation de gène codant pour des cytokines pro-inflammatoires, TNF $\alpha$ , IL-1,IL-6,IL-8 : cytokines pro-inflammatoires. (Heyman et al., 2006).

La stimulation d'une réponse immunitaire innée s'effectue par la reconnaissance de molécules constantes associées aux pathogènes (PAMPs en anglais, qui sont aussi communes aux bactéries commensales ou probiotiques) par des récepteurs spécifiques TLRs (Toll-like receptor : récepteurs membranaire) exprimés à la surface des macrophages, des polynucléaires neutrophiles voire des cellules épithéliales. Les domaines intracellulaires des TLRs recrutent une série de protéines adaptatrices conduisant à l'activation de facteurs de transcription pro-inflammatoires (NF-κB). Les effets inhibiteurs des probiotiques peuvent être dus à la bactérie vivante ou encore à son ADN qui est reconnu par les récepteurs des cellules de l'épithélium (Neish et al., 2000).

### III.1.4.2. Stimulation de l'immunité adaptative

Les cellules de la réponse innée (cellules dendritiques, macrophages, et NK) activées expriment à leur surface des molécules de Co-stimulation qui se lient à des récepteurs présents sur les lymphocytes T naïfs simultanément à la reconnaissance de l'antigène pour

activer ces derniers ; c'est ce qu'on appelle l'immunité adaptative cellulaire.(**Abbas et Lichtman, 2009**).

Lorsque des antigènes provenant de bactéries pathogènes sont détectés, une inflammation locale est induite par les cellules épithéliales et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA). La production de cytokines et de chimiokines attire des CPA et d'autres types de cellules immunitaires au site d'infection. Ces cellules captent les antigènes, se différencient, puis migrent vers les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques. En fonction du type de pathogènes rencontré et de l'état d'activation des CPA, ces dernières produiront diverses cytokines. Cet environnement influencera les cellules T CD4+ (Lymphocyte T auxiliaire activé non différencier) naïves à se différencier en Th1 ou Th2 (Lymphocytes T auxiliaires activés) pour ainsi induire une réponse immunitaire efficace contre le microorganisme envahisseur. (**Iwasaki et Kelsall, 1999 ; Iwasaki et Kelsall, 2001 ; McHeyzer et al., 2005**).

Les lymphocytes T auxiliaires CD4+ peuvent se différencier en sous-populations de cellules effectrices produisant différentes groupes de cytokines assumant des fonctions distinctes.

✓ Cette différenciation est régulée par des stimuli qu'ils reçoivent :

-Les cytokines IL-12 produites par les macrophages activés et l'IFN- $\gamma$  produit par les cellules NK orientent les LT CD4+ vers un profil Th1,

-Les cytokines IL-4 provenant d'une autre source cellulaire orientent vers un profil Th2.

Ainsi, les bactéries intracellulaires orientent plutôt vers un profil Th1 alors que les bactéries extracellulaires orientent vers une réponse Th2. (figure08) (**Abbas et Lichtman, 2009**).

En présence des antigènes provenant de probiotiques, les lymphocytes T CD4+ se différencient en **cellules Treg** qui produisent de l'**IL-10** et/ou du **TGF $\beta$** . Ces deux cytokines sont dites suppressives ou anti-inflammatoires, car elles génèrent la tolérance face aux bactéries commensales et aux antigènes alimentaires. De plus, ces cytokines provoquent chez les lymphocytes B matures, des réarrangements génétiques dans les loci de l'immunoglobuline qui mènent à la production d'IgA. Ce type d'anticorps, produit en grande quantité dans l'intestin, a pour fonction de lier l'antigène avant que celui-ci n'adhère à la muqueuse intestinale. (**Ke et al., 1997 ; Dullaers et al., 2009**).

Dans l'ensemble, certains probiotiques de l'immunité sécrétoire IgA au niveau de la muqueuse intestinale vis-à-vis de pathogènes viraux ou bactériens. Cependant, le nombre d'études reste restreint, surtout chez l'adulte. De plus, la corrélation existant entre les taux plus élevés d'IgA sécrétoires et la prévention des infections reste controversée. (**Bocle et Thomann, 2005**).

