



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 زيان عاشور الجلفة

Université Ziane Achour - Djelfa

كلية علوم الطبيعة و الحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا

Département de Biologie

Projet de fin d'études

En vue de l'obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Thème

**Rôle des prébiotiques et des probiotiques contre les infections
Synthèse Bibliographique**

Présenté par :

- Mme KOUADRIA Soumia
- Mme ABIZA Djihane
- Melle BENCHAA Nour el houda

Soutenu le / 09 / 2022 devant jury composé de :

| | | | |
|-------------|--------------------|-----|----------------------|
| Président : | Mr .A. Mostefaoui | MCA | Université de Djelfa |
| Examineur : | Mme .F. Z. Rachedi | MAA | Université de Djelfa |
| Promoteur : | Mr. M. Belarbi | MAA | Université de Djelfa |

Année Universitaire 2021/2022

Remerciements

Au terme de ce modeste travail

Nous tiendrons à adresser nos vifs remerciements à :

Avant tout nous remercions "Allah" tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail et de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

*Nos sincères remerciements à *Mr BELARBI Mohamed * pour avoir proposé le sujet et accepter d'encadrer et orienter tout au long de notre travail avec ses judicieux conseils et les efforts qu'il a déployés, pour nous aider, conseiller et corriger.*

*Nous adressons également nos remerciements aux membres du jury *Mr MOSTEFAOUI Abdellah* le président du jury et *Mme RACHEDI Fatima Zohra* l'examinatrice qui nous ont honorés d'avoir accepté d'évaluer ce modeste travail.*

*Enfin, Nos remerciements vont à toute personne ayant contribué à l'élaboration de ce travail sans oublier *Mme KHADEM Hafida* maitre de conférence classe B à l'université de TIARET pour leur aide.*

Merci à tous ceux qui nous ont profondément soutenu tout au long de cette année et à tous ceux qui nous ont permis de progresser durant nos études.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents :

Mon cher père, l'école de mon enfance et ma chère mère, le symbole de tendresse : Merci pour tous ; votre amour, votre soutien, vos sacrifices et vos prières tout au long de ma vie, que Dieu vous procure bonne santé et longue vie.

A mes chers frères et ma chère sœur Amina et leurs enfants.

A mon mari et mon fils Mohamed Zaid et ma deuxième famille Miloudi.

A mes chers neveux et mes chères nièces

A toute la promotion de microbiologie appliquée 2021/2022 à Djelfa.

A tous mes enseignants.

A tout qui de loin ou de près nous ont aidés.

Kouadria Soumia

Dédicaces

« Merci est l'une des belles choses qu'une personne fait et c'est un mot avec peu de lettres, mais le dire donne un sentiment grand et beau. »

Tout d'abord, je remercie le Dieu de m'avoir donné la force et la volonté et de m'avoir béni en tout.

Avec tout mon amour et tout mon respect, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui m'ont soutenu et je remercie ;

Mes chers parents Hacene et Faiza, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études

Mes chères sœurs et mes chers frères pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

Mon cher mari Abdel Kader, pour le soutien, les encouragements continus, la patience, le dévouement et le fait d'être toujours là pour moi.

Ma fille Racha, ma plus belle réussite, ma lune brillante et le soutien dans les nuits.

Mes beaux-parents Aissa et Oum el noune, pour leur soutien, leur disponibilité et leur amour

Mes enseignants et la promotion de Master2 microbiologie appliqué 2021/2022.

Abiza Djihane

Dédicaces

Tout d'abord je remercie le bon DIEU qui à mener à réaliser ce travail

Je dédie cet humble travail à mes chers parents qui m'ont soutenu durant les moments délicats et m'ont encouragé à atteindre mon but, ma mère qui a été à mes côtés tout le temps et lin père qui a sacrifié toute sa vie a fin de me voir devenir ce que je suis.

À ma très chère sœur Haoua et à mon cher frère Islem

À mes copines dans ce travail Abiza djihane et Kouadria soumia

À ma chère copine Kamilia

À tous mes professeures et mes collègues d'études et ma promo de Master Microbiologie 2021/2022

À tout ce qu'il m'aime et que j'aime.

Bechaa Nour El Houda

Table des matières

| | |
|---|----|
| Remerciements | |
| Dédicaces | |
| Liste des tableaux | |
| Liste des acronymes | |
| Introduction Générale | 1 |
| Chapitre I : Probiotiques et prébiotiques effets santé | |
| Partie I : Les Probiotiques | 4 |
| 1. Historique et définition..... | 4 |
| 2. Classification..... | 7 |
| 3. Identification des probiotiques | 8 |
| 3.1. Isolement et caractérisation des probiotiques..... | 8 |
| 4. Principales bactéries utilisées comme probiotique..... | 13 |
| 4.1. Bifidobactéries..... | 14 |
| 4.2. Coques..... | 15 |
| 4.3. Lactobacillus | 15 |
| 4.4. Bacillus..... | 15 |
| 4.5. Levures..... | 16 |
| 5. Mode d'action des probiotiques | 17 |
| 6. Consommation des probiotiques | 18 |
| 7. Production des probiotiques | 18 |
| 8. Effets des probiotiques sur la santé..... | 20 |
| 9. Quelques exemples des probiotiques | 20 |
| Partie II : Les Prébiotiques | 21 |
| 1. Définition | 21 |
| 2. Les critères des prébiotiques | 23 |
| 3. Les prébiotiques les plus commun | 23 |
| • Galacto –oligosaccharides..... | 23 |
| • Fructo-oligosaccharide | 23 |
| • L'inuline..... | 24 |
| 4. Les bienfaits des prébiotiques pour la santé..... | 25 |
| 5. Mécanisme d'action des prébiotiques | 26 |
| 6. Production des prébiotiques | 27 |
| 7. Les Synbiotiques | 28 |
| 8. Probiotiques / Prébiotiques / Symbiotiques..... | 29 |
| Chapitre II : Généralités sur le système digestif | |
| 1. Le système digestif..... | 33 |
| 1.1. L'intestin grêle | 33 |
| 1.2. Le colon..... | 36 |
| 2. Microbiote intestinale..... | 38 |
| 2.1. Définition..... | 38 |
| 2.3. Composition | 38 |
| ✓ La flore endogène | 38 |
| ✓ La flore exogène | 38 |
| 2.4. Fonction..... | 40 |
| 2.4.1. Fonction métabolique | 40 |
| 2.4.2. Fonction de protection..... | 41 |
| 2.4.3. Fonction structurelle et histologique | 41 |
| 3. La barrière intestinale..... | 41 |
| 3.1. Définition..... | 42 |
| 3.2. Composition | 42 |
| 3.3. Fonction..... | 42 |

| | |
|---|----|
| 4. Le dysbiose..... | 43 |
| 4.1. Définition..... | 43 |
| 4.2. Les types de dysbiose | 43 |
| 4.3. Les causes..... | 44 |
| 4.4. Les symptômes | 44 |
| 4.5. Diagnostic..... | 45 |
| 4.6. Maladies associées | 45 |
| 4.7. Traitement | 45 |
| 4.8. Probiotiques et dysbiose | 46 |
| 5. La perméabilité intestinale | 46 |
| 5.1. Définition..... | 47 |
| 5.2. Les causes..... | 47 |
| 5.3. Les symptômes | 48 |
| 5.4. Diagnostic..... | 48 |
| 5.5. Effet | 49 |
| 5.6. Traitement | 49 |
| 5.7. Probiotiques, perméabilité intestinale et dysbiose..... | 52 |
| 6. Le système immunitaire intestinal..... | 54 |
| 6.1. L'immunité innée | 54 |
| 6.2. L'immunité adaptative | 58 |
| 6.3. Le système immunitaire intestinal..... | 60 |
| 6.4. Dialogue bactérie-hôte | 63 |
| CHAPITRE III : Le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin | |
| 1. Les maladies inflammatoire chroniques de l'intestin..... | 67 |
| 1.1 L'inflammation..... | 67 |
| 1.2. Symptômes et diagnostic | 68 |
| 1.3. Microbiote et MICI | 70 |
| CHAPITRE IV : Intérêts Thérapeutiques des Probiotiques | |
| 1. Les intérêts des probiotiques au niveau de tube digestif | 75 |
| 2. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin..... | 75 |
| 2.1. La maladie de Crohn | 76 |
| 2.2. Colite ulcéreuse | 76 |
| 3. Diarrhées | 77 |
| 4. Infection à <i>Helicobacter pylori</i> | 78 |
| 5. Le syndrome du côlon irritable | 79 |
| 6. Intolérance au lactose | 80 |
| 7. Cancer du côlon..... | 80 |
| 8. Autres intérêts thérapeutiques | 81 |
| 8.1. Hypertension artérielle | 81 |
| 8.2. Infection des voies respiratoires | 81 |
| 8.3. Obésité et diabète | 81 |
| 8.4. Infections des plaies chirurgicales..... | 82 |
| 8.5. Calculs rénaux | 82 |
| 8.6. Caries dentaires | 82 |
| 8.7. Modulation du système immunitaire | 82 |
| 8.8. Réduction du cholestérol | 83 |
| 8.9. Allergie..... | 83 |
| 8.10. Encéphalopathie hépatique (HE)..... | 84 |
| Conclusion générale..... | 85 |
| Références Bibliographiques :..... | 86 |

Liste des figures

Chapitre I : *Probiotiques et prébiotiques effets santé*

| | |
|--|----|
| Figure 1: Elias Metchnikoff (1845–1916) | 4 |
| Figure 2: Souche de Bifidobactérie observée par microscopie électronique à balayage (Rouvet, 2004). | 14 |
| Figure 3: Streptococcus thermophilus (Corrieu et Luquet, 2008). | 15 |
| Figure 4: Bacillus coagulans (Mu et Cong, 2019) | 16 |
| Figure 5: Saccharomyces Cerevisiae (Czerucka et al, 2007). | 16 |
| Figure 6: Mécanismes d'action proposés des micro-organismes probiotiques dans le traitement des infections entériques (Calder et Kew, 2002). | 17 |
| Figure 7: Différentes formes de probiotiques. | 21 |
| Figure 8: Les types des prébiotiques | 24 |
| Figure 9: Mécanismes d'action des prébiotiques et des probiotiques. | 27 |
| Figure 10: Sources et production des principaux prébiotiques, y compris les fructooligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS) (Davani- Davari et al., 2019). | 28 |
| Figure 11: Conception et mécanismes d'action des synbiotiques complémentaires et synergiques (Swanson ; 2020) | 29 |

Chapitre II : *Généralités sur le système digestif*

| | |
|--|----|
| Figure 12: Les organes du système digestif humain | 33 |
| Figure 13: L'intestin grêle dans le system digestif | 34 |
| Figure 14: Les segments de l'intestin | 34 |
| Figure 15: Coupes de paroi du tube digestif | 35 |
| Figure 16: Anatomie du gros intestin | 37 |
| Figure 17: Densité microbienne dans l'intestin. | 40 |
| Figure 18: Éléments physiques, biochimiques et immunitaires de la barrière muqueuse intestinale (Bischoff et al., 2014). | 42 |
| Figure 19: Les étapes de développement de la dysbiose. | 44 |
| Figure 20: Rôle de la zonuline dans la perméabilité intestinale | 47 |
| Figure 21: Microscopie à balayage d'un macrophage (Kindt et al., 2008). | 56 |
| Figure 22: Schéma récapitulatif des voies d'activation et de régulation du complément (Vriese et al., 2015). | 57 |
| Figure 23: Cellules intervenant dans l'immunité innée (Sylvie., 2018). | 58 |
| Figure 24: Les voies Th1, Th2 et Th17 et catégorie d'agents pathogènes (Medzhitov, 2007) | 60 |
| Figure 25: Schéma représente le SII. | 61 |
| Figure 26: Structure et spécification du type cellulaire de l'épithélium intestinal et fonction dans l'absorption de l'antigène (Ali et al., 2020). | 62 |
| Figure 27: Spécificité et voies de signalisation des TLR (Baron., 2013). | 63 |
| Figure 28: Interaction entre les bactéries intestinales commensales et le système immunitaire (MacPherson et Harris., 2004) | 64 |
| Figure 29: Schéma représentant la cascade de réactions induites par l'arrivée d'une bactérie au niveau de l'épithélium intestinal (Larguèche., 2012). | 65 |

CHAPITRE III : *Le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*

| | |
|---|----|
| Figure 30: Image d'endoscopie entre un côlon sain (à gauche) et un côlon enflammé (à droite). | 69 |
| Figure 31: Interactions génétiques, environnementales et microbiomes à médiation immunitaire dans la pathogenèse des MICI (Glassner et al., 2020). | 74 |

Liste des tableaux :

Chapitre I : Probiotiques et prébiotiques effets santé

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Quelques définitions proposées pour désigner un probiotique (Nagpal et al 2013)..... | 6 |
| Tableau 2 : Critères de sélection des probiotiques (Nousiainen et al., 2004). | 8 |
| Tableau 3 : Méthodes utilisées pour identifier les probiotiques (Gueimonde 2011, Martínez et al. 2012)..... | 9 |
| Tableau 4 : Principales souches microbiennes reconnues comme probiotiques(Holzappel et al. 2001)..... | 14 |
| Tableau 5 : Principales étapes de la production et de l'utilisation pratique des probiotiques. (Grattepanche et Lacroix 2010). | 19 |
| Tableau 6 : Evolution dans les définitions scientifiques du concept prébiotique (Carlson et al, 2018)..... | 22 |
| Tableau 7 : Aliments riches en prébiotiques (Kleessen et al., 2007)..... | 26 |
| Tableau 8 : Différence entre probiotique, prébiotique et symbiotique (Nahibu. 2021)..... | 29 |
| Chapitre II : Généralités sur le système digestif | |
| Tableau 9 : Localisation des segments de l'intestin grêle..... | 35 |
| Tableau 10 : Les couches de la paroi du tube digestif | 35 |
| Tableau 11 : Les différentes parties du gros intestin..... | 37 |
| Tableau 12 : Des exemples de types des aliments riches en prébiotiques | 50 |
| Tableau 13 : Les 6 sources des aliments probiotiques | 51 |
| CHAPITRE III : Le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin | |
| Tableau 14 : Le diagnostic de MICI | 69 |
| Tableau 15 : Données probantes provenant d'études animales et humaines pour appuyer le rôle du microbiome dans la pathogenèse des MICI..... | 70 |

Liste des acronymes :

Ac : Anticorps

ACSD : Analyse complète des selles digestives

ADN : Acide désoxyribonucléique

Ag : Antigène

AGPI : Acide gras polyinsaturé

AhR : Le récepteur arylhydrocarbone

AKT/ PKB : Protéine kinase B

AP-1: Activator protein 1

ARN: Acide ribonucléique

ATG16L1: Autophagy related 16 like 1

ATP : Adénosine triphosphate

BAL : Les bactéries lactiques

BCL10: B-cell lymphoma/leukemia 10

BSH: Bile Salt Hydrolases

C5aR: Complement component 5a receptor

CaCl₂: Chlorure de calcium anhydre

CARD9: Caspase recruitment domain-containing protein 9

CCL2 : Chemokine ligand 2

CD : Cellule dendritique

CLA : Conjugué acide linoléique

CLEC7A : C-type lectin domain family 7 member A

CLR : C-type lectin receptor

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CNK : Cellules Natural Killer

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CRP : La protéine C réactive

CU : Colite ulcéreuse

DAA : La diarrhée associée aux antibiotiques

DACD : La diarrhée associée à *C. difficile*

DAMP : Damage-associated molecular patterns

EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments

EGFr : Récepteur du facteur de croissance épidermique

EH : L'encéphalopathie hépatique

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

EPS: Exopolysaccharides

ERK: Extracellular signal-regulated kinases

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

FAO: Food and Agriculture Organization

FOS: Fructo-oligosaccharides

g/L : Gramme par litre

GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue

GI : Gastro-intestinaux

GM-CSF : Le facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages

GOS: Galacto-oligosaccharides

GRAS: Generally Recognized As Safe

Hp : *Helicobacter pylori*

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance

IEC : Cellules épithéliales intestinales

IFN- γ : L'interféron gamma (IFN- γ)

IgA : Immunoglobuline A

IgE : Immunoglobuline E

IgG : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

IRF3: Interferon regulatory factor 3

IRF5: Interferon regulatory factor 5

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ISAPP : L'association scientifique internationale des probiotiques et des prébiotiques

LB : Lymphocyte B

LPS : Lipopolysaccharides

LT : Lymphocyte T

MALT : Tissu lymphatique associé à la muqueuse

MALT1 : Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MII : Maladies inflammatoires de l'intestin

MLN : Mesenteric Lymph Node

mm Hg : Le millimètre de mercure unité de mesure de la pression.

MOS: Mannanligosaccharide

MRS: La gélose de Man, Rogosa, Sharpe

NF- κ B: Nuclear factor-kappa B

NK: Cellules Natural Killer

NLR: Nucleotide oligomerization domain receptors

NOD: Nucleotide-binding Oligomerization Domain proteins

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PAMP : Pathogen-associated molecular patterns

PAR-2 : Récepteur activé par la protéase 2 / Protease-activated receptor 2

PBIG : Prolifération bactérienne de l'intestin grêle

PFGE: Pulsed-field gel electrophoresis Pulsed-field gel electrophoresis

pH : Potentiel d'hydrogène

PI : Perméabilité intestinale

PI-3K : Phosphoinositide 3-kinases

PP : Les plaques de Peyer

PRR : Patterns Recognition Receptor

qPCR : Polymerase Chain Reaction quantitative

RAPD-PCR : Random Amplified Polymorphie DNA-PCR

RAS/MAPK : Mitogen-activated protein kinases

RCH: Rectocolite hémorragique

RIG-I: Retinoic acid-inducible gene-I-like receptors

SCI : Le syndrome du côlon irritable

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TCR : T Cell Receptor

TD: Tube digestif

TGF- β : Transforming growth factor beta

TGI : Tractus gastro-intestinal

TH: T helper cell

TLR4 : Toll Like Receptor 4

TNF : Facteurs de nécrose tumorale

Treg : Lymphocyte T régulateur

TRIF: TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β

UFC : Unités formant des colonies

UFC/mL : Unité Formant Colonie par millilitre

XOS : Xylooligosaccharide.

ZFP : La protéine de la famille de la zonuline

Introduction générale

Introduction générale

Introduction Générale :

Il y a plus de 100 000 milliards de bactéries au niveau du tube digestif, appartenant à plus de 400 espèces différentes ! dont les bactéries, les virus et les levures. Ce système constitue le microbiote intestinal (ou flore intestinale), dont le rôle est crucial pour la protection de l'organisme en empêchant le développement des bactéries pathogènes et en atténuant leur activité **Akpınar, (2013)**. Il s'agit d'un écosystème complexe dans lequel le microbiote, les nutriments et les cellules de l'hôte entrent en contact permanent, toutefois, une dysbiose de ce microbiote est la cause de multiples pathologies **Ciorba, (2012)**.

Le concept des "probiotiques" remonte au début des années 1900, Il signifie "pour la vie" et désigne des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantité suffisante, peuvent avoir un effet bénéfique sur la santé de l'hôte. Ce sont souvent des bactéries lactiques (lactobacilles et bifidobactéries) ou des levures ajoutées aux aliments sous forme de produits laitiers ou de compléments alimentaires. En effet, ces microorganismes permettent de restaurer et ou de renforcer la flore intestinale. Ainsi, ils contribuent à prévenir et limiter la prolifération des bactéries pathogènes soit par compétition des nutriments ou grâce à la synthèse de nombreuses molécules telles les bactériocines, les acides organiques...etc **Nagpal et Kaur, (2011)**.

L'effet santé des probiotiques ainsi que leur efficacité ont été déjà prouvés dans plusieurs études cliniques pour traiter diverses maladies infectieuses dont la diarrhée aiguë et la maladie de Crohn. En outre, il a été suggéré dans d'autres recherches de pouvoir les utiliser dans le traitement des infections urogénitales, du cancer du côlon, des allergies alimentaires y compris l'intolérance au lactose **Diouf et al., (2010)**. Par ailleurs, les probiotiques constituent une approche extrêmement importante et prometteuse dans la modulation du microbiote intestinal, notamment à des fins préventives. En effet, l'intérêt des probiotiques est largement documenté et bien reconnu au sein des professionnels de santé comme un outil préventif et thérapeutique contre de nombreuses pathologies.

La présente synthèse a pour but de mettre le point sur le concept des probiotiques et leur implication dans le traitement de plusieurs pathologies. Le manuscrit est organisé en plusieurs chapitres dont le premier présente des généralités

Introduction générale

sur les probiotiques et les prébiotiques. Le second chapitre sera réservé aux effets des probiotiques et prébiotiques contre les infections intestinales et aux maladies pouvant affecter le tube digestif et leur fonctionnement. Le troisième chapitre est consacré à la description du système immunitaire intestinale et nous présentons des données sur le microbiote et les maladies inflammatoire chroniques de l'intestin, en dernier chapitre nous allons présenter les intérêts thérapeutiques des probiotiques et nous finirons par une conclusion générale.

Chapitre I

Probiotiques et prébiotiques effets santé

Partie I : Les Probiotiques

Au début du vingtième siècle, les probiotiques sont apparus avec l'observation d'Elie Metchnikoff, qui a fait le lien entre la consommation de produits laitiers fermentés par les Bulgares et leur longévité. Actuellement, les données bibliographiques sont plus abondantes. Des études précises, indépendantes et clairement définies portant sur le rôle des probiotiques sur la santé humaine ont prouvé l'intérêt des scientifiques et des médecins vis à vis ces produits.

1. Historique et définition

Le concept probiotique est dérivé du grec et désigne " **pour la vie** ", en opposition aux antibiotiques qui signifient " **contre la vie** " (Nagpal et al 2013).

Les probiotiques ont une histoire récente qui remonte au début des années 1900. Grâce à **Metchnikoff (1845-1916)** (Figure 1), professeur de biologie à l'Université d'Odessa, A partir des travaux de Pasteur sur les micro-organismes en fusion, et de ceux d'autres scientifiques concernant la flore bactérienne intestinale considérant que les bergers caucasiens ont une moyenne de vie supérieure à celle des Parisiens et, selon les rapports de l'époque de celle des américains (87 ans contre 48 ans), il propose que la longévité des bergers soit liée au lait fermenté largement consommé, en tant que source de "bons" et " anti-putréfactifs". En effet, les déchets alimentaires étaient connus pour leur fermentation au niveau du côlon grâce à quelques micro-organismes présents dans l'intestin et qu'il était convaincu que la flore putréfactive fabriquait des toxines, fatales sur le long terme (**Caramia et Silvi, 2011**).

En fait, l'histoire des laits fermentés et des yaourts, aux excellentes propriétés nutritionnelles, est née conjointement avec l'homme, dès les temps les plus lointains de l'antiquité. Probablement il y a 500 000 ans (**Flandrine et Montanari 1977**).

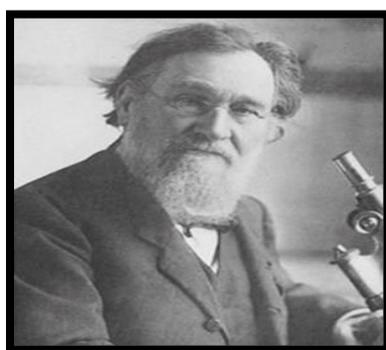


Figure 1: Elias Metchnikoff (1845–1916)

Kollath, en 1953, et Vergio, en 1954, ont probablement été les pionniers à introduire le terme "**probiotique**" qui a été employé pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell pour désigner des substances stimulant la croissance d'autres micro-organismes. Depuis lors, le mot "probiotique" a été utilisé dans divers contextes en fonction de son mécanisme et de ses effets sur la santé humaine (**Holzappel et Schillinger 2002**).

Le mot "**probiotique**", tel qu'il est utilisé aujourd'hui a été initialement employé par Parker en 1974. Parker définissait le terme "probiotique" comme des substances et des organismes qui favorisent l'équilibre de la flore microbienne intestinale.

En 1989, le terme a encore été modifié par Fuller. Ainsi, le probiotique est un supplément microbien vivant qui influe positivement sur la santé de l'hôte et qui améliore son équilibre microbien intestinal (**Çakır, 2003**).

Cette définition a ensuite été élargie par Havenaar et Huis in't Veld en 1992 pour inclure les microorganismes vivants isolés ou en culture mixte qui sont utiles aux animaux ou à l'homme en améliorant les propriétés de la microflore naturelle (**Guarner et al. 2005, Sanders 2003**).

Certains auteurs ont décrit les probiotiques comme des substances provenant de microorganismes ou de cellules microbiennes qui ont un effet bénéfique sur la santé et le bien-être de l'hôte.

Les constituants de la paroi bactérienne, les métabolites peuvent avoir un effet probiotique spécifique, par exemple, l'amélioration de la digestion du lactose ou le traitement de la diarrhée aiguë ou chronique (**Ouwehand et Salminen 1998**).

Depuis plusieurs années, de nombreuses recherches ont été réalisées sur les probiotiques et par conséquent, de nombreuses définitions ont été proposées, citant quelques-unes dans le tableau ci - dessous.

Tableau 1: Quelques définitions proposées pour désigner un probiotique (Nagpal et al 2013)

| <i>N</i> | <i>Définition</i> | <i>Référence</i> |
|----------|---|---|
| 01 | Des micro-organismes vivants qui ont un effet positif sur la santé de l'hôte, en favorisant l'équilibre microbien intestinal. | Fuller 1989 |
| 02 | Des micro-organismes vivants dont l'ingestion en un certain nombre ont des effets bénéfiques sur la santé qui vont au-delà de la simple nutrition de base. | Shaafasma 1996 |
| 03 | Un composant alimentaire microbien vivant bénéfique pour la santé. | Salminen et al. 1998 |
| 04 | Un adjuvant alimentaire microbien qui a un effet favorable sur la physiologie de l'hôte en modulant l'immunité des muqueuses et du corps, ainsi qu'en améliorant l'équilibre nutritionnel et microbien dans le tube digestif. | Naidu et al. 1999 |
| 05 | Une préparation ou un produit contenant des micro-organismes viables, définis, en nombre suffisant, qui modifient la microflore (par implantation ou colonisation) dans un compartiment au sein de l'hôte et exercent ainsi des effets bénéfiques sur la santé de ce dernier. | Schrezenmeir and de Vrese 2001 |
| 06 | Les micro-organismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités convenables, confèrent un bienfait pour la santé de l'hôte, accepté par la FAO/OMS (rapport en octobre 2001). | Klaenhammer 2000, Sanders 2003, Guarner et al. 2005 |

Les probiotiques offrent des challenges pour les applications en milieu industriel. C'est un concept ouvert à de nombreuses applications dans des domaines très variés liés à la santé humaine et animale. Les probiotiques constituent une source d'enzymes, de vitamines. Commercialisés sous forme de capsules ou de comprimés, ou véhiculés par certains aliments fermentés (**Gismondo et al. 1999**).

De nombreuses études suggèrent que les probiotiques ont des effets bénéfiques sur la santé, ils sont administrés lors des troubles de la flore intestinale, mais il est difficile de démontrer les effets cliniques de ces produits. Les préparations probiotiques utilisées contre la diarrhée du voyageur, la diarrhée associée aux antibiotiques et la diarrhée aiguë montrent qu'elles ont un effet thérapeutique positif (**Çakır 2003**).

2. Classification

Pour être considéré comme probiotiques potentiels, les souches bactériennes doivent avoir des caractéristiques bien précises selon les recommandations suggérées par la FAO/OMS, chaque souche doit être bien identifiée, puis soumise à divers tests *in vitro* pour étudier ses propriétés fonctionnelles (**FAO, 2002**).

Pour être capables de jouer leurs rôles biologiques, les probiotiques, consommés directement par voie orale doivent passer par l'intestin grêle et le côlon, en quantité suffisante et vivants. Cela signifie qu'ils doivent être capables de résister à un certain nombre de barrières physiologiques, dont on peut citer la sécrétion des acides gastriques, des acides biliaries, des peptides antimicrobiens au niveau du mucus et ceux sécrétés par quelques cellules intestinales (immunoglobuline A sécrétoire, lactoferrine, lysozyme...etc.) (**Piquet et al., 2007**).

La FAO/OMS a établi une liste de tests de sélection et de caractérisation des souches probiotiques potentielles, en particulier (**Shokryzdan et al., 2017**). Le probiotique doit être non pathogène, capable de survivre et de se développer dans les conditions physiologiques du tube digestif et avoir une bonne tolérance au pH acide de l'estomac et aux sels biliaries rencontrés dans le duodénum (**Dunne et al., 2001**). Ainsi, la capacité d'adhérence aux cellules épithéliales intestinales est un des facteurs de sélection les plus souvent mentionnés (**Guarner et al., 1998**).

