



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
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 الارض 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 Science Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques.

Spécialité : Microbiologie Appliquée.

Thème :

Les probiotiques

Présenté par : BENNIA Maroua & BEDJAOUI Chahinez

Soutenu le : 19/09/2022

Devant le jury :

	Nom, Prénom	Grade	Affiliation
Président	Mm. ABED Hanane	MCA	Faculté SNV-STU, Univ. Bordj Bou Arreridj
Encadrant	M. ALILI Dahmane	MCB	Faculté SNV-STU, Univ. Bordj Bou Arreridj
Examineur	Mm. BOUGUERRA Asma	MCB	Faculté SNV-STU, Univ. Bordj Bou Arreridj

Année universitaire : 2021/2022

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents

A mes frères

A mes sœurs

A mon marie



Maroua

Dédicace

Je dédie mon travail :

A mes très chers parents

A ma sœur

A mon frère



Chahinez

Remerciements

Avant tout, je remercie Dieu le Tout puissant de m'avoir le courage pour pouvoir accompli ce travail.

Nous remercions nos chers parents qui nous ont aidés à être ce que nous sommes. On remercie leur dévouement, leur consacre de temps et leur présence constante au cours de toutes ces années d'études. On vous aime...

*Nous devons ce remerciement à l'encadrant, Dr. **ALLAL Dahmane** qui nous à proposer ce thème.*

*Je tiens à remercier Dr. **ABED Hamane** pour avoir accepté la présidence du jury de soutenance, et pour ses conseils.*

*Nous tenons d'autre part de remercier, Dr. **BOUGZERRA Asma** qui a pris sur leur temps et a bien voulu accepté de juger ce modeste travail.*

Nous remercions également, les responsables de laboratoire microbiologique pour leur aide et leur soutien

Enfin, nous remercions tous ceux ou celles qui ont contribué à l'accomplissement de ce mémoire.

Table des matières

Dédicaces

Remerciements

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction.....1

Chapitre I : Définition et historique

I.1/ Définition..... 3

I.2/ Notions complémentaires..... 3

I.3/ Historique..... 3

Chapitre II : Critères de sélection des souches probiotiques

II.1/ Critères de sécurité..... 5

• Identification de la souche 5

• Origine 5

• Innocuité 6

• Résistances aux antibiotiques 6

II.2/ Critères fonctionnels 7

• Survie au cours de transit digestifs 7

• Activité d'hydrolase des sels biliaires7

• Adhésion aux cellules intestinales 7

• Activité antimicrobienne.....8

II.3/ Critères technologiques 8

Chapitre III : Microorganismes utilisés comme probiotiques

III.1/ Les bactéries lactiques et leurs action probiotique..... 10

III.2/ Les Bifidobactéries et leurs actions probiotiques 11

III.3/ Les levures et leurs utilisations comme probiotique 12

Chapitre IV : Mécanismes d'action des probiotiques

IV.1/ Renforcement de la barrière épithéliale	15
VI.2/ Production de substances antimicrobiennes	15
VI.3/ Exclusion compétitive des microorganismes pathogènes	17
VI.4/ Augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale	17
VI.5/ Modulation du système immunitaire	19

Chapitre V : Effet des probiotiques sur la santé

V.1/ Amélioration de l'intolérance au lactose	21
V.2/ Réduction des diarrhées	22
V.3/ Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	24
V.4/ Constipation	24
V.5/ Maladies inflammatoires de l'intestins	24
V.6/ Maladies allergiques	25
V.7/ Cancer	26

Chapitre VI : Sources potentielles des probiotiques

VI.1/ Le yogourt	29
VI.2/ Les fromages	29
VI.3/ Le kéfir	29
Autres aliments	30

Chapitre VII : Formes d'application des probiotiques

VII.1/ Réglementation	31
VII.2/ Conditions de mise sur le marché des probiotiques	32
VII.2.1/ Médicaments probiotiques	32
VII.2.2/ Aliments probiotiques	34
VII.2.3/ Notion de dosage	36
VII.2.4/ Etiquetage approprié	36

Conclusion	38
-------------------------	-----------

Références bibliographiques	39
--	-----------

Annexes

Résumés

Liste des tableaux

Tableau I : Distribution des différentes espèces de <i>Bifidobacterium</i> dans le tractus digestif de l'homme en fonction de l'âge	12
Tableau II : Exemple de produit probiotique commerciaux et ses applications	28
Tableau III : Quelques sources de probiotique à l'épicerie	30
Tableau IV : Exemple de la nomenclature des microorganismes probiotiques	31
Tableau V : Présentation des médicaments probiotiques ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM)	34

Liste des figures

Figure 01 : Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire	9
Figure 02 : <i>Bifidobacterium longum</i>	11
Figure 03 : <i>Saccharomyces cerevisiae</i> var. <i>boulardii</i>	13
Figure 04 : Principales espèces utilisé comme probiotiques et exemples des souches commercialisés	14
Figure 05 : Substances antibactériennes produites par les bactéries lactiques	16
Figure 06 : Mécanisme d'inhibition d'adhésion des pathogènes (a) compétition spécifique (b) compétition non spécifique	18
Figure 07 : Mécanismes d'action des probiotiques	20
Figure 08 : Les principaux effets bénéfiques attribués aux probiotiques	21
Figure 09 : Positionnement des aliments santé et des probiotiques	32
Figure 10 : Les différents types d'allégations dans les aliments santé	37

Liste d'abréviation

FAO: Food and Agriculture Organization

OMS: Organisation mondiale de la santé

ADN: Désoxyribonucléique

ARN: Acide ribonucléique

QSP: Qualified Presumption

GRAS: Generally Recognized As Safe

PKC: Protéine Kinase C

BSH: Bile Salt Hydrolase activities

LAB: Lactic Acid Bacteria

µm: micromètre

pH: potentiel d'hydrogène

Lb: *Lactobacillus*

Leu: *Leuconostoc*

E.coli: *Escherichia coli*

IL: interleukine

UFC: Unité Formant Colonies

ml: millilitre

S.thermophilus: *Streptococcus thermophilus*

%: pour cent

AAD: Antibiotic Associated Diarrhea

C.difficile: *Clostridium difficile*

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

RCUH: Ulcéro hémorragique

WGO: World Gastroenterology Organization

ATCC: American Type Culture Collection

CNCM: National Collection of Microorganisms Cultures

NCIMB: National Collection of Industrial and Marine Bacteria

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

mg: milligramme

g: gramme

Introduction

Introduction

Le "microbiote" intestinal exerce un ensemble de fonctions qui amène certains auteurs à le considérer comme un organe virtuel, Il désigne les communautés des microorganismes qui résident au transit dans le tube digestif. Les manipulations thérapeutiques du microbiote peuvent utiliser des antibiotiques mais aussi des microorganismes probiotiques et des substrats prébiotiques.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui peuvent être intégrés dans différents types de produits alimentaires et pharmaceutiques. En effet un rapport de la FAO et l'OMS en 2001 décrit que ces microorganismes, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exerceraient un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. **(BENGUIAR et al., 2015)**

Le terme probiotique dérive des deux mots grecs " pros" et " bios" qui signifient littéralement "pour la vie" contrairement au terme antibiotique signifiant "contre la vie". Ce terme a été introduit pour la première fois par Lilly et Stillwell (1965) pour décrire des substances produites par un microorganisme et stimulant la croissance d'autres microorganismes. **(MECHAI, 2009)**

A l'heure actuelle les affirmations sur le bénéfice apporté par les probiotiques sont variées ; ces microorganismes sont capables de contribuer positivement à l'activité de la microflore intestinale et par conséquent, à la santé du consommateur. En outre ils aident à la digestion des fibres, stimulent le système immunitaire et préviennent et/ou traitent la diarrhée. **(BELARBI, 2011)**

Certaines souches de probiotiques ont déjà montrés leur efficacité dans certaines pathologies, en gastroentérologie, en allergologie et pour la sphère génito-urinaire et sont de ce fait recommandées par les sociétés savantes. Cependant, leurs effets bénéfiques sont parfois contestés dans certaines indications, par manque d'études solides. **(BORNES, 2020)**

Les probiotiques sont des microorganismes ingérés vivants. Il s'agit le plus souvent de bactéries ou de levures présentes soit dans les aliments notamment les produits laitiers fermentés, soit dans des médicaments et volontiers sous forme lyophilisées. Les genres bactériens les plus utilisés sont *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Saccharomyces*. **(SAVADOGO et TRAORE, 2011)**

Les objectifs de notre travail s'articulent autour de :

- La définition des probiotiques
- Les critères de sélection des souches probiotiques
- La détermination des souches probiotiques ayant un intérêt thérapeutique
- Leurs mécanismes d'action et effets sur la santé

Chapitre I :

Définition et historique

I.1/ Définitions

Selon la définition consensuelle de l’OMS, un **probiotique** est un micro-organismes vivant qui, lorsqu’il est administré en quantité adéquate, produit un bénéfice pour la santé de l’hôte. Ces micro-organismes sont constitués par des bactéries ou des levures (**Jradi-Hocine, 2018**)

I.2/ Notions complémentaires

Nous pourrions également au cours de cette étude aborder les termes de *prébiotique* et de *symbiotique*.

En réalité, les microorganismes probiotiques ne doivent pas seulement être vivants au moment de l’ingestion, mais aussi être capables de survivre dans le tractus digestif. La maintenance de cette viabilité au niveau intestinal fait appel à des substances de nature polysaccharidiques qui sont considérées eux même comme additifs alimentaires et qui sont agréées sous le nom de **prébiotiques**. (**BENGUIAR et al., 2015**)

Un prébiotique est défini comme un ingrédient qui modifie la composition et/ou l’activité du microbiote intestinal en apportant des effets bénéfiques pour la santé de l’hôte. Parmi les ingrédients utilisés en tant que prébiotiques, on retrouve les galacto-oligosaccharides ou les fructo-oligosaccharides. (**FESSARD, 2017**)

Le concept symbiotique est de plus en plus utilisé pour évoquer la relation synergique entre les microorganismes probiotiques et leurs substrat sélectifs. C’est un mélange de probiotique et de prébiotique qui affecte positivement l’hôte en améliorant la survie et l’implantation d’espèces microbiennes vivantes, et par conséquent la santé de l’hôte. (**HADADJI, 2007**)

I.3/ Historique

- **Développement du concept de probiotique :**

La notion de probiotiques a été développée grâce aux travaux de Metchnikoff en 1907 (Metchnikoff, 1907). Ce prix Nobel suggérait que la bonne santé et la longévité des paysans bulgares étaient dues à leur consommation de produits laitiers fermentés. Pour lui la consommation de *Lactobacillus* influençait positivement la microflore intestinale, diminuait la purification et les activités toxiques microbiennes. Il a ainsi

proposé l'ingestion de bactéries lactiques pour réduire les désordres intestinaux et améliorer l'hygiène digestive et donc augmenter l'espérance de la vie. **(EBEL, 2012)**

En 1906, le pédiatre français Henry Tissier a observé que les selles des enfants souffrant de diarrhées contenaient un faible nombre de bifidobactéries par rapport aux selles d'enfants en bonne santé. Il suggéra alors d'administrer ces bactéries aux patients diarrhéiques pour les aider à restaurer un microbiote intestinal sain. **(BORNES, 2020)** 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 **(EZZARIGA, 2015)**

Cependant, ce n'est qu'en 1954 que le terme de probiotiques a été introduit dans la littérature par Ferdinand Vergin dans un écrit intitulé *Anti-und Probiotika*. Ce terme dérivé du grec *pro bios*, qui signifie littéralement *en faveur de la vie* par opposition aux effets délétères des antibiotiques. **(EZZARIGA, 2015)**

En 1991, Fuller redéfinit les probiotiques comme étant des préparations microbiennes vivantes utilisées comme additifs alimentaires et qui ont une action bénéfique sur l'hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale (Fuller, 1991). **(EBEL, 2012)**

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 appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène*. **(EZZARIGA, 2015)**

En grec probiotique signifie *pour la vie*. Ce mot relativement nouveau (inventé en 1995 par Lilly et Stilwell) est actuellement utilisé pour nommer les bactéries associées à des effets bénéfiques pour les humains et les animaux. **(BORNES, 2020)**

En 1998, Guarner et Schaafsma précisait que les probiotiques sont des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils consommé en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte* **(EZZARIGA, 2015)**

La Consultation mixte (FAO/OMS) de 2002 a redéfini les probiotiques comme des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confère à l'hôte un bénéfice pour la santé. C'est cette définition qui est généralement retenue aujourd'hui au niveau international. **(BORNES, 2020)**

L'histoire souligne que la définition actuelle pourrait encore évoluer, car les champs de recherche pour mieux connaître l'action des probiotiques sont encore nombreux.

Chapitre II :
Critères de sélection des
souches probiotiques

II/ Critères de sélection des souches probiotiques

Un microorganisme puisse être reconnu en tant que potentiel probiotique, et afin qu'il puisse intervenir dans le bon fonctionnement du tractus digestif de l'hôte, il lui faut répondre à plusieurs critères doit être effectuée suivant les recommandations de la FAO/OMS. Ses critères sont classés dans trois grand groupe :

II.1/ Critères de sécurité

Une série de principes généraux et de critères pratiques ont été mise en place pour sélectionner les souches probiotiques les plus sécuritaires.

- **Identification de la souche**

Les souches probiotiques doivent être identifiées via des méthodes moléculaires fiables de détermination du phénotype et du génotype.

L'hybridation de l'ADN-ADN c'est la méthode de référence pour spécifier l'appartenance d'une souche à une espèce, mais le séquençage du gène codant pour l'ARN 16S est une technique tout aussi pertinente. Ensuite la réalisation d'une méthode génétique reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé pour identifier la souche. Toutes les souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international. A chaque souche est attribué un code alphanumérique d'identification choisi par le laboratoire ou la collection.