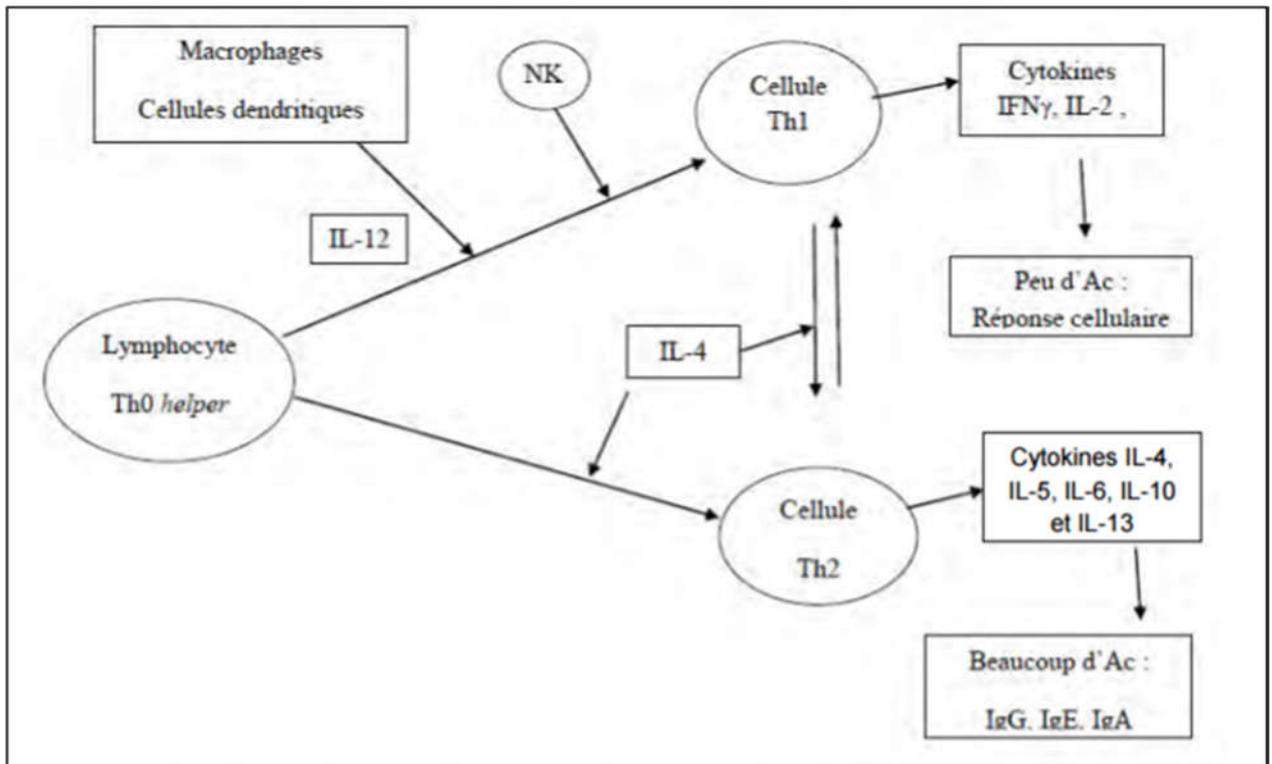


Figure 08 : Schéma synthétique de la balance Th1/ Th2 (Colarelli et al., 2010).

### III.2. Effet bénéfique des probiotiques sur la sante

Les probiotiques ont pour but d'aider la flore microbienne naturelle de l'intestin. Quelques préparations de probiotiques ont été utilisées pour prévenir la diarrhée des eaux antibiotiques, ou comme part d'un traitement contre une dysbiose (déséquilibre au niveau de la flore bactérienne) liée aux antibiotiques. Des études ont documenté les effets des probiotiques sur un grand nombre de troubles gastro-intestinaux, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) et sur une stimulation du système immunitaire. (Guarner et al., 2011).

#### III.2.1. Probiotique et diarrhées

Les infections intestinales (aiguës ou chroniques) sont une des principales cibles des probiotiques. Parmi elles, les diarrhées d'origine infectieuses sont une des premières utilisations des probiotiques par leur effet barrière contre les pathogènes. Par exemple *Clostridium difficile* est un pathogène d'incidence croissante impliqué dans les infections liées à *C. difficile* d'origine communautaire ou nosocomiale. (Butel, 2014). Dans cette indication, le bénéfice des probiotiques est discutable. Une étude randomisée contrôlée récente a montré que la prescription de *Lactobacillus* en association aux antibiotiques est efficace dans la

prévention des diarrhées à *Clostridium difficile*. Dans cet essai, aucun des patients sous probiotiques n'a présenté de diarrhées à *Clostridium difficile*. (Graf et Sarasin, 2007).

### III.2.2. Probiotique et MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont reliées à divers facteurs, incluant le fond génétique, le système immunitaire, l'alimentation et d'autres facteurs environnementaux. Le microbiote intestinal est impliqué dans les MICI. La consommation de bactéries probiotiques sélectionnées peut induire ou prolonger des rémissions dans le cas de MICI telles que la RCH (rectocolite hémorragique). L'effet des bactéries consommées massivement dans les aliments fermentés est encore peu pris en compte. L'actinobactérie *Propionibacterium freudenreichii* est couramment consommée dans les fromages à pâte pressée cuite, ainsi que dans des compléments alimentaires probiotiques. La consommation de ce fromage a protégé les souris de la colite aiguë. (Gwenaël, 2019).

Les probiotiques ont montré une certaine efficacité dans la prévention des récurrences de poussées de maladie de Crohn (MC). Après un an de traitement par probiotiques comparés à la mésalazine, une étude en simple aveugle retrouve une diminution des poussées endoscopiquement significatives de 50% dans le groupe traité. Cette propriété est commune à plusieurs probiotiques : *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. (Graf et Sarasin, 2007).

## IV. L'importance biotechnologique des probiotiques

Les différents produits commercialisés en tant que probiotiques humains ou animaux sont constitués soit d'un seul microorganisme (produits dits mono-souches) ou d'une association de plusieurs espèces (produits dits pluri-souches). De nos jours, les produits probiotiques sont commercialisés sous trois formes (Patterson, 2008) :

- ✓ Un concentré de culture ajouté à des aliments et boissons à base de produits laitiers, de fruits et de céréales.
- ✓ Un ingrédient ajouté à un aliment à base de lait ou de soja et auquel on permet d'atteindre une concentration élevée par fermentation.
- ✓ Des cellules séchées, concentrées, en poudre, en capsule ou en comprimés.