Le tableau 02 rapporte les critères les plus utilisés pour la sélection des probiotiques.

Tableau 2: Critères de sélection des probiotiques (Nousiainen et al., 2004).

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

3. Identification des probiotiques

3.1. Isolement et caractérisation des probiotiques

Le processus de sélection des souches probiotiques selon les suggestions de l'OMS, de la FAO et de l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments), consiste à satisfaire à la fois les critères de sécurité, de fonctionnalité, et ceux liés à leur intérêt technologique (Markowiak et Śliżewska, 2017).

Les plus importantes sources d'isolement des probiotiques sont le microbiote intestinal (Martínez, 2012). Les autres sources sont les aliments fermentés, généralement issus de la transformation traditionnelle.

Les probiotiques sont généralement isolés à partir de cultures pures, cultivées sur des milieux sélectifs. La plupart des probiotiques sont exigeants sur le plan nutritionnel, nécessitent des milieux de culture coûteux et des facteurs de croissance pour leur développement. Les milieux de culture spécifiques sont efficaces pour maintenir des souches pures mais sont moins efficaces pour les isoler d'une flore complexe car ils permettent souvent la croissance d'autres genres. Cela est dû à leur difficulté à se multiplier en dehors de leur milieu naturel (Ballongue 2004).

Pour bien identifier les souches probiotiques, de nombreuses étapes sont nécessaires pour caractériser ces espèces (**Gueimonde 2011, Martínez et al. 2012**).

L'identification fiable par des méthodes plus rapides et modernes doit confirmer l'identité de chaque souche utilisée à des fins commerciales. Cette identification est également nécessaire pour l'étiquetage correct des produits probiotiques (tableau 3) (**Salminen et Atte von Wright 2011**).

Tableau 3: Méthodes utilisées pour identifier les probiotiques (**Gueimonde 2011, Martínez et al. 2012**).

| N | Caractéristiques générales | Propriétés spécifiques | Techniques utilisées |
|---|----------------------------|--|---|
| 1 | Évaluation de la sûreté | Identification de la souche et de l'espèce | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Isolement de la culture pure sur des milieux sélectifs. ✓ Identification des souches par des méthodes phénotypiques et génotypiques : hybridation ADN-ADN l'ADN polymorphe amplifié de façon aléatoire (RAPD-PCR) ou électrophorèse sur gel en champ pulsé (PFGE). ✓ Tests d'évaluation des propriétés de survie dans conditions environnementales extrêmes (pH acide, présence de bile, conditions physico-chimiques et biologiques compétitives). |
| | | Biogène amine Formation | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Évaluation qualitative basée sur les propriétés biochimiques, par le changement de l'indicateur violet de bromocrésol en violet en présence d'histidine, de lysine, d'ornithine et de tyrosine ajoutées dans le milieu spécifique. ✓ Évaluation quantitative basée sur la chromatographie liquide à haute |

| | | | |
|---|--|---|--|
| | | | performance (HPLC) avec <i>o</i> -phtalaldéhyde dérivation post-colonne. |
| | | Tests de résistance aux antibiotiques | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Test de diffusion sur gélose. ✓ Test de sensibilité aux antimicrobiens en microdilution par la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en utilisant les plaques de microtitration ELISA. |
| 2 | Détermination de survie de la souche et du potentiel de colonisation | Résistance aux conditions gastro-intestinale | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Test de sensibilité aux sels biliaires et à l'acidité gastrique. ✓ Essai sur plaques de microtitration. |
| | | Adhésion au muqueuse et aux protéines Extracellulaires | ✓ Test in vitro pour évaluer les propriétés d'adhésion en utilisant des lignées cellulaires épithéliales humaines. |
| | | Activité antimicrobienne contre des bactéries potentiellement pathogènes. | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Méthodes de diffusion - techniques qualitatives pour mettre en évidence la présence ou l'absence de substances ayant une activité antagoniste. ✓ Méthodes de dilution - techniques quantitatives pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices. ✓ L'antibiogramme en microdilution à l'aide de microplaques. |
| 3 | Production des métabolites, des exopolysaccharides, et des enzymes | Exopolysaccharides (EPS) | ✓ Réalisation de cultures de bactéries probiotiques sur un milieu contenant des quantités abondantes de glucides ; la |

| | | | |
|---|---------------------------------|--|---|
| | | | <p>méthode des plaques de lait au rouge de ruthénium (0,08 g/L) est fortement recommandée.</p> <p>✓ Procédures quantitatives pour distinguer les grands producteurs, ou même pour purifier le polysaccharide; étapes de déprotéinisation des peptides avec de l'acide trichloroacétique suivie de la précipitation de l'EPS.</p> |
| | | Folate (vitamine K) | <p>✓ Test biologique et microbiologique pour la production de folate en utilisant le Test de l'acide folique.</p> |
| | | Hydrolases des sels biliaires(BSH) | <p>✓ Analyse qualitative par culture sur gélose MRS additionné de taurodésoxycholate ou de glycodésoxycholate et de CaCl₂. L'activité des BSH sera révélée par un halo blanc entourant la colonie productrice, suite à la précipitation du sel de calcium et du sel biliaire déconjugué.</p> <p>✓ Détermination quantitative de l'activité BSH en utilisant la méthode HPLC.</p> |
| 4 | Caractéristiques fonctionnelles | <p>✓ Tests biomédicaux et immunologiques</p> | |
| | | Essais <i>in vitro</i> | <p>✓ Propriétés fonctionnelles des probiotiques testées sur des cultures de cellules épithéliales intestinales (IEC).</p> |

| | | | |
|--|--|---|--|
| | | | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Adhésion des probiotiques aux entérocytes et l'inhibition de l'adhésion des pathogènes. ✓ Effet anti-inflammatoire. Les tests immunologiques enzymatiques immunosorbants (ELISA), l'essai de déplacement de mobilité électrophorétique et Western blott sont utilisés. ✓ Stimulation/Inhibition de l'immunité innée. La méthode qPCR et l'immunomarquage est couramment utilisée. ✓ Effets anticancéreux et autres. Systèmes in vitro pour l'induction cytotoxique de l'apoptose de lignées cellulaires de cancer du côlon en culture avec évaluation par qPCR. ✓ Utilisation de lymphocytes en culture. La technique de cytométrie en flux est recommandée. |
| | | <p>Explants d'intestin : souris ou humain</p> | <ul style="list-style-type: none"> ✓ L'utilisation d'explants intestinaux cultivés dans un système de culture d'organes permet d'étudier le fonctionnement de l'organisme. ✓ un système de culture d'organes permet d'étudier des effets des probiotiques au niveau du tissu entier. |

| | | | |
|--|--|------------------------|--|
| | | ✓ Tests <i>in vivo</i> | ✓ Ils sont très similaires à ceux utilisés dans l'étude des effets des médicaments. Ils sont limités en raison des contraintes liées à la biodiversité des organismes et de la bioéthique. |
|--|--|------------------------|--|

La caractérisation des micro-organismes par spectroscopie moléculaire implique l'analyse d'une culture, généralement pendant la phase de croissance, par spectroscopie infrarouge à transformation de Fourier.

La diversité des propriétés physiologiques à déterminer pour définir un microorganisme comme probiotique, dans le contexte de l'élargissement de la gamme d'aliments probiotiques, complique les processus d'identification et de sélection. De nombreuses questions doivent être résolues avant de considérer un microorganisme comme probiotique. Une fois qu'une espèce est choisie, il est ensuite nécessaire de trouver une souche de cette espèce qui possède toutes les caractéristiques nécessaires pour un effet efficace (O'Sullivan, 2005).

4. Principales bactéries utilisées comme probiotique

Ce sont principalement les bactéries qui appartiennent aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* et *Streptococcus* qui sont reconnues comme probiotiques, ainsi que les levures du genre *Saccharomyces*, dans le tableau 4 sont répertoriées les espèces de chacun de ces groupes.

Tableau 4: Principales souches microbiennes reconnues comme probiotiques (Holzapfel et al. 2001)

| Lactobacilles | Bifidobactéries | Autres bactéries lactiques | Autres micro-organismes non lactiques |
|-----------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| <i>L. acidophilus</i> | <i>B. adolescentis</i> | <i>Enterococcus faecium</i> | <i>E. coli</i> ('Nissle 1917') |
| <i>L. casei</i> | <i>B. animalis</i> | <i>Streptococcus</i> | <i>Saccharomyces boulardii</i> |
| <i>L. crispatus</i> | <i>B. bifidum</i> | <i>thermophiles</i> | <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| <i>L. gasseri</i> | <i>B. breve</i> | | |
| <i>L. johnsonii</i> | <i>B. infantis</i> | | |
| <i>L. paracasei</i> | <i>B. lactis</i> | | |
| <i>L. plantarum</i> | <i>B. longum</i> | | |
| <i>L. reuteri</i> | | | |
| <i>L. rhamnosus</i> | | | |

4.1. Bifidobactéries

Les bifidobactéries sont des bâtonnets de morphologie variable, dont la forme la plus caractéristique est en Y (Figure 2). Ce sont des bactéries à Gram positif, catalase négatives et anaérobies strictes. Elles se développent à des températures comprises entre 37°C et 41°C et à un pH variant entre 6,5 et 7,0. Les bifidobactéries sont des hétérofermentaires et dégradent les hexoses en produisant d'acide lactique et acétique dans un rapport molaire de 2/3 (Scardovi, 1986).

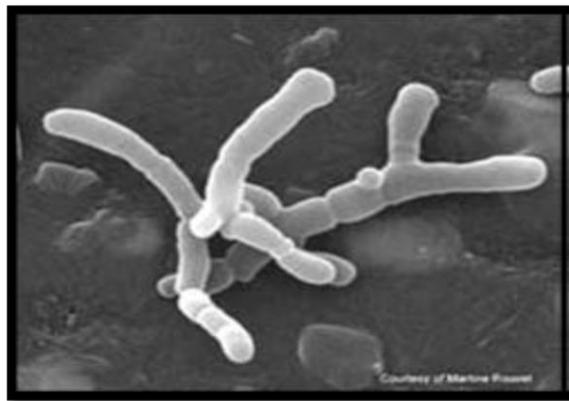


Figure 2: Souche de Bifidobactérie observée par microscopie électronique à balayage (Rouvet, 2004).

4.2. Coques

Ce sont des bactéries ayant une forme sphérique, généralement groupées ou en chaînettes. Les probiotiques utilisés sont du genre *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactococcus*, classés dans l'ordre des Lactobacillales et la famille des Streptococcaceae (**Domitille, 2018**).

Par ailleurs, l'espèce *Streptococcus thermophilus* (Figure 3), bien présente notamment dans le lait et les produits laitiers sert d'agent acidifiant, ayant le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est reconnue comme sûre, est employée dans certains produits probiotiques (**Corrieu et Luquet, 2008**).

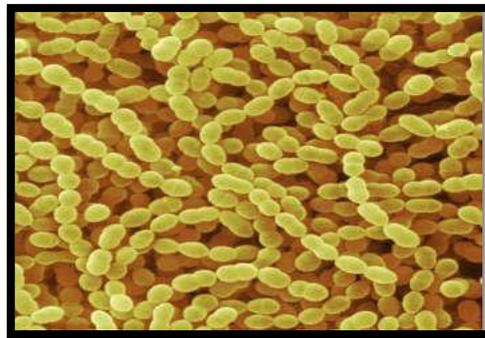


Figure 3: *Streptococcus thermophilus* (**Corrieu et Luquet, 2008**).

4.3. Lactobacillus

Ce sont des bactéries anaérobies, à Gram positif, non sporulées, appartenant à la famille Lactobacillaceae, avec un développement optimal à pH 5,5 à 5,8 dans un milieu nutritionnel complexe contenant des acides aminés, des peptides, des vitamines, des minéraux, des acides gras, et des glucides (**Goldstein et al, 2015**).

4.4. Bacillus

Le *Bacillus coagulans* est un bacille à Gram positif, anaérobie facultatif, non pathogène, sporulé, produisant de l'acide lactique. Ce probiotique est reconnu comme sûr (GRAS).

Grâce à sa stabilité excellente, il a été très employé dans le domaine de la médecine, de l'alimentation et de l'industrie chimique. Selon les dernières études, *B. coagulans* est doté d'effets bénéfiques sur les maladies intestinales, notamment sur le syndrome du côlon irritable, la diarrhée, la diarrhée liée aux antibiotiques, la constipation et la colite, par la modulation de la composition du microbiote, de l'immunité de l'hôte et du métabolisme (**Mu et Cong, 2019**).



Figure 4: *Bacillus coagulans* (Mu et Cong, 2019)

4.5. Levures

Ce sont des champignons unicellulaires, employés dans les industries agro-alimentaires notamment pour la production de boissons alcoolisées et celles de la boulangerie (Steensels et al, 2014).

Parmi les souches utilisées en tant que probiotiques, on peut citer *Saccharomyces cerevisiae* (Figure 5), et *Saccharomyces boulardii* (Rofle, 2000).

Dans un grand nombre de pays, *Saccharomyces Cerevisiae* est employée comme un agent de prévention contre la diarrhée et les autres problèmes gastro-intestinaux provoqués par la présence d'agents antimicrobiens.

De plus, elle a de nombreuses caractéristiques qui lui permettent de remplir son rôle en tant que probiotique potentiel, puisqu'elle peut survivre pendant son transit digestif à une température optimale de 37°C (Czerucka et al, 2007).



Figure 5: *Saccharomyces Cerevisiae* (Czerucka et al, 2007).

5. Mode d'action des probiotiques

Les mécanismes d'action des probiotiques suggérés sont fondés sur un nombre restreint d'études *in vivo* et *in vitro*. La figure 6 montre ces différents modes d'action permettant de prévenir la prolifération et la croissance des pathogènes (Calder et Kew, 2002).

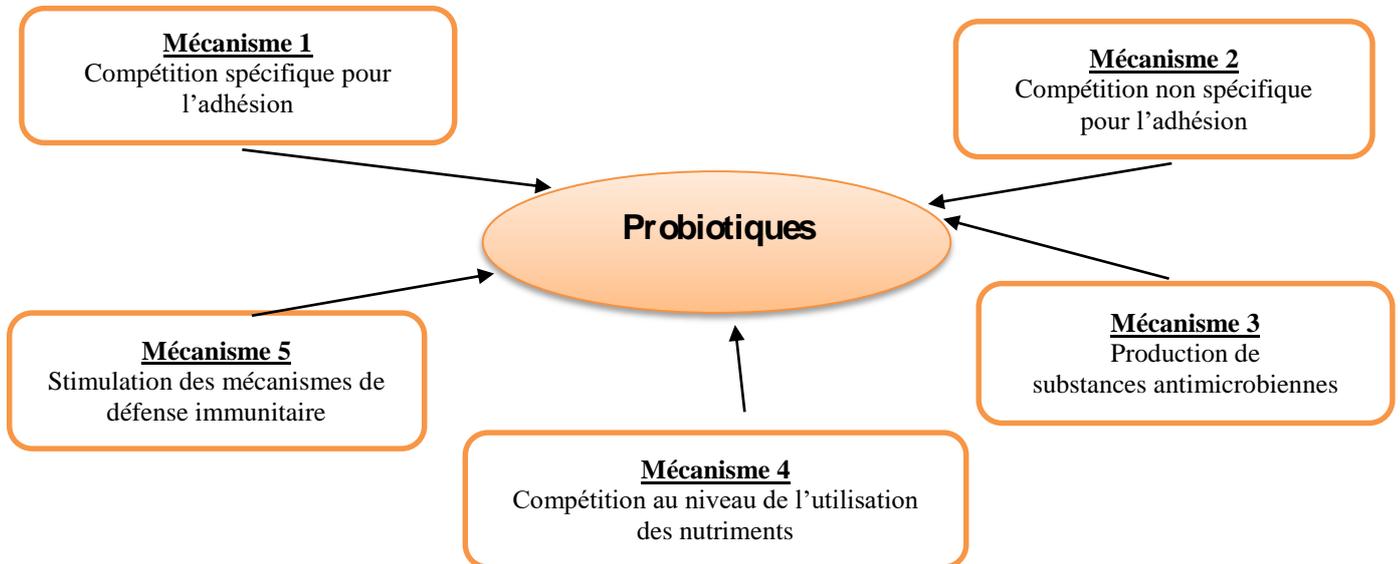


Figure 6: Mécanismes d'action proposés des micro-organismes probiotiques dans le traitement des infections entériques (Calder et Kew, 2002).

Les probiotiques sont considérés comme des microorganismes qui soutiennent la santé de l'hôte. Cependant, les mécanismes de soutien ne sont pas expliqués (Holzapfel et al. 1998). Les études existantes tentent d'expliquer comment les probiotiques pourraient protéger l'hôte contre les troubles intestinaux. Les mécanismes d'étude sont énumérés brièvement ci-dessous (Çakır 2003)

- ✓ **Production de substances inhibitrices** : Production de quelques acides organiques, peroxyde d'hydrogène et de bactériocines qui inhibent les bactéries Gram positif et Gram négatif ;
- ✓ **Blocage des sites d'adhésion** : Les probiotiques inhibent les agents pathogènes en s'adhérant aux surfaces des cellules épithéliales intestinales et en bloquant les sites d'adhésion.
- ✓ **Compétition pour les nutriments** : il a été démontré que les probiotique empêchent les agents pathogènes en consommant les nutriments dont les pathogènes ont besoin.
- ✓ **Stimulation de l'immunité** : Les probiotiques peuvent stimuler l'immunité spécifique et non spécifique en protégeant l'hôte contre les maladies intestinales. Ce

mécanisme est peu documenté, mais on suppose que des éléments spécifiques de la paroi cellulaire peuvent agir comme des adjuvants et augmenter la réponse immunitaire.

- ✓ **Dégradation du récepteur de la toxine** : En raison de la dégradation du récepteur de la toxine au niveau de la muqueuse intestinale, il a été prouvé que *S. boulardii* protège l'hôte contre les maladies.

Certains autres mécanismes suggérés concernent la suppression de la production de toxines, la diminution du pH intestinal, l'atténuation de la virulence (**Fooks et al. 1999**).

6. Consommation des probiotiques

Au cours des dernières années, la politique d'alimentation saine a marqué une évolution importante dans la préservation de la santé, la protection contre les maladies et l'amélioration des conditions de vie (**Reshetnik et Utochkina, 2013**).

La démonstration scientifique convaincante de tout effet fonctionnel précis exige de reconnaître les ingrédients des aliments étudiés, de les faire consommer par des volontaires avec des quantités connues dans des essais contrôlés, et que cette consommation améliore de manière importante une fonction ou un marqueur pertinent. Cette démarche scientifique approfondie a permis de valider l'hypothèse de Metchnikoff, Grâce à la consommation de ferments vivants, on peut améliorer des fonctions de l'hôte (**Antoine, 2009**).

7. Production des probiotiques

La production et l'utilisation des probiotiques se fait en cultures starter simples, mixtes ou multiples. Pour des raisons pratiques, l'utilisation d'une combinaison de souches est idéale dans le cadre des approches technologiques visant à préserver la viabilité *in vitro* et *in vivo*. Les souches constitutives et la concentration de chacune des souches probiotiques individuelles doivent être optimisées et bien définies avant la commercialisation de telles combinaisons. Les préparations probiotiques sont susceptibles d'être administrées sous diverses formes selon l'affection à traiter. Le plus souvent, les probiotiques sont produits et commercialisés sous forme de cultures concentrées congelées dans le lait ou le lactosérum ou encore sous forme de poudre lyophilisée, en gélules ou en comprimés (**Naidu et Clemens 2000, Seth et Maulik 2011**).

Récemment, les avancées dans le domaine de la production de probiotiques ont été principalement axées sur le rendement des cellules viables tout en maintenant les coûts réduits (**Grattepanche et Lacroix 2010**).

Le Tableau 5 indique les différentes étapes technologiques de la production des probiotiques.

Tableau 5 : Principales étapes de la production et de l'utilisation pratique des probiotiques. (**Grattepanche et Lacroix 2010**).

| N | Étape | Critères d'efficacité |
|---|---|---|
| 1 | Culture starters et multiplication | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Capacité à se développer et à se multiplier dans le lait. ✓ Reproductibilité biotechnologique du processus de fermentation. ✓ Culture facile et peu coûteuse permettant d'obtenir un rendement élevé de biomasse. ✓ Bonne résistance des cellules aux forces de cisaillement rencontrées dans le bioréacteur. ✓ Résistance aux bactériophages |
| 2 | En aval processus | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Stabilité pendant la congélation et le séchage par pulvérisation. ✓ Stabilité des cellules par conservation et encapsulation. |
| 3 | Préservation | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Tolérance des cellules à l'oxygène et au faible pH. ✓ Sécurité, fonctionnalité et propriétés technologique de préservation |
| 4 | Production de probiotiques alimentaires | <ul style="list-style-type: none"> ✓ Activité symbiotique. ✓ Stabilité pendant la durée de conservation des produits alimentaires. ✓ Absence d'activité antagoniste dans le cas des cultures mixtes. ✓ Conservation des caractéristiques organoleptiques spécifiques des produits alimentaires. |

8. Effets des probiotiques sur la santé

De nombreuses études portent sur les bienfaits des aliments fermentés et des probiotiques au profit de la santé. Cependant, dans la majorité de ces études, un nombre restreint de sujets a été utilisé où les micro-organismes utilisés ont été mal identifiés (**Mohania et al. 2008**).

Par conséquent, bien que certains effets mentionnés n'aient été établis que partiellement, on peut considérer que certains d'entre eux sont bien établis et cliniquement bien documentés pour certaines souches spécifiques (**Schrezenmeir et De Vrese 2001**). On peut citer parmi ces effets bénéfiques :

- Contrôle de l'intolérance au lactose
- Amélioration du système immunitaire
- Prévention du cancer du côlon
- Réduction des concentrations plasmatiques de cholestérol et de triacylglycérol
- Réduction de la tension artérielle
- Réduction de l'inflammation
- Réduction des symptômes allergiques
- Effets bénéfiques sur le métabolisme minéral
- Réduction de l'infection par *Helicobacter pylori*
- Lutte contre les micro-organismes pathogènes (effet antimicrobien)
- Prévention de l'ostéoporose
- Prévention contre les infections urogénitales

9. Quelques exemples des probiotiques

Les probiotiques sont disponibles et peuvent être administrés sous différentes formes, comprenant des aliments, généralement à l'état fermenté, et des produits pharmaceutiques, principalement sous forme de capsules ou de microcapsule.

Les aliments probiotiques représentent entre 60 et 70 % du marché total des aliments fonctionnels. Une augmentation continue est observée parmi les aliments probiotiques de type laitier, mais aussi dans la gamme des produits alimentaires probiotiques non laitiers tels que les viandes fermentées et les jus de légumes et de fruits (**Salminen, 1998**). La figure 7 décrit les différentes formes d'administration des probiotiques.

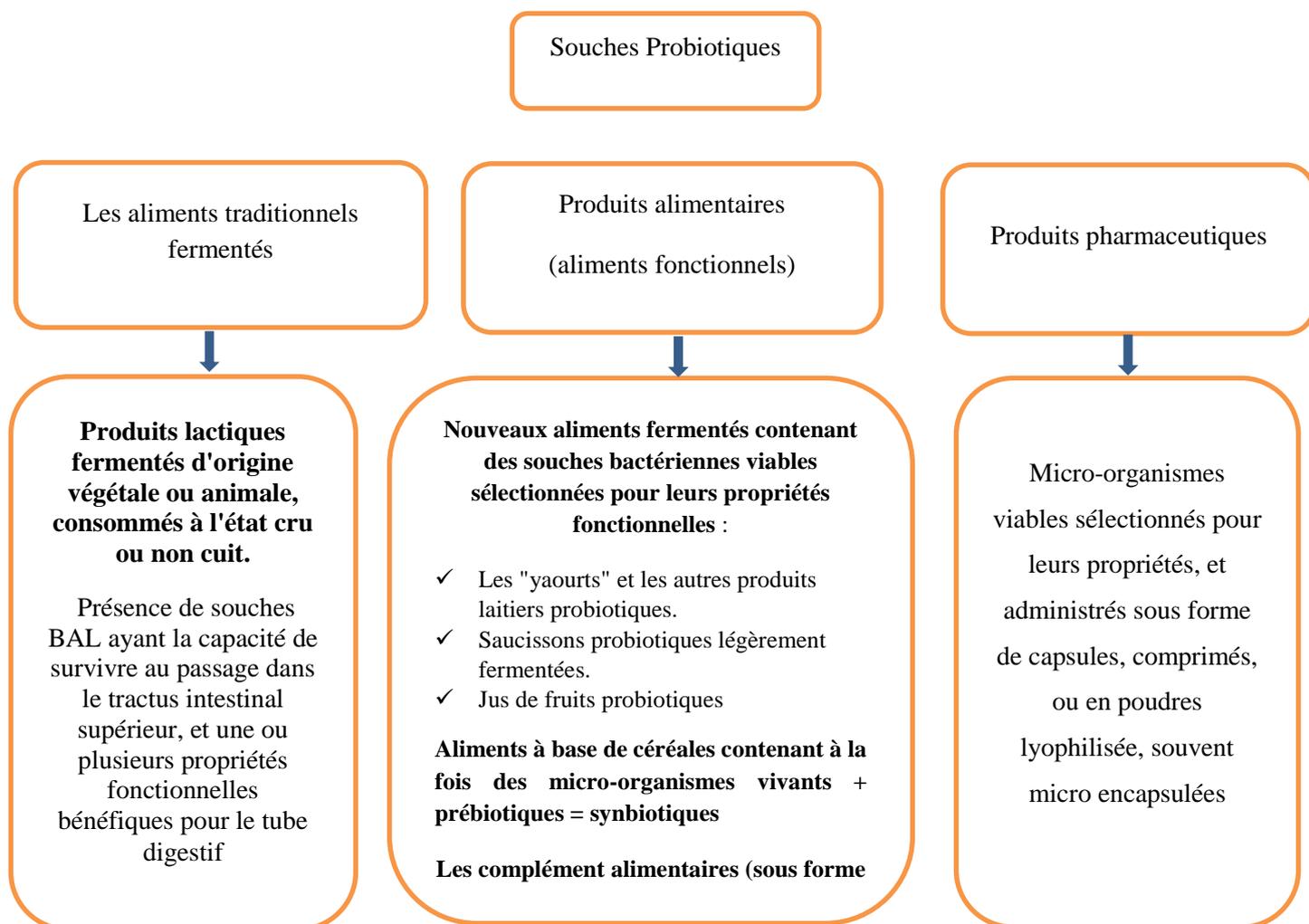


Figure 7: Différentes formes de probiotiques.

Partie II : Les Prébiotiques

La notion de prébiotique a été proposée en 1995 par Gibson et Roberfoïd en tant qu'approche alternative à la modulation du microbiote intestinal (**Gibson et Roberfoïd 1995**). Plus récemment, la définition de ce concept est la suivante : " un ingrédient fermenté de manière sélective qui permet des changements spécifiques, à la fois dans la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant des avantages pour le bien-être et la santé de l'hôte " (**Fu et Wang ; 2013**).

1. Définition

La définition du terme prébiotique a évolué avec le temps, nous montrons ci-après les définitions introduites et leurs dates.

Tableau 6: Evolution dans les définitions scientifiques du concept prébiotique (**Carlson et al, 2018**).

| Définition | Année |
|---|-------|
| Ingrédient alimentaire non digestible ayant un effet positif sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliorant ainsi la santé de l'hôte. | 1995 |
| Des substances non digestibles ayant un effet physiologique favorable sur l'hôte en favorisant la croissance ou le développement sélectif d'un nombre restreint bactéries indigènes | 2003 |
| Un ingrédient fermenté sélectivement permet des modifications particulières tant dans la composition et/ou de l'activité de la microflore gastro-intestinale apportant des bienfaits à la santé de l'hôte. | 2004 |
| Un ingrédient fermenté sélectivement permet des modifications particulières à la fois dans la composition et/ou de l'activité de la microflore gastro-intestinale apportant des bienfaits à la santé de l'hôte. | 2007 |
| Un composant alimentaire non viable qui procure des bienfaits de santé liées aux modulations du microbiote. | 2008 |
| Un ingrédient sélectivement fermenté qui modifie la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, apportant des bienfaits sur la santé de son hôte. | 2010 |
| Un composé non digestible dont le métabolisme par des micro-organismes au niveau de l'intestin modifie la composition et/ou l'activité du microbiote, et donc confère un effet physiologique utile à l'hôte. | 2015 |

Compte tenu des définitions proposées déjà décrites au cours des 20 dernières années, il est important d'avoir une définition claire et précise des probiotiques (**Hutkins et al.,2016**).