Les bactéries probiotiques spécifiques doivent être nommées selon les règles du Code Internationale de Nomenclature des Bactéries pour une compréhension universelle (Nom du genre/ nom de l'espèce/ identifiant de la souche) **(Piquepaille, 2013)**

- **Origine**

Les souches bactériennes entrant dans la composition d'un probiotique sont des bactéries d'origine humaine. Généralement les souches lactiques non humaine ont une croissance optimale à une température comprise entre 30 et 42°C, ne résistent pas au passage dans l'estomac, sont tuées par les sels biliaires, et sont incapables de s'établir dans le tube digestif. Par contre, les souches d'origine humaines poussent à 37°C, sont résistantes aux acide et aux sels biliaires, et en général peuvent s'établir au moins transitoirement dans l'intestin humain. Il a également été démontré que la muqueuse intestinale et sa microflore partagent des épitopes antigéniques communs, sans doute responsables de la tolérance immunologique de l'hôte vis-à-vis de ses bactéries résidentes. **(RAHLI, 2015)**

- **Innocuité**

Un microorganisme utilisé comme probiotique doit être exempt de toute pathogénicité, (MALBEZIN, 2017) c'est-à-dire un microorganisme doit présenter une totale innocuité. (Piquepaille, 2013)

Ce critère paraît évident, mais il convient de le vérifier, surtout si la bactérie administrée n'appartient pas à la flore normale de l'hôte. Jusqu'à ce jour, la sécurité d'emploi des probiotiques est excellente. Mais quelques effets secondaires à l'administration de probiotiques ont été rapportés ces dernières années dans la littérature internationale. (MALBEZIN, 2017). Donc Il est important de l'évaluer précisément pour chaque souche potentiellement probiotique, En étudiant tout effet indésirable possible (résistance aux antibiotiques, activités métaboliques nocives, production de toxines, potentiel infectieux, activité hémolytique). (Piquepaille, 2013)

La plupart des microorganismes reconnus probiotiques sont d'usage courant en agroalimentaire depuis de nombreuses années. Leur consommation de longue date sans risque établi pour l'Homme demeure la meilleure preuve de leur sûreté. Selon cette approche, il a été dressé une liste de souches probiotiques jugées historiquement sécuritaires : on parle de souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis. (EZZARIGA, 2015)

- **Résistance aux antibiotiques**

Les souches probiotiques sont naturellement résistantes aux antibiotiques grâce à leur structure et physiologie. Dans la plupart des cas la résistance n'est pas transmissible. Cependant, il est possible que le plasmide codant pour la résistance aux antibiotiques soit transféré à d'autres espèces et genres. C'est une raison significative pour choisir des souches manquantes du potentiel de transfert de résistance. (HADEF, 2012)

Les autorités européennes ont récemment conclu que quelques bactéries utilisées pour la production d'aliments pourraient poser un risque à la santé humaine et animale en raison d'héberger des souches avec les gènes de résistances transmissibles. Par conséquent, avant de lancer une culture probiotique, il est important de vérifier que les souches bactériennes impliquées ne comportent pas de gènes transmissibles de résistance aux antibiotiques. (HADEF, 2012)

II.2/ Critères fonctionnels

- **Survie au cours du transit digestif**

La capacité de survie des probiotiques au cours du transit intestinal est variable entre genres et entre souches. Certaines sont détruits dès leur passage dans l'estomac. Cependant, pour exercer une influence positive sur l'organisme, les bactéries probiotiques doivent survivre en quantité suffisante au passage à travers le tractus digestif supérieur pour pouvoir coloniser l'intestin. **(RAHLI, 2015)**. Au niveau de l'estomac, plus de deux litres de suc gastrique avec un pH aussi bas que 1,5 est sécrété chaque jour, tout microorganisme probiotique doit avoir une tolérance élevée à l'acidité pour qu'il puisse survivre. Les microorganismes qui survivent aux conditions acides de l'estomac doivent faire face à l'action détergente des sels biliaires libérés dans le duodénum. **(BELHAMRA, 2017)**

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

- **Activité d'hydrolase des sels biliaires**

Les BSH sont généralement des enzymes intracellulaires, insensibles à l'oxygène qui catalysent l'hydrolyse des sels biliaires. Un certain nombre de BSH ont été identifiés et caractérisés chez des bactéries probiotiques, la capacité des souches probiotiques à produire des BSH a été souvent considérée comme critère de sélection des souches probiotiques. **(BELHAMRA, 2017)**

- **Adhésion aux cellules intestinales**

La capacité d'adhésion à la couche est un critère incontournable de sélection recommandé pour le choix des probiotiques. L'adhérence constitue le premier mécanisme de défense contre l'invasion des bactéries pathogènes. Elle est basée sur la réalisation d'un ensemble de tests in vitro puis in vivo en utilisant des cellules d'origine humaine et/ou animale. **(TAHLAITI, 2019)**

En plus du pouvoir d'adhésion aux cellules épithéliales de l'intestin, les probiotiques peuvent se fixer au mucus qui recouvre les entérocytes ou aux divers microorganismes que l'on retrouve dans le tractus gastro-intestinal. **(Lamoureux, 2000).**

- **Activité antimicrobienne**

L'activité antimicrobienne est l'un des critères de sélection les plus importants pour les probiotiques. Les bactéries lactiques synthétisent des molécules à action bactéricide ou bactériostatique comme les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène, le dioxyde de carbone, le diacétyl et les bactériocines. **(BELHAMRA, 2017)**

II.3/ Critères technologiques

En plus de l'innocuité et des critères fonctionnels, plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des souches probiotiques.

En effet, les caractéristiques des souches ne doivent pas être altérées durant les procédés de production, de conservation et de distribution du probiotique. **(Piquepaille, 2013).**

La plupart des définitions des probiotiques, soulignent que les microorganismes doivent être viables et atteindre leur site d'action vivants. Un nombre minimal de 10^7 cellules viables /g de produit est nécessaire pour exercer un effet probiotique. Les souches doivent garder leurs viabilités sans se multiplier pour ne pas provoquer d'effet indésirable sur la qualité organoleptique du produit.

Les produits doivent être conservés dans des conditions appropriées, il est nécessaire de contrôler régulièrement l'identité de la souche et ses propriétés. **(BELHAMRA, 2017)**

La figure 01 présenté les principaux points d'évaluation des probiotiques en produit alimentaires tiré et évalué par (FAO/WHO) en 2002. Les premières étapes de guide concernant l'identification, la caractérisation fonctionnelle et l'évaluation de la sécurité de la souche probiotique. Ces résultats préliminaires obtenus *in vitro* doivent ensuite être vérifiés à l'aide de modèles animaux. Parallèlement la sécurité liée à l'utilisation de la souche probiotique doit être vérifiée de façon *in vivo* et lors d'une étude clinique phase 1.

Par la suite l'efficacité de la souche probiotique doit être évalué lors d'une étude clinique phase 2 réalisée à double insu constituée d'un traitement probiotique et un placebo. Les résultats de cette étude doivent être statistiquement et biologiquement

significative avec une amélioration de symptômes liés à l'infection, une réduction de risque de récurrence ou un rétablissement plus rapide. (MAHMOUDI, 2014)

Une étude phase 3 est nécessaire pour comparer l'effet de la souche probiotique à un traitement traditionnel (par exemple: antibiotique), à la suite de cette dernière étude clinique l'allégation santé associée à la souche probiotique peut être apposée sur l'étiquette selon la législation propre à chaque pays. (MAHMOUDI, 2014)

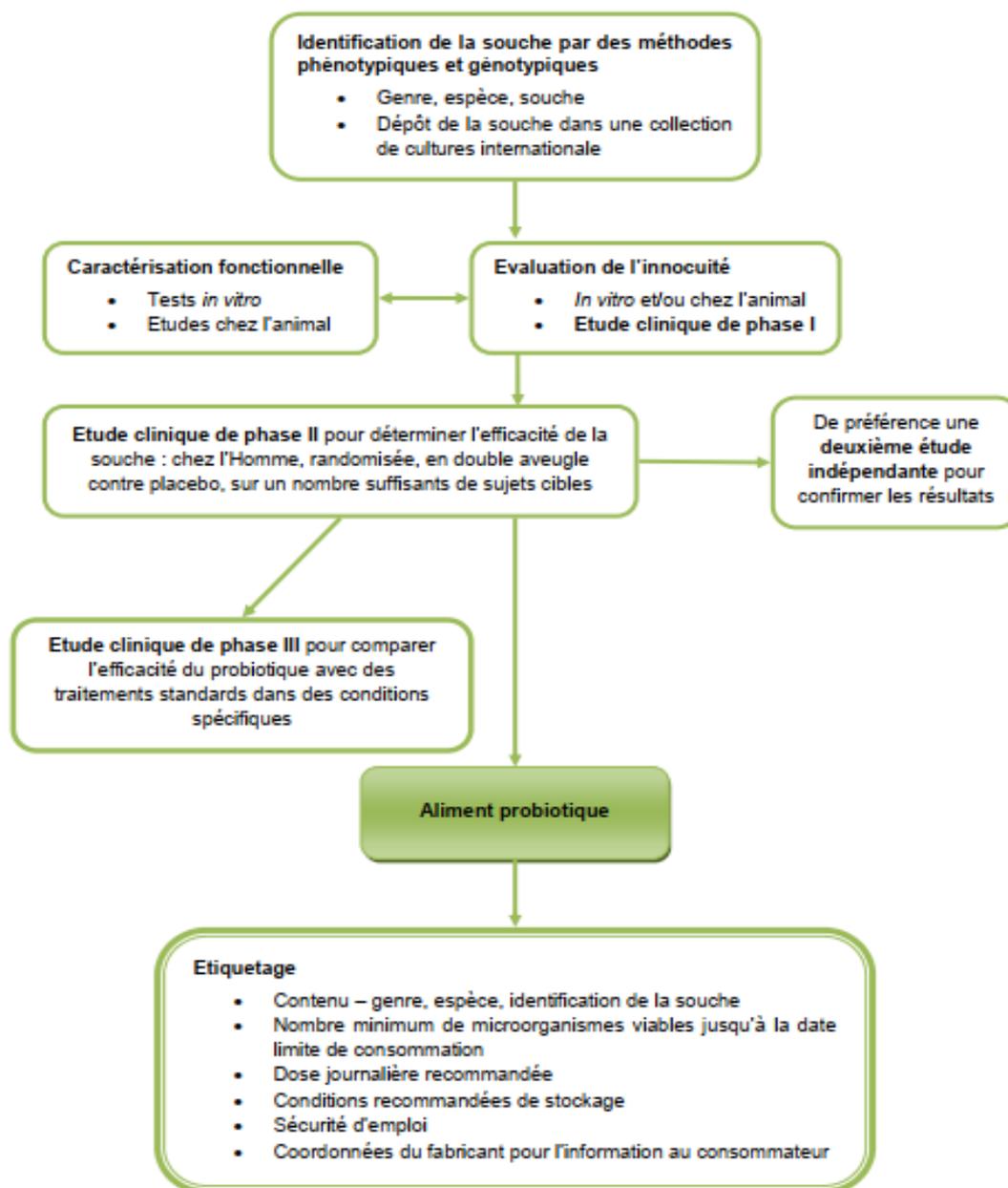


Figure 01: : Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire (Piquepaille, 2013)

Chapitre III :
Les microorganismes
utilisés comme probiotiques

III/ Les microorganismes utilisés comme probiotiques

Les principaux microorganismes probiotiques connus à ce jour sont des bactéries (*lactobacilles*, *bifidobactéries*, *propionibactéries*, *Escherichia coli* et *entérocoques*) et des levures (*Saccharomyces boulardii*).

Un probiotique peut être fait hors d'une tension bactérienne seule ou ce peut être un consortium aussi. En fonction de la viabilité et du type de microorganismes utilisé, les formes d'apport s'effectuent dans l'aliment granulé (résistance à la température et à la pression), sous forme liquide, ou sous forme encapsulée (protection chimique et mécanique). (CHAFAI, 2006)

III.1/ Les bactéries lactiques et leur action probiotique

Les bactéries lactiques sont des bactéries à Gram-positif qui regroupent 12 genres bactériens dont les plus étudiés sont *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Enterococcus* et *Pediococcus* (Salminen *et al.*, 1998). Ces bactéries forment un groupe hétérogène d'organismes Gram positifs, non sporulant et qui fermentent les sucres pour produire de l'acide lactique (HAMED, 2009). Les lactobacilles sont non sporulés, catalase négative, généralement immobile et ne réduit pas nitrate. En tant que fermenteurs de glucose, ils peuvent être divisés en sous-groupes biochimiques sur la base du métabolisme voie par laquelle le glucose est métabolisé, soit homofermentaire, soit hétérofermentaire. (Fooks et Gibson, 2002)

D'autres membres du LAB, notamment les lactobacilles, occupent des niches importantes dans le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux et sont considérés comme offrant un certain nombre d'avantages probiotiques au grand public santé et bien-être. Ces avantages comprennent une influence positive sur la microflore normale, l'exclusion compétitive des agents pathogènes et la stimulation/modulation de l'immunité muqueuse. (Klaenhammer *et al.*, 2002)

Les bactéries lactiques sont considérées comme des microorganismes non pathogènes. Cela dit ce groupe peut jouer le rôle de pathogène opportuniste chez des patients immunodépressifs, des patients longuement hospitalisés ou des patients ayant subi des interventions chirurgicales. Mais une autre étude la consommation de bactéries lactique ne représenté aucun risque pour la santé humaine. Depuis longtemps les bactéries lactiques sont devenues les principaux candidats probiotiques et bénéficient d'un statut GRAS (Generally Regarded As Safe). (HAMED, 2009).