### IV.1. Affinage de fromages

L'affinage est étroitement relié à la production des protéases et d'autres enzymes. Ces enzymes doivent être produits en quantité suffisante afin de libérer les différentes textures et

le maximum d'arômes attribués aux différents types de fromages. L'activité des peptidases est plus importante que celle des protéinases (Vissier *et al.*, 1983).

### **IV.2. Activité acidifiante**

La capacité à produire de l'acide lactique rapidement est suffisamment essentielle pour des souches à usage fromagère (Stadhouders, 1974, 1986 ; Sandine, 1985).

### **IV.3. Activité protéolytique**

La fermentation, au cours de laquelle plusieurs transformations physiques, biochimiques et microbiologiques se déroulent, est une étape cruciale dans le processus de fabrication des aliments fermentés. En général, les bactéries lactiques ont une faible propriété protéolytique sur par exemple, les protéines myofibrillaires. Toutefois certaines souches de *Lb. casei*, *Lb. plantarum*, *Lb. Curvatus* et *Lb. sakei* participent à l'hydrolyse des protéines sarcoplasmiques et par conséquent, contribuent à la décomposition des peptides en acides aminés (Larrouture *et al.*, 2000 ; Scannell *et al.*, 2004 ; Dalmis *et al.*, 2008 ).

### **IV.4. Activité lipolytique et formation de substances aromatiques**

La lipolyse a été largement étudiée dans le domaine alimentaire. Elle joue un rôle important dans la formation des substances aromatiques des produits transformés tels les jambons secs et les saucissons secs. L'addition des lipases exogènes augmente significativement et rapidement la concentration en acide gras libre des produits fermentés, réduisant de ce fait la durée de leur maturation mais sans en améliorer systématiquement leur saveur (Zalacain *et al.*, 1996).

### **IV.5. Formation des exopolysaccharides**

La plupart des microorganismes synthétisent les polysaccharides. Certains se trouvent à l'intérieur de la cellule. D'autres sont des composants de la paroi. Un troisième groupe de polysaccharides est excrété à l'extérieur de la cellule d'où vient le terme exopolysaccharides (EPS) ou polysaccharide exo cellulaire. Deux types d'EPS, soit excrété dans le milieu environnant, soit lié à la surface de la cellule sous forme de capsule, peuvent être produits par certaines bactéries lactiques (Macedo *et al.*, 2002; Walling *et al.*, 2005 ; Topisirovic *et al.*, 2006 ).

#### **IV.6. Biopréservation des aliments**

De par leur métabolisme, les lactobacilles agissent comme éléments protecteurs de la qualité hygiénique et sanitaire de l'aliment qu'ils colonisent et ainsi augmenter la durée de vie de celui-ci. Cette protection s'effectue soit grâce à la production d'acides organiques qui en réduisant le pH du milieu inhibent la plupart des bactéries pathogène dont la majorité est neutrophile, soit par compétition pour les nutriments ou soit grâce à la production de substances dites bactériocines (**Mami, 2007**).

# *Conclusion*

### **Conclusion**

Le tube digestif héberge des microorganismes (Bactéries, levures...) dans tous les compartiments qui le composent. L'ensemble de ces différents microorganismes constitue le microbiote intestinal et l'homme ne pourrait vivre sans lui. Cet écosystème se caractérise par sa complexité et sa diversité et sa place importante dans la santé.

Les probiotiques sont des microorganismes lorsque sont consommés en quantité adéquate, exercent un bénéfice pour la santé humaine, et entraînent l'équilibre dans la flore intestinale.

Les probiotiques sont utilisés soit comme médicaments soit comme compléments alimentaires pour le maintien des modulations sur les fonctions intestinales selon des modes d'action différents (Sécrétion des bactériocines...).

De récents travaux scientifiques sur les propriétés et la fonctionnalité des microorganismes dans les aliments donnent à penser que les probiotiques jouent un rôle important dans les fonctions immunologiques, digestives et qu'ils sont susceptibles d'aider à lutter contre les maladies chroniques et infectieuses chez les enfants et d'autres groupes à risque élevé.

Au vu des avancées actuelles, nous pouvons imaginer que les probiotiques seront de plus en plus utilisés dans les années à venir, tant pour d'autres pathologies digestives qu'extra-digestives et dans l'industrie (produits alimentaires) comme un additif, un améliorant alimentaire...etc.

# *Références*

### Références

#### A

**Abbas A. K., A. H. Lichtman.** « *Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique*. Traduction de la 3ème édition anglaise ». Éditions Elsevier. 2009. In (intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologie et conseils en officine [thèse de doctorat] université de Toulouse3 Paule Sabatier)

**Adam, C.A.** “*The probiotic paradox: live and death cells are biological response modifiers*”. Nutrition Research Reviews 2010. Vol. **23 (1)**: 37-46.

**Adlerberth.I, Lindberg E, Aberg.N, Hesselmar.B, Saalman.R, Strannegard.I-L, Wold. A.** « *Reduced enterobacterial and increased staphylococcal colonization of the infantile bowel: an effect of hygienic lifestyle?* » Pediatric research.2006.**59**, supplement 1: P 96-101.