En 2017 l'Association scientifique internationale des probiotiques et des prébiotiques (ISAPP) propose la définition suivante d'un prébiotique : un substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes hôtes conférant un bénéfice pour la santé (**Gibson et al.,2017**).

2. Les critères des prébiotiques

Les composés qui peuvent être classés comme prébiotiques doivent répondre aux critères suivants :

- + Non digestible et résistant à la dégradation par l'acide gastrique et les enzymes dans le tractus gastro-intestinal humain
- + Fermenté par des micro-organismes sur ou dans le corps
- + Stimuler la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques

3. Les prébiotiques les plus commun

Afin de déployer ses effets, le prébiotique ne doit être ni hydrolysé ni absorbé au niveau de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, et il doit être fermenté sélectivement par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement utiles vivant dans le côlon (**Collins et Gibson 1999**).

Ces prébiotiques sont fermentés par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques de la microflore colique résidente. On s'attend à ce qu'un prébiotique améliore la composition du microbiote colique et, par conséquent, qu'il soit bénéfique à la santé de l'hôte (**Gibson 1999**).

En général, les prébiotiques sont des glucides alimentaires de structures moléculaires diverses). Les principaux glucides qui répondent aux critères des prébiotiques sont l'inuline, les fructanes et les galacto-oligosaccharides (GOS) (**Wilson et Bridgette, 2017**).

+ Galacto -oligosaccharides

Les bienfaits de la présence de bifidobactéries au niveau du tractus gastro-intestinal reposent sur leur viabilité et leur activité métabolique. Leur croissance dépend de la disponibilité de glucides complexes connus sous le nom d'oligosaccharides GOS. Certains oligosaccharides, en raison de leur structure chimique, résistent aux enzymes digestives et passent par conséquent dans le gros intestin. C'est pourquoi les prébiotiques sont utilisés comme facteurs bifidogènes dans le domaine de l'alimentation, en particulier grâce à leur capacité à ne pas être dégradés dans l'estomac et l'intestin grêle (**Crociani et al. 1994**).

+ Fructo-oligosaccharide

Les fructo-oligosaccharides sont des polymères de fructose qui sont obtenus par hydrolyse de l'inuline ou par conversion enzymatique du saccharose ou du lactose (**Ricke, 2015**). Des études menées chez l'homme ont démontré que l'ajout au pain de 7 g de FOS avait un effet bénéfique sur les bifidobactéries dominantes par rapport au pain ordinaire. Les auteurs

ont clairement prouvé que l'utilisation de FOS exerçait un effet profond sur les bifidobactéries (Gibson 2004).

✚ L'inuline

L'inuline est un polymère du fructose, faisant partie d'une classe de glucides dite fructanes, la plupart de l'inuline disponible sur le marché aujourd'hui est extraite des racines de chicorée. L'inuline favorise la croissance des bifidobactéries chez l'homme sain. Il est utilisé dans la fabrication d'aliments fonctionnels, en raison de leur bienfait nutritionnel. Il a plusieurs effets physiologiques, métaboliques, hormonaux et immunologiques, favorables pour la santé et le bien-être de l'hôte. Ces effets proviennent de la fermentation par le microbiote endogène du tractus intestinal inférieur et de l'effet "prébiotique" caractéristique. Ils ne sont donc pas digérés, ni absorbés, dans le tractus gastro-intestinal supérieur (Bosscher, 2009).

L'inuline et l'oligofructose sont reconnus comme des ingrédients sûrs qui complètent les aliments sans aucune restriction, mais la Commission européenne a confirmé que l'oligofructose (FOS) et l'inuline pouvaient être utilisés dans les aliments destinés aux nourrissons de plus de six mois à une teneur de 0,8 g/jour (Rao 2002).

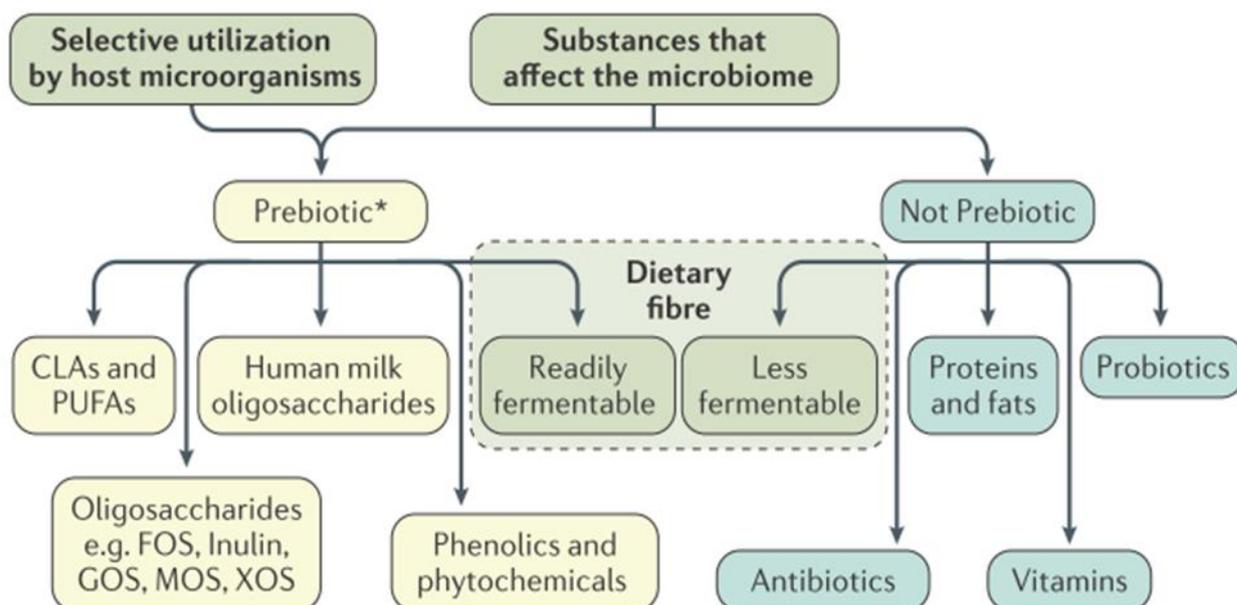


Figure 8: Les types des prébiotiques

Distinguer ce qui est considéré comme un prébiotique avec la définition proposée

Les prébiotiques doivent être utilisés de manière sélective et avoir des preuves adéquates de l'avantage pour la santé pour l'hôte cible. Les prébiotiques alimentaires ne doivent pas être dégradés par les enzymes de l'hôte cible.

La figure montre les prébiotiques candidats et acceptés à ce niveau de preuve varient actuellement, FOS et GOS étant les prébiotiques les plus étudiés. CLA, conjugué acide linoléique ; AGPI, acide gras polyinsaturé ; FOS, fructooligosaccharides ; GOS, galactooligosaccharides ; MOS, mannanoligosaccharide ; XOS, xylooligosaccharide.

4. Les bienfaits des prébiotiques pour la santé

Selon **Roberfroid (2000) ; Conway (2001)**, les effets positifs de la consommation de prébiotiques sont :

- ✓ L'amélioration du transit intestinal ;
- ✓ La réduction de la diarrhée et de la constipation ;
- ✓ La modulation du métabolisme des lipides en normalisant les valeurs de cholestérol ;
- ✓ La modulation de l'activité de l'estomac et de l'intestin ;
- ✓ La réduction de l'ostéoporose grâce à l'amélioration de l'absorption des minéraux ;
- ✓ La réduction du risque d'allergie grâce à la modulation du système immunitaire ;
- ✓ La réduction du risque de cancer du côlon.

Le tableau ci-après présente quelques exemples des aliments riches en prébiotiques

Tableau 7 : Aliments riches en prébiotiques (*Kleessen et al., 2007*)

| ALIMENTS RICHES EN PREBIOTIQUES | | |
|---------------------------------|---|--|
| LEGUMES | Ail +++ Artichaut +++ Asperge ++ Betterave + Brocoli + Châtaigne Chicorée +++ Chou + Echalote | Endive + Fenouil Haricot vert Oignon ++ Panais ++ Pissenlit + Poireau ++ Tomate |
| LEGUMINEUSES | Lentille + Flageolet Pois chiche + | Haricot noir Haricot rouge + |
| FRUITS | Ananas + Banane + Coing Fruits rouges (framboise +, fraise, myrtille, mûre) Fruits secs (raisin, abricot, pruneau, figue, dattes) Kaki | Mangue Nectarine + Pamplemousse + Pêche + Poire Pomme |
| GRAINS | Avoine (gluten) Blé entier ++ (gluten) Lin | Orge (gluten) Seigle ++ (gluten) Chicorée ++ |
| RACINES | Panais | Topinambour ++ |
| OLEAGINEUX | Amandes, pistaches, noix | |

5. Mécanisme d'action des prébiotiques

Les prébiotiques servent de "nourriture" aux probiotiques (flore intestinale bénéfique). En consommant des prébiotiques spécifiques, on peut favoriser le développement de quelques bactéries bénéfiques. En outre, ils peuvent être utilisés comme substrat indirect pour certaines bactéries commensales et les produits de la fermentation qui permettent de faire croître la production des acides organiques et des acides gras volatils susceptibles d'influencer les processus moléculaires et cellulaires des tissus de l'hôte (**Roberfroid, 2007**).

Les modes d'action des prébiotiques ne sont pas tous bien expliqués. Il est admis selon certaines études deux modes d'action. Il semble que certains prébiotiques favorisent la multiplication et l'activité de micro-organismes utiles ; d'autres sont susceptibles de modifier l'écosystème microbien intestinal, en modifiant les récepteurs des bactéries pathogènes présents au niveau de l'épithélium intestinal (**Huyghebaert et al., 2011**).

Le mécanisme d'action des prébiotiques se rapproche à celui des probiotiques ; ils parviennent à échapper à la digestion au niveau l'intestin grêle et servent de substrats potentiels pour l'hydrolyse et la fermentation par les bactéries intestinales. Les prébiotiques agissent

comme un substrat sélectif pour un nombre limité de bactéries utiles qui se trouvent dans le côlon et favoriser leur croissance (Marteau et al., 2004).

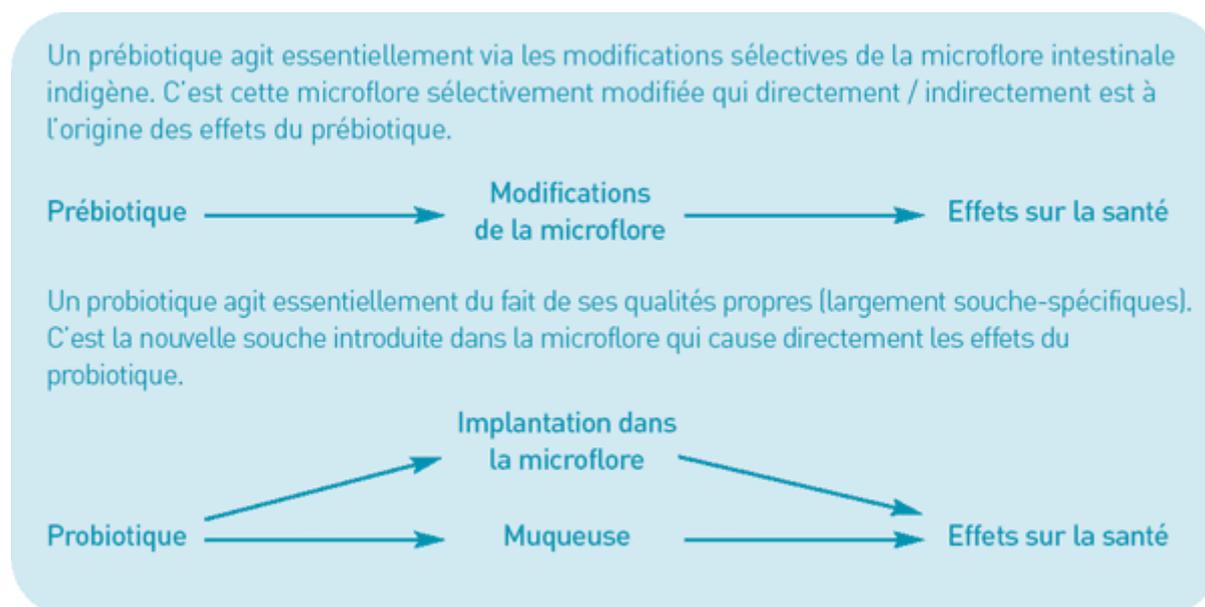


Figure 9: Mécanismes d'action des prébiotiques et des probiotiques.

6. Production des prébiotiques

Les prébiotiques se présentent avec des concentrations réduites dans notre alimentation. En raison du rôle primordial qu'ils jouent pour préserver la santé, ils sont produits à grande échelle industrielle. Il existe trois sources permettant d'obtenir des composés prébiotiques :

- ✓ Extraction de matières végétales premières : fructo-oligosaccharides (oignon) ; α -galacto-oligosaccharides (soja, haricot).
- ✓ Hydrolyse par voie enzymatique ou chimique de polysaccharides de source végétale : fructooligosaccharide (chicorée).
- ✓ Synthèse par voie enzymatique à base de saccharose (fructo-oligosaccharide, α -glucosaccharides, β -gluco-oligosaccharides) ou du lactose (β -galacto-oligosaccharides) (Monsan et Lepargneur ,2013).

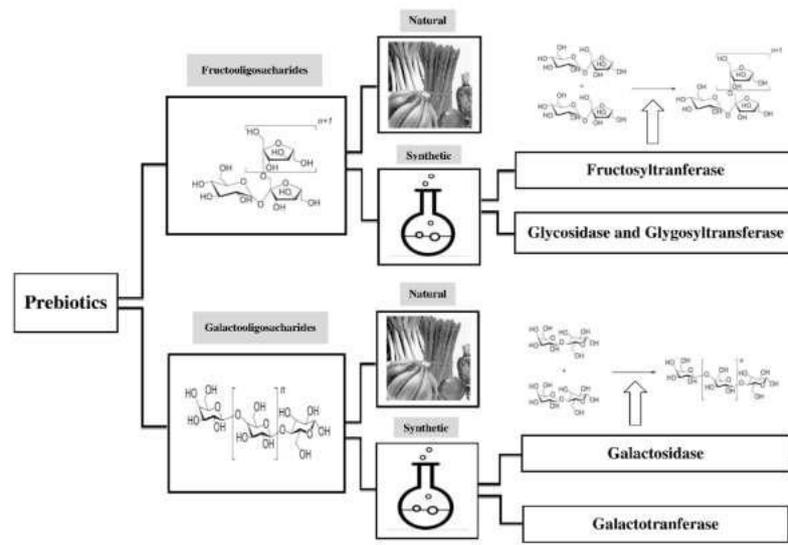


Figure 10: Sources et production des principaux prébiotiques, y compris les fructooligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS) (Davani- Davari *etal.*, 2019).

7. Les Synbiotiques

Les symbiotiques regroupent aussi bien les probiotiques que les prébiotiques. La combinaison contenant des micro-organismes vivants ainsi qu'un ou plusieurs substrats utilisés sélectivement par les micro-organismes hôtes et qui confèrent un avantage pour la santé de l'hôte.

Ces bactéries hôtes font partie des microorganismes présents chez l'homme (autochtones habitants chez l'homme) et provenant de l'extérieur par des probiotiques (allochtones) (Swanson 2020)

Il est également possible de gérer la microflore intestinale grâce aux synbiotiques, en associant des probiotiques et des prébiotiques. Cette combinaison adéquate améliore la survie et l'activité de l'organisme (Gibson and Roberfroid 1995) et a des effets synergiques parce ça favorise de plus la croissance des bactéries bénéfiques existantes dans le côlon, les synbiotiques améliorent également la survie, l'implantation et le développement de ces bactéries (Nagpal et Kaur 2011).

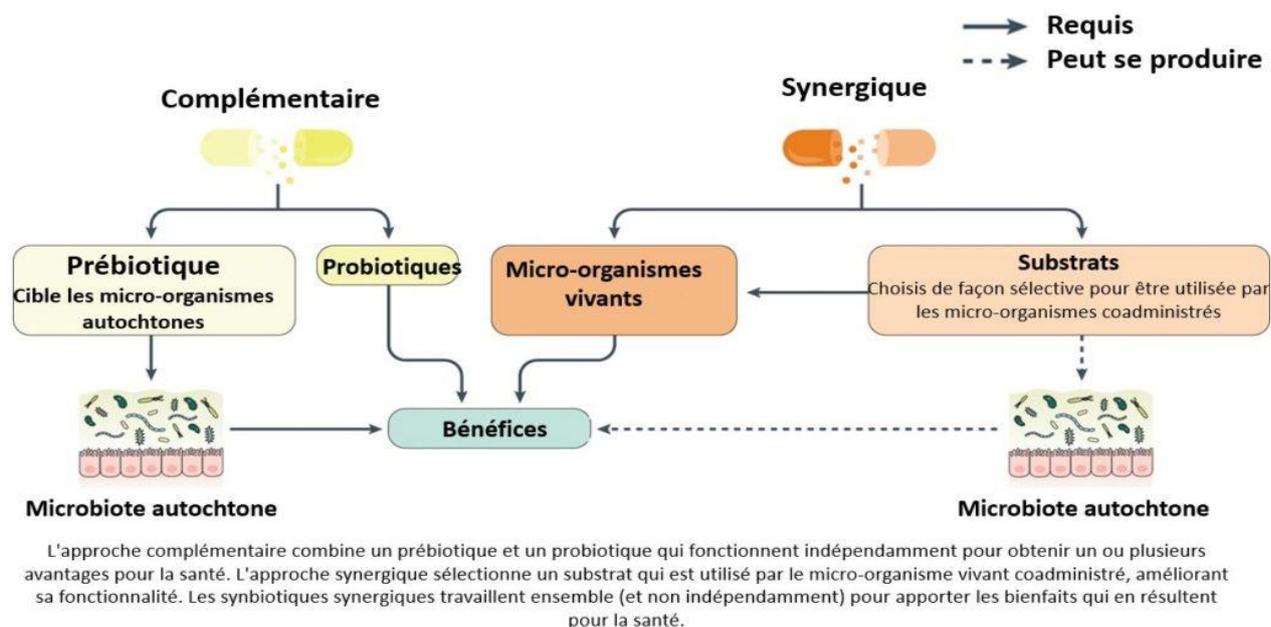


Figure 11: Conception et mécanismes d'action des synbiotiques complémentaires et synergiques (Swanson ; 2020)

8. Probiotiques / Prébiotiques / Symbiotiques

Ci-dessous sont mentionnés la définition, les bienfaits, des exemples de probiotique prébiotique et symbiotique

Tableau 8 : Différence entre probiotique prébiotique et symbiotique (Nahibu. 2021)

| | Probiotique | prébiotique | Symbiotique |
|-------------------|--|---|--|
| Définition | Microorganismes vivants (bactéries ou levures) | substrat pour le probiotique | produit contenant un probiotique et prébiotique |
| Bienfaits | Syndrome du côlon irritable Cancer du colon Diarrhée Intolérance au lactose | Système immunitaire Absorption des nutriments | Combinent des effets probiotiques et prébiotiques |
| Exemples | Lactobacillus Bifidobacterium Streptococcus Bacillus Enterococcus | Inuline Fructane FOS GOS | Lactobacillus, Streptococcus, Bifidobacterium + FOS Lactobacillus, Bifidobacterium + Oligofructose |
| Aliments | Produits laitiers, Kéfir, Dérivés de soja, Levure de Bière, ect | Artichaut, Poireau, Tomate, haricot rouge, lentille, Banane, Pomme, Fruits sec, Amande, Noix, ect | |

En conclusion, les probiotiques, prébiotiques, symbiotiques ont de nombreux avantages pour la santé. En effet, ils permettent de prévenir les risques de dysbiose et par conséquent les troubles pouvant y être associés. Pour bénéficier de tous ces bienfaits, il est indispensable d'avoir une alimentation saine et diversifiée, riche en probiotiques et prébiotiques ou encore de consommer des compléments alimentaires enrichis en ces éléments (**Gomes et Malcata 1999**).

Chapitre II :

Généralités sur le système digestif

1. Le système digestif

Le système digestif est l'ensemble des organes qui interviennent dans la digestion. Ce système comprend le tube digestif et les glandes digestives (Kohler., 2011). Il va de la bouche à l'anus ; Le tractus digestif mesure 9 m de longueur.

Le système digestif se compose de la bouche, la gorge, l'estomac, le pancréas, le foie, la vésicule biliaire, le petit intestin (duodénum, jéjunum et iléon), du gros intestin (côlon, appendice, rectum) et de l'anus. Il se compose aussi de glandes : les glandes salivaires (qui sécrètent la salive), le pancréas (qui sécrète les sucs digestifs) et le foie (qui produit la bile).

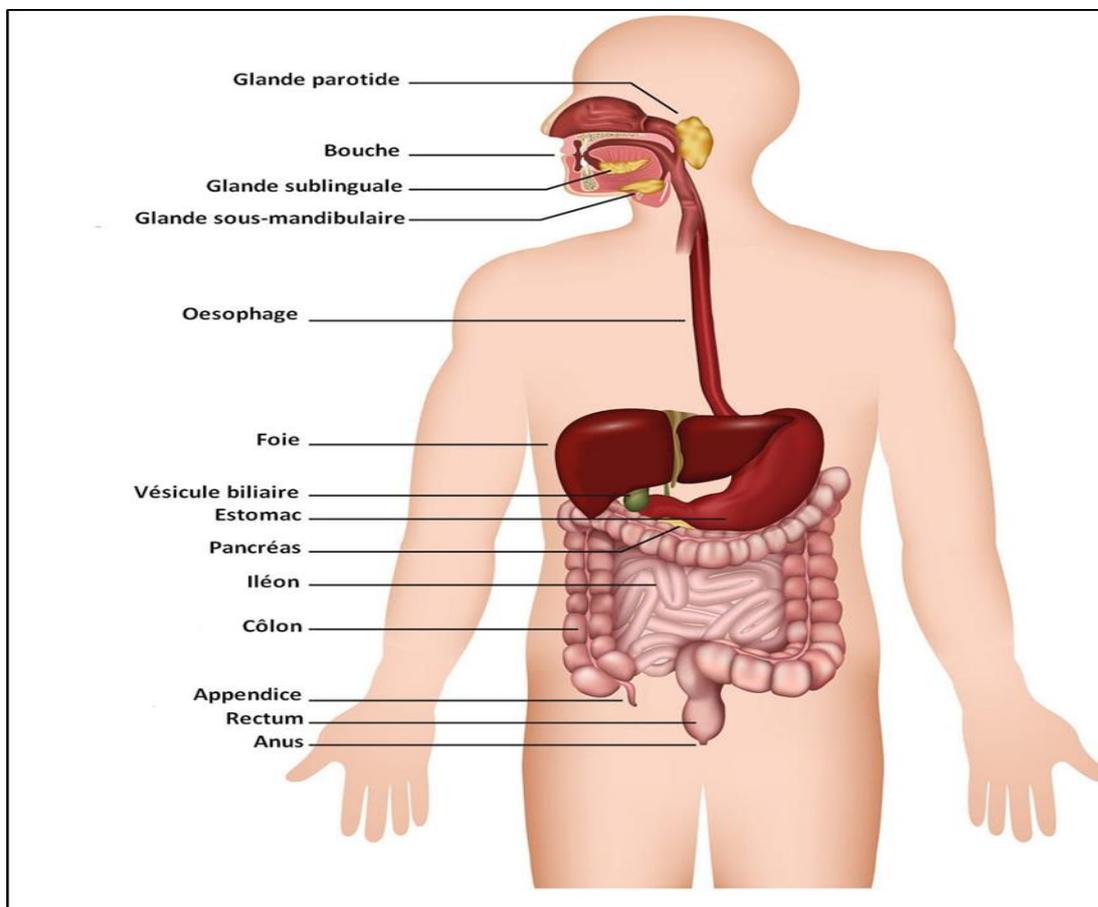


Figure 12: Les organes du système digestif humain

1.1. L'intestin grêle

Un organe de l'appareil digestif, située entre l'estomac et le gros intestin (côlon). D'une longueur de 5 à 7 mètres et d'un diamètre de 3 cm. Il est enroulé et replié sur lui-même et occupe une partie importante de la cavité abdominale (Bessaguet et al., 2022).

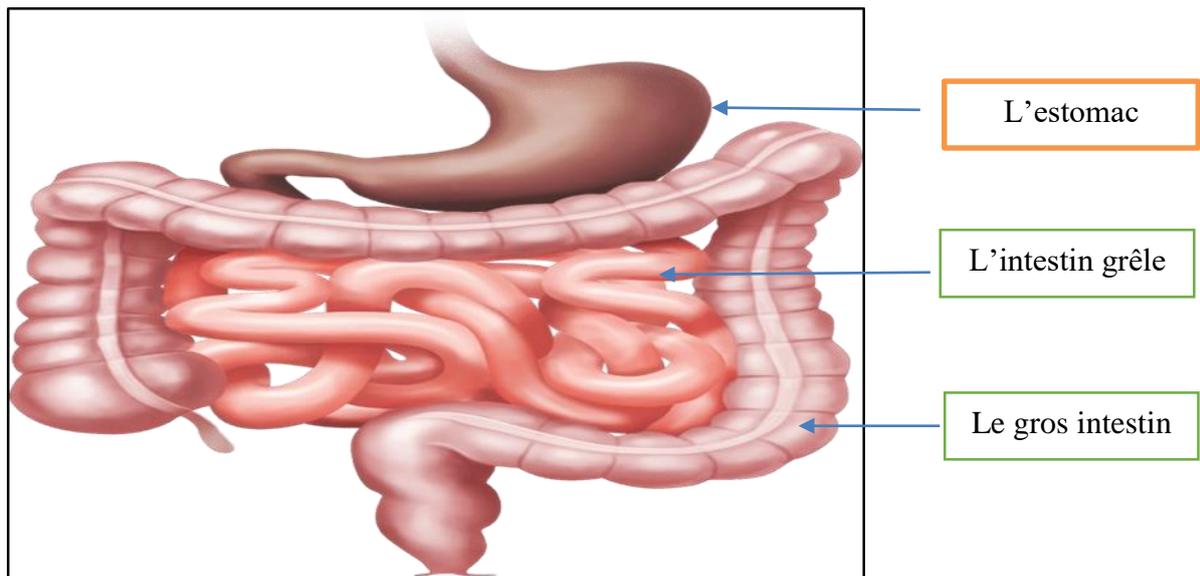


Figure 13: L'intestin grêle dans le system digestif

Il est constitué de trois segments :

1. Le duodénum ;
2. Le jéjunum ;
3. L'iléon.

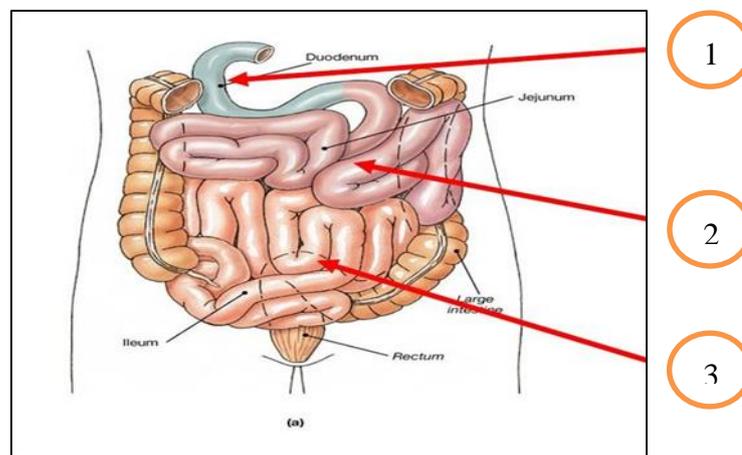


Figure 14: Les segments de l'intestin

Tableau 9: Localisation des segments de l'intestin grêle

| | | |
|-------------|---|---------------------------------------|
| Le duodénum | Se situe entre le pylore de l'estomac et l'angle duodéno-jéjunal. En forme de C et localisé en profondeur, Les canaux excréteurs en provenance du pancréas et de la voie biliaire arrivent au niveau de ce segment. | La partie fixe de l'intestin grêle. |
| Le jéjunum | Démarre au niveau de l'angle duodéno-jéjunal et s'étend jusqu'à l'iléon. Il constitue, avec l'iléon, la majeure partie de l'intestin grêle. | La partie mobile de l'intestin grêle. |
| L'iléon | Suite au jéjunum et s'étend jusqu'à la valve iléo-caecale, débouchant sur le gros intestin. | |

Le tube digestif est constitué d'une paroi, d'organes lymphoïdes et de glandes ; La paroi est formée de 4 couches regroupent de l'intérieur (en contact avec la lumière) vers l'extérieur on distingue :

Tableau 10 : Les couches de la paroi du tube digestif

| | |
|----------------------------|--|
| La muqueuse | La couche interne contenant de nombreuses glandes, sécrétant notamment un mucus protecteur |
| La sous-muqueuse | La couche intermédiaire constituée notamment de vaisseaux et de nerfs. |
| La musculuse | La couche externe constituée de fibres musculaires. |
| La membrane séreuse | Une enveloppe tapissant la paroi externe de l'intestin grêle. |

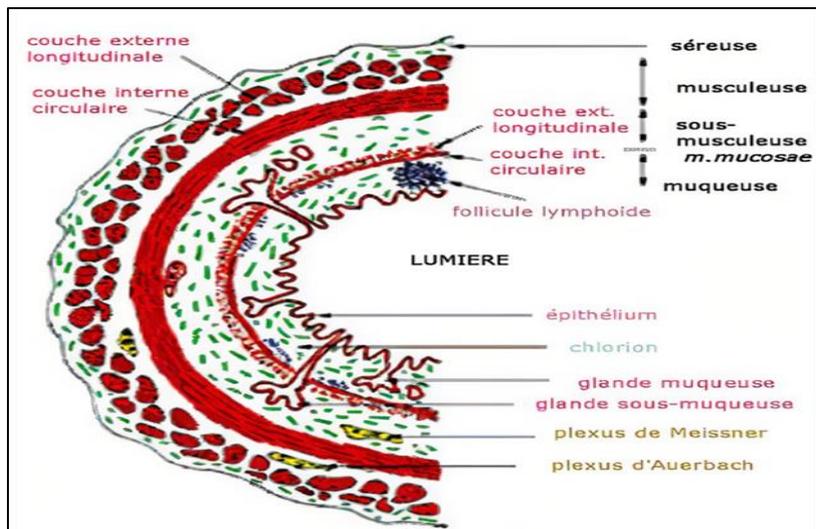


Figure 15: Coupes de paroi du tube digestif

La muqueuse intestinale tapisse la couche la plus interne des intestins du corps et est en réalité une combinaison de trois types de tissus :

- L'épithélium ;
- La lamina propria ;
- La musculature muqueuse.