Les bactéries lactiques possédant des propriétés antitumorales qui pourraient être dues à :

- L'inactivation ou l'inhibition des composées carcinogènes dans le tractus gastro-intestinale
- A la stimulation de la réponse immunitaire
- A la réduction des activités enzymatiques des bactéries intestinales telles que la β -glucoronidase, l'azoréductase et la nitro réductase qui convertissent des précarcinogènes en carcinogènes. Les *Lactobacillus* retarderaient, par exemple chez le rat, la formation tumeur du colon.

Grâce à l'action qu'elles ont sur le système immunitaire, les bactéries lactiques pourraient être utilisées :

- A des buts préventifs dans les infections intestinales
- Comme protection contre d'autres dommages impliquant le système immunitaire. (CHAFAI, 2006)

III.2/ Les bifidobactéries et leur action probiotique

Les bifidobactéries sont des bâtonnets aux formes variées dont la plus caractéristique est une forme en Y. Les bifidobactéries sont non sporulées, à Gram-positif, hétérofermentaires, anaérobies strictes. Ces bactéries produisent de petites quantités d'acide formique, d'éthanol et d'acides succinique. Toutes les souches accumulent le peroxyde d'hydrogène qui est réduit par le NADH peroxydase.

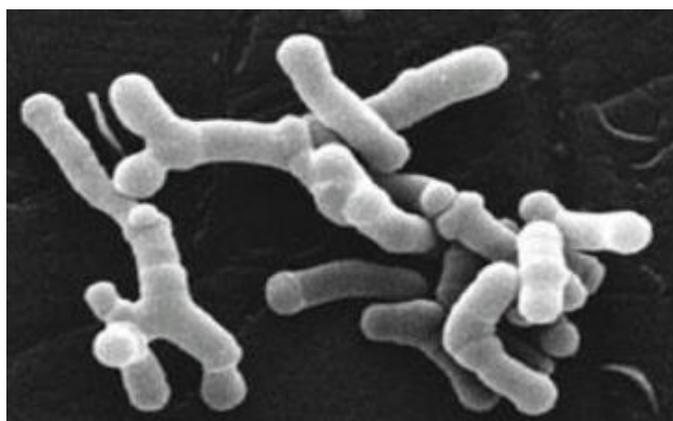


Figure 02: *Bifidobacterium longum* (MALBEZIN, 2017)

Les enzymes intracellulaires de *Bifidobactérium* pourraient également dégrader les sites d'adhésion spécifiques des bactéries pathogènes ou de leurs toxines. Quelques souches sont capables de résister à l'acidité gastrique. Les bifidobactéries influencent la maturation et le cycle de développement des entérocytes.

Ils sont impliqués dans le remplacement des mucines intestinales et auraient une action immunogène.

Sur le plan nutritionnel, les *Bifidobactérium* apportent des vitamines (B1, B6, B12 et PP), des acides aminés (alanine, valine, acide aspartique et thréonine) et produisent de l'acide L-lactique assimilable. (CHAFAI, 2006)

Les bifidobactéries sont des habitants naturels du tractus digestif de l'homme tout au long de sa vie. La variation de la distribution des bifidobactéries dans le tractus gastrointestinal de l'homme selon l'âge est indiquée dans le tableau suivant (MALBEZIN, 2017)

Tableau I: Distribution des différentes espèces de *Bifidobacterium* dans le tractus digestif de l'homme en fonction de l'âge (MALBEZIN, 2017)

Population	Espèces mineures	Espèces majeures
Jeunes enfants nourris au sein		<i>B. longum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. breve</i>
Jeunes enfants nourris au biberon	<i>B. bifidum</i>	<i>B. adolescentis</i>
Enfants et adolescents		<i>B. longum</i> <i>B. breve</i> <i>B. bifidum</i>
Adultes	<i>B. bifidum</i>	<i>B. adolescentis</i>
Personnes âgées		<i>B. adolescentis</i> <i>B. longum</i>

III.3/ Les levures et leurs utilisation comme probiotique

Les levures sont des champignons chez lesquels la forme unicellulaire est prédominante. Les cellules végétatives peuvent être sphériques, ovoïdes, allongées, cylindriques, apiculées, ogivales ou en forme de citron. La taille cellulaire varie de 2-3 μm de long à 20-50 μm . La largeur des cellules est de 1 à 10 μm . Le mode de reproduction végétative le plus courant chez les levures est le bourgeonnement.

Depuis de nombreuses années, les levures sont également utilisées en additifs alimentaires chez les animaux pour améliorer les performances zootechniques et comme régulateur de la flore intestinale chez l'homme. Ils induisent des effets positifs en termes de performances de productions chez plusieurs espèces des ruminants et monogastriques, mais ne peuvent pas coloniser le tractus digestif. Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae*.

Une souche bien déterminée de cette levure est dénommée *Saccharomyces boulardii*. (CHAFAI, 2006)

Saccharomyces cerevisiae var boulardii est une levure d'origine naturelle, isolée à partir de l'écorce de lichées en Indochine dans les années 1920 par un microbiologiste français, Henri Boulard.

Sous forme lyophilisée, *Saccharomyces boulardii* est le principe actif d'un médicament commercialisé dans près de 200 pays dans le monde, pour le traitement et la prévention de diverses affections digestives, notamment le traitement d'appoint de la diarrhée en complément d'une réhydratation orale. (MALBEZIN, 2017)



Figure 03: *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii* (MALBEZIN, 2017)

Saccharomyces boulardii est résistant à l'acidité gastrique, à la protéolyse et peut atteindre rapidement des concentrations élevées dans le tractus gastro-intestinal puis s'y maintenir à des niveaux constants sous une forme viable et ce, malgré son absence de la flore normale de l'intestin humain. Comme toutes les levures, *Saccharomyces boulardii* est naturellement résistante aux antibiotiques. (MALBEZIN, 2017)

Chez les monogastriques, les principaux effets de la supplémentation en levures sont:

- La stimulation des di-saccharidases à bordure en brosse, créant un milieu riche en protéines et en vitamines, principalement en vitamines du groupe B (il s'agit de l'une des plus importantes sources naturelles de thiamine, une vitamine du groupe B qui est essentielle au métabolisme des hydrates de carbone et des gras).
- L'effet anti-adhésion contre les pathogènes, la stimulation de l'immunité non spécifiques et spécifique, l'inhibition de l'action des toxines et l'effet antagoniste contre les microorganismes pathogènes.
- Stimulation de la réponse immunitaire (CHAFAI, 2006)

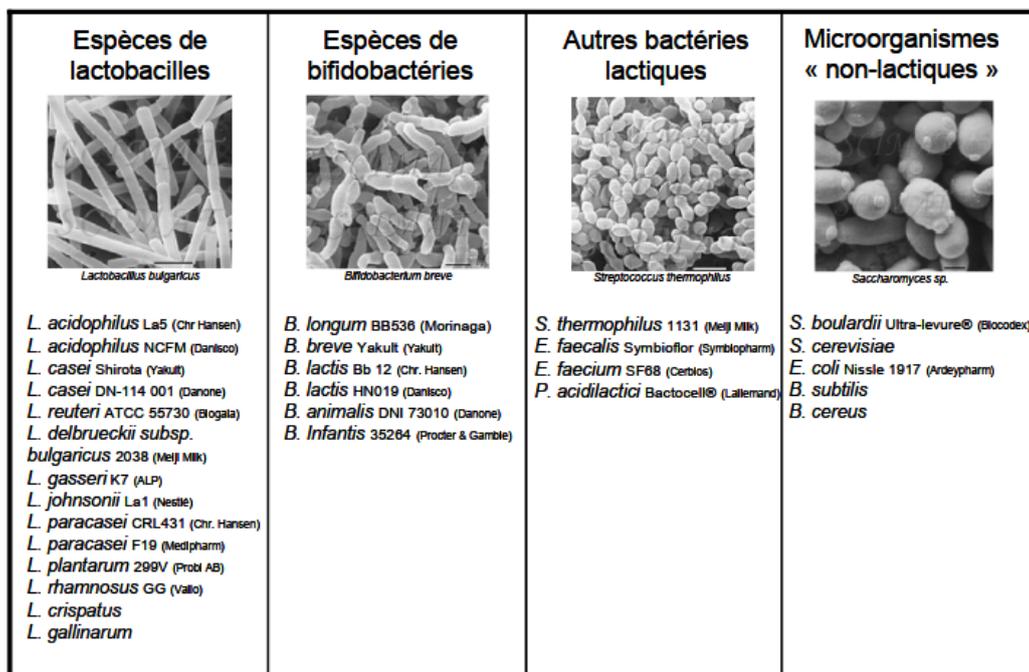


Figure 04: Principales espèces utilisées comme probiotiques et exemples des souches commercialisées. (IZQUIERDO, 2009)

Chapitre IV :
Mécanismes d'action des
probiotiques

IV. Mécanismes d'action des probiotiques

De nombreux mécanismes ont été postulés par lesquels les probiotiques pourraient améliorer la santé intestinale, y compris la compétition pour des nutriments limités, l'inhibition de l'épithélium et l'adhérence muqueuse des pathogènes, l'inhibition de l'invasion épithéliale par les pathogènes, la production de substances antimicrobiennes et/ou la stimulation de l'immunité muqueuse (**Servin et Coconnier, 2003**)

IV.1/ Renforcement de la barrière épithéliale

Cette mécanisme de défense majeur impliqué dans le maintien de l'intégrité épithéliale et dans la protection de l'organisme contre les agressions de l'environnement. Les constituants des défenses de la barrière intestinale sont : la couche muqueuse, les peptides antimicrobiens, IgA sécrétoires et la complexe d'adhérence de jonction épithéliale.

Les probiotiques ont été largement étudiées pour leur implication dans le maintien de cette barrière. Cependant, les mécanismes par lesquels les probiotiques améliorent la fonction da barrières intestinale ne sont pas complètement comprises.

L'incubation des cellules intestinales avec les *Lactobacillus* influe de façon différentielle la phosphorylation des protéines de jonction d'adhérence et l'abondance de la protéine kinase C (PKC), modulant ainsi positivement la fonction de barrière épithéliale.

L'utilisation des probiotiques, prévient l'altération de l'épithélium induite par les cytokines qui caractérise les maladies inflammatoires de l'intestin, peut également contribuer au renforcement de la barrière muqueuse. Les mucines (Glycoprotéines) sont les principaux constituants macromoléculaires de mucus épithéliaux. Les probiotiques peuvent favoriser la sécrétion de mucus comme un mécanisme pour améliorer la fonction de la barrière et l'exclusion des agents pathogènes. (**BELHAMRA, 2017**)

IV.2/ Production de substances antimicrobiennes

Les probiotiques incluent la formation de composés capable de réduire le nombre de pathogène en modifiant leurs capacités métaboliques ou leur aptitude à produire des toxines.

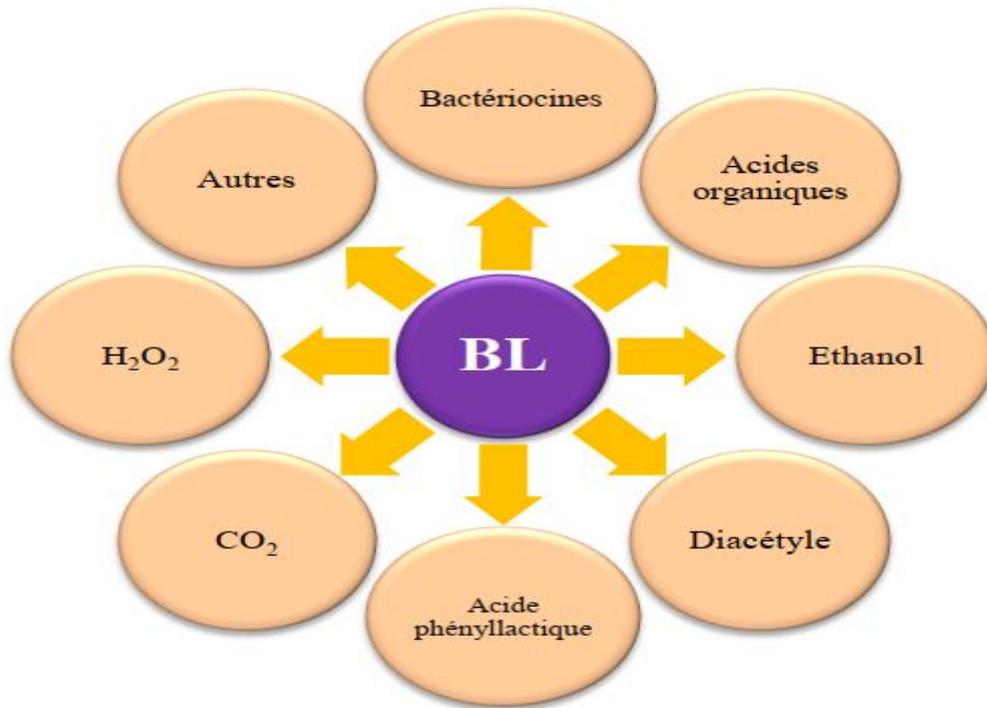


Figure 05: Substances antibactériennes produites par les bactéries lactiques (Saiz Vieco,2019)

Les acides organiques, en particulier l'acide acétique et l'acide lactique, ont un fort effet inhibiteur contre les bactéries à Gram-négatif, et ils ont été considérés comme les principaux composés antimicrobiens responsables de l'activité inhibitrice des probiotiques contre les agents pathogènes. (Bermudez-Brito *et al.*, 2012)

L'acide organique pénètre dans la cellule bactérienne et se dissocie à l'intérieur de son cytoplasme. L'éventuelle baisse le pH intracellulaire ou l'accumulation intracellulaire de la forme ionisée de l'acide organique peut entraîner la mort de l'agent pathogène.

De nombreux LAB produisent des peptides antibactériens, notamment bactériocines et petits AMP. Les bactériocines produites par les bactéries à Gram positif, ont une activité de spectre d'action étroite et agissent uniquement contre les bactéries étroitement apparentées, mais certaines bactériocines sont également actives contre les agents pathogènes. La bactériocine agit au niveau de la membrane cellulaire par un mécanisme commun qui comprend la destruction de la cellule cible par formation de pores et/ou inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire. (Bermudez-Brito *et al.*, 2012)

L'éthanol, produit par les bactéries lactiques hétéro-fermentaires en tant que produit de la voie de la glycolyse, affecte la fluidité de la membrane.