**Arboleya.S, Binetti.A, Salazar.N, Fernandez.R, Solis.G, Hernandez-Barranco.A, et al.** « *Etablissement and développement of intestinal microbiota in preterm neonates* ».FEMS Microbiol Ecol.2012. **79(3)**: 763-772.

#### B

**Bocle j.-c., Thomann c.** « *Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte* ». Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments), 2005.

**Boudouhi R., Ferreira C., Morel E., Szymanski A., Tizaoui S.** *Aliments fonctionnels : « réalité et/ou allégation »*. Lille : Université Lille 1 Sciences et Technologies, 2005. 202 p.

**Burgain J, Gaiani C, Linder M, Scher J.** “*Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications*». Journal of Food Engineering. 2011. **104**, P467-483.

**Burgain J., Gaiani C., Jeandel C., Cailliez-Grimal C., Revol A.-N., Scher J.** « *Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques* ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. septembre 2012.**47(4)**, p. 201-209. In : (Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologie intestinales [Thèse de doctorat] Université de Limoges.)

**Butel M-J.** « *Les probiotiques et leur place en médecine humaine* ». Journal des Anti-infectieux 2014..**92**. p1-3 <http://dx.doi.org/10.1016/j.antinf.2014.01.010>

### C

**Campeotto.F, Anne-Judith.W-D, Doucet-Populaire.F, Kalach.N, Dupont.C, Butel. M-J.** « mise en place de la flore intestinale du nouveau-né » *Gastroenterol Clin Biol* .2007. **31(5)**. P533-542.

**Cilieborg .M. S., Boye.M.,Sangild P. T.** « *Bacterial colonization and gut Development in preterm neonates* ». *Early Human Development*. Mars 2012. Vol. **88(1)** : P S41–S49. In (place de probiotique dans le traitement de diverse pathologies intestinal [thèse de doctorat] université de Limoges).

**Claesson, M.J.,Li, Y.,Leahy, S. et al.** Multireplicon genome architecture of *Lactobacillus salivarius*.*Proc Nati AcadSci U S A* (2006).**103**: 6718-6723.

**Code de la santé publique-** Article L5111-1. *Legifrance*. [En ligne] [Citation : 12 février 2015.]<http://legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidText=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20150212>.

**Colarelli, M.** « *Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micro nutritionnelle* ». Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie, Faculté de pharmacie de Nancy. 2010. In (intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologie et conseils en officine [thèse de doctorat] université de Toulouse3 Paule Sabatier).

**Collignon A., Butel M.-J.** « *Etablissement et composition de la flore Microbienne Intestinale* ». In : *Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2004. p. 19–35.

**Corrieu, G. & Luquet, F. M.**« *Bactéries lactiques : De la génétique au ferment* ». Paris : Édition Tec et Doc, 2008. p. 849. In : *Probiotiques : Application thérapeutiques et effets secondaires* [Thèse de doctorat] Université Mohammed V de Rabat.

**Couderyas.S, Forestier.C.** “*Microbiota and probiotic: effects on human health*”. *Can J Microbiol*. 2010.**56(8)** : 50-611.

**Czerucka, D., Piche, T. Et Rampal, R.** “Review article :*yeast as probiotics – Saccharomyces boulardii*”. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.John Wiley and Sons, 2007, **26**.

### D

**Dalmasso G, Cottrez F, Imbert V, Lagadec P, Peyron J-F, Rampal P, Czerucka D &Groux H**“*Saccharomyces boulardii Inhibits Inflammatory Bowel Disease by Trapping T Cells in Mesenteric Lymph Nodes. Gastroenterology*” (2006).**131**:1812-1825.

**Dalmis U. and Soyer A.**“*Effect of processing methods and starter culture (Staphylococcus xylosus and Pediococcus pentosaceus) on proteolytic changes in Turkish sausages (Sucuk) during ripening and storage*” (2008).

**Delcenserie, V., D. Martel, M. Lamoureux, J. Amiot, B. Y., and D. Roy.** “Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Current Issues of Molecular Biology*” 2008. **10**:37-54.

**Derbre S.** « Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? » *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2010. n°**496** :14-19.

**Dortu C., Thonart P.** « Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires ». *Revue de Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*. mars 2009. **13(1)**.

**Ducluzeau R, Raibaud P.** « écologie microbienne du tube digestif, in : actualités scientifiques de l'INRA ».paris : Masson, 1979

**Dullaers, M., D. Li, Y. Xue, L. Ni, I. Gayet, R. Morita, H. Ueno, K. A. Palucka, J. Banchereau, And S. Oh.** “A T cell-dependent mechanism for the induction of Human mucosal homing immunoglobulin A-secreting plasmablasts”. *Immunity*,2009. **30**:120-129.

**Dunne C., Omahony L., Murphy L.,Thornton G., Morrissey D., Ohalloran S., Feeney M.,FlynnS.,Fitzgerald G., Daly C., Kiely B., Osullivan G.C.,Shanaham F and Collins J.K.***In vitro* selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings *Am.J.Clin.Nutr.*,(2001) **73**: 386-392. In ( Etude de quelques propriétés probiotiques des quelques souches Lactobacillus isolées de lait chamelle et de chèvre [Mémoire de fin d'études] Université Abdel Hamid Ibn Badis).