Cet épithélium comprend quatre types de cellules :

- Les entérocytes ;
- Les cellules M ;
- Les cellules caliciformes ;
- Les cellules de Paneth.

1.2. Le colon

Le côlon appelé "gros intestin" correspond à la partie du tube digestif située entre l'intestin grêle et le rectum. Il forme avec le caecum le gros intestin (Bessaguet et al., 2022).

Il mesure en moyenne chez l'adulte 1,5 mètres de longueur pour 8 cm de diamètre et se répartit en quatre segments se faisant suite : le colon droit ou colon ascendant, le colon transverse, le colon gauche ou colon descendant puis le colon sigmoïde.

Le côlon achève la transformation des déchets issus des intestins en matières fécales, qui sont ensuite expulsées par le rectum situé à son extrémité.

Le côlon peut être le siège de plusieurs pathologies, certaines dites fonctionnelles comme :

- Le syndrome du côlon irritable ;
- Des maladies inflammatoires chroniques ;
- Des maladies inflammatoires aiguës ;
- La présence de polypes ;
- Un cancer du côlon.

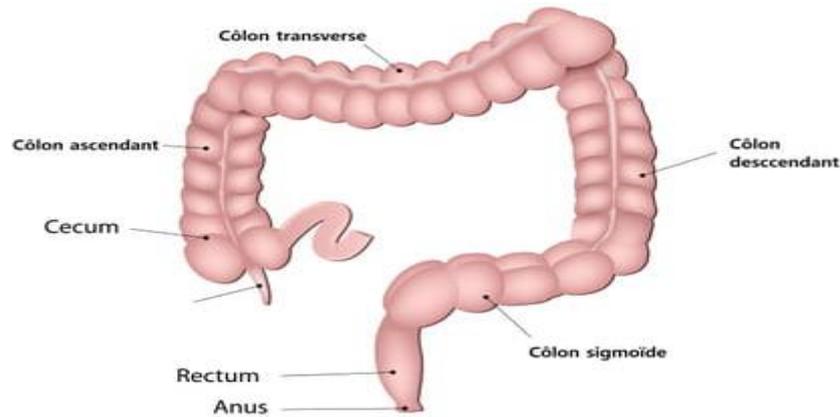


Figure 16: Anatomie du gros intestin

Tableau 11 : Les différentes parties du gros intestin

| | |
|------------------|---|
| Côlon sigmoïde | Aussi appelé côlon pelvien le côlon sigmoïde est la partie du côlon située entre la fosse iliaque gauche de l'abdomen et le petit bassin. |
| Côlon transverse | Le colon transverse s'étend de droite à gauche de la cavité abdominale, du colon ascendant au colon descendant. |
| Côlon ascendant | Le côlon ascendant est la première partie du côlon qui s'étend du caecum à l'angle colique droit. Il s'agit du segment du côlon le plus volumineux. |
| Côlon droit | Également appelé côlon ascendant, il est situé sur le côté droit du corps. |
| Côlon gauche | Aussi appelé côlon descendant, il longe le côté gauche du corps. |
| Côlon spastique | La colopathie fonctionnelle, aussi appelée syndrome du côlon irritable, désigne une anomalie de fonctionnement du système digestif, alternant des épisodes de constipation et de diarrhée. Le stress joue un rôle prépondérant dans ce trouble. |

L'intestin représente la plus grande surface de contact et d'échange chez l'Homme. Il joue un rôle majeur pour le bon fonctionnement de l'organisme et assure l'étape préalable à tout un métabolisme en permettant le passage d'éléments nutritifs exogènes et il assure également un rôle de défense primordial en évitant le passage d'éléments indésirables

L'écosystème intestinal est composé d'un véritable trio, en interaction constante et il est responsable de l'homéostasie et participe au maintien de la santé de l'hôte :

1. La muqueuse intestinale (la barrière intestinale)
2. Le microbiote
3. Le système immunitaire intestinale.

2. Microbiote intestinale

2.1. Définition

Le microbiote intestinal également appelée « La flore intestinale » désigne l'ensemble de micro-organismes (bactéries, virus, parasites et champignons) non pathogènes (Sekirov et al.,2010) naturellement présents dans les organes composants le tube digestif.

2.2. Acquisition

Le microbiote s'acquiert lors la naissance, via le microbiote vaginal de la mère, ainsi que par l'environnement extérieur. Sa composition va par la suite développer et stabiliser pendant les deux premières années de vie en fonction de l'alimentation et de l'environnement l'hôte (O'hara et Shanahan, 2006). Au moment laquelle l'épithélium intestinal et la barrière muqueuse intestinale se sont développés d'une manière tolérante et même favorable à la flore intestinale (Sommer et Bäckhed., 2013). Il est propre à chaque individu (unique sur le plan qualitatif et quantitatif). Le microbiote, une fois stabilisé, La composition ne subira que des changements ponctuels avec le temps, conséquence d'un changement d'alimentation ou de santé (Shen et Wong., 2016).

2.3. Composition

Le microbiote comporte 10^{14} microorganismes (bactéries, virus, parasites et champignons) vivant en symbiose (Bäckhed et al., 2005) avec l'hôte soit plus de 100 fois le nombre de cellules de l'organisme humain (Gill et al., 2006). Il est principalement localisé dans l'intestin grêle et le côlon, réparti entre la lumière du tube digestif et le biofilm protecteur formé par le mucus intestinal qui recouvre sa paroi intérieure.

Il existe deux flore :

- ✓ **La flore endogène** : Est l'ensemble des espèces microbiennes cohabitant dans le tube digestif et capable de s'y multiplier ;
- ✓ **La flore exogène** : Ou de passage, représente les espèces traversant le tube digestif sans pouvoir le coloniser.

Les bactéries du microbiote intestinal sont de l'ordre de 400 espèces bactériennes chez chaque individu. Les bactéries dominantes du microbiote intestinal peuvent être réparties en 3 phylums bactériens (**Hugon et al.,2015**) :

1) Le phylum des Firmicutes :

Les Firmicutes sont des bactéries à gram positif. Elles représentent habituellement plus de la moitié des micro-organismes de la flore. Ce phylum comporte 3 classes de bactéries :

- ✓ La classe I des Clostridia qui contient les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*.
- ✓ La classe II des Mollicutes contenant les bactéries du genre *Mycoplasma*.
- ✓ La classe III des Bacilli contenant les genres *Listeria*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Streptococcus*.

2) Le phylum des Bacteroidetes :

Ce phylum représente jusqu'à 30% de la population bactérienne. On y retrouve notamment les bactéries du genre *Bacteroides* qui sont des bactéries sous forme de bacille gram négatif anaérobie et le genre *Prevotella*.

3) Le phylum des Actinobacteria :

Les Actinobacteria représentent en général moins de 10% de la population du microbiote. Ce sont des bactéries gram positif, notamment des genres *Actinomyces*, *Mycobacterium* ou *Bifidobacterium*. Les autres phyla rencontrés sont principalement ceux des *Proteobacteria* (contenant l'ordre des Entérobacterales), des *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* et *Spirochaetes* (La composante fongique est constituée de champignons et de levures), qui représentent quelques pourcents des bactéries totales.

Anciennement la taxonomie est basée sur l'analyse morphologique (coque/bacille) et phénotypique (coloration de Gram), elle est aujourd'hui basée sur l'analyse métagénomique via l'ARN ribosomique 16S.

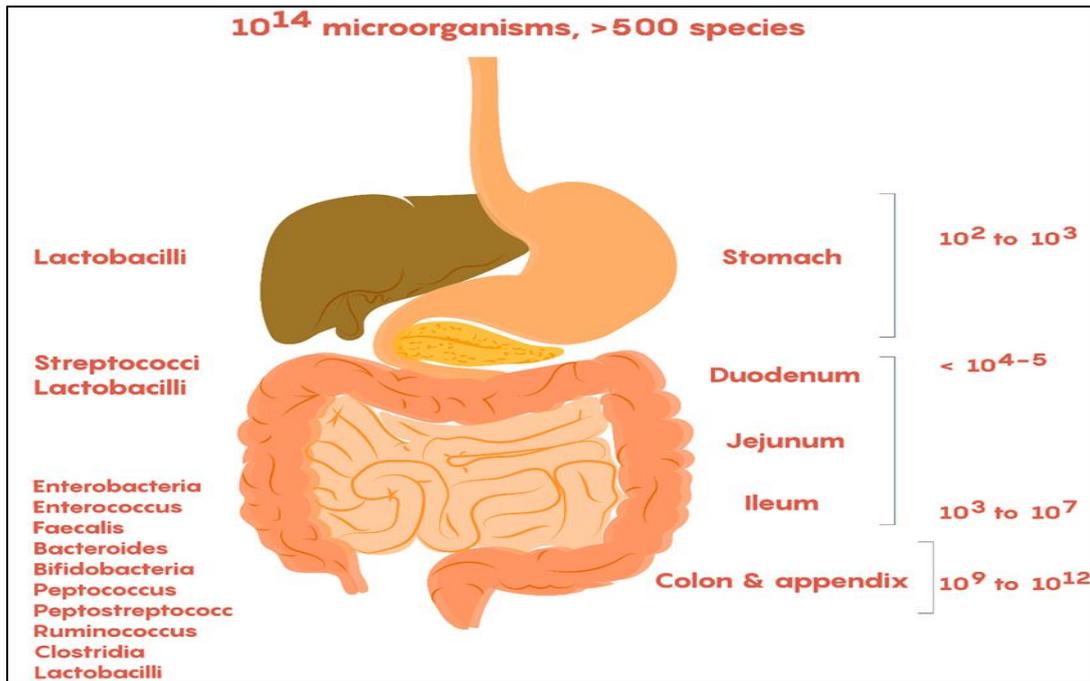


Figure 17: Densité microbienne dans l'intestin.

Dans l'ensemble, il y a 10^{14} micro-organismes résidant dans l'intestin humain, avec plus de 500 espèces uniques. Dans l'estomac, la majorité sont les lactobacilles, représentant environ 10^2 à 10^3 . Dans le duodénum, il y a des streptocoques et des lactobacilles, avec une concentration de 10^4 ou 10^5 . Lorsque nous descendons au-delà du jéjunum et dans l'iléon, la concentration de bactéries augmente considérablement – jusqu'à dix millions de bactéries résident ici. Bactéries telles que *Enterobacteria*, *Enterococcus*, *Faecalis*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Peptococcus*, *Peptostreptococc*, *Ruminococcus*, *Clostridia* et *Lactobacilli*. Ces bactéries sont également communes dans le côlon et l'appendice, mais les concentrations de micro-organismes augmentent encore une fois, à 10^9 à 10^{12} . Il existe une tendance générale selon laquelle la complexité et la concentration des bactéries augmentent à mesure que nous descendons le tractus gastro-intestinal.

2.4. Fonction

Les principales fonctions du microbiote peuvent être définies selon 3 catégories :

2.4.1. Fonction métabolique

Les fonctions métaboliques du microbiote intestinal comprennent :

- ✓ La production de vitamines,
- ✓ La synthèse d'acides aminés

- ✓ La biotransformation des acides biliaires (Lefebvre et al.,2009).
- ✓ Il réalise la fermentation des résidus alimentaires non digestibles et produit ainsi des acides gras à chaînes courtes tels que le butyrate (Wong et al., 2006).

2.4.2. Fonction de protection

- ✓ Résistance à la colonisation, les organismes commensaux préviennent la colonisation pathogène en se disputant les sites de fixation et les nutriments, ainsi que par la production et la sécrétion d'antimicrobiens (Tlaskalova-Hogenova et al.,2004).
- ✓ Le microbiote indigène est également essentiel au développement du système immunitaire (Round et Mazmanian.,2009).

2.4.3. Fonction structurelle et histologique

- ✓ Le microbiote assure la structure et la fonction intestinales. Tout d'abord, la couche de mucus, qui reflète l'équilibre entre la sécrétion de mucus et la dégradation bactérienne, constitue un obstacle à l'absorption des antigènes et des molécules pro-inflammatoires (Kleessen et Blaut.,2005).
- ✓ Certaines communautés bactériennes peuvent renforcer la barrière au niveau des jonctions serrées, c'est-à-dire des amas de protéines qui forment une barrière entre la lumière et la lamina propria.
- ✓ Le microbiote intestinal est impliqué dans le développement cellulaire et tissulaire.
- ✓ Le butyrate régule la croissance et la différenciation cellulaires, inhibant la croissance cellulaire transformée tout en encourageant la réversion des cellules d'un phénotype néoplasique à un phénotype non néoplasique (Salminen et al.,1998).

3. La barrière intestinale

La paroi intestinale est constituée d'un épithélium prismatique unistratifié qui assure un rôle de barrière sélective entre le contenu de la lumière du tube digestif et le reste de l'organisme

3.1. Définition

La barrière intestinale représente la ligne de démarcation entre le corps et ce qu'est introduire avec les aliments. La barrière intestinale agit comme un filtre actif et extrêmement précis pour protéger la santé de tout l'organisme.

3.2. Composition

La barrière muqueuse intestinale est une entité hétérogène composée d'éléments physiques, biochimiques et immunitaires élaborés par la muqueuse intestinale. Le composant central est la couche épithéliale intestinale, qui assure la séparation physique entre la lumière et le corps. La sécrétion de diverses molécules dans la lumière renforce la fonction de barrière du côté extra-épithélial, tandis qu'une variété de cellules immunitaires offrent une protection supplémentaire sous la couche épithéliale (De Santis et al.,2015).

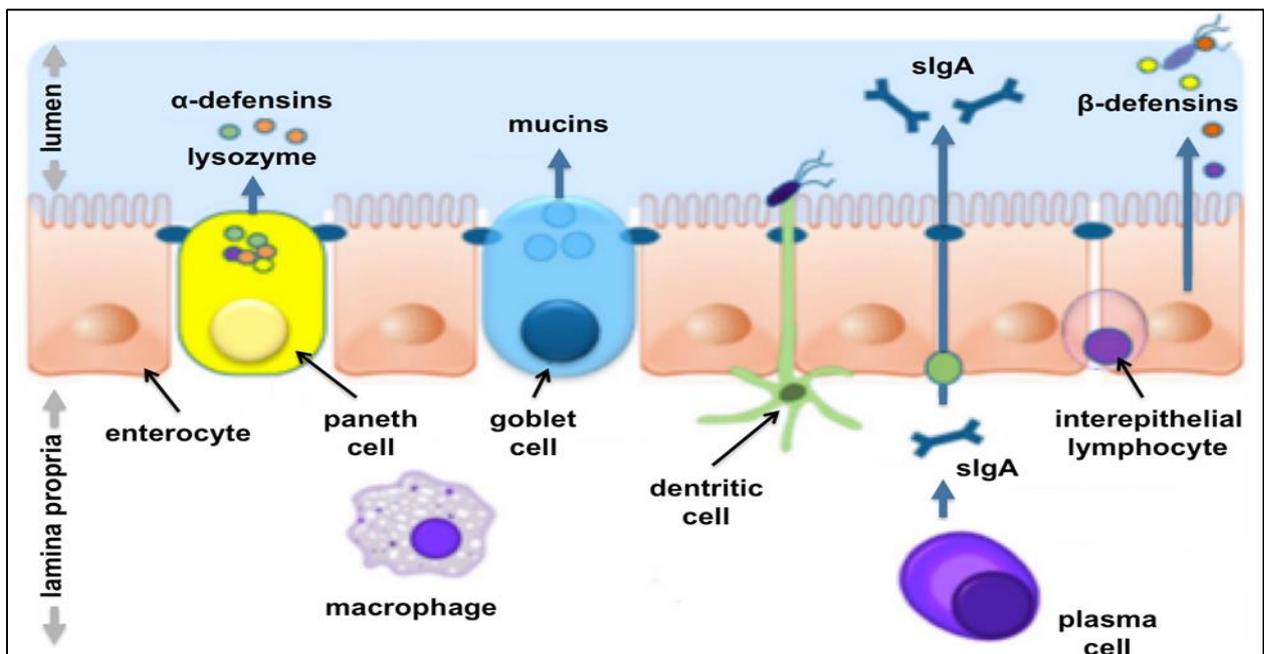


Figure 18: Éléments physiques, biochimiques et immunitaires de la barrière muqueuse intestinale (Bischoff et al.,2014).

3.3. Fonction

La fonction de barrière intestinale

- ✓ Régule les mécanismes de transport et de défense de l'hôte à l'interface muqueuse avec le monde extérieur

- ✓ Sélectionner les substances utiles et bénéfiques et de les laisser pénétrer dans le système circulatoire-lymphatique
- ✓ Les flux transcellulaires et paracellulaires sont étroitement contrôlés par des pompes membranaires, des canaux ioniques et des jonctions serrées, adaptant la perméabilité aux besoins physiologiques.
- ✓ Mécanisme intact d'absorption, de reconnaissance, de traitement et de réponse des antigènes
- ✓ La barrière régule les échanges entre le corps et l'environnement extérieur, agissant comme un filtre actif et extrêmement précis (**Baumgart et Dignass.,2002**).

4. Le dysbiose

L'écosystème gastro-intestinal peut être modifié par de nombreux facteurs. L'altération de la composition du microbiote ou la modification de l'activité métabolique bactérienne et/ou un changement dans la répartition locale des communautés conduisent à la dysbiose.

4.1. Définition

Le terme dysbiose, ou dysbiose intestinale, désigne un déséquilibre au niveau de la microflore intestinale. Elle résulte de modifications dans la composition de la flore bactérienne.

4.2. Les types de dysbiose

Il existe trois types de dysbiose. Dans la plupart des cas, il est possible d'avoir les trois types de dysbiose. Ces types de dysbiose comprennent :

Type 01 : Cette forme de dysbiose est causée lorsque la perte de bonnes bactéries de votre intestin.

Type 02 : Trop de croissance de bactéries nocives dans l'estomac

Type 03 : La dysbiose peut également se produire lorsque la perte de la diversité globale du microbiome intestinal. Cela signifie perdre à la fois les bonnes et les mauvaises bactéries dans l'estomac.

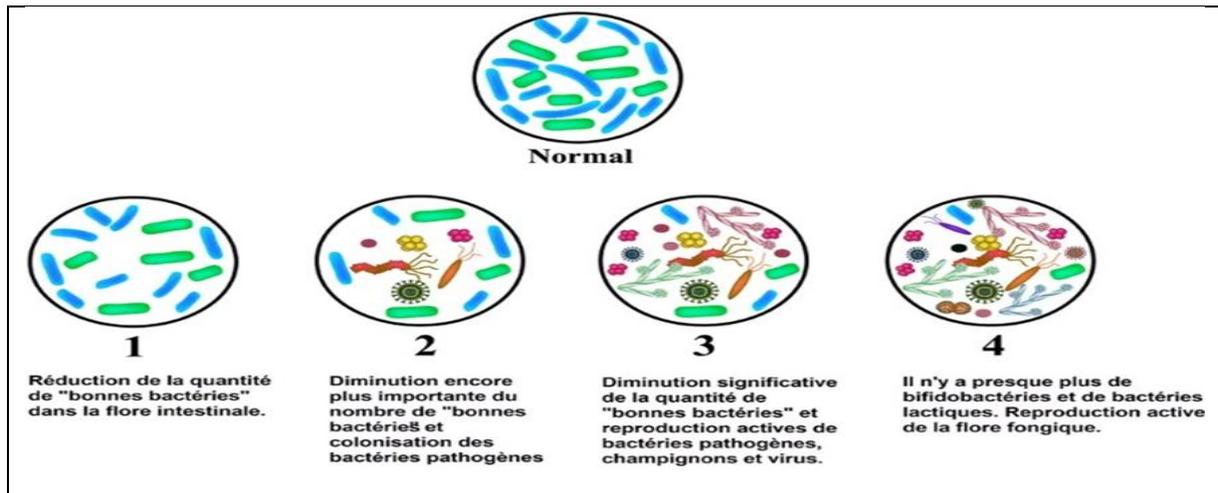


Figure 19: Les étapes de développement de la dysbiose.

4.3. Les causes

La dysbiose intestinale est causée par un changement dans la population des différents microbes, en ce sens que les microbes inutiles l'emportent sur ceux qui sont plus bénéfiques. La dysbiose est souvent due à une ou une combinaison des causes (**Hawrelak et Myers 2004**) suivantes :

- + L'utilisation d'antibiotiques (**Feng et al.,2019**)
- + Stress psychologique et physique (**Rea et al.,2016**)
- + Radiations
- + Péristaltisme TGI altéré
- + Changements alimentaires
- + Mauvaise hygiène dentaire
- + Consommation excessive d'alcool (**Engen et al.,2015**).

4.4. Les symptômes

La dysbiose intestinale peut se traduire par différents symptômes :

- + Des reflux gastro-oesophagien
- + Une mauvaise haleine
- + Des troubles psychiques (fatigue, maux de tête, anxiété, insomnie, envie de sucre, dépression, etc.)
- + De l'acné, voire psoriasis
- + Des allergies (cutanés, alimentaire ou asthme)
- + Cystite, vulvo-vaginite chez les femmes
- + Syndrome prémenstruel, endométriose
- + Infertilité masculine

4.5. Diagnostic

Beaucoup de différences individuelles entre les microbiotes intestinaux des personnes en bonne santé, il n'y a pas de moyen standard d'arriver à un diagnostic de dysbiose. Certains tests tels que :

- Une analyse complète des selles digestives (ACSD), qui est une analyse en laboratoire d'un échantillon de selles.
- Un test respiratoire à l'hydrogène mesure la quantité d'hydrogène dans votre respiration. Des niveaux inhabituels d'hydrogène peuvent indiquer un déséquilibre bactérien.
- Un test d'acide organique est un test d'urine simple qui recherche les acides que certaines bactéries peuvent produire.

4.6. Maladies associées

La dysbiose peut causer des maladies et d'affections chroniques :

- Troubles allergiques
- Obésité
- Diabète sucré de type 1
- Autisme
- Cancer colorectal
- Maladie de Crohn
- Colite ulcéreuse
- Maladies cardio-vasculaires.

4.7. Traitement

La dysbiose peut être guérie par :

- Amélioration des habitudes alimentaires et de style de vie.
- Adopter un régime de dysbiose
- Manger des protéines de haute qualité provenant de sources telles que la viande et le poisson maigres,
- Augmentation de l'apport en fibres,
- Éviter des choses comme le sucre, les graisses saturées et la farine raffinée (Martinez et al.,2021).

La recherche sur la relation entre la dysbiose intestinale et la santé en est encore à ses stades préliminaires, bien qu'elle se développe rapidement. Il existe quelques options de traitement de la dysbiose qui ont reçu un certain soutien de la recherche pour améliorer un état de dysbiose (**Bull et Pulmmer.,2015**).

- Probiotiques
- Prébiotiques
- Transplantation de microbiote fécal (TMF)

4.8. Probiotiques et dysbiose

Les probiotiques peuvent promouvoir une fonction microbienne plus saine en introduisant ou en réintroduisant des bactéries utiles pour renforcer les faiblesses présentées dans un microbiome dysbiotique. Il est essentiel de reconnaître que de telles circonstances sont des bactéries bénéfiques qui se produisent plus fréquemment que les bactéries nocives. Les probiotiques peuvent être utilisés pour aider les conditions existantes et prévenir ces maladies en instituant des propriétés anti-inflammatoires et en améliorant la fonction des cellules immunitaires (**Kim S et al.,2019**).

Tous les probiotiques peuvent être bien reçus s'ils sont accueillis par les prébiotiques, Lorsque les probiotiques et les prébiotiques sont mélangés ensemble, ils forment une symbiotique (relation synergique bénéfique pour l'hôte) (**McFarland.,2014**).

5. La perméabilité intestinale

La barrière intestinale est composée d'éléments physiques et chimique :

La barrière physique : des muscles lisses, des jonctions serrées dans la muqueuse épithéliale de l'intestin et de muqueuses.

La barrière chimique : des sécrétions gastriques et des molécules immunitaires

Les jonctions serrées (Des petites lacunes dans la paroi intestinale) permettent à l'eau et aux nutriments de passer à travers, tout en bloquant le passage des substances nocives. La zonuline (une molécule produite par les cellules intestinales), dont le rôle est de réguler les jonctions serrées intestinales (complexes protéiques permettant aux cellules intestinales d'adhérer entre elles). (**Fasano.,2011**).

5.1. Définition

La perméabilité intestinale fait référence au contrôle de substances passant de la lumière du TGI à travers la paroi de l'intestin, dans la circulation sanguine pour être transporté vers les organes du corps.

Une altération dans l'un des composants de barrières (chimique et physique) peut commencer à éroder l'équilibre étroitement contrôlé entre ce qui est confiné à l'intestin et ce qui est autorisé à passer dans la circulation sanguine, l'intestin devient plus perméable, Ce phénomène est communément appelé intestin qui fuit.

5.2. Les causes

La recherche a montré que des niveaux plus élevés de la zonuline activent les « récepteurs » PAR2 et le EGFr présents à la surface des cellules intestinales et entrainer le relâchement des jonctions serrées.

Un relâchement répété et prolongé des jonctions serrées permet au passage de macromolécules et d'antigènes bactériens à travers la muqueuse intestinale « hyperperméabilité intestinale »

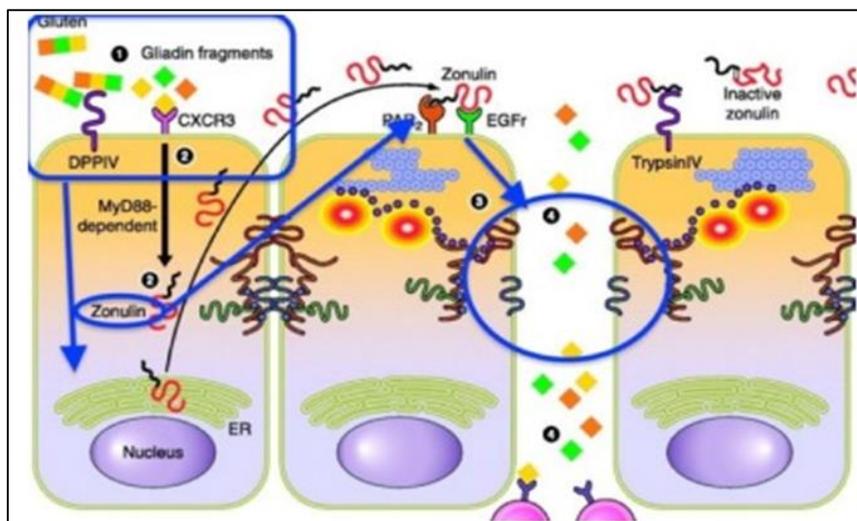


Figure 20: Rôle de la zonuline dans la perméabilité intestinale

<http://physrev.physiology.org/content/91/1/151.long>

Ce phénomène peut être causé par différents facteurs. Les causes ne sont pas encore médicalement bien comprises :

- Stress chronique (**Vanuytsel et al.,2014**)
- Infections intestinales
- Excès d'alcool (**Bishehsari et al.,2017**)
- Mauvaise alimentation (**Cani.,2009**)
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et autres médicaments (**Utzeri et Usai.,2017**)
- La pollution
- Dysbiose (**Ciccia et al.,2017**)

5.3. Les symptômes

La perméabilité intestinale est liée à plusieurs signes et symptômes variés :

- Sensibilités alimentaires fréquentes
- Ballonnements
- Problèmes de digestion
- Allergies
- Arthrite
- Fibromyalgie
- Déséquilibre hormonal et émotionnel,
- Problèmes de peau, anxiété
- Dépression
- Fatigue

5.4. Diagnostic

Des tests peuvent utiliser pour diagnostiquer le syndrome de l'intestin qui fuit (**Bischoff et al.,2014**)

Évaluation de la perméabilité intestinale (lactulose mannitol) : L'évaluation de la perméabilité intestinale mesure les niveaux de lactulose et de mannitol, deux sucres non digestibles, dans votre urine. La présence de ces sucres peut indiquer une rupture de la barrière intestinale.