Le diacétyl généré par l'excès de pyruvate lors du métabolisme du citrate interfère avec l'utilisation de l'arginine en réagissant avec la protéine de liaison à l'arginine des bactéries à Gram négatif.

L'acide phenyllactique et son dérivé l'acide 4-hydroxy phenyllactique sont produits par des bactéries lactiques comme *Lb. plantarum*, *Lb. alimentarius*, *Lb. brevis*, *Leu. mesenteroides*, etc. Ils présentent activité contre les champignons tels qu'affectant à la différenciation hyphal d'*Aspergillus*, *Penicillium* entre autres. L'acide phenyllactique est également active contre bactéries comme *Listeria*, *Staphylococcus* ou *Enterococcus*. (Saiz Vieco,2019)

Le dioxyde de carbone, crée un environnement anaérobie où les bactéries aérobies ne peuvent pas se développer.

Le peroxyde d'hydrogène agit via la réaction en chaîne anionique super oxyde qui augmente l'oxydation toxique. (Saiz Vieco,2019)

D'autres types de métabolites peuvent avoir des actions antimicrobiennes. La reutéline produite par *Lb. reuteri* est un métabolite secondaire dérivé de la fermentation du glycérol. Elle possède un large spectre d'activité, résiste aux enzymes protéolytiques et lipolytiques et agit en inhibant la synthèse de l'ADN. La reutericycline, premier antibiotique de faible poids moléculaire produit par les bactéries lactiques, quant à elle est active contre bactéries à Gram positif et Gram-négatif ainsi que plusieurs champignons et levures. (Saiz Vieco,2019)

IV.3/ Exclusion compétitive des microorganismes pathogènes

L'exclusion compétitive est définie par la capacité de la microflore normale à se protéger contre les établissements de pathogènes. Le concept d'exclusion compétitive indique que les cultures de microorganismes bénéfiques sélectionnés, supplémenté à l'alimentation, concurrencent les bactéries potentiellement nocives dans termes de sites d'adhésion et de substrats organiques (principalement carbone et sources d'énergie). L'adhérence à la paroi du tube digestif pourrait être à des fins différentes : empêcher la colonisation par des microorganismes ou pour concourir pour les nutriments. (Yirga, 2015)

IV.4/ Augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale

Lorsqu'il est indiqué qu'une souche microbienne est un probiotique, il y a des conditions préalables spécifiques qui doivent être traitées. Une d'entre elles est l'adhésion à la muqueuse intestinale pour la colonisation et une interaction supplémentaire entre le probiotique administré et l'hôte. Cette interaction spécifique est requise pour la modulation de l'antagonisme contre les agents pathogènes et pour des actions dans le système immunitaire. (Plaza-Diaz *et al.*, 2019)

Les cellules épithéliales intestinales sécrètent de la mucine pour éviter l'adhésion de bactéries pathogènes. Plusieurs lactobacilles ont été démontrés avoir des protéines favorisant cette adhésion présentant des adhésifs de surface qui facilitent la fixation à la couche muqueuse (Plaza-Diaz *et al.*, 2019). L'exemple le plus étudié des adhésines bactériennes ciblant le mucus est une protéine produite par *Lactobacillus reuteri* (mucus-binding protein). (BELHAMRA, 2017)

Les probiotiques, telles que *L. plantarum*, ont la capacité d'induire MUC2 et MUC3 et d'inhiber l'adhérence de *E. coli* entéro pathogène. Ces observations indiquent que l'amélioration des couches muqueuses et du glycocalyx recouvrant l'épithélium intestinal, ainsi que l'occupation des sites de liaison microbiens par *Lactobacillus spp* fournissent une protection contre l'invasion par des agents pathogènes. Le processus d'adhésion microbienne des bactéries lactiques comprend également des interactions non spécifiques par des forces passives, des interactions électrostatiques, hydrophobes et des forces stériques. (BELHAMRA, 2017)

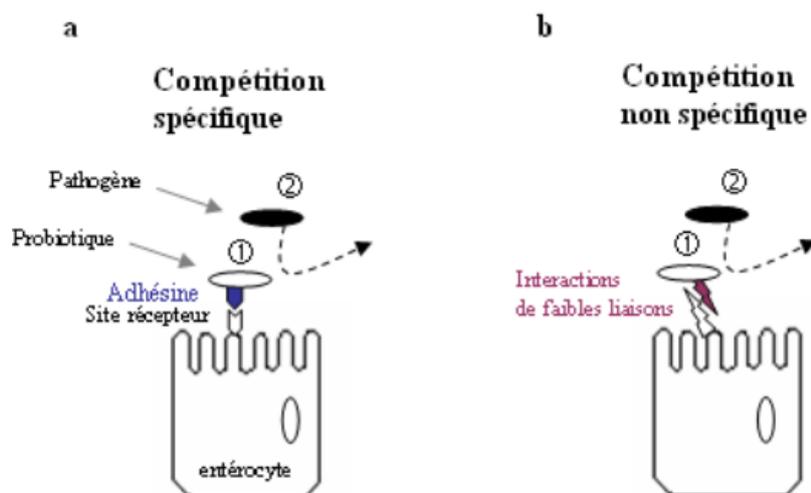


Figure 06: Mécanisme d'inhibition d'adhésion des pathogènes (a) compétition spécifique (b) compétition non spécifique (Servin et Coconnier, 2003)

IV.5/ Modulation du système immunitaire

Les probiotiques, par la stimulation du système immunitaire intestinal, augmentent la production d'IgA sécrétoire, améliorent l'activité des cellules natural killer et produisent en grande quantité des cytokines grâce à l'activation du facteur de transcription NFκB. De plus, ils activent les cellules T qui se différencient alors en cellules T helper (Th) induisant la production de cytokines pro-inflammatoires par Th1 et des cytokines anti-inflammatoires par Th2.

Des effets spécifiques ont été décrits selon les souches. C'est le cas, par exemple, de *Lactobacillus rhamnosus GG* qui régule négativement la production d'IL-8 stimulée par *E.coli*. *Lactobacillus casei* et *L. reuteri* induisent une réponse de type Th2 et une production accrue d'IL-10. En règle générale, une réponse anti-inflammatoire prédomine pour la plupart des souches probiotiques. (LOROT, 2016) La **figure 07** résume les mécanismes d'action des probiotiques (Bermudez-Brito *et al.*, 2012).

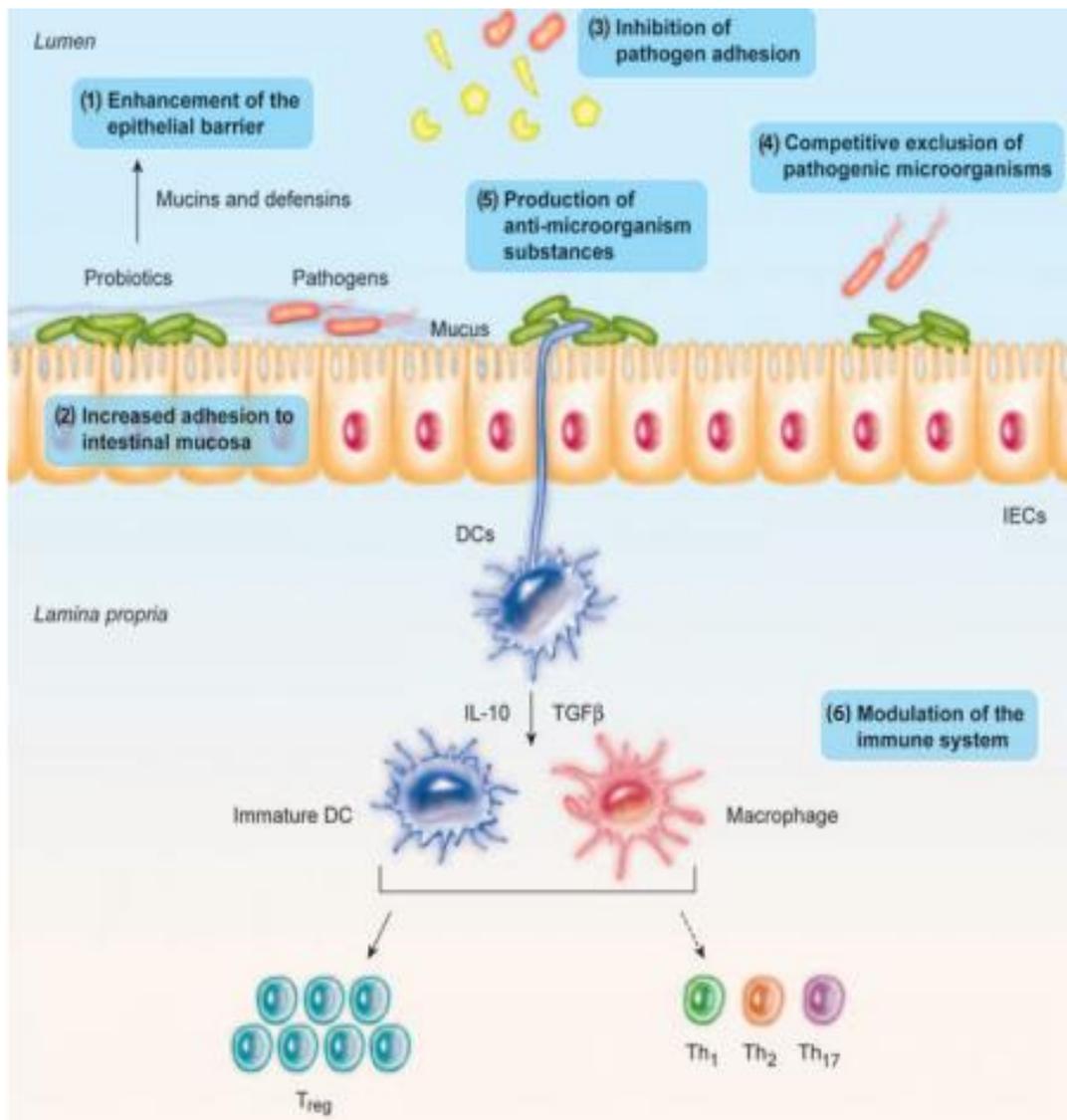


Figure 07: Mécanismes d'action des probiotiques (Bermudez-Brito *et al.*, 2012)

Chapitre V :
Effets des probiotiques
sur la santé

V/ Les probiotiques et leurs effets bénéfiques sur la santé

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé ont été associés à la consommation des probiotiques. Beaucoup de ces effets ont été démontrés avec des études cliniques sur l'homme. Cependant, d'autres ne sont pas avérés ou sont simplement basés sur des tests *in vitro* ou sur des essais avec des animaux. (IZQUIERDO, 2009)

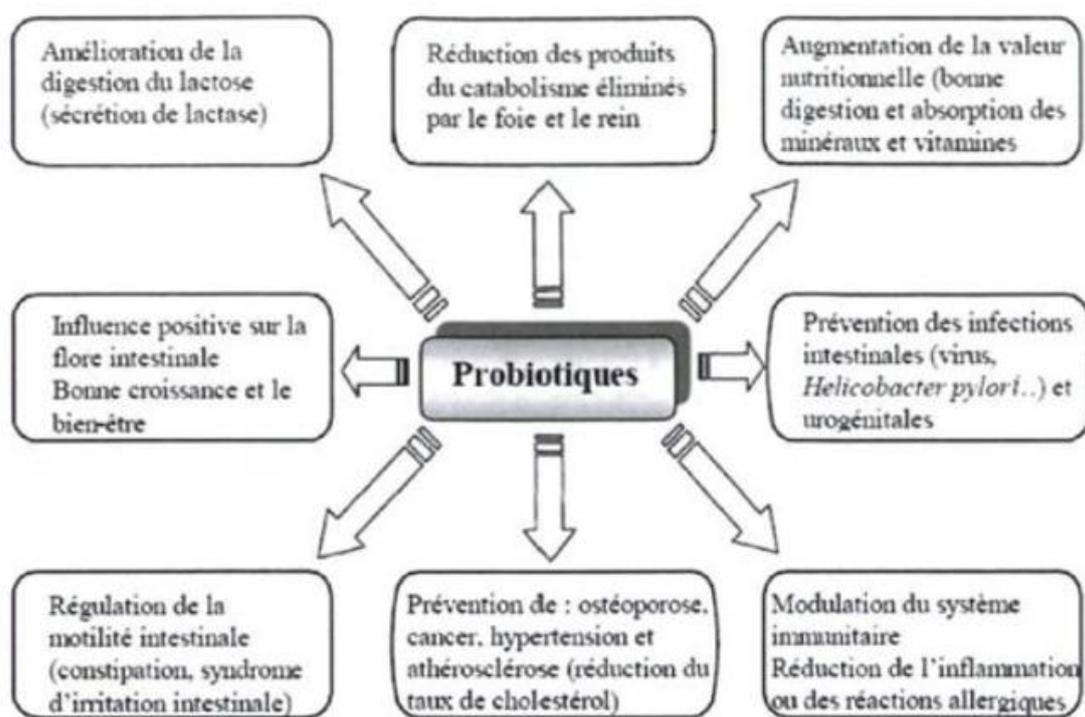


Figure 08: Les principaux effets bénéfiques attribués aux probiotiques (Mercenier *et al.*, 2003)

V.1/ Amélioration de l'intolérance au lactose

L'un des effets des BAL qui a été le plus mis en avant et démontré chez l'homme est celui qui concerne l'amélioration de l'intolérance au lactose. Ce disaccharide, présent exclusivement dans le lait et ses dérivés, est formé de glucose et de galactose reliés entre eux par une liaison β . Sa digestion nécessite une lactase, ou β -galactosidase, qui hydrolyse cette liaison et permet alors l'absorption des sucres simples libérés. Chez les personnes souffrant d'intolérance au lactose, un déclin de la production de cette enzyme est observé au-delà de la petite enfance.