### E

**EM Consult.** « Probiotique, prébiotiques, symbiose : définition ». (E. Masson, Éd.) Cahier de nutrition et de diététique. Avril 2007. **42(nhs2)**. P7.

**Evrard. B, B. Bonnet, G. Jubelin, A. Bernalier-Donadille.** « Probiotiques et allergie » *Revue français d'allergologie.Elsevier*.2018. Vol **58**. P185–187.[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### F

**Flourie B., Nancey S.** « Propriétés fonctionnelles des probiotiques ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. avril 2007. **42(HS2)** : P38-44. In(probiotique : application thérapeutique et effet secondaire [These de doctorat] Université Mohammed V de Rabat).

**Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/ Organisation Mondiale de la Santé (OMS).***Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes.* Cordoba, Argentine : FAO/OMS, 2001.

**Fonty.G., Chaucheyras-Durand. F.** « Les écosystèmes digestifs ». Tec &Doc.Paris : Lavoisier, 2007. XIX-311 p. In (probiotique : application thérapeutique et effet secondaire [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).

**Francisco Guarner, Aamir G. Khan, James Garisch, Rami Eliakim, Alfred Gangl, Alan Thomson, Justus Krabshuis, Ton Lemair, Jean-Jacques.** « *Probiotiques et prébiotiques* ». World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. 2011.P7

**Fuller, R.** “A review: *Probiotics in man and animals. Journal of Applied Microbiology*”.1989. **66** : p. 365-378. . In(Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson [**Thèse de Doctorat**] Université de Lorraine).

### G

**Graf. C, F.P.Sarasin.** « *Probiotique : efficacité et dangerosité* » Revu Med Suisse. 2007.**3**. P 2350-4

**Grall N, Andremont A, Ruppé E.** Microbiote intestinal. *Www Em-Premium Comdata Traitessbioemb-75692* [Internet] 2017 [cité 2019 mars 9];Available from: <https://www-em-premium-com.ressources-electroniques.univlille.fr/article/1101744/resultatrecherche/1> In (les probiotique dans la prise en charge d'affections gastro-intestinales et vaginales [**thèse de doctorat**] université de Lille).

**Guarner F, Aamir G. Khan, Aamir G. Khan .** « *Recommandation pratique : Probiotiques et Prébiotiques .Organisation mondiale de gastroentérologie* » 2008.

**Guiraud J.-P.** « *Microbiologie alimentaire* ». Paris: Dunod, 2003. 651 p. In (probiotique : application thérapeutique et effet secondaire [**thèse de doctorat**] université de Mohammed V de Rabat).

**Gwenael Jan.** « *les propriétés anti-inflammatoires de la bactérie probiotique Propionibacterium freudenreichii relevée de l'in vitro à l'in vivo grâce au fromage* ». Nutrition clinique et Métabolisme. 2019.**33(1)**.P13.

### H

**Hagiage. M.** « *La flore intestinale : de l'équilibre au déséquilibre* ». Paris: Vigot, 1994.P120.

**Hentges D.J,** “*Human intestinal microflora in health and disease*”. Academic press. New York: [s.n.], 1983.P587.

**Heyman Martine, Heuvelin Elise.** « *Micro-organismes probiotiques et régulation immunologique : le paradox* », Nutrition clinique et métabolisme. 2006. **20(2)**.85-94

### I

**Iwasaki, A., and B. L. Kelsall.**” *Freshly isolated peyer's patch, but not spleen, dendritic cells produce interleukin 10 and induce the differentiation of T helper type 2 cells*”. Journal of Experimental Medicine 1999.**190**:229-239.

**Iwasaki, A., and B. L. Kelsall.** “*Unique functions of CD11b+, CD8alpha+, and double negative Peyer's patch dendritic cells*”. Journal of Immunology. 2001. **166**:4884-4890.

### K

**Ke.Y, K. Pearce, J. P. Lake, H. K. Ziegler, and J. A. Kapp.** “*Gamma lambdas T lymphocyte regulate the induction and maintenance of oral tolerance*”. *Journal of Immunology*. 1997.**158**:3610-3618. In (probiotique: applications thérapeutiques et effets secondaires [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).

**Kimse M.** *Caractérisation de l'écosystème c/a ecal et santé digestive du lapin: contrôle nutritionnel et interaction avec la levure probiotique saccharomyces cerevisiae* [Internet]. Institut National Polytechnique de Toulouse; 2009 [cité 19 mars 2017]. Disponible sur: <http://ethesis.inp-toulouse.fr/archive/00000752/>

**Klaenhammer. T R.** «*Probiotic Bacteria: Today and Tomorrow.*» *Journal of Nutrition*, 2000.**130**.:415S-416S.

**Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R, et al.**“*Probiotic drug therapy with E. coli strain Nissle 1917 (EcN).*” *Z Gastroenterol*” 2006.**44(8)**: 651-656.

### L

**Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F. & van Sinderen, D.** “*Getting better with bifidobacteria.*” *Journal of Applied Microbiology*. 2005.**98 (6)**:1303-1315.

**Lemetais G.** «*Sélection et intégration d'une souche probiotique fonctionnelle dans une matrice sèche [Thèse de doctorat]* » Dijon, France : Université de Bourgogne AGROSUP Dijon, 2012.