Test d'anticorps IgG (sensibilités alimentaires) : Le test des anticorps alimentaires IgG peut mesurer à la fois les allergies alimentaires (anticorps IgE) et les sensibilités alimentaires (anticorps IgG) dans jusqu'à 87 aliments différents. De multiples allergies alimentaires peuvent indiquer un intestin qui fuit.

Test de zonuline : Le test à la zonuline mesure le niveau de l'antigène de la protéine de la famille de la zonuline (ZFP). La ZFP a été associée à la rupture des jonctions serrées dans le tractus intestinal.

5.5. Effet

Les affections chroniques associées ou causer par la perméabilité intestinale sont :

- Allergies de toutes sortes
- La dépression
- Les douleurs articulaires et chroniques
- Faiblesses hépatiques et rénales
- Problèmes glandulaires
- Maux de tête chronique
- Insomnies
- Prise de poids
- La maladie de crohn MC, le SII (syndrome de l'intestin irritable)
- Les allergies alimentaires
- L'eczéma, psoriasis, urticaire
- L'asthme
- La fatigue chronique et la fibromyalgie
- Les maladies auto-immunes

5.6. Traitement

Il est important de soigner l'intestin grêle pour garder un intestin et une flore intestinale en bonne santé. Les traitements efficaces pour PI sont :

- ✓ Bannir les aliments néfastes qui causent et aggravent la PI (Le sucre, Les céréales raffinées, Les produits acidifiants, Les produits gras, la viande...)
- ✓ Favoriser les aliments bénéfiques à l'intestin (Prébiotiques) Les prébiotiques sont des fibres féculentes qui nourrissent les bactéries dans l'intestin(microbiote), de sorte qu'ils peuvent produire des composés de guérison intestinale importants, comme le butyrate. Les prébiotiques peuvent être inclus comme supplément, mais la meilleure source de prébiotiques est un régime riche en fibres. Cependant, les prébiotiques doivent être utilisés avec prudence, car ils peuvent provoquer des symptômes digestifs pour certains. Pour essayer un prébiotique comme un supplément, il est préférable de commencer avec une très petite dose et d'augmenter lentement jusqu'à la tolérance

Tableau 12 : Des exemples de types des aliments riches en prébiotiques

| Type d'aliment | Exemples des aliments |
|--------------------------|---|
| Les aliments avec fibres | (notamment les fibres solubles qui forment un gel protecteur pendant la digestion) : avoine, orge, seigle, carotte, courgette, asperge, patate douce, fraise, pêche... |
| Les fruits et légumes | Toutes sortes de légumes et de fruits La banane est souvent évoquée comme remède naturel contre l'intestin qui fuit. (néanmoins la banane est loin d'être suffisante pour solutionner les problèmes d'intestin.) |
| Les céréales complètes | Avoine, seigle, quinoa, épeautre, boulgour... |
| Les légumineuses | Lentilles, pois-chiches... |
| Les oléagineux | Noix, amandes... |

Les aliments lacto-fermentés : contribuent à guérir l'intestin sainement en équilibrant l'acidité intestinale (pH) et en favorisant les bonnes bactéries. La lacto-fermentation permet le développement des bonnes bactéries (probiotiques naturels) ainsi que l'apport de peptides et d'enzymes qui vont nourrir ces bonnes bactéries (prébiotiques naturels). La choucroute lacto-fermentée est un excellent exemple d'aliment lacto-fermenté riche en probiotiques et en prébiotiques (à condition qu'elle ne soit pas industrielle).

- ✓ Apaiser et régénérer l'intestin avec des compléments alimentaires de qualité (Probiotiques)

Les probiotiques exercent leur action en empêchant la croissance de bactéries nocives et pathogènes, en améliorant la fonction barrière de l'intestin.

Plusieurs études cliniques ont montré des améliorations de la perméabilité intestinale grâce à l'utilisation de probiotiques.

- Dans un essai clinique, les espèces probiotiques à base de spores orales ont réduit les marqueurs de perméabilité intestinale par rapport au placebo (McFarlin et al., 2017)
- Dans un essai contrôlé randomisé, un essai de sept jours sur *Lactobacillus rhamnosus* a montré des effets bénéfiques confirmés par biopsie sur les gènes qui régulent la perméabilité intestinale (Mujagic et al., 2017).

- Une petite étude a révélé que les probiotiques aidaient à favoriser la réparation intestinale dans l'intestin humain (McFarlin et al.,2017).
- Un autre essai a révélé des effets positifs des probiotiques lorsqu'ils sont utilisés pour traiter une déficience intestinale après une infection gastro-intestinale (Sindhu et al.,2014).
- Dans une étude, Le traitement probiotique a diminué la zonuline dans les matières fécales, un marqueur indiquant une perméabilité intestinale accrue. De plus, la supplémentation en probiotiques a affecté de manière bénéfique la α du TNF et l'oxydation des protéines induite par l'exercice (Lamprecht et al.,2012).

Choisir les bons probiotiques pour l'intestin qui fuit de chacun des trois types :

Catégorie 1 : Mélanges de lactobacilles et de Bifidobacterium, tels que *Lactobacillus acidophilus*.

Catégorie 2 : *Saccharomyces boulardii*

Catégorie 3 : Mélanges des espèces de bacilles

L'utilisation d'un seul type est une bonne chose, mais l'utilisation des trois ensembles est souvent préférable pour un bénéfice maximal.

Aliments probiotiques pour l'intestin qui fuit

Les probiotiques sont naturellement présents dans de nombreux aliments (Penner et al.,2005). Les 6 meilleures sources les plus adaptées au traitement de l'imperméabilité intestinale.

Tableau 13 : Les 6 sources des aliments probiotiques

| | |
|----------------------------|---|
| Le bouillon à base d'os | Ce bouillon contient du collagène et des Acides Aminés L-lysine et L-proline qui peuvent venir en aide aux cellules endommagées de la paroi intestinale et lutter contre les maladies auto-immunes. |
| Les produits laitiers crus | Yaourt, beurre, fromage cru, amasai, kefir pasteurisé... : car ils sont réputés pour être de bonnes sources de probiotiques et d'acides gras à chaîne courte bénéfiques à la santé de l'intestin. |
| Les légumes fermentés | Choucroute, kimchi, kvass : ils sont riches en probiotiques et en acides organiques qui équilibrent le pH et régulent l'activité intestinale. |

| | |
|-------------------------------------|---|
| Les produits à base de noix de coco | Car ce sont d'excellentes sources d'acides gras à chaîne moyenne, qui sont plus faciles à digérer que n'importe quelle autre matière grasse et sont donc recommandés en cas d'hyperméabilité intestinale. |
| Les graines germées | Graines de chia, de lin, de chanvre... : car elles sont très abondantes en fibres qui sont favorables à la prolifération de "bonnes" bactéries au sein du microbiote. |
| Les produits riches en Oméga-3 | Saumon, huile de noix ou de colza, épinards... : car il s'agit d'une substance anti-inflammatoire, or comme nous l'avons vu plus tôt l'imperméabilité intestinale est associée à un état inflammatoire de la paroi intestinale. |

5.7. Probiotiques, perméabilité intestinale et dysbiose

La dysbiose intestinale est une prolifération de mauvaises bactéries et d'organismes dans l'intestin. Les résultats de plusieurs études suggèrent un lien entre la dysbiose et l'intestin qui fuit.

Puisqu'il est probable qu'un déséquilibre de la flore intestinale puisse causer des fuites intestinales, nous pouvons en déduire que les probiotiques sont utiles pour guérir la perméabilité intestinale :

- ✓ Une méta-analyse (la plus haute qualité de la science) résumant 18 essais cliniques a conclu que les probiotiques sont un traitement efficace contre la prolifération bactérienne de l'intestin grêle (PBIG) (**Zhong et al.,2017**). Plus précisément, les probiotiques réduisent les proliférations bactériennes et les concentrations d'hydrogène.
- ✓ Dans une étude portant sur 181 nourrissons, les probiotiques étaient aussi efficaces que la nystatine (un médicament antifongique standard) pour réduire les infections fongiques et améliorer les intolérances alimentaires (**Demirel et al.,2013**).
- ✓ Deux études montrent que les probiotiques peuvent être plus efficaces que le traitement médicamenteux antiparasitaire standard dans les infections à *Blastocystis hominis* et *Giardia* (**Dinleyici et al.,2011**) (**Besirbellioglu et al.,2006**).

6. Le système immunitaire intestinal

Le système immunitaire est un système biologique complexe constitué d'un ensemble coordonné d'éléments de reconnaissance et de défense (les organes, les cellules et les particules dans le corps de l'organisme) afin de protéger des maladies, des toxines et des cellules cancéreuses. Ce système vital identifie, neutralise ou extermine les agents pathogènes, tels que les microbes ou les virus.

Le système immunitaire sain distingue les cellules saines du corps et les tissus vitaux des organismes qui lui sont étrangers et qui causent des maladies ; On distingue principalement :

- ✓ **L'immunité innée** : Qui correspond à la première ligne de défense de l'organisme face à une agression,
- ✓ **L'immunité adaptative** : Qui correspond à une immunité acquise, spécifique envers un antigène (Ag) donné et qui fait intervenir des notions de mémoire.

6.1. L'immunité innée

La première ligne de défense de l'organisme (une immunité non spécifique, immédiate et n'a pas de mémoire) qui limite l'infection dès les premières heures après l'exposition aux micro-organismes pathogènes.

L'immunité innée se compose de nombreux éléments, dont chacun joue un rôle important dans le processus de réponse immunitaire. Les éléments les plus importants de l'immunité innée sont les suivants :

- Barrières naturelles et physiologiques telles que la peau, les muqueuses, les enzymes et les grappes de bactéries bénéfiques dans le corps.
- Produits chimiques dissous dans le sang tels que la quinine, les cytokines et l'interféron.
- Cellules immunitaires telles que Les cellules phagocytaires, les globules blancs et les mastocytes.
- Molécules qui ont la capacité de reconnaître certains motifs présents à la surface des agents étrangers tels que les récepteurs TLR4.

L'effet barrière

La barrière est la première ligne de défense qui empêche la pénétration des agents infectieux dans l'organisme. On distingue :

- Barrière physique : La peau et des muqueuses
- Barrière chimique : Des sécrétions telles que le mucus, la salive, les larmes et le suc gastrique

Au niveau du tube digestif TD, La barrière est formée par l'épithélium qui sépare l'environnement extérieur (le contenu de la lumière intestinale) du corps.

L'épithélium intestinal remplit plusieurs fonctions cruciales, présentant des caractéristiques immunitaires innées et adaptatives. Il agit comme une barrière, empêchant l'entrée de substances nocives telles que les antigènes étrangers, les toxines et les micro-organismes (**khan et Asif.,2015**).

L'effet barrière intestinale se fait aussi par d'actions mécaniques (les mouvements péristaltiques de l'intestin et du côlon) et d'actions chimiques (pH acide, enzymes, peptides anti-microbiens...).

La présence du microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la prévention d'une infection en créant une compétition vis-à-vis des nutriments, des sites de fixations à la muqueuse ou encore, en produisant des peptides anti-microbiens.

La phagocytose

Phagocyte, type de cellule qui a la capacité d'ingérer, et parfois de digérer, des particules étrangères, telles que des bactéries et d'induire une réaction inflammatoire. Les cellules phagocytaires sont les polynucléaires neutrophiles, les monocytes, les macrophages (monocytes différenciés) et les cellules dendritiques (CD). La phagocytose se déroule en trois étapes l'adhésion, l'ingestion et la digestion.



Figure 21: Microscopie à balayage d'un macrophage (Kindt et al., 2008).

Le complément

Le système du complément est composé d'un grand nombre de protéines plasmatiques distinctes qui réagissent les unes avec les autres pour opsoniser les agents pathogènes et induire une série de réponses inflammatoires qui aident à combattre l'infection (Janeway et al., 2001).

Le complément déclenche les fonctions immunitaires suivantes (Murphy et Weaver., 2012) :

- Attaque membranaire : En rompant la paroi cellulaire des bactéries. (Voie classique)
- Phagocytose : Par antigènes opsonisants. C3b a l'activité opsonisante la plus importante. (Voie alternatif)
- Inflammation : En attirant les macrophages et les neutrophiles. (Voie de la lectine)

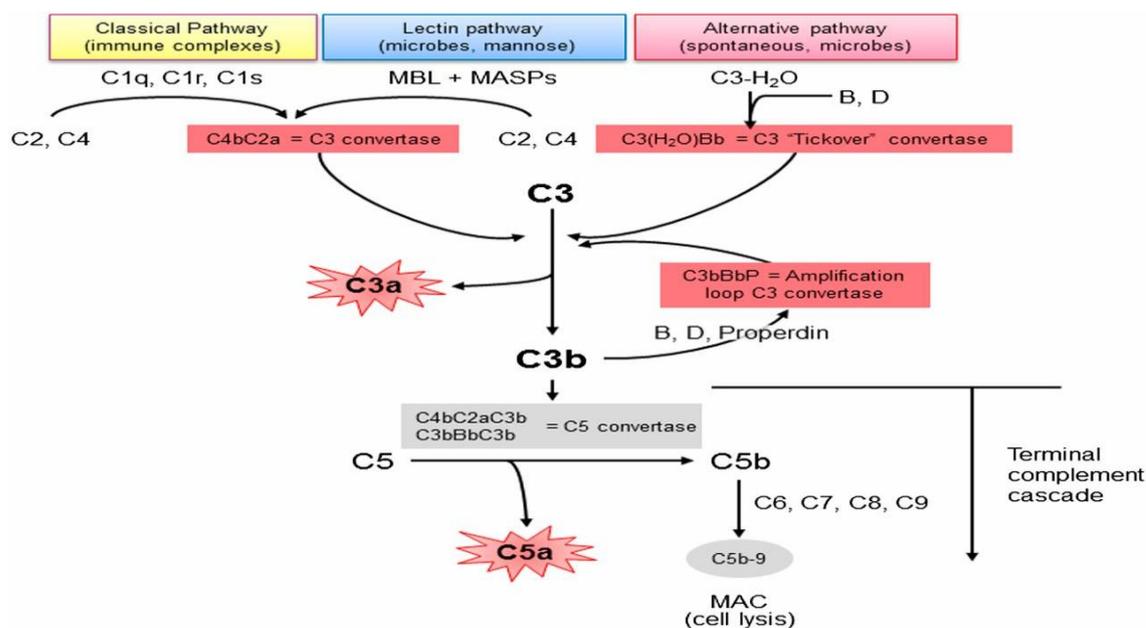


Figure 22: Schéma récapitulatif des voies d'activation et de régulation du complément (Vriese et al.,2015).

Les cellules Natural Killer (CNK)

Les cellules Natural killer (NK) sont des lymphocytes du système immunitaire inné (Narni-Mancinelli et al.,2013). Les CNK ont une fonction de tuer des cellules tumorales et des cellules infectées (Vivier et al.,2011). Elles sont capables de cibler puis tuer les cellules envahies, de produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (IFN- γ), des facteurs de croissance, GM-CSF, ainsi que des chimiokines, telles que CCL2 (Fauriat et al.,2010); ainsi de stimuler la maturation des CD, d'activer les macrophages et d'induire une réponse de type Th1.

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA)

Une cellule présentatrice d'antigène (CPA) est une cellule immunitaire qui détecte, engloutit et informe la réponse immunitaire adaptative d'une infection (le lien entre la réponse innée et adaptative). Lorsqu'un agent pathogène est détecté, ces CPA phagocytosent l'agent pathogène et le digèrent pour former de nombreux fragments différents de l'antigène. Les fragments d'antigène seront ensuite transportés à la surface de CPA, où ils serviront d'indicateur à d'autres cellules immunitaires (Weaver et Unanue.,1990).

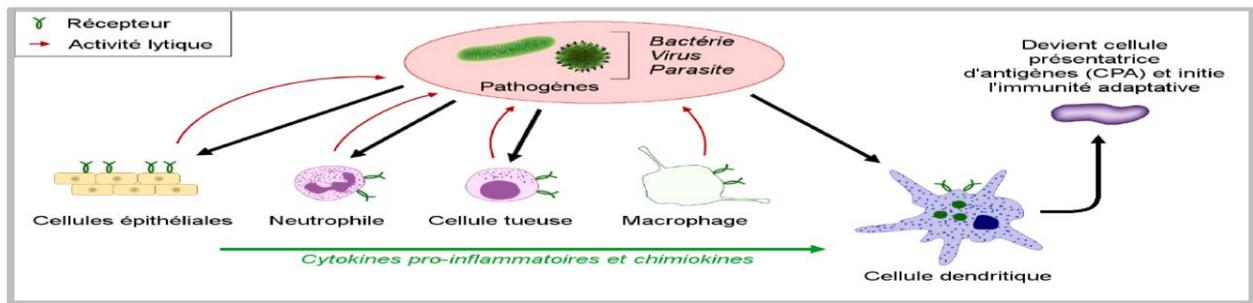


Figure 23: Cellules intervenant dans l'immunité innée(Sylvie.,2018).

6.2. L'immunité adaptative

L'immunité adaptative se produit après une exposition à un antigène provenant d'un agent pathogène ou d'une vaccination. La réponse immunitaire adaptative, ou acquise, prend des jours, voire des semaines, pour s'établir, beaucoup plus longtemps que la réponse innée ; Cependant, l'immunité adaptative est plus spécifique à un agent pathogène envahissant. Cette partie du système immunitaire fonctionne en tandem avec la réponse immunitaire innée pour neutraliser les agents pathogènes. En fait, sans information du système immunitaire inné, la réponse adaptative ne pourrait pas être mobilisée (Bonilla et Oettgen.,2010).

Les réponses immunitaires adaptatives dépendent de la fonction de deux types de lymphocytes, appelés cellules **B** et cellules **T**. Dans l'immunité adaptative, les lymphocytes T et B activés dont les sites de liaison de surface sont spécifiques aux molécules d'antigène sur un agent pathogène augmentent considérablement en nombre et attaquent l'agent pathogène envahissant. Leur attaque peut tuer directement les agents pathogènes ou ils peuvent sécréter des anticorps **Ac** qui améliorent la phagocytose des agents pathogènes et perturbent l'infection. L'immunité adaptative implique également une mémoire pour donner à l'hôte une protection à long terme contre la réinfection avec le même type d'agent pathogène porteur des mêmes antigènes ; lors de la réexposition, cette mémoire hôte facilitera une réponse rapide et puissante.

Les lymphocytes B et T

Les lymphocytes, qui sont un type de globules blancs, sont synthétisés au sein de la moelle osseuse. Ils vont ensuite migrer vers d'autres organes lymphoïdes pour poursuivre leur maturation :

- La différenciation des lymphocytes T a lieu au sein du thymus (**Hedrick., 2008**) ;
- La maturation des lymphocytes B se déroule au sein d'organes lymphoïdes secondaires (**LeBien et Tedder.,2008**).

Les lymphocytes B et T participent à la réponse immunitaire adaptative. Les LB jouent un grand rôle dans l'immunité humorale, un LB va se différencier en cellules filles B mémoires et plasmocytes sécréteurs d'Ac (immunoglobulines). Les Ac peuvent neutraliser la capacité des pathogènes à infecter les cellules cibles, augmenter la probabilité à l'agent étranger d'être phagocyté, et collaborer avec le complément afin de faciliter la lyse des pathogènes.

Les LT sont responsables de l'immunité cellulaire car ils ont la capacité de détruire les cellules reconnues comme infectées. Les lymphocytes T matures circulent continuellement à l'état inactif entre le sang et les organes lymphoïdes périphériques jusqu'à ce qu'ils rencontrent des antigènes étrangers provenant des sites d'infection. Dans ce cas, ils sont activés et se différencient en cellules effectrices. Il existe deux classes de cellules T effectrices ayant des fonctions distinctes : les lymphocytes T cytotoxiques et les lymphocytes T auxiliaires (**Fabbri et al.,2003**).

- Les cellules T cytotoxiques : Sont capables d'attaquer et de tuer d'autres cellules infectées par un agent pathogène intracellulaire ou un virus.
- Les cellules T auxiliaires : Présentent une réponse immunitaire indirecte en stimulant d'autres mécanismes de défense et des cellules telles que les macrophages, les cellules B et les cellules T cytotoxiques. Elles sont également efficaces contre les agents pathogènes intracellulaires et extracellulaires.

Les lymphocytes T sont capables d'interagir avec les cellules de l'organisme grâce à leurs récepteurs cellulaires T ou TCR (T Cell Receptor) formés de deux chaînes polypeptidiques : la chaîne α (alpha) et la chaîne β (bêta).

La réponse immunitaire adaptative ainsi activée va provoquer une réponse immunitaire Th1, Th2, Th17 ou Treg grâce à la libération de médiateurs chimiques (**Medzhitov, 2007**).

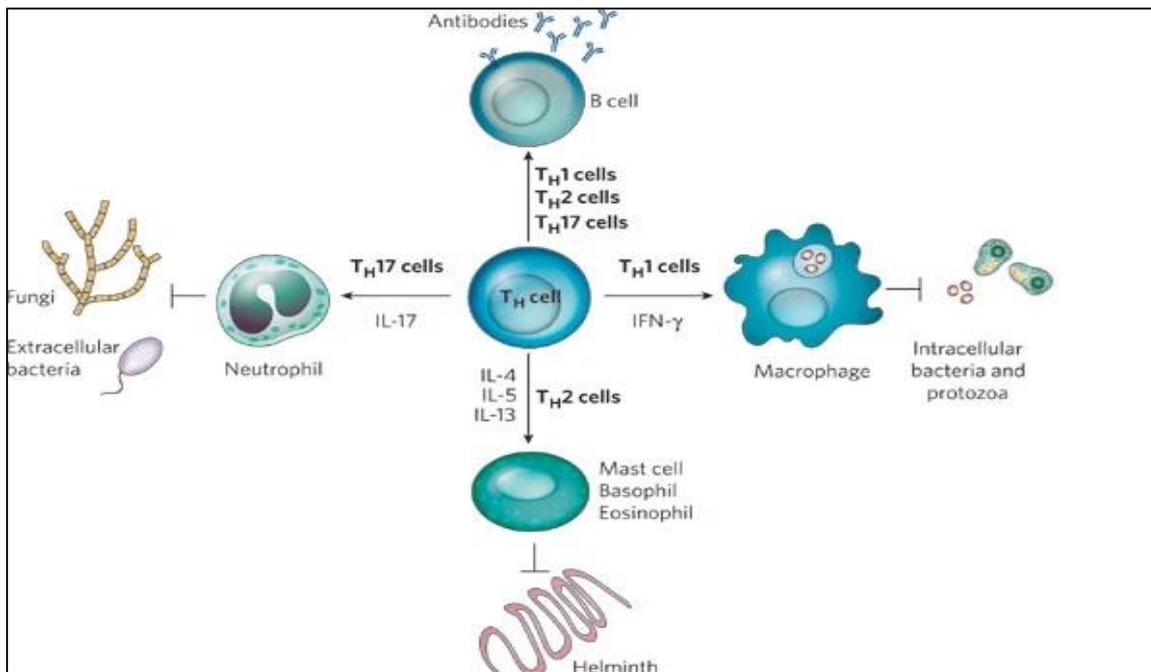


Figure 24: Les voies Th1, Th2 et Th17 et catégorie d'agents pathogènes (Medzhitov, 2007)

- La réponse Th1(pro-inflammatoire) : Elle va engendrer la production de cytokines telles que l'IFN- γ .
- La réponse Th2(anti-inflammatoire): Elle va induire la production de cytokines interleukine-4 (IL-4), IL-5, IL-10 ainsi que la production importante d'IgG, IgA et IgE.
- La réponse Th17 : Elle va réguler la production de cytokines IL-17 et IL-23 qui vont activer plus spécifiquement les neutrophiles
- La réponse Treg : Elle va induire la production de cytokines anti-inflammatoire IL-10 et transforming growth factor beta (TGF- β)

6.3. Le système immunitaire intestinal

Les intestins n'ont pas qu'une fonction digestive. Ils jouent un rôle majeur dans l'immunité, grâce au système complexe et le **microbiote** (chapitre : dialogue microbiote-hôte).

Le tissu lymphatique associé à la muqueuse MALT (des organes lymphoïdes secondaires retrouvés dans différents sites du corps humain) il se trouve au niveau du tractus intestinal et appelé « Gut-Associated Lymphoid Tissue » (GALT).

Le GALT est la partie la plus importante du système immunitaire SII car il assure à la fois la tolérance des bactéries commensales et l'induction de la réponse immunitaire en présence de bactéries pathogènes (Garrett *et al.*, 2010). Il est composé de tissus responsables de l'induction de la réponse immunitaire. On y retrouve de cellules effectrices telles que les LB, les LT, les macrophages et les CD circulant dans la lamina propria, les plaques de Peyer (PP), le nœud lymphatique mésentérique (MLN, « Mesenteric Lymph Node ») et les follicules lymphoïdes isolés comportant des cellules immunitaires (Borchers *et al.*, 2009).

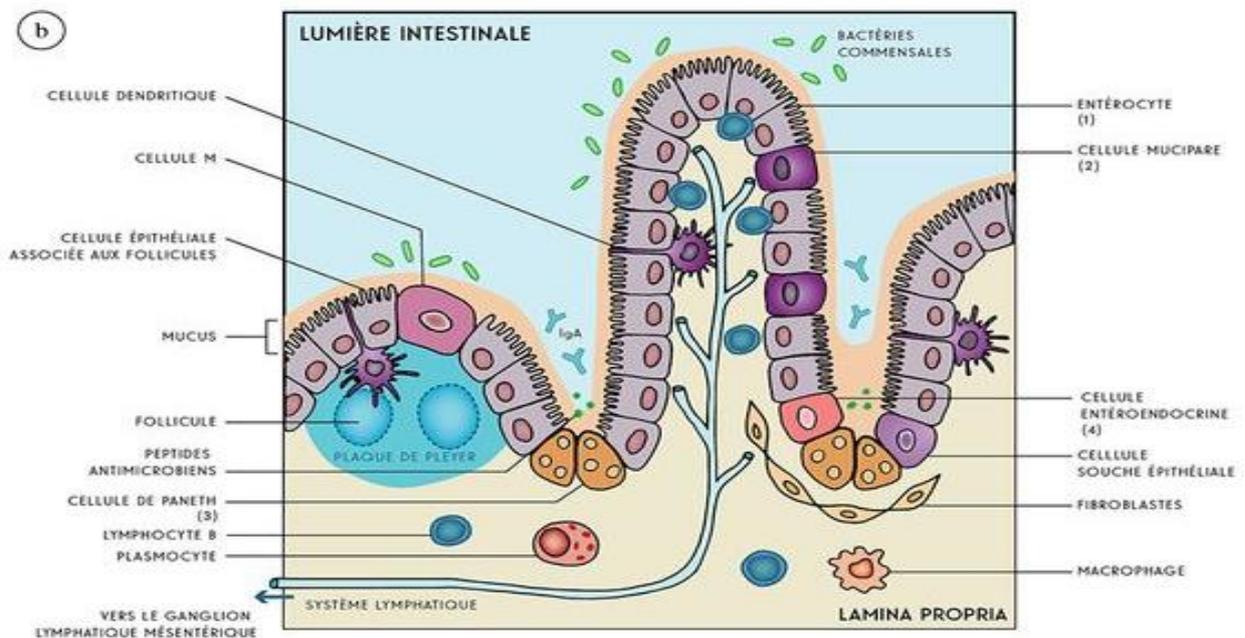


Figure 25: Schéma représente le SII.