La deuxième cause d'intolérance (intolérance secondaire) est représentée par les maladies dont la conséquence est une réduction de la surface de digestion-absorption intestinale ou une accélération du transit jéjunal, comme les résections intestinales, les gastro-entérites, la maladie céliaque ou les gastrectomies. **(IZQUIERDO, 2009)**

Plusieurs études ont montré que la β -galactosidase des BAL participait à la digestion du lactose dans l'intestin. En principe, le remplacement du lait par du yaourt conduit à une meilleure absorption et une meilleure tolérance chez les sujets présentant une intolérance au lactose (primaire et secondaire). Il a été démontré que les bactéries qui survivaient dans l'intestin gardaient une activité métabolique suffisante pour hydrolyser le lactose, et que celles dont la membrane est facilement lysée par les acides biliaires libéraient leur lactase dans l'intestin. Finalement dans le même registre de la digestion et de la tolérance aux disaccharides, il a été montré que l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae* aidait à la digestion du saccharose chez des enfants déficients en saccharose. **(IZQUIERDO, 2009)**

Pelletier et al., (2001) ont constaté que l'ingestion de yaourt avec *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* (10^8 UFC / ml) conduit à une réduction de l'excrétion de l'hydrogène et une diminution des symptômes de l'intolérance au lactose.

V.2/ Réduction des diarrhées

La diarrhée d'origine infectieuse est un grave problème sanitaire mondial, responsable chaque année de la mort de plusieurs millions de personnes. Si la majorité des décès se produit parmi les enfants des pays en développement, on estime que jusqu'à 30% de la population même dans les pays développés souffre chaque année de diarrhée d'origine nutritionnelle. Les probiotiques pourraient constituer un important moyen de réduire ces problèmes. Il y a lieu de noter que certaines des études citées ci-dessous comme source de référence utilisent des probiotiques administrés sous une forme non alimentaire. **(FAO/OMS, 2001)**

➤ Diarrhée due aux Rotavirus

L'effet bénéfique de souches définies de probiotiques a parfaitement été démontré à l'aide de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* BB-12 pour la prévention et avec le traitement de la diarrhée aiguë causée principalement par des rotavirus chez les enfants. **(FAO/OMS, 2001)**

Outre les infections à rotavirus, de nombreuses espèces bactériennes causent la mort et la morbidité chez l'homme. Il y a de bonnes preuves *in vitro* que certaines

souches probiotiques peuvent inhiber la croissance et l'adhérence d'une gamme d'entéropathogènes. Des études sur les animaux ont indiqué des effets bénéfiques contre des agents pathogènes tels que *Salmonella*. (FAO/OMS, 2001)

➤ **Diarrhée associée aux antibiotiques ou (AAD : Antibiotic Associated Diarrhea)**

Environ 20% des patients traités par antibiotiques développeront une AAD car leur flore intestinale, responsable de la résistance naturelle à la colonisation, est perturbée ou diminuée. La modification de la flore intestinale (en particulier dans la population BL) pourrait être à l'origine de diarrhées, de déshydratation et de déséquilibre électrolytique. En outre, la fermentation dans le côlon peut être réduite. De nombreuses préparations ont été testées pour leur efficacité préventive contre la DAA. Cependant, d'autres études doivent être réalisées dans des conditions et des souches bien contrôlées, avant de pouvoir enfin comprendre quels probiotiques prophylactiques prendre contre les effets secondaires d'antibiotiques spécifiques, appliqués à une dose spécifique chez un type de patient spécifique. (Mercenier *et al.*, 2003)

Dans la diarrhée associée aux antibiotiques, il y a une forte évidence d'efficacité pour *S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG chez l'adulte et l'enfant sous traitement antibiotique. Une étude a indiqué que *L. casei* DN-114 001 est efficace chez l'adulte hospitalisé pour prévenir une diarrhée associée aux antibiotiques et une diarrhée due à *C. difficile*. (Guarner *et al.*, 2011)

➤ **Diarrhée du voyageur**

Bien que la diarrhée soit un problème très commun pour les voyageurs dans les pays à hauts risques fécaux, l'utilisation prophylactique d'antibiotiques contre la diarrhée n'est pas recommandée dans tous les cas. Les probiotiques sont considérés comme une alternative au traitement ou un outil de prévention. Dans quatre études réalisées par Hilton (1997), les symptômes cliniques de la diarrhée ont été diminués. Cependant, les causes de diarrhées du voyageur sont nombreuses et font intervenir des agents pathogènes très différents. Ainsi, des études plus systématiques et bien contrôlées sont impérativement nécessaires avant de conseiller les probiotiques comme traitement préventif dans la diarrhée du voyageur. Il serait même dangereux de se risquer à conseiller, dans ce contexte, ce type de prévention au détriment de techniques simples, mais ayant elle fait leurs preuves (hygiène, désinfection de l'eau, précautions alimentaires...). (FAVRE, 2004)

Une étude a testé l'efficacité d'un mélange de probiotiques (*Lactobacillus acidophilus*, *L. bulgaris*, *Bifidobacterium bifidum* et *Streptococcus thermophilus*) contre un placebo chez quatre-vingt-quatorze touristes qui voyageaient deux semaines en Egypte. Dans le groupe qui recevait les probiotiques, l'incidence de la diarrhée était réduite de manière significative par rapport au groupe placebo. **(Piquepaille, 2013)**

V.3/ Infection à *Helicobacter pylori*

Concernant les applications des probiotiques, on a également découvert qu'ils sont actifs contre *Helicobacter pylori*, un agent pathogène Gram négatif responsable de la gastrite de type B, d'ulcères peptiques et du carcinoïde gastrique. Les données *in vitro* et sur les animaux indiquent que les bactéries lactiques peuvent inhiber la croissance des agents pathogènes et diminuer l'activité des uréases nécessaire pour que l'agent pathogène reste dans le milieu acide de l'estomac. **(FAO/OMS, 2001)**

Les données concernant l'homme sont limitées, mais il y a des preuves d'un effet induit par *L. johnsonii* La1. En termes de mesure des effets des probiotiques, des objectifs réalisables comprennent la suppression de l'infection (qui peut être réversible après interruption du traitement), le traitement combiné avec des antibiotiques provoquant quelques effets secondaires tels que le reflux à l'acide et un risque plus faible d'infection récurrente. Des études contrôlées contre placebo sont nécessaires avant que des allégations spécifiques puissent être faites pour des effets bénéfiques des probiotiques contre *Helicobacter pylori* en ce qui concerne la prévention et le traitement. Ces études sont justifiées compte tenu des preuves préliminaires à l'appui de ces effets. **(FAO/OMS, 2001)**

V.4/ Constipation

La capacité de la thérapie probiotique à soulager la constipation (difficulté à évacuer les selles, dureté excessive des selles, transit lent dans l'intestin) est discutable, mais peut être une caractéristique de certaines souches. Des études d'efficacité randomisées contrôlées par placebo visant à explorer ces effets sont fortement recommandées. **(FAO/OMS, 2001)**

V.5/ Maladies inflammatoires de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn, la rectocolite ulcérohémorragique (RCUH) et des colites dites indéterminées. La physiopathologie des MICI impliquent un défaut de perméabilité intestinale et une atteinte tissulaire. Toutefois, il n'est pas clair si cette atteinte résulte

d'une réponse immunitaire anormale associée à un microbiote intestinal sain ou d'une réponse immunitaire normale face à un microbiote intestinal anormal. Les preuves qui suggèrent l'utilisation des probiotiques comme thérapies des MICI sont quelque peu limitées mais il existe quelques résultats positifs. **(LOROT, 2016)**

De nombreuses préparations différentes de probiotiques dont *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. johnsonii LA1*, *E. coli* Nissle 197, VSL#3 (une combinaison de *S. thermophilus*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, and *L. bulgaricus*), *L. reuteri*, et *L. salivarius* ont été étudiées dans les maladies inflammatoires de l'intestin soit dans des études sur les animaux ou des essais cliniques **(Pintado et al., 2014)**

En 2009, un essai multicentrique, randomisé, en double aveugle et contre placebo a été mené sur 147 patients atteints de RCUH légère à modérée en leur administrant deux fois par jour et pendant 12 semaines le mélange VSL#3 à une concentration de $3,6 \cdot 10^{12}$ UFC. Ainsi, il a pu être observé au bout de 6 semaines un ralentissement de l'évolution de la pathologie chez les patients recevant VSL#3 et au bout de 12 semaines, le taux de rémission était de 42.9% dans le groupe VSL#3 comparé à 15.7% dans le groupe placebo. De plus, VSL#3 a montré une diminution de la fréquence de selle et de saignements rectaux ainsi qu'une amélioration des symptômes chez les patients non-répondeurs à la mésalazine seule grâce à une synergie d'action entre mésalazine et VSL#3. **(LOROT, 2016)**

Il peut donc être recommandé l'utilisation de probiotiques dans les formes légères à modérées de RCUH, pouvant ainsi améliorer les symptômes et diminuer les rechutes. Toutefois, aucune preuve de l'efficacité des probiotiques en prévention ou en traitement de la maladie de Crohn n'a été apportée. L'utilisation des probiotiques dans les MICI fait l'objet d'importantes recherches. **(LOROT, 2016)**

V.6/ Maladies allergiques

La prévention des allergies présente une autre avenue de recherche des plus séduisantes si on considère l'augmentation de la prévalence. L'analyse de l'incidence des maladies indique que, parallèlement à la chute impressionnante des maladies infectieuses depuis 1950, on observe une hausse de la prévalence des allergies qui pourrait s'expliquer, du moins en partie, par l'amélioration des conditions d'hygiène qui offre moins de stimulation microbienne. D'ailleurs, on peut observer une variation de la composition de la flore intestinale en fonction des conditions sanitaires.

L'altération de la flore semble précéder les manifestations atopiques, ce qui laisse croire à une relation entre l'équilibre de la flore bactérienne et l'apparition de la maladie.

Les selles des enfants sujets aux allergies et aux maladies atopiques contiendraient moins de bifidobactéries que celles des enfants qui n'ont pas d'atopie. L'usage abusif d'antibiotiques pendant l'enfance altérerait l'équilibre de la flore intestinale et, par conséquent, l'immunité. Plusieurs études se sont attardées à la prévention et au traitement des dermites atopiques par l'administration de probiotiques, et la plupart ont indiqué une atténuation des symptômes. Une réduction de l'incidence d'eczéma a aussi été observée chez des enfants très à risque, notamment à la suite de l'administration de la souche *Lactobacillus rhamnosus GG*. D'autres données signalent une réduction des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière. **(Huot, 2009)**

V.7/ Cancer

Les bactéries et les produits métaboliques tels que les composés génotoxiques (nitrosamines, amines hétérocycliques, composés phénoliques et ammoniac) sont responsables de cancer colorectal. La consommation de viande rouge cuite, en particulier de viande grillée, et une faible consommation de fibres joueraient un rôle majeur dans l'apparition du cancer colorectal. On rapporte également que la flore colique provoque la carcinogenèse médiée par des enzymes microbiennes telles que la β -glucuronidase, l'azoréductase et la nitroréductase, qui convertissent les procarcinogènes en cancérigènes. **(Shah, 2007)**

Certaines souches de *L. acidophilus* et de *Bifidobacterium spp*, sont rapportés pour diminuer les niveaux d'enzymes telles que β -glucuronidase, azoréductase et nitroréductase responsables de l'activation des procarcinogènes et par conséquent diminuent le risque de développement tumoral. Acides gras à chaîne courte produits par *L. acidophilus* et *Bifidobacterium*, *L. plantarum* et *L. rhamnosus* sont signalé comme inhibant la génération de produits cancérigènes en réduisant les activités enzymatiques. **(Shah, 2007)**

L'effet anticancérigène des bactéries probiotiques est signalé comme étant dû au résultat de l'élimination des sources de procarcinogènes (ou les enzymes qui conduisent à leur formation) amélioration de l'équilibre de la microflore intestinale, la normalisation de la perméabilité intestinale entraînant une prévention ou un retard de l'absorption des toxines, renforcement des mécanismes de la barrière intestinale et

activation de facteurs cellulaires non spécifiques (tels que macrophages et cellules natural killer) via la régulation de la production d'interféron - γ . **(Shah, 2007)**

Bifidobacterium administré par voie orale jouerait également un rôle dans l'augmentation de la production d'anticorps IgA et des fonctions des cellules du patch de Peyer. **(Shah, 2007)**

Tableau II: exemple de produit probiotique commerciaux et ses applications.
(LABTAR, 2020)

Produit	Souche	Effet revendiqué
Activia® (Danone)	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN-173010	-Aide à régulier le transit
Actimel® (Danone)	<i>Lactobacillus casei</i> DN114001	-Renforce les défenses naturelles de l'organisme
Yakult	<i>L. Casei Shirota</i>	-Régule le transit et renforce les défenses naturelles
BION®3(Merck)	<i>Lactobacillus gassari</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium longum</i> + vitamines+minéraux	-Renforce les défenses naturelles de l'organisme. -Aide à retrouver la forme.
BION®Transit (Merck)	<i>L.plantarum</i> 299V	-Evite l'inconfort intestinal et les ballonnements
BION®Voyage (Merck)	Probio-Tec® Quatro : <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5 <i>Bifidobacterium latis</i> BB-12 <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31 <i>Lactobacillus dulbruekii</i> LBY-27	-Réduire la diarrhée du voyageur
BION®Flore intime (Merck)	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 <i>Lactobacillus reutri</i> RC14	-Restaure et protège l'équilibre de votre flore vaginale
VSL#®	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>L acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantrum</i> , <i>Lcasei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i>	-Traite le syndrome de l'intestin irritable, la colite ulcéraive
Lacteol® (Axcan pharma)	<i>L acidophilus</i>	-Evite la diarrhée
Ultra-Levure®	<i>Saccharomyces boulardii</i>	-Evite la diarrhée
Gefilus® (Valio)	<i>L.rhamnosus</i> GG	-Renforce les défenses naturelles de l'organisme, multiples effets sur la santé.