**Leveau J.-Y., Bouix M.** «*Microbiologie industrielle : les micro-organismes d'intérêt industriel. Paris : Tec & Doc - Lavoisier,*»1993. 612 p. In (Etude du pouvoir technologique de quelques bactéries lactiques du fromage traditionnel « Bouhezza » [Thèse de Doctorat] Université de Mentouri Constantine).

**Lilly, D.M. Et Stillwell, R.H.** “*Probiotics: Growth promoting factors produced by microorganisms*”. *Science*. 1965. **147**: pp. 747-748. . In (Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson [Thèse de Doctorat] Université de Lorraine).

### M

**Macedo M.J., Lacroix C., Gardner N.J. and Champgne C.P.**”*Effect of Medium supplementation on exopolysaccharides production by Lactobacillus rhamnosus RW-9595M in whey permeate. International Dairy Journal*”(2002). **12(5)**:pp 419-426. *Electronic Journal of Biotechnology*. **10(2)**, April 15, 2007, pg. 211-220.

**Mami, A.** «*Le biocontrôle de Staphylococcus aureus par les bactéries lactiques du genre Lactobacillus isolées du lait cru de chèvre*».2007. Thèse pour l'obtention du diplôme de magister en microbiologie appliquée. Université d'Oran. 1-156.

**Marteau.P,** «*microbiote intestinal* ».Elsiver Masson, 2013. **(8)2**. P2

**Marteau.P, Doré. J.** «*le microbiote intestinal, un organe à part entière* ». John Libbey Eurotext, 2017. In (les probiotiques dans la prise en charge d'affection gastro-intestinales et vaginales [thèse de doctorat] université deb Lille).

Mary ES, Louis M.A. Akkermans, Dirk H, Cathy H, James H, Gabriele H, Geert H, Dan D. Levy, Femke L, David M, Phoukham P, Gloria S-A and Elaine V, “Gut Microbes”; © 2010 Landes Bioscience, 1( 3), 164-185.

McHeyzer-Williams, L. J., and M. G. McHeyzer-Williams. “Antigen-specific memory B cell development”. Annual Review of Immunology. 2005. 23:487-513. In (probiotique: applications thérapeutiques et effets secondaires [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).

Metschnikoff E. «Prolongation of life. New York. Putnam ». 1908. In (probiotique: applications thérapeutiques et effets secondaires [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).

Ministre de la Santé de Canada 2017. Classification des produits situés à la frontière entre les aliments et les produits de santé naturels : Produits sous forme d’aliments [www.hc.sc.gc.ca/dhpmpps/prodnatur/bulletins/food\\_nhp\\_aliments\\_psn-2009-fra.php](http://www.hc.sc.gc.ca/dhpmpps/prodnatur/bulletins/food_nhp_aliments_psn-2009-fra.php)

Möndel. M, B.O. Schroeder, K. Zimmermann, H. Huber, S. Nuding, J. Beisner, K. Fellermann, E.F. Stange and J. Wehkamp. “Probiotic E. coli treatment mediates antimicrobial human  $\beta$ -defensin synthesis and fecal excretion in humans”. *Mucosal Immunology* 2009. 2:166-172.

Moreau M-C. « Bactérie lactiques probiotique et immunité, In bactérie lactique et probiotique ». Lavoisier. 2005. P53\_211. In (les probiotiques dans la prise en charge d’affection gastro-intestinales et vaginales [thèse de doctorat] université de Lille).

Moreau M.-C.. « Effet probiotique des laits fermentés : un impact sur l’immunité ? », Science des Aliments. 2006. 26(6) .517-524.

N

Neish, A. S, A. T. Gewirtz, H. Zeng, A. N. Young, M. E. Hobert, V. Karmali, A. S. Rao, and J. L. Madara. “Prokaryotic regulation of epithelial responses by inhibition of I $\kappa$ B-  $\alpha$  ubiquitination”. Science. 2000. 289:1560-1563. In (probiotique: applications thérapeutiques et effets secondaires [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat

Ninane V., Mukandayambaje R., Berben G. « 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*. 7 septembre 2009. 13(3) : p. 8.

Nousiainen J., Javanainen P., Setälä J. Et Wright A.V. “Lactic acid bacteria as animal probiotics”. 2004. In : Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects (Salminen S., Wright A.V. et Ouwehand A.). 3e Ed., Marcel Dekker, Inc. New York. 547-560. In ( Etude de quelques propriétés probiotiques des quelques souches Lactobacillus isolées de lait chamelle et de chèvre [Mémoire de fin d’études] Université Abdel Hamid Ibn Badis).

O

Oelschlaeger, T. A. “Mechanisms actions of probiotic– A review. International” Journal of Medical Microbiology, 2010.300: 57-62. . In (Isolement et caractérisation des souches de Lactobacilles a caractères probiotiques a partir de selles d’enfants [Thèse de doctorat] Université de Constantine 1).

### P

**Parada, J. L., Caron, C. R., Medeiros, A. B. P. & Socol, C. R.** “*Bacteriocins form lactic acid bacteria: Purification, properties and uses as Biopreservatives. Brazilian Archives of Biology and Technology an International Journal*” 2007.**50 (3):** 521- 542.

**Patterson.** « *Probiotiques : bien faits au- delà des fonctions nutritionnelles de base* ».2008.AAFC.1-4.

**Piquepaille C.** « *Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales* ». In (place de probiotique dans le traitement de diverses pathologies intestinal [**thèse de doctorat**] université de Limoges).