Les PP sont constituées d'un dôme central comprenant de lymphocytes B et de lymphocytes T, sont séparés de la lumière intestinale par des cellules épithéliales particulières : les cellules M (microfold cells) qui transportent de petits échantillons d'Ag étranger venant de la lumière aux GALT, Les Ag ainsi transportés au sein des follicules lymphoïdes induisent la différenciation des LB en plasmocytes qui migrent le long de la sous-muqueuse produisant alors des IgA au sein de la lumière et induisent ainsi une réponse immunitaire de type Th1, Th2 ou Th17. Les Ag peuvent également être endocytés par des CPA dans le but d'induire la réponse immunitaire adaptative (Abreu.,2010).

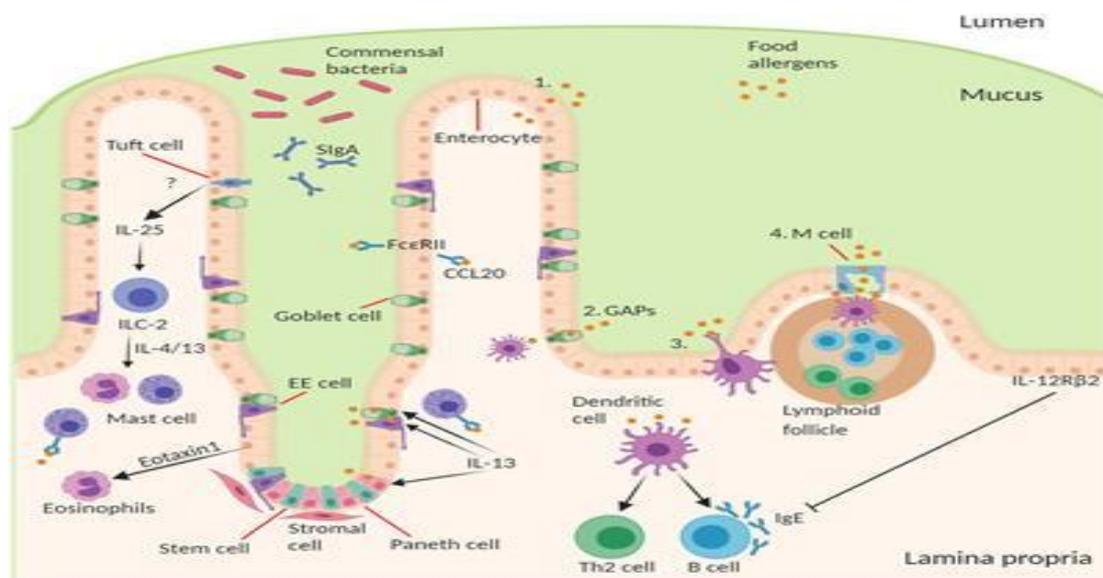


Figure 26: Structure et spécification du type cellulaire de l'épithélium intestinal et fonction dans l'absorption de l'antigène (Ali et al.,2020).

Voie de signalisation « Patterns Recognition Receptor »

Le corps est alerté lorsqu'une infection microbienne (la présence de pathogènes potentiellement dangereux) se produit par des récepteurs spécialisés connus sous le nom de récepteurs « Patterns Recognition Receptor » (PRR) qui sont souvent exprimés sur les cellules immunitaires (Takeda et al.,2003). Les molécules spécifiques aux microbes qui sont reconnues par un RRP donné sont appelées PAMP « pathogen-associated molecular patterns » et comprennent les glucides bactériens (comme le lipopolysaccharide ou le LPS, le mannose), les acides nucléiques (comme l'ADN ou l'ARN bactérien ou viral), peptidoglycanes et acides lipotéchoïques, N-formylméthionine, lipoprotéines et glucanes fongiques et chitine. Les signaux de stress endogènes sont appelés DAMP « damage-associated molecular patterns » et incluent l'acide urique et l'ATP extracellulaire, parmi beaucoup d'autres composés. Il existe plusieurs sous-groupes de RRP. Selon leur localisation, les PRR peuvent être divisés en PRR liés à la membrane et PRR cytoplasmiques :

- Les PRR membranaires comprennent les récepteurs de type Toll (TLR) (Beutler et al.,2006) et les récepteurs de lectine de type C (CLR) (Geijtenbeek et Gringhuis.,2009).

- Les RRP cytoplasmiques comprennent les récepteurs de type NOD (RLN) (Caruso et al.,2014) et les récepteurs de type RIG-I (RLR) (Kumar et al.,2011).

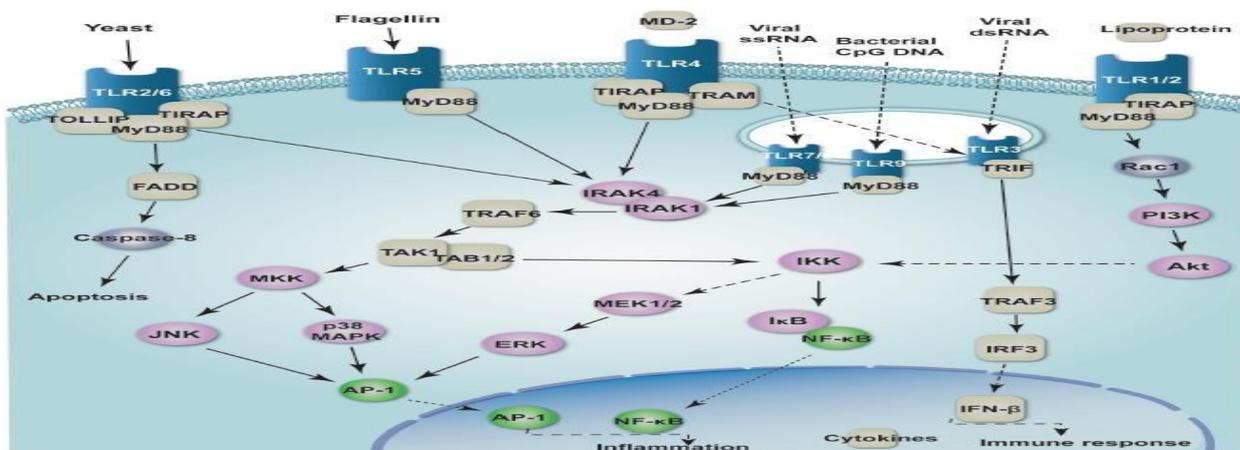


Figure 27: Spécificité et voies de signalisation des TLR (Baron.,2013).

Lors un PPR associé à un DAMP va induire l'activation des voies MyD88 dépendantes et TRIF dépendantes. La voie MyD88-dépendante induit l'expression des gènes de cytokine inflammables en activant trois facteurs de transcription principaux, NF-κB, AP-1, et IRF5. La voie dépendante du TRIF induit l'expression des gènes IFN de type I en activant principalement l'IRF3. Après reconnaissance zymosienne, Dectin-1 peut recruter Syk, et par la suite, Card9 transmet le signal au complexe Bcl10-Malt1 pour activer NF-κB, conduisant ainsi à l'expression de cytokines inflammatoires. Lors de l'activation, le C5aR active les voies PI-3K-Akt et Ras- ERK qui retardent l'apoptose chez les neutrophiles (Lee et Kim.,2007).

6.4. Dialogue bactérie-hôte

Des études effectuées chez des souris conventionnelles en comparaison avec des souris sans germe (dépourvus de bactéries ou axéniques). Les chercheurs ont montré que les souris axéniques étaient plus sensibles aux infections par rapport aux souris conventionnelles. Leurs activités enzymatiques ainsi que leur production de cytokines sont moins développées et elles montrent des hypoplasies au niveau des PP et l'atrophie des cellules M et de la diminution de la sécrétion d'IgA et des cellules LT (O'Hara et Shanahan., 2006). Il en résulte des altérations au niveau de leur système immunitaire intestinal. Cependant, il est possible de restaurer le

système immunitaire des souris axéniques en leur transférant le microbiote provenant de souris conventionnelle (**Round et Mazmanian.,2009**).

Dans différentes pathologies telles que les diarrhées, la maladie de Crohn (MC), et la rectocolite hémorragique (RCH). On a observé Un déséquilibre au niveau du microbiote, (sa composition peut également être modifiée par la prise d'antibiotiques). Cela entraîne une diminution de la diversité des espèces bactériennes, mais aussi des dysfonctionnements du système immunitaire. Donc le microbiote a un rôle essentiel dans la maturation du système immunitaire et le contrôle maintient l'homéostasie intestinale.

Les bactéries commensales peuvent également limiter ou inhiber les voies de signalisation NF- κ B en réponse aux agents pathogènes. Ces bactéries activent des kinases qui phosphorylent les inhibiteurs de NF- κ B (I κ B). I κ B est dégradé au sein du protéasome cytoplasmique, transloquant NF- κ B vers le noyau et induisant la production de cytokines pro-inflammatoires. Les bactéries symbiotiques agissent à deux niveaux ; En évitant la dégradation de I κ B, ou en exportant la sous-unité p65 de NF- κ B du noyau, en empêchant son action en tant que facteur de transcription et en prévenant l'inflammation.

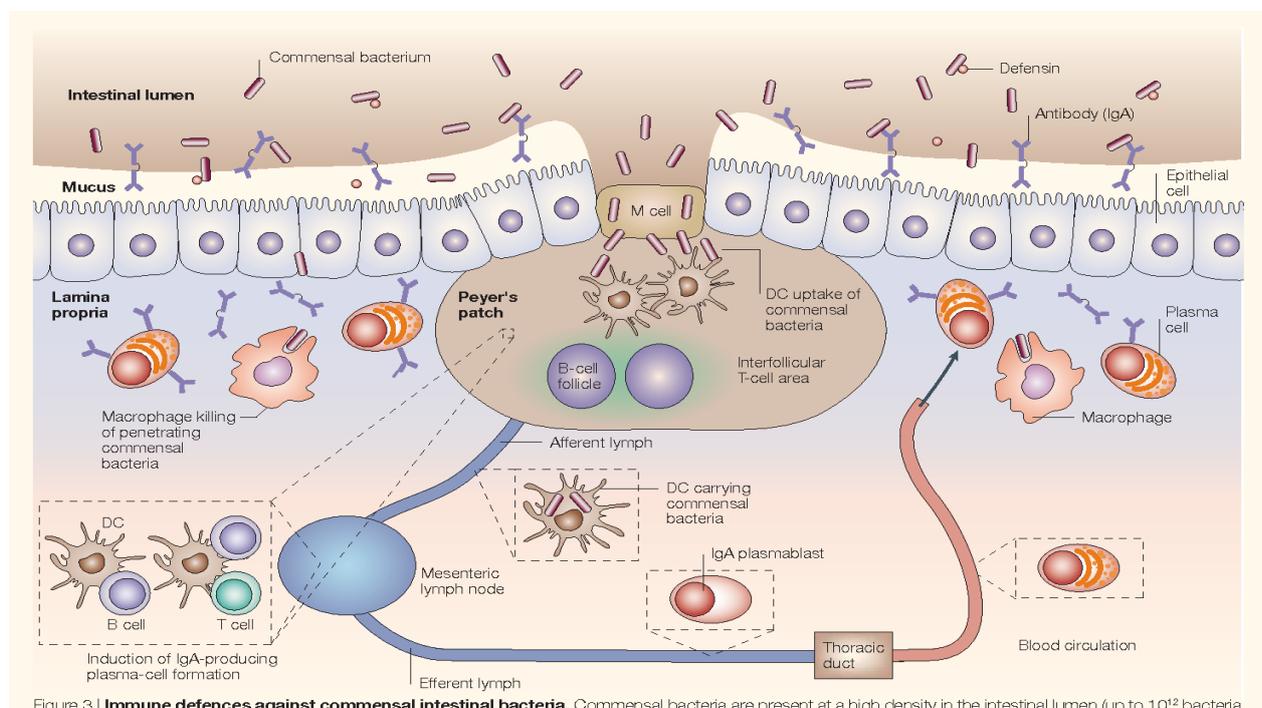


Figure 28: Interaction entre les bactéries intestinales commensales et le système immunitaire (**MacPherson et Harris., 2004**)

L'interaction bactérie-hôte peut également s'effectuer par des molécules produites par le microbiote. Par exemple, le butyrate produit par les bactéries commensales peut moduler la voie NF- κ B (inhibition de l'I κ B). Cela supprime la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-8, l'IL-12 et le TNF- α , et maintient l'homéostasie.

Une fois que les bactéries probiotiques atteignent l'intestin, elles modulent l'immunité muqueuse en interagissant directement avec les cellules immunitaires et l'épithélium intestinal. Les bactéries à profil anti-inflammatoire induisent des réponses médiées par la production de TGF- β produit par les cellules épithéliales et la production d'IL-10 par les macrophages et les CD. En revanche, les bactéries pro-inflammatoires stimulent la production de cytokines IL-6 et IL-8 par les cellules épithéliales et d'autres cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-, IL-12 et IL-1 par les macrophages et les CD.

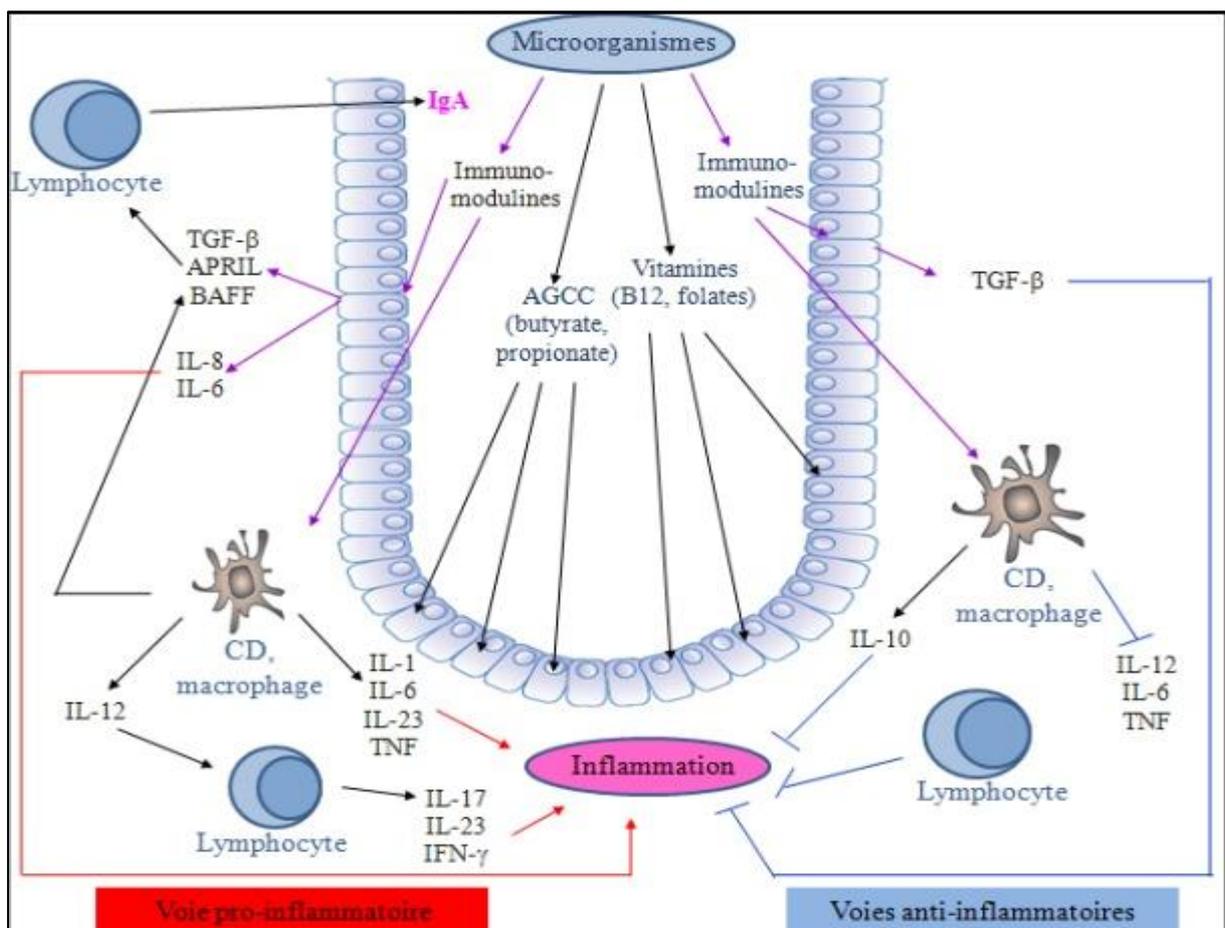


Figure 29: Schéma représentant la cascade de réactions induites par l'arrivée d'une bactérie au niveau de l'épithélium intestinal (Larguèche.,2012).

CHAPITRE III :

Le microbiote et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1. Les maladies inflammatoire chroniques de l'intestin

1.1 L'inflammation

L'inflammation ou la réaction inflammatoire un mécanisme de défense du système immunitaire qui localise et élimine l'agent agresseur et enlever les composants tissulaires endommagés. L'agression peut être externe (infection, trauma, brûlure, allergie, etc.) ou interne (cellules cancéreuses) des tissus. Une réponse inflammatoire qui dure en quelques jours est appelée inflammation aiguë, tandis qu'une réponse de plus longue durée est appelée inflammation chronique.

Lorsque le processus d'inflammation commence, les produits chimiques dans les globules blancs sont libérés dans le sang et les tissus touchés pour protéger le corps. Les produits chimiques augmentent le flux sanguin « vasodilatation » vers les zones du corps infectées ou blessées, provoquant des rougeurs et de la chaleur (des signes cliniques de l'inflammation). Ces produits chimiques peuvent également causer des fuites de fluides dans les tissus, entraînant un gonflement. Ce processus protecteur peut également stimuler les nerfs et les tissus, provoquant de la douleur (**Punchard et al.,2004**).

Le tractus gastro-intestinal peut souffrir des effets de l'inflammation chronique. L'activation persistante du système immunitaire peut se produire dans le tractus gastro-intestinal, enflammant ou endommageant la paroi intestinale et d'autres parties du système digestif. Cette inflammation intestinale peut être causée par une variété de maladies (comme la maladie cœliaque), ou elle peut être due à une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou MICI comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) (**Endo et al.,2009**). Toutes deux se caractérisent par une inflammation de certaines parties de la paroi du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire intestinal. Cette inflammation incontrôlée est responsable de lésions tissulaires et de la chronicité de la maladie. Son origine semble résulter de la combinaison complexe de facteurs environnementaux, associés à une susceptibilité génétique du patient et à la réactivité particulière de son système immunitaire. Les MICI évoluent par poussées inflammatoires, de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, qui alternent avec des phases de rémission

L'inflammation dans la maladie de Crohn peut affecter tous les segments du TD (de la bouche à l'anus), mais se localise le plus souvent au niveau de l'intestin et touche fréquemment l'iléon terminal (**Marteau et al.,2008**), alors que dans la RCH, l'inflammation affecte toujours la partie basse du rectum et remonte plus ou moins dans le côlon l'intestin n'est jamais touché (**Diouf et al.,2010**). Les MICI sont le plus souvent diagnostiquées entre 20 et 30 ans. Cependant, elles peuvent survenir à tout âge et 15 % des cas touchent des enfants.

L'incidence de MICI varie considérablement d'un pays à l'autre, les cas les plus graves survenant dans les pays développés (industrialisés), en particulier dans le nord-ouest de l'Europe et aux États-Unis. L'incidence augmente généralement avec l'évolution du niveau socio-économique d'un pays, elle augmente donc fortement en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique du Sud ou en Inde (**Windsor et Kaplan.,2019**).

1.2. Symptômes et diagnostic

Lors des poussées inflammatoires, les patients présentent une fatigue et parfois de la fièvre et les symptômes le plus souvent sont :

- Des douleurs abdominales
- Des diarrhées fréquentes, parfois sanglantes
- Une atteinte de la région anale (fissure, abcès)
- Perte d'appétit ou perte de poids.

Dans certains cas, l'inflammation se développe dans d'autres organes, comme la peau, les yeux, les articulations, le foie, le cœur ou les poumons. Une inflammation constante de l'intestin augmente également le risque de cancer de l'intestin.

Plusieurs critères sont adoptés pour le diagnostic des MICI :

- Cliniques,
- Biologiques
- Imagerie médicale.

Si les symptômes cliniques sont révélateurs d'une MICI, une évaluation biologique est effectuée en premier. Le dosage de la protéine CRP dans le sang et la recherche de la calprotectine dans les selles l'examen de référence pour le diagnostic

est néanmoins l'endoscopie digestive. Elle permet de rechercher la présence et la localisation de lésions du tube digestif, ainsi que de réaliser des prélèvements. Cet examen consiste à introduire une sonde équipée d'une caméra dans le système digestif du patient. Si nécessaire, une entéro-IRM (ou IRM abdominale) peut compléter l'examen pour étudier plus finement l'intestin grêle. L'utilisation de vidéocapsule, une gélule à avaler munie d'une mini-caméra, permet également d'observer l'intestin grêle inaccessible à l'endoscope.

Tableau 14 : Le diagnostic de MICI

| MC | RCH |
|---|--|
| L'atteinte est discontinue des segments de muqueuse touchée alternent la muqueuse saine. L'examen peut également révéler des rétrécissements de la lumière intestinale (sténose) ou une fistule, notamment de la région ano-périnéale. L'ensemble du tube digestif peut être concerné (Feuerstein et Cheifetz.,2017) | L'inflammation touche exclusivement le rectum et le côlon. On observe une atteinte continue avec une muqueuse rouge, fragile, saignant facilement, avec des micro-ulcérations et du pus (Travis et al.,2012). |

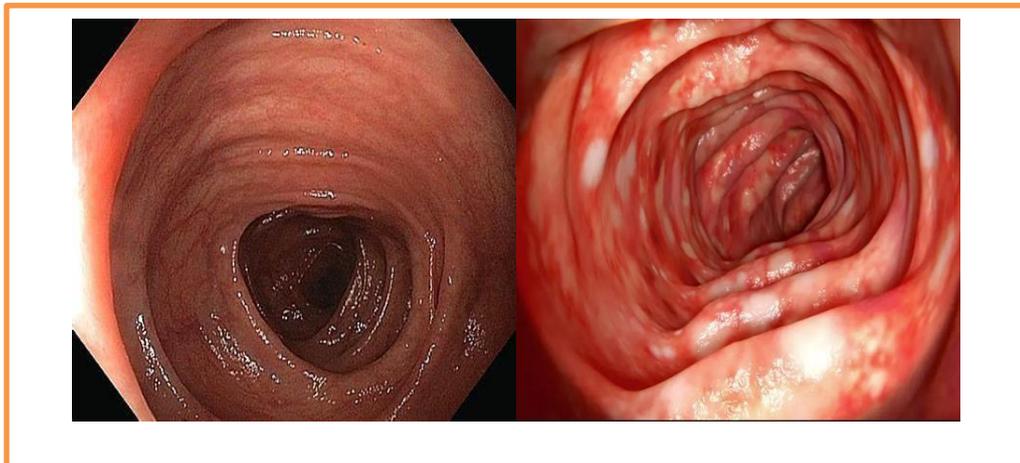


Figure 30: Image d'endoscopie entre un côlon sain (à gauche) et un côlon enflammé (à droite).

Les conséquences majeures de cette maladie sont : malabsorption intestinale des aliments peuvent en outre être responsables d'une anémie, de la présence de

graisse dans les selles, de carences vitaminiques et d'une fuite des protéines pouvant aboutir à un état de dénutrition avec amaigrissement et œdèmes.

1.3. Microbiote et MICI

Le microbiote est composé de trois catégories de bactéries :

- Des bactéries symbiotiques qui exercent des fonctions bénéfiques pour la santé de l'hôte,
- Des bactéries commensales résidentes n'ayant aucun effet sur l'évolution de l'hôte,
- Des bactéries opportunistes qui résident de façon permanente dans l'écosystème bactérien mais qui, en fonction de l'environnement peuvent s'avérer pathogènes pour l'hôte.

Diverses observations au sein du milieu médical ont suggéré que la MICI est le résultat de l'interaction de facteurs environnementaux, microbiens et immunitaires chez un hôte génétiquement sensible. Plusieurs éléments de preuve suggèrent que le microbiome joue un rôle dans la pathogenèse des MICI (**Glassner et al.,2020**).

Tableau 15 : Données probantes provenant d'études animales et humaines pour appuyer le rôle du microbiome dans la pathogenèse des MICI

| | |
|------------------------|---|
| Études animales | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'environnement exempt de germes prévient la colite chez les souris génétiquement sensibles. ▪ Le transfert de bactéries pro-inflammatoires ou de microbiote de souris malades à des souris saines induit une inflammation. ▪ Le transfert de lymphocytes CD41 naïfs de souris saines vers des souris dépourvues de lymphocytes T et B peut provoquer une colite. ▪ La sensibilité à la colite qui se produit chez les souris saines par le transfert de lymphocytes CD41 naïfs dépend des différences de composition de leur microbiote intestinal. |
| | <ul style="list-style-type: none"> ▪ L'activité de la maladie est plus évidente dans les régions où les populations bactériennes sont élevées |

| | |
|-------------------------------|--|
| <p>Etudes humaines</p> | <p>(côlon) et où il y a une stase relative de matières fécales (iléon terminal et rectum).</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Le détournement des matières fécales est une stratégie efficace de gestion de la MC, la rémission se produisant dans le segment exclu de l'intestin.▪ La récurrence de la maladie survient après rétablissement de la continuité du tractus gastro-intestinal et du courant fécal.▪ L'antibiothérapie est efficace chez certains patients atteints de MICI.▪ Les marqueurs génétiques associés aux MICI sont liés à l'engagement du système immunitaire avec le microbiote.▪ Certains microbes ont joué un rôle dans la conduite ou la suppression de l'inflammation. |
|-------------------------------|--|

Chez les sujets humains, plusieurs observations appuient le rôle du microbiome chez les patients atteints de MICI. Par exemple, l'activité de la maladie est plus évidente dans les régions où les populations bactériennes sont les plus élevées (le côlon) et où il y a une stase relative des matières fécales (l'iléon terminal et le rectum) (**Janowitz.,1998**).

Mutations génétiques, microbiome et MICI

Les mutations génétiques associées aux MICI aux interactions entre le système immunitaire et le microbiome (**Cohen et al,2019**). Ces gènes comprennent :

- ✚ Domaine d'oligomérisation nucléotidique 2 (NOD2)
- ✚ Autophagyrelated 16-like 1 (ATG16L1)
- ✚ Caspase domaine de recrutement contenant de la protéine 9(CARD9)
- ✚ C-type lectin domain family7 member A

NOD2 code un récepteur de reconnaissance de modèle intracellulaire qui interagit avec le peptidoglycane trouvé dans les bactéries gram-positives et gram-négatives. NOD2 est exprimé dans les cellules épithéliales intestinales, fonctionne

comme un facteur défensif contre les bactéries intracellulaires, et contribue à la réponse immunitaire aux microbes commensaux (**Kobayashi et al.,2005**).

Chez les sujets humains, les mutations de NOD2 sont associées à une diminution des niveaux d'IL-10, d'une cytokine anti-inflammatoire et à une augmentation du nombre de bactéries associées aux muqueuses. Les patients atteints de mutations NOD2 ont un microbiote qui se caractérise par une diminution de l'abondance des espèces *Faecalibacterium* et une augmentation de l'abondance des espèces *Escherichia* (**Al Nabhani et al.,2017**).

Chez les patients atteints de MC, le NOD2 est associé à la maladie iléale, à un risque accru de récurrence postopératoire après une résection iléococcique et à un phénotype de maladie fibroscénose-fistulisante plus agressive (**Chu et al.,2016**).

ATG16L1 contribue à la régulation de la voie d'autophagie, qui implique la dégradation des lysosomes et la clairance des bactéries intracellulaires (**Bel et al.,2017**). NOD2 interagit avec ATG16L1 en recrutant ATG16L1 sur la membrane plasmique au point d'entrée des bactéries invasives. Les mutations génétiques dans NOD2 ou ATG16L1 chez les patients atteints de MC nuisent à l'interaction entre les deux, ce qui nuit à la clairance bactérienne et à la présentation de l'antigène. Une variante de l'ATG16L1, T300A, a été montrée dans une étude récente par Lavoie et al (**Lavoie et al.,2019**) pour contribuer à des augmentations dans les espèces de *Bacteroides* et améliorer TH1 et TH17 réponses immunitaires dans l'intestin lamina propria des souris. Les cellules immunitaires humaines qui expriment la variante T300A de l'ATG16L1 n'induisent pas le développement de lymphocytes T régulateurs lorsqu'elles sont exposées aux *Bacteroides fragilis* (**Chu et al.,2016**). Normalement, *B fragilis* est une bactérie commensale qui prévient la colite chez la souris en interagissant avec les lymphocytes T régulateurs CD4 Foxp3 pour produire de l'IL-10.