Chapitre VI :
Sources potentielles des
probiotiques

VI/ Sources potentielles des probiotiques

VI.1/ Le yogourt

Le yogourt contient naturellement des probiotiques et souvent des probiotiques y sont ajoutés. Si tous les yogourts contiennent inévitablement deux ferments (*Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*), ces derniers ne sont pas considérés comme des probiotiques. Les souches bactériennes probiotiques les plus présentes dans les produits canadiens sont *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* ainsi que différentes souches de *Bifidobacterium*. Un aliment probiotique doit contenir de 10 à 100 millions de bactéries viables par gramme ou par millilitre. **(Huot, 2009)**

VI.2/ Les fromages

A pâte dure ou molle. Ce sont des formes de conservation et de report ancestrales de la matière utile du lait (protéines, matière grasse ainsi qu'une partie du calcium et phosphore), dont les qualités nutritionnelles et organoleptiques sont appréciées par l'homme dans tout le globe. Le genre *Lactobacillus* et les moisissures sont utilisées industriellement en fromagerie. **(Hadeif, 2012)**

VI.3/ Le kéfir

Le kéfir est un lait fermenté traditionnel qui véhicule la réputation d'être bénéfique à la santé. Fondée sur des expériences personnelles, cette réputation est relayée par des professionnels de la santé, tant dans sa région d'origine qu'au-delà. Selon Farnworth (1999), le kéfir est quotidiennement servi à titre " d'activateur de la santé " dans des hôpitaux russes et y est utilisé comme agent thérapeutique pour certaines infections. **(NINANE et al., 2009)**

D'après cet auteur, les textes russes de Batinkov (1971), Bukhgalter (1974), Besednova et al. (1977) et Sukhov et al. (1986) font état de l'utilisation curative du kéfir dans le traitement de maladies digestives, de bronchites et de pneumonies. Ailleurs, un membre du corps académique de l'Ecole de médecine de l'Université d'Osaka (Japon) en préconise la consommation comme mesure préventive d'infection par les souches entéro hémorragiques de *Escherichia coli* O-157, tandis que le Docteur Jones, professeur en diététique et nutrition à l'Université McGill de Montréal (Canada), le cite comme exemple d'aliment fonctionnel de type probiotique. **(NINANE et al., 2009)**

Autres aliments

La choucroute, le jus de fruit, barres tendres, céréales, desserts glacés, biscuits sont aussi des aliments enrichis de probiotiques. Par ailleurs, les bienfaits des probiotiques lorsqu'ils sont ajoutés à des aliments ne sont pas toujours significatifs.

Tableau III: Quelques sources de probiotiques à l'épicerie (Huot, 2009)

Produits	Souches	Concentration bactérienne	Précisions
Laits fermentés			
Bio-K + CL1285 Original	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i>	50 milliards/100 g	Recommandé pour prévenir la diarrhée associée à la prise d'antibiotiques et à la bactérie <i>C. difficile</i>
Bio-K + CL1285 Formule pour enfants	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i>	50 milliards/100 g	Saveur de fraises et texture plus liquide
DanActive	<i>L. casei</i> <i>defensis</i> DN 114 001	10 milliards/94 ml	Bienfaits signalés dans 37 études. Produit vendu dans 35 pays.
BioBest Maximmunité	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i>	10 milliards/94 ml	
Kéfir Liberté bio	Plusieurs souches, dont <i>L. brevis</i> et <i>L. lactis</i> . Plusieurs levures, dont <i>C. kefir</i> et <i>S. cerevisiae</i>	De 100 millions à 1 milliard/ml + de 10 000 à 1 million de levures/ml	
Yogourts			
Activia, de Danone	<i>B. lactis</i> DN-173 010	Plus de 1 milliard/113 g	Produit s'étant révélé efficace pour accélérer le transit intestinal.
Panier, de Yoplait	<i>B. longum</i>	1 milliard/100 g	
Yoptimal de Yoplait	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>L. acidophilus</i> LA-5	1 milliard/100 g	Association de deux souches reconnues pour leurs bienfaits sur le système immunitaire. Contient aussi des antioxydants (extraits naturels de fruits et de thé vert)
BioBest Vitalité	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. lactis</i> + inuline	1 milliard/100 g	Association de trois souches probiotiques et d'une fibre prébiotique
Stonyfield bio	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. lactis</i> + inuline	1 milliard/100 g	Association de trois souches de probiotiques et d'une fibre prébiotique. Version pour enfants : Yobaby avec purée de fruits
Liberté	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. humanis</i>	1 milliard/100 g	
Lait			
Natrel Pro	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>L. rhamnosus</i>	1 milliard/250 ml	
Fromages			
Allépro probio, d'Agropur	<i>B. lactis</i> BB-12, <i>L. rhamnosus</i> GR-1	1 milliard/30 g	Fromage allégé. Le fromage est un excellent véhicule pour les probiotiques
LiveActive, de Kraft	<i>B. lactis</i> , <i>L. rhamnosus</i>	1 milliard/30 g	Aussi disponible en format collation
Jus			
Oasis Pause santé Probiotiques	<i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i>	De 100 millions à 1 milliard/250 ml selon la fraîcheur du produit	Le jus renferme du yogourt, ce qui permet d'augmenter le pH et de fournir un milieu plus propice à la survie des bactéries
Vision Santé Probiotique avec prébiotique Tradition	<i>L. rhamnosus</i> + inuline	3 milliards/250 ml	Produit qui stimulerait le système immunitaire et préviendrait ou traiterai la diarrhée infectieuse

Chapitre VII :
Formes d'application des
probiotiques

VII/ Formes d'application des probiotiques

VII.1/ Réglementation

- **Nomenclature**

Il n'existe pas de réglementation régissant la dénomination des probiotiques. Cependant, les experts de la WGO, de la FAO et de l'OMS préconisent le respect du Code International de Nomenclature reconnu et accepté par la communauté scientifique. (LAFORST, 2019)

Une souche probiotique est ainsi identifiée par :

- son genre ;
- son espèce ;
- sa sous-espèce (sub sp), s'il y a lieu ; et par des caractéristiques alphanumériques.

Notons qu'il n'existe pas de réglementation élaborée par la communauté scientifique concernant le marketing et les noms commerciaux des souches probiotiques. (LAFORST, 2019)

Tableau IV: Exemple de la nomenclature des microorganismes probiotiques. **ATCC:** American Type Culture Collection; **CNCM:** National Collection of Microorganisms Cultures; **NCIMB:** National Collection of Industrial and Marine Bacteria. (LAFORST, 2019)

Genre	Espèce	Sous espèce	Désignation de la souche	Désignation de la souche selon le registre international	Surnom de la souche	Nom commercial du produit
<i>Lactobacillus</i>	<i>Rhamnosus</i>	sans	GG	ATTC 53103	LGG	Culturelle®
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Animalis</i>	<i>Lactis</i>	DN- 173 010	CNCM I- 2494	<i>Bifidus regularis</i>	Yaourt Activia®
<i>Bifidobacterium</i>	<i>Longum</i>	<i>Longum</i>	35624	NCIMB 41003	Bifantis	Align®

Les fabricants de probiotiques sont, par ailleurs, tenus d'enregistrer leurs souches dans un registre international.

L'identité précise et sans ambiguïté d'un probiotique est cruciale. En effet, les propriétés d'un probiotique ne sont portées ni par le genre (ex : *Lactobacillus*) ni par

l'espèce (ex : *Lactobacillus casei*), mais par la souche (ex : *Lactobacillus casei* DN-114 001). *Escherichia coli* Nissle 1917 est un probiotique, *Escherichia coli* O157 H7 évidemment pas. Ces règles de nomenclature sont donc loin d'être accessoires. (LAFORÉST, 2019)

VII.2/ Conditions de mise sur le marché des probiotiques

Les conditions de mise sur le marché des probiotiques sont définies en fonction de leur application : médicament ou aliment. Pour la plus grande partie d'entre eux, les probiotiques sont utilisés en tant qu'aliments fonctionnels ou compléments alimentaires et font partis dans ce cas-là, des "aliments santé" (Figure 09) (CARMONA, 2016)

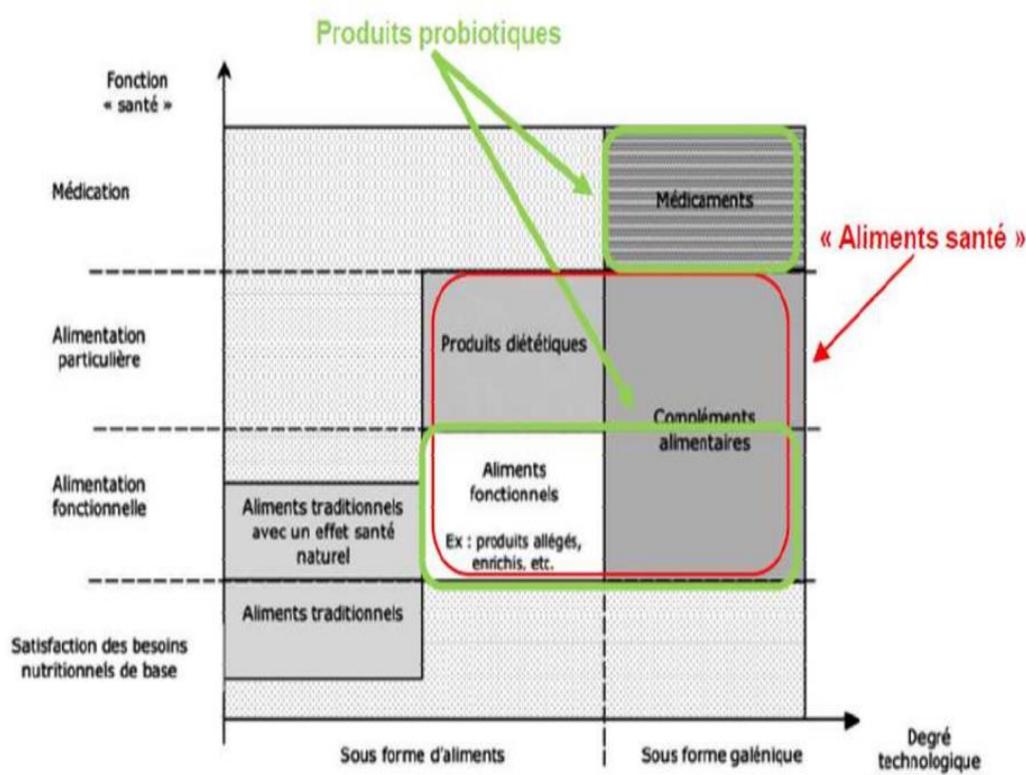


Figure 09: Positionnement des aliments santé et des probiotiques (Boudouhi et al., 2005)

Les "aliments santé" se trouvent entre le médicament et l'aliment traditionnel et sont régis par la législation alimentaire. (CARMONA, 2016)

VII.2.1/ Médicaments probiotiques

Lorsque les probiotiques constituent le(s) principe(s) actif(s) d'un médicament, ils sont soumis aux lois et réglementations relatives aux produits pharmaceutiques du Code de la Santé Publique. (BIARD, 2016)

- **Définition du médicament**

Selon l'article L5111-1 du Code de la Santé Publique, modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007, « on 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 » (**BIARD, 2016**)

- **Demande d'AMM**

Le dossier d'AMM constitué par le laboratoire pharmaceutique doit comporter différentes parties rassemblant les données nécessaires à l'évaluation du futur médicament par l'autorité compétente. Une première partie porte sur la qualité et explique les méthodes d'obtention du principe actif et du produit fini, ainsi que les points de contrôle utilisés lors de la fabrication, dont les méthodes justifiant la reproductibilité du procédé. (**BIARD, 2016**)

Une seconde partie concerne la sécurité du principe actif et du produit fini. Elle rassemble les études *in vivo* réalisées chez l'animal et les données obtenues sur les plans pharmacodynamique, pharmacocinétique et toxicologique.

La troisième et dernière partie du dossier d'AMM renseigne les résultats des études cliniques réalisées. Elle permet à l'autorité compétente de définir le rapport bénéfice/risque du médicament, qui doit impérativement être favorable pour que le produit soit commercialisé. (**BIARD, 2016**)

En France, peu de probiotiques sont des médicaments (**Tableau V**).