### Q

**Quevrain E., Seksik P.** « *Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux Maladies inflammatoires intestinales* ». La Presse Médicale. janvier 2013. Vol. **42(1):** P45-51. In (probiotique : application thérapeutique et effet secondaire [**thèse de doctorat**] université de Mohammed Vde Rabat).

**Quévrain É, Philippe S, Sylvie R.** « *Rôle du microbiote au cours des maladies inflammatoires intestinales : connaissances actuelles et perspectives* ».La Lettre de l’Hepato-gastroenterologue. juillet-aout 2011. **XIV (4).**P148-153.

### R

**Rambaud J-C, J Buts, G Corthier, B Flourié,**« *Flor microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive* », Édition John Libbey Eurotext 2004, amazone France, Page 28-30.

**Rastall R. A., Gibson G. R., Gill H. S., Guarner F., Klaenhammer T. R., Pot B., Reid G., Rowland I. R., Sanders M. E.** « *Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health : an overview of enabling science and potential applications* ». *FEMS Microbiology Ecology*.février 2005. **52(2):** p. 145–152.

**Resta-Lenert, S., and K. E. Barrett.**”*Probiotics and commensals reverse TNF-[Alpha]- and IFN-[gamma]-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells*”. *Gastroenterology*.2006. **130:**731-746. In (probiotique: applications thérapeutiques et effets secondaires [**thèse de doctorat**] université de Mohammed Vde Rabat).

Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotic in food including powder milk with live lactic acid bacteria.Cordoba (Argentina) : FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2001

**Rofle R. D.** “*The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health*”. *J.Nutr.*,2000. **130:** 396-402.

**Rutayisire, Erigene, Kun Hung, Yehao Liu, Fangbiao Tao.** “*The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infant life: a systematic review*”. *BMC Gastroenterology*. 2016. P86. In (Rôle de la flore intestinale dans l’immunité : usage actuel des probiotiques et future indications [**thèse de doctorat**] université de Toulouse.)

### S

**Sandine, W.E.** “*The streptococci milk. In Bacterial Starter Cultures For Foods*” ed. Gilliland, S.E.: pp. Boca Raton: CRC press, 1985. Inc. In ( Evaluation chez le porcelet de l’effet des probiotiques *Pediococcus acidilactici* et *Saccharomyces cerevisiae* ssp. *Boulardii* sur le microbiote intestinal et sur les réponses innées et acquises lors d’une infection à *Salmonella Typhimurium* DT104 [Mémoire] Université Laval).

**Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH.** “*Feeding of Bifidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for Prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus*”. *Lancet* .1994. **344**:1046–9. In (Probiotique: applications thérapeutiques et effets secondaires [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).

**Scannell A. G. M., Kenneally P.M. et E.k.,** Contribution of starter cultures to the proteolytic process of a fermented non-dried whole muscle ham product. *International Journal of Food Microbiology*, 2004. Vol. **93**: pp. 219-230.

**Schlee.M, Harder.J, Koten.B, Stange.E.F, Wechkeamp.J, Fellermann.** “*Probiotic lactobacilli and VSL#3 induce enterocyte  $\beta$ -defensin 2*” *Clinical and experimental immunology. Journal of translational immunology*. 2008. **151(3)**.528\_535.

**Signalet. J,** « *L'alimentation ou la troisième médecine* ». Paris: François-Xavier de Guibert. 2004. In (probiotique : application thérapeutique et effet secondaire [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).

**Sekirov I., Russell L., Antunes C., Finlay B.** «*Gut microbiota in Health and Disease The American Physiological Society* ». 2010; **90**: 859-904. In (Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine [thèses d’exercice de doctorat] université de Toulouse 3 Paule Sabatier).

**Sherman, P. M., Ossa, J. C. & Johnson-Henry, K.** “*Unraveling Mechanisms of Action of Probiotics*”. *Nutrition in Clinical Practice* 2009. **24 (1)** : P10-14.

**Sommer F, Backhed F.** «*The gut microbiota masters of host development and Physiology* ». *Nat Revu Microbiol* 2013; **11**: 227—38. In (Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine [thèses d’exercice de doctorat] université de Toulouse 3 Paule Sabatier).

**Stadhouders J.** “*Dairy starter cultures. Milchwissenschaft*” (1974). 29: pp329-337. (Article) Isolation, identification and selection of lactic acid bacteria cultures for cheese making.

**Stadhouders J.** “*The control of cheese starter activity. Nether-lands Milk Dairy*” (1986) journal **40**: pp 155-173. In (Caractérisation phénotypique et biotechnologique d’écotypes de *Lactococcus lactis* dans le bassin laitier du moyen Chélif [Thèse] Ecole nationale supérieure agronomique El Harrach (Alger)).

**Steensels J, Snoek T, Meersman E, Nicolino M, Voordeckers K, Verstrepen K.** “Improving industrial yeast strains: exploiting natural and artificial diversity”. *Fems Microbiology Reviews*. 2014;**38(5)**:947-995.