CARD9 est une protéine située dans un domaine de recrutement de caspase de protéine d'adaptateur impliqué avec la signalisation de Dectin-1 (CLEC7A) (**Cohen et al,2019**). Dectin-1 est un récepteur de reconnaissance de modèle qui reconnaît les composants de la paroi cellulaire fongique (**Drummond et al.,2018**).

La signalisation CARD9 survient en réponse à la reconnaissance des ligands fongiques par Dectin-1. Des altérations de Dectin-1 ont été associées à une colite ulcéreuse (RCH) médicalement réfractaire (Iliev et al.,2012). CARD9 est également nécessaire pour la production de cytokines inflammatoires en réponse à des stimuli bactériens spécifiques et une infection virale (Drummond et al.,2018). IL-6, TNF- α et IL-1 β sont des cytokines qui dépendent de la fonction CARD9 et protègent contre l'infection fongique. Chez les sujets humains, la carence en CARD9 héréditaire a été liée au développement d'infections invasives de l'espèce *Candida* du système nerveux central et du tube digestif chez des sujets autrement sains. La perte de CARD9 est associée à une perte de cellules TH17, qui contribuent à l'intégrité de la barrière muqueuse et contribuent à la clairance des pathogènes à la surface des muqueuses (Sokol et al.,2013). Une étude de Lamas et al (Lamas et al.,2016) a montré que les souris CARD9 knockout étaient sensibles à la colite, qui était associée à une altération du métabolisme du tryptophane microbien. Les métabolites du tryptophane jouent un rôle important dans l'équilibre de la réactivité des muqueuses intestinales chez les souris en activant le récepteur arylhydrocarbène (AhR) dans les tissus lymphoïdes (Opitz et al.,2011). AhR favorise la différenciation des cellules T régulatrices et est nécessaire pour la production d'IL-22. Chez les sujets humains présentant MICI et des mutations CARD9, on a constaté que les échantillons de selles manquaient de ligands de la AhR (Lamas et al.,2016).

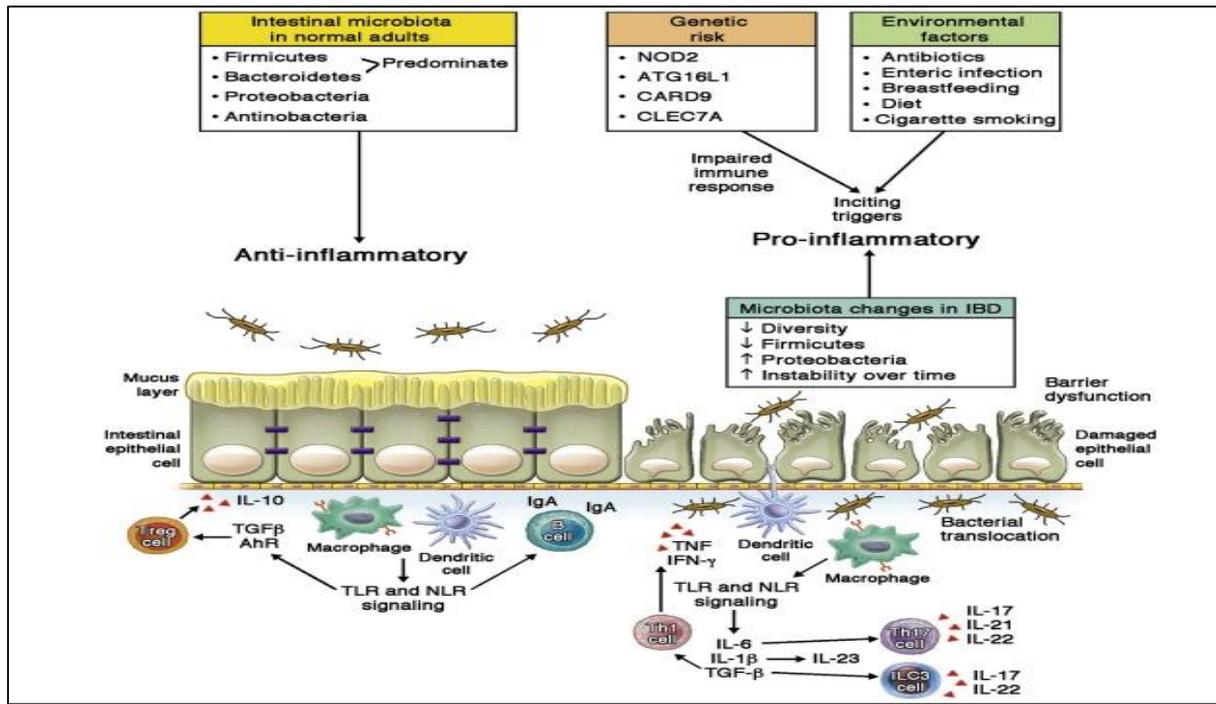


Figure 31: Interactions génétiques, environnementales et microbiomes à médiation immunitaire dans la pathogenèse des MICI (Glassner et al.,2020).

Facteurs de risque environnementaux et microbiome

Les facteurs environnementaux jouent un rôle dans le développement des MICI, plusieurs facteurs de risque qui ont été identifiés pour les MICI sont liés au microbiome. Ces éléments comprennent :

- ✚ L'hypothèse d'hygiène,
- ✚ Exposition à la gastro-entérite,
- ✚ Allaitement,
- ✚ Utilisation précoce des antibiotiques,
- ✚ Le tabagisme,
- ✚ Le régime.

Le microbiome chez les patients atteints de MICI est modifié par rapport à celui chez les sujets témoins sains. Il existe des preuves solides provenant de modèles animaux en particulier pour appuyer le rôle du microbiome dans le développement et la progression de la maladie. Certaines données cliniques, bien que limitées, appuient l'efficacité des stratégies de traitement ciblant le microbiome chez les patients atteints de MICI. Les données probantes actuelles appuient

l'utilisation d'antibiotiques pour prévenir la récurrence postopératoire chez les patients atteints de MC.

Certains probiotiques pourraient aider à prévenir la pouchite et peut-être à maintenir la rémission chez les patients atteints de RCH légère à modérée. Les changements alimentaires peuvent être efficaces chez les patients atteints de MICI, en particulier l'utilisation d'une nutrition exclusivement entérale chez les enfants atteints de MC, mais des études supplémentaires sont nécessaires chez les adultes et chez les patients atteints de RCH.

CHAPITRE IV :

Intérêts Thérapeutiques des Probiotiques

Depuis plus d'un siècle, on savait que certains micro-organismes peuvent apporter des bienfaits à la santé de l'hôte lorsqu'ils sont administrés dans des conditions appropriées. Ces micro-organismes, appelés probiotiques, constituent un sujet de recherche important dans les études fondamentales et cliniques. Les probiotiques sont couramment utilisés par les patients souffrant de troubles ou de maladies gastro-intestinaux (GI), et sont également recommandés dans la pratique quotidienne de la gastroentérologie (**Williams et al. 2010**).

Les probiotiques sont destinés à renforcer la flore bactérienne intestinale. Des préparations probiotiques sont employées dans un but de prévention de la diarrhée ou comme éléments de traitement contre la dysbiose (déséquilibre de la flore bactérienne). Des études ont prouvé les effets des probiotiques sur un large éventail de troubles gastro-intestinaux, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) ainsi que sur la stimulation du système immunitaire. (**Guarner et al., 2011**). Les avancées scientifiques permettent de prévoir que le microbiote offre de nouvelles perspectives en matière de santé.

1. Les intérêts des probiotiques au niveau de tube digestif

Au début du dernier siècle, les enzymes primordiales sélectionnées à partir du lait des bergers caucasiens et bulgares, ont été commercialisées selon les idées de Metchnikoff et de Tissier "pour aider les enfants souffrant de diarrhée" pour apporter "des micro-organismes bons et anti-putréfactifs". Dans cette optique, au cours des décennies suivantes, les bactéries lactiques ayant des caractéristiques particulières, considérées aujourd'hui comme des probiotiques, ont conservé leur indication principale : l'utilisation préventive et thérapeutique, en particulier pour certaines maladies gastro-entériques, dans le but de restaurer et/ou de rééquilibrer la fonction du microbiote, de la muqueuse intestinale et des aspects immunologiques, en gardant à l'esprit les indications énumérées dans les lignes directrices sur la médecine fondée sur les preuves scientifiques (**Van Niel et al. 2002**)

Les probiotiques possèdent une résistance à l'acidité gastrique et aux sels biliaires ainsi que leur capacité de survie dans le tube digestif varient fortement en fonction de la souche (**Szajewska et al. 2007**)

2. Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

La Maladie de Crohn (MC) et la Colite ulcéreuse (CU) sont les deux principales formes de maladies inflammatoires de l'intestin (MII) idiopathiques. Bien que leurs étiologies soient inconnues, on pense que la pathogénèse de ces deux affections implique des espèces faisant

partie de la microflore intestinale normale. Pour cette raison, on a tenté de traiter la RCH et la MC par le biais de probiotiques. (Macfarlane 2005)

Le microbiote intestinal est impliqué dans les MICI. La consommation des probiotiques peut induire ou prolonger des rémissions dans les MICI telles que la CU (colite ulcéreuse). Elle permet aussi de protéger contre les colites aiguës (Gwenael, 2019).

Les probiotiques ont prouvé leur efficacité dans la prévention des rechutes de la maladie de Crohn (MC) (Graf et Sarasin, 2007).

2.1. La maladie de Crohn

L'un des facteurs essentiels qui différencie la MC de la RCH est que cette maladie affecte l'ensemble du tube digestif, et non seulement le côlon. Elle est également caractérisée par des inflammations plus profondes au niveau des tissus. En général, pour traiter la MC, on a recours à des régimes élémentaires, à des anti-inflammatoires, à des anticorps monoclonaux contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), à des antibiotiques et, si nécessaire, à la chirurgie. Dans une étude randomisée, le *Lactobacillus rhamnosus* GG était utilisé dans le but de réduire le taux et/ou la gravité des récurrences après la chirurgie (Prantera et al., 2002).

L'étude a été réalisée sur 12 mois et a impliqué 38 patients. Ceux qui ont pris le probiotique ont reçu $1,2 \times 10^{10}$ unités formant des colonies (UFC) par voie orale par jour, tandis que pour les témoins, un contenant des maltodextrines et du sorbitol a été administré. Le taux de récurrence mesuré cliniquement ou par endoscopie ne différait pas significativement entre les deux groupes (Guslandi et al. 2000) ont employé *S. boulardii* pour prévenir les rechutes dans la MC. 32 patients ont été randomisés pour recevoir soit de la mésasalazine (1 g trois fois par jour), soit de la mésasalazine (1 g trois fois par jour) avec une préparation de *S. boulardii* (1 g j-1). Après 6 mois, des rechutes cliniques ont été observées chez 37,5 % des patients recevant la mésasalazine et chez 6,25 % des patients recevant la mésasalazine et le probiotique.

2.2. Colite ulcéreuse

La colite ulcéreuse constitue une forme aiguë et chronique de MII qui affecte uniquement le gros intestin. Cette maladie récidivante débute invariablement dans le rectum et le côlon descendant et peut s'étendre de façon proximale le long de l'intestin. Des études menées chez l'homme ont suggéré que les populations bactériennes de la muqueuse chez les patients atteints de RCH pourraient évoluer vers un profil plus inflammatoire (Poxton et al., 1997), et

la maladie partage certaines caractéristiques histologiques avec la colite infectieuse (**Tedesco et al., 1983**). Les tentatives d'utilisation d'antibiotiques dans la RCH ont rencontré peu de succès (**Turunen et al., 1998**), ce qui ajouté au fait que la microflore est connue pour être impliquée dans son déclenchement et son maintien, rend l'utilisation de probiotiques intéressante.

Une préparation probiotique multi-espèces, qui contient à la fois des Lactobacilles, des Bifidobactéries et des *Streptococcus thermophilus*, a été utilisée dans une étude chez des patients atteints de la RCH (**Venturi et al., 1999**).

Les Bifidobactéries ont aussi été utilisées dans des essais cliniques chez des patients atteints de RCH. (**Ishikawa et al. 2003**). La consommation de probiotiques réduisait le taux de rechute chez les patients traités par probiotiques.

3. Diarrhées

Les infections intestinales constituent l'une des cibles importantes des probiotiques grâce à leur rôle protecteur contre les agents pathogènes ; Parmi elles, les diarrhées d'origine infectieuse. A titre d'exemple *Clostridium difficile* est une espèce pathogène à fréquence croissante, en cause dans les infections d'origine communautaire ou nosocomiale (**Butel, 2014**). Une étude récente a montré que l'utilisation de Lactobacillus en combinaison avec des antibiotiques se révèle efficace dans la prévention de la diarrhée à *Clostridium difficile*. Dans cet essai, les patients utilisant le Lactobacillus n'ont pas pris de médicaments, aucun de ces prenant des probiotiques n'a développé de diarrhée à *Clostridium difficile* (**Graf et Sarasin, 2007**).

Les diarrhées aiguës, dont la cause la plus fréquente est l'infection, sont toujours une cause majeure d'hospitalisation et de mortalité dans le monde. Les approches thérapeutiques non antimicrobiennes sont devenues de plus en plus importantes avec la prise en compte de la résistance aux antimicrobiens. Les probiotiques peuvent être envisagés chez les patients souffrant de diarrhées présumées infectieuses (**Gadewar et Fasano 2005**).

De multiples revues ont démontré une réduction modeste de la durée de la diarrhée infectieuse grâce à l'utilisation de probiotiques (**Van Niel et al. 2002**).

Les antibiotiques qui perturbent la flore gastro-intestinale sont accompagnés de diarrhées chez 30 % des patients (**Barbut et Meynard 2002**).

Les symptômes vont de légers et autolimités à graves. La DAA est une raison importante de la non-observance du traitement antibiotique ; des études montrent l'efficacité des probiotiques dans la prévention ou le traitement de la DAA. Potentiellement, les probiotiques maintiennent ou restaurent la microécologie intestinale pendant ou après un traitement antibiotique par le biais de la compétition pour des récepteurs, la compétition pour les nutriments, l'inhibition de l'adhésion des pathogènes à l'épithélium et à la muqueuse (**Cremonini et al. 2002, Hempel et al. 2012**).

La diarrhée associée à *C. difficile* (DACD) est une affection courante ; de nombreux patients reçoivent des combinaisons d'antibiotiques ou des antibiotiques multiples, ce qui augmente le risque de développer la DACD ou sa récurrence. Elle est généralement liée à une perturbation du microbiote intestinal induite par les antibiotiques. Actuellement, la DACD est identifiée chez des patients qui n'ont pas été exposés récemment à des antibiotiques (**Kelly et LaMont 2008**).

De nouvelles méthodes de traitement apparaissent et sont prometteuses pour le traitement de l'infection à *C. difficile* (**Khanna et Pardi 2012**). Environ 15 à 30 % des patients présentent une récurrence symptomatique après l'arrêt des antibiotiques. Cela reste un problème clinique important. En 1994, un essai a rapporté que *S. boulardii* (500 mg deux fois par jour) administré pendant 4 semaines après une antibiothérapie réduisait le taux global de récurrence de *C difficile* (**MacFarland et al. 1994**).

Les probiotiques ont démontré leur capacité à prévenir et à traiter la diarrhée, et présentent un bon niveau de sécurité. L'utilisation de probiotiques peut également réduire l'utilisation d'antibiotiques et donc de participer à la lutte contre la résistance aux antibiotiques.

4. Infection à *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (Hp) constitue une des plus grandes infections répandues dans le monde. Elle est considérée comme une cause de gastrite et d'ulcère gastrique. En outre, l'Organisation mondiale de la santé l'a classé parmi les agents cancérigènes de groupe A relatifs au cancer de l'estomac. *H. pylori* est un bacille Gram négatif, microaérophile, en forme de spirale et flagellée, qui colonise la muqueuse gastrique (**Malaty et al. 2002**).

L'infection par *H. pylori* constitue encore un sujet difficile pour de nombreux chercheurs et médecins, notamment en matière de traitement. Parmi les stratégies d'éradication de Hp, la trithérapie comprenant un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), de la

clarithromycine et de l'amoxicilline ou du métronidazole, d'une durée d'une à deux semaines. L'objectif de l'administration de probiotiques au cours de cette thérapie est de diminuer les effets indésirables, d'améliorer la tolérance et la conformité des régimes d'antibiotiques multiples (Sabbi 2011).

De nombreuses études *in vitro* ont montré que les lactobacilles peuvent inhiber la croissance de *H. pylori*. La plupart des études portent sur les lactobacilles ou leurs produits métaboliques, en raison de leur capacité d'adhérer à la muqueuse gastrique et même de résider transitoirement dans l'estomac où ils peuvent atteindre une concentration de jusqu'à 10³ UFC/mL de liquide (Isolauri 2001).

Les Lactobacilles sont connus pour leur capacité à produire par catabolisme, des quantités relativement importantes de lactate, qui est considéré comme un facteur inhibiteur et/ou bactéricide (Midolo et al. 1995, Borruel et al. 2003). En effet, l'acide lactique pourrait inhiber l'uréase de *H. pylori*.

D'autres auteurs ont clairement montré que pour certaines souches, une autre substance que le lactate contribue également aux effets antibactériens (Lorca et al. 2001).

Ils ont confirmé que l'effet bactéricide général montré par les lactobacilles est le résultat de la production d'acide bien que certaines souches, telles que *L. acidophilus*, présentent d'autres activités anti- *H. pylori* spécifiques, comme la libération d'une autolysine, un composé protéique libéré après la lyse cellulaire (Lorca et al. 2001).

5. Le syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable (SCI) désigne un groupe hétérogène de symptômes gastro-intestinaux comprenant la diarrhée, la constipation, les ballonnements et les douleurs abdominales dont la cause précise du SCI est inconnue.

Le SCI se caractérise par des douleurs ou des malaises abdominaux récurrents, accompagnés de troubles intestinaux anormaux qui se produisent sur au moins trois mois sans anomalie organique sous-jacente (Mertz 2003). Plusieurs mécanismes pathologiques sont susceptibles d'être impliqués dans le développement du SCI (Bolino et Bercik 2010). Certaines études montrent qu'il existe un lien entre les symptômes du SCI et le microbiote intestinal.

Les patients atteints peuvent présenter des différences dans leur microbiote intestinal par rapport aux témoins. Une réduction relative des lactobacilles et des bifidobactéries, associée

à une augmentation du nombre d'entérobactéries, de coliformes et de bactéroïdes ont été observées (**Jeffery et al. 2012**).

Des études positives contrôlées montrent que la supplémentation en probiotiques réduit les symptômes du SCI chez certains patients. Grâce aux probiotiques, les patients pourraient connaître une amélioration globale de la symptomatologie plutôt que des symptômes spécifiques de la fonction intestinale (**Ciorba 2012**).

Le traitement préventif du syndrome du côlon irritable par les probiotiques a acquis une certaine confiance en comparaison au traitement curatif par les antibiotiques (**Mercenier, 2003**). De nouvelles recherches sont nécessaires pour identifier précisément dans quels cas les probiotiques sont utiles et pour déterminer les meilleures associations de probiotiques.

6. Intolérance au lactose

L'intolérance au lactose provoquant des symptômes gastro-intestinaux est un problème de santé courant. L'ingestion de probiotiques contenant de la lactase est susceptible de faciliter la digestion du lactose chez les patients atteints d'intolérance au lactose. Un examen systématique de 10 essais contrôlés a révélé des résultats incohérents et a proposé de nouvelles études sur des souches spécifiques pour lesquelles un bénéfice a été suggéré (**Levri et al. 2005**).

7. Cancer du côlon

Le cancer est un trouble complexe, caractérisé par la croissance et la propagation incontrôlées de cellules anormales. La prévalence du cancer augmente rapidement et il est prévu qu'elle augmente encore dans les années à venir. Actuellement, plus de 10 millions de cas de cancer sont recensés chaque année dans le monde. C'est une cause majeure de décès dans le monde, causant plus de 6 millions de morts par an.

La prévention de certains types de cancer constitue également un effet essentiel des probiotiques. Conformément à une étude publiée dans la revue scientifique *The American Journal of Clinical Nutrition*, les bactéries présentes dans les probiotiques contribuent à prévenir les mutations génétiques qui provoquent le développement de tumeurs, notamment celles à responsables de cancer du côlon.

Les bactéries probiotiques jouent un rôle important dans le retardement de la carcinogenèse du colon en influençant probablement les fonctions métaboliques, immunologiques et protectrices du côlon. L'utilisation des probiotiques dans la

prévention et le traitement du cancer a été récemment évaluée dans un certain nombre d'études. Bien que nous ne devions pas s'attendre à des résultats miraculeux dans le traitement du cancer après l'administration de probiotiques, leurs propriétés immuno-modulatrices ont été testées et doivent être portées à l'attention du public. Il est important de noter que les effets souhaités sont spécifiques à la souche et à la dose. Chez les animaux, l'ingestion des BAL a permis de prévenir les lésions préneoplastiques et les tumeurs induites par les carcinogènes (McIntosh et al. 1999).

8. Autres intérêts thérapeutiques

8.1. Hypertension artérielle

Certaines preuves indiquent que la consommation de certains lactobacilles ou de laits fermentés avec des lactobacilles pourrait entraîner une baisse de la tension artérielle, des études réalisées sur des rats hypertendus ont montré un effet positif ; les études sur des sujets humains sont limitées. Il est rapporté que le lait fermenté peut diminuer la pression systolique de 10 à 22mm Hg (Jauhiainen et Korpela ; 2007).

8.2. Infection des voies respiratoires

Les probiotiques peuvent induire une stimulation immunitaire dans la muqueuse des voies respiratoires ; dans les études cliniques, l'ingestion de *B. longum* ou de bactéries de yaourt augmentent le nombre de macrophages dans les poumons, et l'administration intranasale d'une préparation de Bifidobacterium/Lactobacillus à des souris a stimulé les paramètres immunologiques (Granette, et al., 2001).

8.3. Obésité et diabète

Bien que l'étiologie de l'obésité et du diabète soit complexe, l'alimentation joue un rôle important dans le développement et la prise en charge de ces maladies ; Cela implique principalement des produits alimentaires qui contribuent à la stabilisation de la faim, qui augmentent la satiété et qui stimulent la dépense énergétique. Récemment, (Yadav et al. 2007) ont signalé que les probiotiques retardent de manière significative l'apparition de l'intolérance au glucose, de l'hyperglycémie, de l'hyperinsulinémie, de la dyslipidémie et du stress oxydatif chez les diabétiques induits par une forte teneur en fructose, ce qui indique un risque moindre de diabète et de leurs complications. Ils ont constaté qu'une teneur élevée en fibres alimentaires (prébiotiques) a un effet protecteur contre la prise de poids. Les aliments fonctionnels ont

également été signalés pour atténuer le diabète en améliorant la sensibilité à l'insuline et la glycémie.

8.4. Infections des plaies chirurgicales

Certaines souches de lactobacilles probiotiques et leurs sous-produits ont été signalés pour traiter ou prévenir (de manière prophylactique) les infections chirurgicales (**Howard et al. 2004**) indiquent que certaines souches de probiotiques améliorent également les infections des implants chirurgicaux liées au staphylocoque. *Lactobacillus plantarum* et/ou ses sous-produits ont montré des effets thérapeutiques contre les infections de brûlures à *Pseudomonas aeruginosa*, tant *in vitro* qu'*in vivo*.

8.5. Calculs rénaux

La présence d'un taux élevé d'oxalate dans l'urine constitue un facteur de risque pour le développement de calculs rénaux. Une préparation probiotique capable de dégrader l'oxalate *in vitro* s'est avérée capable de réduire l'excrétion fécale d'oxalate chez six patients. Cette étude, malgré son intérêt, reste encore préliminaire (**Lieske, et al., 2005**).

8.6. Caries dentaires

La microflore de la cavité buccale comprend plus de 100 espèces bactériennes ; des rapports empiriques indiquent que l'on a tenté de rendre la flore de la plaque dentaire moins cariogène en ajoutant des bactéries inoffensives ; cependant, aucun résultat positif d'études contrôlées n'a été publié. Il a été rapporté que le *Lactobacillus* du yaourt coloniser la surface des dents, augmentant ainsi le pouvoir cariogène de la flore de la plaque dentaire. L'ingestion de lactobacilles tués par la chaleur pendant 6 mois a cependant permis de réduire l'incidence des caries de 42 % au cours d'un suivi de deux ans (**Doron, et Gorbach., 2006**).

8.7. Modulation du système immunitaire

Les effets des probiotiques sur le système immunitaire sont prometteurs. Cependant, leur mécanisme d'action n'est pas bien compris. Des études humaines ont montré que probiotiques peuvent avoir des effets positifs sur le système immunitaire de leurs hôtes (**Mombelli et Gismondo 2000**). Plusieurs chercheurs ont étudié les effets des probiotiques sur la stimulation du système immunitaire. Certaines recherches *in vitro* et *in vivo* ont été réalisées chez la souris et chez l'homme. Les probiotiques affectent le système immunitaire de différentes manières comme la production de cytokines, la stimulation des macrophages et l'augmentation

des concentrations d'IgA sécrétoires (**Dugas et al. 1999**). Certains de ces effets sont liés à l'adhésion, d'autres non.

De nombreuses études ont été publiées pour confirmer que l'utilisation de probiotiques aident à réguler et à améliorer divers aspects de la réponse immunitaire innée et adaptative, aussi bien chez les animaux que chez les humains, il a été démontré que la consommation de probiotiques influence divers aspects du système immunitaire inné non spécifique comme la stimulation de la production de mucine, l'inhibition des agents pathogènes, la diminution de la perméabilité intestinale, l'activation des macrophages et leur capacité phagocytaire, ainsi que l'activité des cellules Natural Killer (NK) (**Paineau et al. 2008**)

8.8. Réduction du cholestérol

De nombreux chercheurs ont proposé que les probiotiques aient des effets sur la réduction du cholestérol ; cependant, le mécanisme de cet effet n'a pas été expliqué définitivement. Il existe deux hypothèses pour tenter d'expliquer ce mécanisme. La première est que les bactéries peuvent lier ou incorporer le cholestérol directement dans la membrane cellulaire ; l'autre est que les enzymes d'hydrolyse des sels biliaires déconjuguent les sels biliaires qui sont plus susceptibles d'être exercés, ce qui augmente la dégradation du cholestérol (**Nagpal et al. 2010**). Une étude sur la réduction du cholestérol a montré que *Lactobacillus reuteri* a diminué le cholestérol total de 38 % lorsqu'il a été administré à des souris pendant 7 jours à raison de 104 cellules/jour. Cette dose de *Lactobacillus reuteri* a entraîné une réduction de 40 % des triglycérides et une augmentation de 20 % du rapport entre les lipoprotéines de haute densité et les lipoprotéines de basse densité sans translocation bactérienne de la microflore native dans la rate et le foie (**Kaur et al. 2002**).

8.9. Allergie

Les allergies, qui se manifestent par des maladies atopiques comme l'eczéma atopique, la rhinite allergique et l'asthme, représente actuellement un trouble chronique qui touche 20 % de la population mondiale, en particulier dans les pays développés. Il s'agit de la maladie chronique la plus courante de l'enfance ; certains probiotiques sont potentiellement utiles dans la prévention et la thérapie des allergies, il a également été constaté que les probiotiques déclenchent le système immunitaire inné et contribuent ainsi à protéger et à traiter les allergies. Le mécanisme précis par lequel les probiotiques induisent une modulation immunitaire est encore largement inconnu, bien que l'on pense que l'adhésion à la muqueuse intestinale joue un

rôle important, le contact étroit des probiotiques avec la muqueuse intestinale et éventuellement une certaine translocation bénigne peuvent conduire à une interaction accrue des probiotiques et du système immunitaire intestinal (**Vandenbulcke, al., 2006**).

Les probiotiques ont démontré leur efficacité dans un certain nombre d'états inflammatoires, notamment l'arthrite, la kératoconjonctivite vernale, l'entérocolite nécrosante, la mucosite intestinale et l'eczéma atopique.

8.10. Encéphalopathie hépatique (EH)

L'encéphalopathie hépatique (EH) représente une continuité de dysfonctionnements neurologique et psychiatrique. Il s'agit d'un état réversible d'altération de la fonction cognitive ou de la conscience chez les patients atteints des maladies du foie ou une dérivation porto systémique (**Khungar et Poordad 2012**).

Les altérations du microbiote intestinal semblent jouer un rôle important dans l'induction et la promotion de la progression des lésions hépatiques. Les probiotiques sont capables de diminuer la perméabilité de la paroi intestinale, de réduire la translocation et l'endotoxémie dans les modèles animaux ainsi que dans les études cliniques, ce qui est extrêmement important dans la prévention des complications de la cirrhose du foie (**Lata et al. 2011**).