Tableau V: Présentation des médicaments probiotiques ayant fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). (CARMONA, 2016)

Spécialité	Présentation	Composition	Indication
Bacilor®	Existe sous forme de gélule (250 mg) et sachet (1.5 g)	<i>Lactobacillus casei</i> variété <i>rhamnosus</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée
Carbolevure®	Gélule adulte et enfant	Levure vivante et charbon activé	Traitement symptomatique des manifestations intestinales, Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée
Florgynal®	Gélule vaginale	<i>Lactobacillus casei</i> variété <i>rhamnosus</i> Doderleini, estriol et progestérone	Utilisé dans certaines affections gynécologiques
Trophigil®			
Ultra-levure	Existe sous forme de gélule (50 ou 200 mg) et sachet (100 mg)	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée

VII.2.2/ Aliments probiotiques

Le marché mondial des aliments probiotiques est en forte croissance depuis le début des années 2000, particulièrement en Europe. Cette dynamique est notamment soutenue par le lien existant entre alimentation et bénéfices santé. (EZZARIGA, 2015)

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. (EZZARIGA, 2015)

VII.2.2.1/ Complément alimentaire

Les CA sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal. Ils renferment des nutriments ou d'autres substances, y compris d'origine végétale, ayant un effet nutritionnel ou physiologique. Ils sont commercialisés sous forme de doses (gélules, pastilles, comprimés, sachets, ampoules buvables) ce qui peut induire chez le consommateur une confusion avec les médicaments. Néanmoins, ils ne peuvent en avoir les effets thérapeutiques. (DERBRE, 2010)

VII.2.2.2/ Aliment fonctionnel :

Le concept d'aliment fonctionnel est né au Japon dans les années 1980. Pour les instances japonaises, l'aliment fonctionnel fait référence à un aliment de consommation courante qui, par la présence de composés bioactifs, a un effet bénéfique sur un aspect spécifique de la santé, supérieur à la plupart des aliments conventionnels. (NINANE *et al.*, 2009)

Un aliment est considéré comme fonctionnel " si l'on a pu démontrer qu'il influence positivement, et au-delà de son effet nutritionnel classique, une ou plusieurs fonctions de l'organisme de manière à promouvoir le maintien d'un état de bien-être ou de santé, ou de réduction du risque d'une maladie. (NINANE *et al.*, 2009)

En tant que denrées alimentaires, les aliments fonctionnels et les compléments alimentaires probiotiques sont soumis à des règles de sécurité et d'étiquetage, notamment en ce qui concerne les allégations utilisées par l'industrie alimentaire comme argument de vente (EZZARIGA, 2015)

VII.2.2.3/ Allégation :

Le terme « allégation » est défini à l'échelon international par le Codex Alimentaire comme « tout message ou toute représentation, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières ». (Piquepaille, 2013)

L'utilisation d'allégations repose sur deux principes généraux : d'une part, aucun aliment ne doit être décrit ou présenté de façon fausse, trompeuse, mensongère ou susceptible de créer une impression erronée au sujet de sa nature ; et d'autre part, l'industrie qui commercialise l'aliment doit être en mesure de justifier les allégations avancées. (Piquepaille, 2013)

✚ Les probiotiques entrent dans deux types d'allégations : l'allégation fonctionnelle et l'allégation de santé

- **Allégation de santé**

Une déclaration qui caractérise le rapport de toute substance avec une maladie ou un état de santé, et qui devrait être fondée sur une connaissance bien établie et généralement acceptée de la preuve dans la littérature scientifique et/ou des recommandations formulées par des services de santé publique nationaux et internationaux. Exemple: "protège contre le cancer". (FAO/OMS, 2001)

- **Allégation fonctionnelle**

Une déclaration de soutien nutritionnel qui décrit le rôle d'un nutriment ou d'un ingrédient alimentaire pour affecter la structure ou le fonctionnement du corps humain, ou qui caractérise le mécanisme documenté par lequel un nutriment ou un ingrédient alimentaire agissent pour maintenir cette structure ou ce fonctionnement. Exemple: "soutient le système immunitaire". Des allégations selon lesquelles des substances peuvent traiter, diagnostiquer, guérir ou prévenir une maladie ne sont pas des allégations relatives à la structure ou au fonctionnement. **(FAO/OMS, 2001)**

VII.2.3/ Notion de dosage

Donnet-Hughes et al. (1999) ont constaté que, bien que la récupération fécale ait été observée chez tous les sujets consommant *L. johnsonii* LJ1, 10^9 UFC/dose provoquaient des effets immunitaires, contrairement à une dose plus faible de 10^8 UFC. Les niveaux de probiotiques recommandés dans les produits alimentaires et les compléments alimentaires sont basés sur ces niveaux thérapeutiques minimaux et ne sont actuellement pas clairs. Or, sur la base d'un minimum thérapeutique de 10^9 UFC/dose et d'une consommation de 100 g ou ml de produit, un aliment doit contenir au moins 10^7 cellules par gramme ou millilitre, ce qui est en accord avec les recommandations japonaises actuelles. **(Reid et al., 2001)**

Les doses nécessaires à une action bénéfique varient considérablement selon les souches de probiotiques. Pour cette raison, il est impossible d'établir une recommandation uniforme applicable à toutes les souches. Qui plus est, chaque souche a son propre champ d'action. Les conseils cliniques doivent donc être personnalisés. **(Huot, 2009)**

VII.2.4/ Etiquetage approprié

Afin de bien pouvoir identifier un probiotique présent dans un produit, la Consultation recommande que l'espèce microbienne soit mentionnée sur l'étiquette. De plus, si un processus de sélection a été entrepris au niveau de la souche, il faudra inclure dans l'étiquette l'identité de cette souche. En effet, l'effet d'un probiotique est spécifique de la souche utilisée. **(Bornes, 2020)**

L'étiquette, en plus d'énumérer toutes les bactéries probiotiques présentes dans le produit, devra mentionner la concentration viable de chaque bactérie probiotique présente à la fin de la durée de conservation. **(Bornes, 2020)**

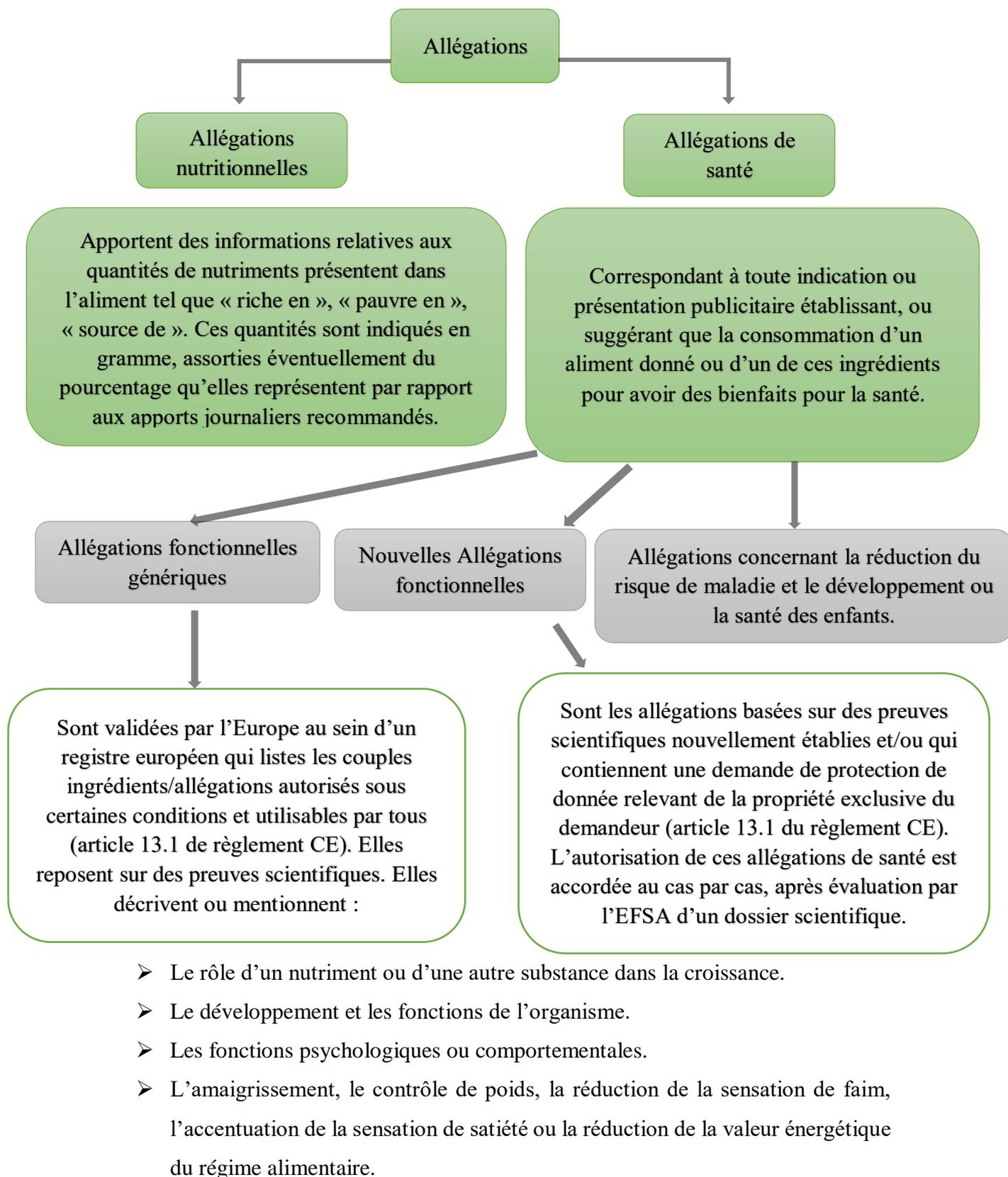


Figure 10: Les différents types d'allégations dans les aliments santé (CARMONA, 2016)

Conclusion

Conclusion

Cette étude est une synthèse bibliographique de différents travaux de recherche sur les probiotiques, les critères de sélection des souches, les sources, leur mécanismes d'action et leurs divers effets bénéfiques sur la santé et différentes formes d'applications.

Les probiotiques sont bons pour la santé digestive. En plus d'accroître l'absorption de certains nutriments et de favoriser la synthèse de certaines vitamines, ils améliorent la tolérance au lactose, soulagent la constipation, atténuent les symptômes associés au syndrome du côlon irritable, préviennent les diarrhées infectieuses ou liées à la prise de médicaments et pourraient même améliorer le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

Les probiotiques incorporés dans plusieurs préparations alimentaires, appelés les aliments fonctionnels tels que le fromage, le yaourt et le lait fermenté ou bien sous forme de compléments alimentaires.

Les chercheurs suivre une méthodologie standardisée et stricte pour la sélection des probiotiques et des études contrôlées et randomisées sur l'homme pour justifier leurs effets bénéfiques et leur utilisation chez celui-ci.

Références
bibliographiques

Références bibliographiques

1. **A. FESSARD, 2017.** Recherche de bactéries lactiques autochtones capables de mener la fermentation de fruits tropicaux avec une augmentation de l'activité antioxydante. Thèse pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université de La Réunion, Spécialité : Agroalimentaire, Biotechnologies alimentaires et Sciences des aliments, PP 45 (174).
2. **A. SAVADOGO et Alfred S. TRAORE, 2011.** La flore microbienne et les propriétés fonctionnelles des yaourts et laits fermentés. *Int. Journal of Biological and Chemical Sciences*. 5(5): 2062-2063-2064 (2075).
3. **B. CARMONA, 2016.** Les probiotiques (bactéries et levures) : Ou en est-on aujourd'hui ? Thèse présentée à la Faculté de Pharmacie de Montpellier en vue d'obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. PP 37-38-42 (116)
4. **B. EBEL, 2012.** Sélection des bactéries probiotiques et amélioration de la survie et la fonctionnalité d'une bactérie modèle, *Bifidobacterium bifidum*, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. Thèse pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Bourgogne -AgroSup Dijon Ecole Doctorale Environnement – Santé. Discipline : Sciences de l'Alimentation - Spécialité : Microbiologie. PP 23 (219)
5. **BELARBI. F, 2011.** Isolement et sélection des souches de bactéries lactiques productrices des métabolites antibactériennes. Mémoire de Magistère, Option : Microbiologie Alimentaire et Industrielle. Université d'Oran Es Senia, Faculté des Sciences. PP 129
6. **BELHAMRA. Z, 2017.** Croissance et survie des probiotiques en présence des édulcorants et des additifs alimentaires. Thèse pour l'obtention de diplôme de Doctorat 3eme cycle, Spécialité : Microbiologie. Université Ferhat Abbas Sétif 1. PP 24-25-26-28 (147)
7. **BORNES. F, 2020.** Evaluation des probiotiques sur le marché officinal et élaboration d'un guide pratique d'aide au conseil sur les probiotiques pour le pharmacien d'officine. Thèse pour l'obtention d'état de docteur en pharmacie, Université de BORDEAUX. PP 15-42-48 (242).
8. **CHAFAI. S, 2006.** Effet de l'addition des probiotiques dans les régimes alimentaires sur les performances zootechniques du poulet de chair. Mémoire

- de Magister en Sciences Vétérinaires. Option : Nutrition. Université EL- HADJ LAKHDER-BATNA. PP 29-30-31 (97)
9. **DERBRE S.** « Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair ? » *Actualités Pharmaceutiques*. mai 2010. n°496, p. 14-19
 10. **Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant P, Aeschlimann JM, Schiffrin EJ (1999):** *Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: Effective dose.* J Dairy Sci, 82: 863-9.
 11. **E. IZQUIERDO ALEGRE, 2009.** Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotiques. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'Université de Strasbourg, Spécialité : chimie analytique. Institut pluridisciplinaire Hubert Curie. PP 19 (215)
 12. **F. Guarner, A. G. Khan, J. Garisch, R. Eliakim, A. Gangl, A. Thomson, J. Krabshuis, T. Lemair, J-J Gonvers, P. Kaufmann, J. Andres, R. Fedorak, F. Shanahan, M E. Sanders, H. Szajewska, B.S. Ramakrishna, T. Karakan, N. Kim, 2011.** Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. PP 16 (28).
 13. **Fooks, L.J. and Gibson, G. R., 2002.** Probiotics as modulators of .the gut flora. Brit. J. Nutr., 88, suppl. I: 39-49.
 14. **G. FAVRE, 2004.** Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse de Doctorat. Sciences pharmaceutiques. Université JOSEPH FOURIER. Faculté de Pharmacie de GRENOBLE
 15. **HADADJI M, 2007.** Caractérisation Microbiologique et biochimique des Bifidobactéries isolées à partir des selles de nourrissons. Etude des critères Technologiques et Thérapeutiques. Université d'Oran Es-Sénia, Thèse pour obtenir le diplôme de Doctorat d'état. Spécialité : Microbiologie Alimentaire. PP 46 (173)
 16. **HADEF. S, 2012.** Evaluation des aptitudes technologiques et probiotiques des bactéries lactiques locales. Mémoire en vue de l'Obtention de diplôme de Magister. Option : Microbiologie Appliquée, Université Kasdi Merbah-Ouargla. PP 35 (135)