### T

**Tailliez, P.** « *Les lactobacilles : propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine* ». *Antibiotiques*, 2004 ; **6** : 35-41

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

**Tissier, H.** « *Recherches sur la flore intestinale (état normal et pathologique) des Nourrissons* ». **Thèse de doctorat**. Paris : Université de médecine, 1900

### V

**Vanderpool C., Yan F., Polk D. B.** « *Mechanisms of probiotic action : implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases* ». *Inflammatory Bowel Diseases*. novembre 2008. Vol. **14(11)** : p. 1585–1596. . In (place de probiotique dans le traitement de diverse pathologies intestinal[**thèse de doctorat**] université de Limoges).

**Vergin F.** Anti-und Probiotika. *Hippokrates*. 1954.**25**:116-119. [**Review**] *Hippokrates* un article « *«AntiRund probiotika* »

**Vidal.fr** « *La base de données médicamenteuse des médecins libéraux* ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.vidal.fr/> > (consulter en Janvier 2015)

**Visser, S., Hop, G., Exterkate, F. A. et Stadhouders, J.**, «*Bitter flavor in cheese. Model studies on the formation and degradation of bitter peptides by proteolytic enzymes from calf rennet, starter cells, and starter cell fractions. Neth. Milk Dairy* ».1983. J. **37**-169. In (Contribution à l'étude des probiotiques et prébiotiques comme alternatives aux antibiotiques en aviculture [**Mémoire**] Université d'Oran).

### W

**Wealleans, A. L., and J. C. Litten-Brown.**“*The potential of probiotics as in-feed growth enhancers for swine. Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods*” 2010.7:65-75.In (Evaluation chez le porcelet de l'effet des probiotiques *Pediococcus acidilactici* et *Saccharomyces cerevisiae* ssp. *Bouardii* sur le microbiote intestinal et sur les réponses innées et acquises lors d'une infection à *SallmonellaTyphimurium* DT104 [**Mémoire**] Université Laval).

### Z

**Zalacain I., Zapelena M.J., Astiasaran I. and Bello J.** « *Addition of lipase from Candida Cylindracea to a traditional formulation of a dry fermented sausage.MeatSci* »(1996). **42**:pp 155-163. In (Caractérisation phénotypique et

biotechnologique d'écotypes de *Lactococcus lactis* dans le bassin laitier du moyen Chélif [**These**] Ecole nationale supérieure agronomique El Harrach (Alger).

## ملخص

منذ الولادة، يتم استعمار الجهاز الهضمي من قبل العديد من الكائنات الحية الدقيقة التي تسمى الميكروبات المعوية. تتكون الجراثيم المعوية من العديد من البكتيريا، وهي تتطور طوال الحياة. يتأثر الاستعمار البكتيري لأعضاء المولود الجديد بخصائص الأم، وطريقة الولادة، وبيئة مكان الولادة، وتناول الأدوية (المضادات الحيوية، ومضادات الحموضة، وما إلى ذلك) ونوع النظام الغذائي. في حالة اختلال توازن هذه البكتيريا، فإن إحدى طرق استعادة التوازن هي تناول البروبيوتيك.

البروبيوتيك هي كائنات دقيقة حية (بكتيريا، خميرة، إلخ) والتي، عند تناولها بكميات كافية، تعود بالفائدة على صحة الإنسان. يتسع مجال استخدام البروبيوتيك بشكل متزايد تثبيط التصاق البكتيريا الممرضة، واستعادة الحاجز المعوي، والتحكم في الخلايا المناعية. بالإضافة إلى الفعالية العلاجية لاستخدام البروبيوتيك في الأمراض المعوية الرئيسية المرتبطة بخلل الجراثيم (الإسهال، الأمراض الالتهابية المزمنة، الخ...).

من ناحية أخرى، تتمتع البروبيوتيك بالقدرة على الحفاظ على الاستقرار الكافي والحيوية أثناء سلسلة الإنتاج الصناعي وأثناء التخزين.

**الكلمات المفتاحية:** الجراثيم المعوية، البروبيوتيك، الأثر النافع، آلية العمل، أهمية التكنولوجيا الحيوية.

## Résumé

Dès la naissance, le tube digestif est colonisé par une multitude de microorganismes que l'on nomme microbiote intestinal. La flore intestinale est constituée de nombreuses bactéries, elle évolue tout au long de la vie. La colonisation bactérienne de l'intestin du nouveau-né est influencée par les caractéristiques maternelles, le mode d'accouchement, l'environnement du lieu de naissance, l'administration de médicaments (antibiotiques, antiacides...) et le type d'alimentation. Dans le cas de dysbiose, une des façons de rétablir l'équilibre est la prise de probiotiques.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants (bactéries, levure...etc) qui, lorsqu'ils sont administrés en Quantité adéquate, produisent des effets bénéfiques pour la santé de l'hôte. Le champ d'utilisation des probiotiques est de plus en plus vaste ; l'inhibition de l'adhésion des pathogènes, restauration de la barrière intestinale, et contrôle des cellules immunitaires. Ainsi que, l'efficacité thérapeutique de l'utilisation de probiotiques au cours des principales pathologies intestinales associées à une dysbiose du microbiote (diarrhées, maladies inflammatoires chroniques... etc).

D'autre part les probiotique ont des capacités à garder une stabilité et viabilité suffisante au cours de la chaine de production industrielle et lors de la conservation.

**Mots clés :** Microbiote intestinal, Probiotique, effet bénéfique, mécanisme d'action, importance biotechnologie.