17. **HAMEDI. AR, 2009.** Etude du potentiel probiotique et technologique des lactobacilles isolés du lait cru de chamelle. Mémoire de Magister. Option : Microbiologie Appliquée. Université d'Oran. PP 22 (100)
18. **HAUGUEL.V, 2021.** L'avenir du marché des probiotiques dans le domaine de la santé. Université BORDEAUX. U.F.R Des Sciences Pharmaceutiques. Thèse pour l'obtention du Diplôme de l'état de Docteur en Pharmacie. PP 92 (110).
19. **I. Huot, 2009.** Les probiotiques faut-il s'y abonner? La nutrition au cœur de la médecine préventive. Le Médecin du Québec, volume 44, numéro 3, mars 2009. PP 57-59-60 (62)
20. **J. LAFOREST, 2019.** Connaissances, utilisation et perception des probiotiques par les médecins généralistes de la région du Pays-Haut dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable : étude qualitative. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Médecine. Université de LORRAINE, Faculté de Médecine de NANCY. PP 89 (279)
21. **J. Plaza-Diaz, F J Ruiz-Ojeda, M. Gil-Campos and A. Gil, 2019.** Mechanisms of Action of Probiotics. American Society for Nutrition. 56 (66)
22. **Klaenhammer, T., Altermann, E., Arigoni,F., Bolotin, A., Breidt, F., Broadbent, J., Cano, R., Chaillou, S., Deutscher, J., Gasson, M., Van de Guchte, M., Guzzo, J., Hartke, A., Hawkins, T., Hols,P., Hutkins, R., Kleerebezem, M., Kok, J., Kuipers, O., Lubbers, M., Maguin, E., McKay, L., Mills, D., Nauta, A., Overbeek, R., Pel, H., Pridmore, D., Saier, M., Sinderen, D., Sorokin, A., Steele, J., O'Sullivan, D., de Vos, W., Weimer, B., Zagorec, M., et Siezen, R., 2002.** Discovering lactic acid bacteria bygenomics. Antonie. Van. Leeuwenhoek., 82: 29–58.
23. **LABTAR. A, 2020.** Caractérisation par les méthodes ADN de la flore lactique (*Streptococcus thermophilus, Lactobacillus sp.*) impliqué en technologie laitière. Thèse de Doctorat en Sciences, Spécialité : Biologie Moléculaire et Génétique des Microorganismes, Option : Génétique Microbienn. Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella. PP 53 (132)
24. **Lamoureux, L. 2000.** Exploitation de l'activité β -galactosidase de cultures de bifidobactéries en vue d'enrichir des produits laitiers en galacto oligosaccharides. National Library of Canada. 23-47.
25. **Lilly DM, Stillwell RH, 1965.** Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. Science. 12 févr 1965;147(3659):747-8

26. **LOROT. F, 2016.** La place des probiotiques dans l'arsenal thérapeutique. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de ROUEN UFR de Médecine et de Pharmacie. PP 48-71 (113)
27. **M. Bermudez-Brito, J. Plaza-Díaz, S. Muñoz-Quezada, C. Gómez-Llorente, A. Gil, 2012.** Probiotics Mechanisms of Action. Department of Biochemistry and Molecular Biology II, Institute of Nutrition and Food Technology 'José Mataix', Biomedical Research Center, University of Granada, Armilla , Spain
28. **MAHMOUDI. F, 2014.** Les substances antimicrobiennes produites par le *Bifidobacterium* et leurs effets sur les bactéries entéro pathogènes. Thèse de Doctorat LMD en Biologie, Spécialité : Microbiologie Appliquée. Université d'Oran. PP 38 (155)
29. **MALBEZIN. C, 2017.** Place des probiotiques dans la prise en charge de pathologies humaines. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Université de PICARDIE JULES VERNE. PP 12-21-23 (102)
30. **MECHAI A, 2009.** Isolement, caractérisation et purification de bactériocines produites par des bactéries lactiques autochtones : études physiologiques et biochimiques. Présentée en vue de l'obtention de diplôme de DOCTORAT, Université Badji- Mokhtar-Annaba, Faculté des sciences Département de Biochimie. PP 27 (99)
31. **Mercenier, A., Pavan, M. and Pot, B. 2003.** Probiotic as bio therapeutic agents: Present knowledge and future prospect. Current pharmaceutical design, 8:99-110.
32. **Metchnikoff, E. (1907).** The prolongation of life, William Heinemann, London, UK
33. **N. BIARD, 2016.** Le microbiote intestinal, les probiotiques et leur place dans les pathologies digestives basses du nourrisson. Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de LORRAINE, Faculté de Pharmacie. PP 104-105 (200)
34. **N. EZZARIGA, 2015.** Probiotiques : applications thérapeutiques et effets secondaires. Thèse pour l'obtention du Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed de Rabat. PP 37-38-41-62 (158)

35. **Ninane V., Mukandayambaje R., Berben G. 2009.** Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir . Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement. Vol. 13, n°3, p. 8
36. **Pelletier X, Laure-Boussuge S, Donazzolo Y. 2001.** Hydrogen excretion upon ingestion of dairy products in lactose intolerant male subjects: importance of the live flora. *European journal of clinical nutrition*, 55(6): 509-512
37. **Pintado M M, Gomes A M, Freitas A C. 2014.** Probiotics and Their Therapeutic Role. In: Probiotic Bacteria: Fundamentals, Therapy, and Technological Aspects, e Silva J P S, Freitas A C. (Ed). CRC Press
38. **Piquepaille. C, 2013.** Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie. Université de LIMOGES. PP 82-85-86-89-93 (183)
39. **R. BENGUIAR, R. BENARABA, A. RIAZI, 2015.** Effet de l'extrait de caroube sur la croissance de deux candidats probiotiques : *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus rhamnosus*. Revue « Nature & Technologie ». B-Sciences Agronomiques et Biologiques, Tiaret-Mostaganem, PP 22-23 (27)
40. **RAHLI. F, 2015.** Valorisation du lait de chamelle par l'exploitation des potentialités technologiques des bactéries lactiques isolés localement. Thèse de Doctorat, Spécialité : Microbiologie Appliquée, Option : Contrôle microbiologique et hygiène alimentaire. Université d'Oran-1. PP 52-54 (165)
41. Rapport de 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/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2001. PP 8 (34)
42. **Reid G, Zalai C, Gardiner G, 2001:** *Urogenital lactobacilli probiotics, reliability and regulatory issues*. J. Dairy Sci, 84(E Suppl): E164-169.
43. **S. Jradi-Hocine, 2018.** Probiotiques en 2017 : indications thérapeutiques et preuves scientifiques. Médecine. PP 7 (10)
44. **Saiz Vieco, N. 2019.** Potentiel probiotique et activités anti-Clostridium perfringens établies *in vitro* et *in vivo* pour des souches du genre *Latobacillus* nouvellement isolées du caecum de poulets, Thèse de doctorat. Université de

Lille école doctorale Sciences de la matière du rayonnement et de l'Environnement France, 213p

45. **Salminen, S., 1999.** Probiotics: Scientific Support for Use. *Food Technology.*, Vol. 53, N°. 11
46. **Servin A L, Coconnier M H. 2003.** Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 17(5): 741-754.
47. **Shah N P. 2007.** Functional cultures and health benefits. *International Dairy Journal.* 17(11): 1262-1277
48. **TAHLAITI. H, 2019.** Etude des propriétés technologiques et inhibitrices de bactéries lactiques isolés à partir de blé fermenté. Thèse pour l'obtention de diplôme de Doctorat en Sciences. Spécialité : Microbiologie. Université ABDELHAMIDE IBN BADIS Mostaganem. PP 62 (205)
49. **Yirga. H, 2015.** The Use of Probiotics in Animal Nutrition. School of Animal and Range Science, Haramaya University, Dire Dawa, Ethiopia. *Journal of Probiotics & Health* volume 3:132. PP 3 (10)

Annexes

Annexe 1 : Conseils pratiques concernant les probiotiques. (Huot, 2009)

1. Doit-on réfrigérer les probiotiques ?

Tous les probiotiques soit des produits fermentés (yogourt, lait.....), ou bien des suppléments alimentaires doivent absolument être réfrigérés. La viabilité des bactéries est ainsi mieux protégée, quoique certaines entreprises aient mis au point des techniques (enrobage, encapsulation) qui améliorent la survie des souches laissées à la température ambiante. Ultrapratiques, les bâtonnets de probiotiques Jamieson s'apporte particulièrement bien en voyage et ne nécessitent pas de réfrigération. Il suffit de verser le contenu du sachet sur la langue pour bénéficier d'un milliard de bactéries (*L.helveticus* et *B. longum*).

2. Tout le monde doit-il en prendre ?

Les probiotiques sont bons pour tous, sauf pour les personnes immunodéprimées. Si la consommation d'au moins un yogourt probiotique par jour est recommandée (apportant un milliard de bactéries probiotiques), des concentrations supérieures sont suggérées pendant et après la prise d'antibiotiques, en période de stress physique ou psychologique et en préparation d'un voyage dans un pays où les conditions sanitaires diffèrent des nôtres. Par mesure de prudence, l'administration de probiotiques aux soins intensifs doit aussi être évitée.

3. Les recommandations doivent-elles varier selon l'âge ?

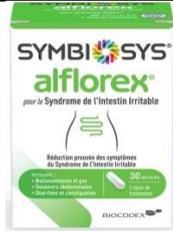
Pour les bébés allaités, il est préférable que ce soit la mère qui consomme des probiotiques. Dès l'âge de deux ans, l'enfant peut en prendre à des concentrations de 100 millions de bactéries par jour. Les personnes âgées, dont le système immunitaire est affaibli, tireraient profit d'une concentration de 1 milliard de probiotiques par jour.

4. Les probiotiques sont-ils chers ?

Si un yogourt probiotique affiche un prix légèrement supérieur à celui des yogourts réguliers, ce sont les boissons probiotiques et les laits fermentés qui sont les plus chers. Le prix du lait fermenté Bio-K+, par exemple, varie de 2,66 \$ à 3,30 \$ le pot (98 g) selon le format, alors qu'une boisson probiotique comme DanActive est beaucoup plus économique (de 0,75 \$ à 0,87 \$ par portion, selon le format). Quant aux comprimés, leur prix varie énormément selon les concentrations et les marques (de

0,13 \$ à 2,59 \$ par capsule). Un prix élevé n'est pas nécessairement un gage d'une meilleure efficacité !

Annexe 2 : Complément alimentaires à base de probiotique (HAUCUEL, 2021)

Laboratoire	Marque	Action	
Biocodex	Symbiosys Aflorex®	Réduction des symptômes du syndrome de l'intestin irritable	
Boiron	Osmobiotic Flora	Rééquilibrer de la flore intestinale	
Laboratoires Iprad	Bioprotus Lix ⁷⁰⁰⁰ ®	Aide à accélérer le transit intestinal ralenti	
Mayoly Spindler	Probiolog Fort®	Améliore le confort digestif	
Pilèje	Lactibiane Référence®	Améliore le transit intestinal	
Sanofi	Microbiosys Ballonnements®	Aide à réguler les ballonnements	

Résumé

La notion probiotique apparue dans le vingtième siècle et appliquée aux microorganismes non pathogènes de la muqueuse intestinale, en exerçant un effet bénéfique sur la santé de l'hôte.

Le déséquilibre du microbiote intervient dans la physiopathologie de diverses affections intestinales, d'où l'idée de moduler le microbiote déséquilibré de façon positive par l'administration des probiotiques sous forme de produits lactés fermentés ou de suppléments alimentaires.

L'efficacité d'un probiotique est non seulement souche et dose dépendante, mais repose également sur différents critères indispensables à connaître pour faire les bons choix.

Cette étude est une synthèse bibliographique sur les probiotiques, leurs sources, leurs effets sur la santé et cadres réglementaires, ainsi que leurs mécanismes d'action sont nombreux et variés.

Mots clés : les probiotiques, le microbiote intestinales, souche probiotiques, complément alimentaire, médicament, aliment probiotiques.

Abstract

The concept probiotic appeared in the twentieth century and applied to non-pathogenic microorganisms of the intestinal mucosa, exerting a beneficial effect on the health of the host.

The imbalance of the microbiota is involved in the pathophysiology of various intestinal conditions, hence the idea of modulating the imbalanced microbiota in a positive way by the administration of probiotics in the form of fermented milk products or food supplements.

The effectiveness of a probiotic is not only strain and dose dependent, but is also based on various essential criteria to know in order to make the right choices.

This study is a bibliographical synthesis on probiotics, their sources, their effects on health and regulatory frameworks, as well as their mechanisms of action are numerous and varied.

Keywords: probiotics, intestinal microbiota, probiotic strain, food supplement, drug, probiotic food.

ملخص

ظهر مفهوم الكائنات الحية المجهرية في القرن العشرين وتم تطبيقه على الكائنات الحية الدقيقة غير المسببة للأمراض في الغشاء المخاطي المعوي، مما كان له تأثير مفيد على صحة المضيف إن اختلال توازن الجراثيم يدخل في الفيزيولوجيا المرضية لمختلف الأمراض المعوية، ومن هنا جاءت فكرة تعديل الجراثيم غير المتوازنة بطريقة إيجابية عن طريق إعطاء البروبيوتيك في شكل منتجات الحليب المخمر أو المكملات الغذائية.

لا تعتمد فعالية البروبيوتيك على الإجهاد والجرعة فحسب، بل تعتمد أيضاً على معايير أساسية مختلفة يجب معرفتها من أجل اتخاذ الخيارات الصحيحة

هذه الدراسة عبارة عن تجميع ببليوغرافي حول البروبيوتيك، مصادرها، آثارها على الصحة والأطر التنظيمية، بالإضافة إلى آليات عملها عديدة ومتنوعة

الكلمات المفتاحية: البروبيوتيك، الجراثيم المعوية، سلالة البروبيوتيك، المكملات الغذائية، الأدوية، غذاء البروبيوتيك.