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Le microbiote intestinal est un écosystème dont l'équilibre est fragile et dont la rupture intervient dans diverses pathologies intestinales, c'est pourquoi l'intérêt est porté sur la restauration de sa microflore et la modulation de ce déséquilibre par le biais des probiotiques. En effet, cette synthèse bibliographique vise à percevoir l'intérêt thérapeutique des probiotiques et des prébiotiques et à établir une corrélation entre leur utilisation, le système immunitaire et les infections intestinales.

De nombreux projets de recherches se dirigent à ce propos vers soient pour prévenir ou guérir certaines affections intestinales, ainsi, les publications traitant ce sujet sont innombrables et qui soutiennent en totalité le fait que ces microorganismes miraculeux «probiotiques» aident à des degrés différents à réguler et à améliorer divers aspects de la réponse immunitaire innée et adaptative chez l'homme.

L'importance de ce cadre de recherche et son impact direct sur la santé et le bien-être de l'homme nous a incité à réaliser cette synthèse sous forme d'un mémoire qui regroupe et résume divers aspects concernant les probiotiques, les prébiotiques et leur utilisation pour prévenir ou guérir certaines affections de l'hôte, dans le but d'enrichir et d'approfondir les connaissances sur les probiotiques.

Il est aussi essentiel de noter les résultats *in vitro* même s'ils sont très encourageants, l'efficacité *in vivo* restent faibles, d'où la nécessité de trouver d'autres approches (effet synergique), et développer les connaissances sur la structure et l'action des biomolécules effectrices.....

Références Bibliographiques :

- 1) **Abreu, M. T. (2010).** Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nature Reviews Immunology*, 10(2), 131-144.
- 2) **Akpınar, H. (2013).** Probiotics for Gastrointestinal Diseases. In *Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health* (pp. 316-332). CRC Press.
- 3) **Al Nabhani, Z., Dietrich, G., Hugot, J. P., &Barreau, F. (2017).** Nod2 : The intestinal gate keeper. *PLoS pathogens*, 13(3), e1006177.
- 4) **Ali, A., Tan, H., &Kaiko, G. E. (2020).** Role of the intestinal epithelium and its interaction with the microbiota in food allergy. *Frontiers in immunology*, 3222.
- 5) **Bäckhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005).** Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*307 : 1915–1920.
- 6) **Ballongue, J. E. A. N. (2004).** Bifidobacteria and probiotic action. *Food science and technology-new york-marcel dekker-*, 139, 67-124.
- 7) **Baron, Ludivine. (2013).** Mechanisms of activation of the NLRP3 inflammasome by micro- and nano- particles in a murine model of lung inflammation. Institut Pasteur International Network
- 8) **Baumgart, D. C., &Dignass, A. U. (2002).** Intestinal barrier function. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 5(6), 685-694.
- 9) **Bel, S., Pendse, M., Wang, Y., Li, Y., Ruhn, K. A., Hassell, B., ... & Hooper, L. V. (2017).** Paneth cells secrete lysozyme via secretory autophagy during bacterial infection of the intestine. *Science*, 357(6355), 1047-1052.
- 10) **Besirbellioglu, B. A., Ulcay, A., Can, M., Erdem, H., Tanyuksel, M., Avci, I. Y., Araz, E., &Pahsa, A. (2006).** *Saccharomyces boulardii* and infection due to *Giardia lamblia*. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 38(6-7), 479–481.
- 11) **Bessagnet, F., de Bandt, J. P., &Desmoulière, A. (2022).** L'intestin grêle et le gros intestin. *Actualités Pharmaceutiques*, 61(613), 53-58.
- 12) **Beutler, B., Jiang, Z., Georgel, P., Crozat, K., Croker, B., Rutschmann, S., ... &Hoebe, K. (2006).** Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annual review of immunology*, 24(1), 353-389.

- 13) **Bindels, L. B., Delzenne, N. M., Cani, P. D., & Walter, J. (2015).** Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(5), 303-310.
- 14) **Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J. D., Serino, M., ... & Wells, J. M. (2014).** Intestinal permeability—a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*, 14(1), 1-25.
- 15) **Bishehsari, F., Magno, E., Swanson, G., Desai, V., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2017).** Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *Alcohol research : current reviews*, 38(2), 163–171.
- 16) **Bolino, C. M., & Bercik, P. (2010).** Pathogenic Factors Involved in the Development of Irritable Bowel Syndrome: Focus on a Microbial Role. *Infectious Disease Clinics of North America*, 24(4), 961–975.
- 17) **Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010).** Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S33-S40.
- 18) **Borchers, A. T., Selmi, C., Meyers, F. J., Keen, C. L., & Gershwin, M. E. (2009).** Probiotics and immunity. *Journal of gastroenterology*, 44(1), 26-46.
- 19) **Borruel, N., Casellas, F., Antolin, M., Llopis, M., Carol, M., Espin, E., ... & Malagelada, J. R. (2003).** Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *The American journal of gastroenterology*, 98(4), 865-870.
- 20) **Boscher, D. (2009).** Fructan prebiotics derived from inulin. *Prebiotics and probiotics science and technology*, 1, 163-206.
- 21) **Bull, M. J., & Plummer, N. T. (2015).** Part 2: Treatments for Chronic Gastrointestinal Disease and Gut Dysbiosis. *Integrative medicine (Encinitas, Calif.)*, 14(1), 25–33.
- 22) **Butel, M. J. (2014).** Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et maladies infectieuses*, 44(1), 1-8.
- 23) **Cani, P. D. (2009).** Modulation nutritionnelle du microbiote intestinal : impact sur la perméabilité intestinale et les désordres métaboliques : Nutritional modulation of the gut microbiota: Impact on the development of gut permeability and metabolic disorders. *Médecine des maladies Métaboliques*, 3(3), 280-284.
- 24) **Caramia, G., Silvi, S. (2011).** Probiotics: From the Ancient Wisdom to the Actual

- 25) Carlson, J. L., Erickson, J. M., Lloyd, B. B., & Slavin, J. L. (2018). Health effects and sources of prebiotics dietary fiber. *Current developments in nutrition*, 2(3), nzy005.
- 26) Caruso, R., Warner, N., Inohara, N., & Núñez, G. (2014). NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*, 41(6), 898–908.
- 27) Chu, H., Khosravi, A., Kusumawardhani, I. P., Kwon, A. H., Vasconcelos, A. C., Cunha, L. D., ... & Mazmanian, S. K. (2016). Gene-microbiota interactions contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Science*, 352(6289), 1116-1120.
- 28) Ciccia, F., Guggino, G., Rizzo, A., Alessandro, R., Luchetti, M. M., Milling, S., ... & Triolo, G. (2017). Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(6), 1123-1132.
- 29) Ciorba, M.A. (2012) A gastroenterologist's guide to probiotics. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 10(9): 960–968.
- 30) Cohen, L. J., Cho, J. H., Gevers, D., & Chu, H. (2019). Genetic factors and the intestinal microbiome guide development of microbe-based therapies for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 156(8), 2174-2189.
- 31) Collins, M. D., & Gibson, G. R. (1999). Probiotics, prebiotics, and synbiotics: a approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(5), 1052s–1057s.
- 32) Conway, P.L. (2001). Prebiotics and human health: the state-of-the-art and future perspectives. *Scand. J. Nutr.* 45: 13–21.
- 33) Corrieu, G. & Luquet, F. M. (2008). « *Bactéries lactiques : De la génétique au ferment* ». Paris : Édition Tec et Doc. p. 849. In : *Probiotiques : Application thérapeutiques et effets secondaires* [Thèse de doctorat] Université Mohammed V de Rabat.
- 34) Cremonini, F., Di Caro, S., Nista, E. C., Bartolozzi, F., Capelli, G., Gasbarrini, G., & Gasbarrini, A. (2002). Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 16(8), 1461-1467.

Références Bibliographiques

- 35) **Crociani, F., Alessandrini, A., Mucci, M. M., & Biavati, B. (1994).** Degradation of complex carbohydrates by *Bifidobacterium* spp. *International journal of food microbiology*, 24(1-2), 199-210.
- 36) **Czerucka, D., Piche, T., & Rampal, P. (2007).** Yeast as probiotics—*Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(6), 767-778.
- 37) **Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., ... & Ghasemi, Y. (2019).** Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92.
- 38) **De Santis, S., Cavalcanti, E., Mastronardi, M., Jirillo, E., & Chieppa, M. (2015).** Nutritional Keys for Intestinal Barrier Modulation. *Frontiers in immunology*, 6, 612.
- 39) **De Vriese, A. S., Sethi, S., Van Praet, J., Nath, K. A., & Fervenza, F. C. (2015).** Kidney disease caused by dysregulation of the complement alternative pathway: an etiologic approach. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(12), 2917-2929.
- 40) **Demirel, G., Celik, I. H., Erdeve, O., Saygan, S., Dilmen, U., & Canpolat, F. E. (2013).** Prophylactic *Saccharomyces boulardii* versus nystatin for the prevention of fungal colonization and invasive fungal infection in premature infants. *European journal of pediatrics*, 172(10), 1321–1326.
- 41) **Dickinson, R.J., O'Connor, H.J., Pinder, I., Hamilton, I., Johnston, D. & Axon, A.T. (1985)** Double blind controlled trial of oral vancomycin as adjunctive treatment in acute exacerbations of idiopathic colitis. *Gut*, 26, 1380–1384.
- 42) **Dinleyici, E. C., Eren, M., Dogan, N., Reyhanioglu, S., Yargic, Z. A., & Vandenplas, Y. (2011).** Clinical efficacy of *Saccharomyces boulardii* or metronidazole in symptomatic children with *Blastocystis hominis* infection. *Parasitology research*, 108(3), 541–545.
- 43) **Diouf, M. L., Dia, D., Thioubou, A., Bassène, M. L., & Mbengue, M. (2010).** Prévalence de la rectocolite hémorragique dans le centre d'endoscopie digestive de l'hôpital Aristide-Le-Dantec de Dakar. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 4(2), 97-102.

Références Bibliographiques

- 44) **Donohue syndrome.** (2004). *Dermatology Therapy*, 191–191. doi:10.1007/3-540-29668-9_837
- 45) **Doron, S. and Gorbach, S.L.,** (2006). Probiotics: Their role in the treatment and prevention of disease, *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.*, 2,261.
- 46) **Dreher, M.** (1999). Food sources and uses of dietary fibre. In *complex carbohydrates in foods*, [SS Cho, editor]. New York: Marcel Dekker, pp. 385–394.
- 47) **Drummond, R. A., Franco, L. M., & Lionakis, M. S.** (2018). Human CARD9 : a critical molecule of fungal immune surveillance. *Frontiers in immunology*, 9, 1836.
- 48) **Dugas, B., A. Mercenier, I. Lenoir-Wijnkoop, C. Arnaud, N. Dugas and E. Postaire.** (1999). Immunity and probiotics. *Trends Immunology Today* 20(9) : 387–390.
- 49) **Dunne C., Omahony L., Murphy L., Thornton G., Morrissey D., Ohalloran S., Feeney M., Flynn S., Fitzgerald G., Daly C., Kiely B., Osullivan G.C., Shanahan F and Collins J.K.** (2001). *In vitro* selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings *Am.J.Clin.Nutr*, 73: 386-392. In (Etude de Quelques propriétés probiotiques des quelques souches Lactobacillus isolées de lait Chamelle et de chèvre [Mémoire de fin d'études] Université Abdel Hamid Ibn Badis).
- 50) **E. Isolauri.** (2001). Adherence of probiotic bacteria to human intestinal mucus in healthy infants and during ROTAVIRUS infection *Clin. Diagn. Lab Immunol.* 8 : 293–6.
- 51) **Endo, K., Shiga, H., Kinouchi, Y., & Shimosegawa, T.** (2009). Inflammatory bowel disease: IBD. *Rinshobyori. The Japanese journal of clinical pathology*, 57(6), 527-532.
- 52) **Engen, P. A., Green, S. J., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A.** (2015). The Gastrointestinal Microbiome: Alcohol Effects on the Composition of Intestinal Microbiota. *Alcohol research : current reviews*, 37(2), 223–236.
- 53) **F. A. O.** (2002). WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. *London, Ontario, Canada*, 30.

- 54) **Fabbri, M., Smart, C., & Pardi, R. (2003).** T lymphocytes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35(7), 1004-1008.
- 55) **Fasano, A. (2011).** Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiological reviews*.
- 56) **Fauriat, C., Long, E. O., Ljunggren, H. G., & Bryceson, Y. T. (2010).** Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(11), 2167-2176.
- 57) **Feng, Y., Huang, Y., Wang, Y., Wang, P., Song, H., & Wang, F. (2019).** Antibiotics induced intestinal tight junction barrier dysfunction is associated with microbiota dysbiosis, activated NLRP3 inflammasome and autophagy. *PloS one*, 14(6), e0218384
- 58) **Feuerstein, J. D., & Cheifetz, A. S. (2017, July).** Crohn disease: epidemiology, diagnosis, and management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 92, No. 7, pp. 1088-1103). Elsevier.
- 59) **Fitzgerald, K. A., & Kagan, J. C. (2020).** Toll-like receptors and the control of immunity. *Cell*, 180(6), 1044-1066.
- 60) **Flandrin JL, Montanari M (1977)** Storiadell'alimentazione. EdizioniLaterza, R oma-Bari
Floch MH, Walker WA, Guandalini S et al (2008) Recommendations fo r probiotic use. *JClinGastroenterol* 42(2) : S104–S108.
- 61) **Fooks, L.J., R. Fuller and G.R. Gibson. (1999).** Prebiotics, probiotics and human gut microbiology. *International Dairy Journal* 9 : 53–61.
- 62) **Fu, J., Sun, Y., ... & Wang, F. S. (2013).** A pilot study of umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transfusion in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28, 85-92.
- 63) **Gadewar, S., & Fasano, A. (2005).** Current concepts in the evaluation, diagnosis and management of acute infectious diarrhea. *Current opinion in pharmacology*, 5(6), 559-565.
- 64) **Garrett, W. S., Gordon, J. I., & Glimcher, L. H. (2010).** Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*, 140(6), 859-870.

- 65) **Geijtenbeek, T. B., & Gringhuis, S. I. (2009).** Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nature reviews. Immunology*, 9(7), 465–479.
- 66) **Gibson, G. R. (2004).** Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clinical Nutrition Supplements*, 1(2), 25-31.
- 67) **Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995).** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401-1412.
- 68) **Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Reid, G. (2017).** Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491-502
- 69) **Gibson, G. R., Probert, H. M., Van Loo, J., Rastall, R. A., & Roberfroid, M. B. (2004).** Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition research reviews*, 17(2), 259-275.
- 70) **Gibson, G. R., Scott, K. P., Rastall, R. A., Tuohy, K. M., Hotchkiss, A., Dubert-Ferrandon, A., ... & Buddington, R. (2010).** Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Sci Technol Bull Funct Foods*, 7(1), 1-19.
- 71) **Gibson, G.R. (1999).** Dietary modulation of the human gut microflora using the probiotics oligofructose and inulin. *J. Nutr.* 129: 1438S–1441S.
- 72) **Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., ... & Nelson, K. E. (2006).** Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *science*, 312(5778), 1355-1359.
- 73) **Glassner, K. L., Abraham, B. P., & Quigley, E. M. (2020).** The microbiome and inflammatory bowel disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 16-27.
- 74) **Goldstein, E. J., Tyrrell, K. L., & Citron, D. M. (2015).** Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 60(suppl_2), S98-S107.
- 75) **Gomes, A. M. P., & Malcata, F. X. (1999).** Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biological, biochemical, technological and

- therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends in Food Science & Technology*, 10(4-5), 139–157. doi:10.1016/s0924-2244(99)00033-3
- 76) **Graf, C., & Sarasin, F. P. (2007).** Probiotiques : efficacité. *Rev Med Suisse*, 3, 2350-4.
- 77) **Grangette, C. et al., Mucosal., (2001).** Immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant *L. plantarum*, *Infect. Immun.*, 69,1547.
- 78) **Grattepanche, F., &Lacroix, C. (2010).** Production of High-Quality Probiotics Using Novel Fermentation and Stabilization Technologies. *Biotechnology in Functional Foods and Nutraceuticals*, 361–388. doi:10.1201/9781420087123-c21
- 79) **Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., ... & DePaula, J. A. (2011).** Probiotiques et prébiotiques. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*
- 80) **Gueimonde, M.C.G., L.R. Gavián and B. Sánchez. (2011).** Stability of Lactic Acid Bacteria in Foods and Supplements. *In: S. Lahtinen, A.C. Ouwehand, S. Salminen and A. von Wright[eds.]. Lactic Acid Bacteria Microbiological and Functional Aspects. Fourth Edition. CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, London, New York, pp. 361–383.*
- 81) **Guiraud J.-P. (2003).** « *Microbiologie alimentaire* ». Paris : Dunod. 651 p. In (probiotique : application thérapeutique et effet secondaire [thèse de doctorat] université de Mohammed V de Rabat).
- 82) **Guslandi, M., Mezzi, G., Sorghi, M., &Testoni, P. A. (2000).** *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*, 45(7), 1462-1464.
- 83) **Gwenaél Jan. (2019).** « *Les propriétés anti-inflammatoires de la bactérie probiotique Propionibacterium freudenreichii relevée de l'in vitro à l'in vivo grâce au fromage* ». *Nutrition clinique et Métabolisme*. 33(1). P13.
- 84) **Hawrelak, J. A., & Myers, S. P. (2004).** The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*, 9(2), 180–197.
- 85) **Hedrick, S. M. (2008).** Thymus lineage commitment: a single switch. *Immunity*, 28(3), 297-299.

- 86) **Hempel, S., Newberry, S. J., Maher, A. R., Wang, Z., Miles, J. N., Shanman, R., ... & Shekelle, P. G. (2012).** Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 307(18), 1959-1969.
- 87) **Holzzapfel WH, Haberer P, Geisen R, Björkroth J, Schillinger U. (2001).** Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr*. 73 : 365S-373S.
- 88) **Howard, J.C., Reid, G., and Gan, B.S., (2004).** Probiotics in surgical wound infections: Current status, *Clin. Invest. Med.*, 27,274.
- 89) **Hugon, P., Dufour, J. C., Colson, P., Fournier, P. E., Sallah, K., & Raoult, D. (2015).** A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, 15(10), 1211-1219.
- 90) **Hutkins, R. W., Krumbeck, J. A., Bindels, L. B., Cani, P. D., Fahey Jr, G., Goh, Y. J., ... & Sanders, M. E. (2016).** Prebiotics: why definitions matter. *Current opinion in biotechnology*, 37, 1-7.
- 91) **Huyghebaert, G., Ducatelle, R., & Van Immerseel, F. (2011).** An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *The Veterinary Journal*, 187(2), 182-188.
- 92) **Iliev, I. D., Funari, V. A., Taylor, K. D., Nguyen, Q., Reyes, C. N., Strom, S. P., ... & Underhill, D. M. (2012).** Interactions between commensal fungi and the C-type lectin receptor Dectin-1 influence colitis. *Science*, 336(6086), 1314-1317.
- 93) **Ishikawa, H., Akedo, I., Umesaki, Y., Tanaka, R., Imaoka, A., & Otani, T. (2003).** Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *Journal of the American College of Nutrition*, 22(1), 56-63.
- 94) **Janeway Jr, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001).** The components of the immune system. In *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. Garland Science.
- 95) **Janowitz, H. D., Croen, E. C., & Sachar, D. B. (1998).** The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. *Inflammatory bowel diseases*, 4(1), 29-39.

Références Bibliographiques

- 96) **Jauhiainen, T. and Korpela, R., (2007).** Milk peptides and blood pressure, *J. Nutr.*, 137,825S.
- 97) **Jeffery, I. B., O'toole, P. W., Öhman, L., Claesson, M. J., Deane, J., Quigley, E. M., & Simrén, M. (2012).** An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut*, 61(7), 997-1006.
- 98) **Kaplan, H., & Hutkins, R. W. (2000).** Fermentation of fructo oligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 66(6), 2682-2684.
- 99) **Kaur, I. P., Chopra, K., & Saini, A. (2002).** Probiotics : potential pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 1-9.
- 100) **Kelly, C. P., & LaMont, J. T. (2008).** Clostridium difficile— More Difficult Than Ever. *New England Journal of Medicine*, 359(18), 1932–1940.
- 101) **Khan, N., & Asif, A. R. (2015).** Transcriptional regulators of claudins in epithelial tight junctions. *Mediators of inflammation*, 2015, 219843.
- 102) **Khanna, S., & Pardi, D. S. (2012).** Clostridium difficile infection: new insights into management. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 11, pp. 1106-1117). Elsevier.
- 103) **Khungar, V., & Poordad, F. (2012).** Hepatic encephalopathy. *Clinics in Liver Disease*, 16(2), 301-320.
- 104) **Kim, S. K., Guevarra, R. B., Kim, Y. T., Kwon, J., Kim, H., Cho, J. H., ... & Lee, J. H. (2019).** Role of probiotics in human gut microbiome-associated diseases.
- 105) **Kleessen, B., & Blaut, M. (2005).** Modulation of gut mucosal biofilms. *British Journal of Nutrition*, 93(S1), S35-S40.
- 106) **Kleessen, B., Schwarz, S., Boehm, A., Fuhrmann, H., Richter, A., Henle, T., & Krueger, M. (2007).** Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *British Journal of Nutrition*, 98(3), 540-549.
- 107) **Kobayashi, K. S., Chamillard, M., Ogura, Y., Henegariu, O., Inohara, N., Nuñez, G., & Flavell, R. A. (2005).** Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science*, 307(5710), 731-734.

Références Bibliographiques

- 108) **Kohler, C. (2011).** L'appareil digestif. Université Médicale Virtuelle Francophone, 4-18.
- 109) **Kolida, S., K. Tuohy and G.R. Gibson. (2002).** Prebiotic effects of inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition* 87 ; Suppl. 2 : S193–S197.
- 110) **Kumar, H., Kawai, T., & Akira, S. (2011).** Pathogen recognition by the innate immune system. *International reviews of immunology*, 30(1), 16-34.
- 111) **Lamas, B., Richard, M. L., Leducq, V., Pham, H. P., Michel, M. L., Da Costa, G., ... & Sokol, H. (2016).** CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature medicine*, 22(6), 598-605.
- 112) **Lamprecht, M., Bogner, S., Schippinger, G., Steinbauer, K., Fankhauser, F., Hallstroem, S., ... & Greilberger, J. F. (2012).** Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9(1), 1-13.
- 113) **Larguèche, N. (2012).** Identification de nouvelles souches probiotiques à propriétés immuno-modulatrices et anti-oxydantes (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- 114) **Lata, J., J. Jurankova, M. Kopacova and P. Vitek. (2011).** Probiotics in hepatology. *World. J. Gastroenterol.* 28 ; 17(24) : 2890–2896.
- 115) **Lavoie, S., Conway, K. L., Lassen, K. G., Jijon, H. B., Pan, H., Chun, E., ... & Xavier, R. J. (2019).** The Crohn's disease polymorphism, ATG16L1 T300A, alters the gut microbiota and enhances the local Th1/Th17 response. *Elife*, 8, e39982.
- 116) **LeBien, T. W., & Tedder, T. F. (2008).** B lymphocytes: how they develop and function. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 112(5), 1570-1580.
- 117) **Lee, M. S., & Kim, Y. J. (2007).** Pattern-recognition receptor signaling initiated from extracellular, membrane, and cytoplasmic space. *Molecules & Cells (Springer Science & Business Media BV)*, 23(1).
- 118) **Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., Kuipers, F., & Staels, B. (2009).** Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiological reviews*, 89(1), 147-191.

- 119) **Lesbros-Pantoflickova, D., Corthesy-Theulaz, I., & Blum, A. L. (2007).** Helicobacter pylori and probiotics. *The Journal of nutrition*, 137(3), 812S-818S.
- 120) **Levri, K.M., K. Ketvertis, M. Deramo, J.H. Merenstein and F. D'Amico. (2005).** Do probiotics reduce adult lactose intolerance? A systematic review. *J. Fam. Pract.* 54(7) : 613–20.
- 121) **Lieske, J. C., Goldfarb, D. S., De Simone, C., &Regnier, C. (2005).** Use of a probiotic to decrease enteric hyperoxaluria. *Kidney international*, 68(3), 1244-1249.
- 122) **Lorca, G. L., Wadström, T., Font de Valdez, G., &Ljungh, Å. (2001).** Lactobacillus acidophilus autolysins inhibit Helicobacter pylori in vitro. *Current Microbiology*, 42(1), 39-44.
- 123) **Macfarlane, S., Furrie, E., Cummings, J. H., & Macfarlane, G. T. (2004).** Chemotaxonomic analysis of bacterial populations colonizing the rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Clinical Infectious Diseases*, 38(12), 1690-1699.
- 124) **Macpherson, A. J., & Harris, N. L. (2004).** Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 4(6), 478-485.
- 125) **Malaty, H. M., El-Kasabany, A., Graham, D. Y., Miller, C. C., Reddy, S. G., Srinivasan, S. R., ... & Berenson, G. S. (2002).** Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *The Lancet*, 359(9310), 931-935.
- 126) **Mantzaris, G.J., Hatzis, A., Kontogiannis, P. &Triadaphyllou, G. (1994)** Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology*, **89**, 43–46.
- 127) **Markowiak, P., &Ślizewska, K. (2017).** Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), 1021.
- 128) **Marteau, P. (2008).** La maladie de Crohn. In *De Barrett à Zollinger-Ellison Quelques cas historiques en gastroentérologie* (pp. 35-44). Springer, Paris.

- 129) **Marteau, P., Lepage, P., Mangin, I., Suau, A., Dore, J., Pochart, P., & Seksik, P. (2004).** Gut flora and inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 20, 18-23.
- 130) **Martínez, G.P., C. Bäuerl and M. Collado. (2012).** Selection and Evaluation of Probiotics. *In: M.L. Nollet and F. Toldrá [eds.]. Handbook of Analysis of Active Compounds in Functional Foods.* CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, USA, pp. 607–638.
- 131) **Martinez, J. E., Kahana, D. D., Ghuman, S., Wilson, H. P., Wilson, J., Kim, S. C., ... & Friedman, T. C. (2021).** Unhealthy lifestyle and gut dysbiosis: A better understanding of the effects of poor diet and nicotine on the intestinal microbiome. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 649.
- 132) **Martínez Martínez, S. (2012).** Joc de reines. *COMeIN*, (15).
- 133) **McFarland, L. V. (2014).** Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: a systematic review. *BMJ open*, 4(8), e005047.
- 134) **McFarland, L.V., C.M. Surawicz, R.N. Greenberg, G.W. Elmer, K.A. Moyer, S.A. Melcher, K.E. Bowen, J.L. Cox, Z. Noorani et al. (1994).** A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 271: 1913–1918.
- 135) **McFarlin, B. K., Henning, A. L., Bowman, E. M., Gary, M. A., & Carbajal, K. M. (2017).** Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 8(3), 117.
- 136) **Mcintosh GH, Royle PJ, Playne MJ (1999).** A probiotic strain of *L. acidophilus* reduces Dmh-induced large intestinal tumors in male Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer* 35 :153–159
- 137) **Medzhitov, R. (2007).** Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*, 449(7164), 819-826.
- 138) **Mertz, H. R. (2003).** Overview of functional gastrointestinal disorders: dysfunction of the brain–gut axis. *Gastroenterology Clinics*, 32(2), 463-476.

Références Bibliographiques

- 139) Midolo, P. D., Lambert, J. R., Hull, R., Luo, F., & Grayson, M. L. (1995). In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *Journal of Applied Bacteriology*, 79(4), 475-479.
- 140) Mitsuoka, T. (1996). Intestinal flora and human health. *Asia Pac J Clin Nutr*, 5(1), 2-9.
- 141) Mohania, D., Nagpal, R., Kumar, M., Bhardwaj, A., Yadav, M., Jain, S., ... & Yadav, H. (2008). Molecular approaches for identification and characterization of lactic acid bacteria. *Journal of digestive Diseases*, 9(4), 190-198.
- 142) Mombelli, B., & Gismondo, M. R. (2000). The use of probiotics in medical practice. *International journal of antimicrobial agents*, 16(4), 531-536.
- 143) Monsan, P., & Lepargneur, J. P. (2013). Les prébiotiques N 3.
- 144) Mu, Y., & Cong, Y. (2019). *Bacillus coagulans* and its applications in medicine. *Beneficial microbes*, 10(6), 679-688.
- 145) Mujagic, Z., De Vos, P., Boekschoten, M. V., Govers, C., Pieters, H. J. H., De Wit, N. J., ... & Troost, F. J. (2017). The effects of *Lactobacillus plantarum* on small intestinal barrier function and mucosal gene transcription; a randomized double-blind placebo controlled trial. *Scientific reports*, 7(1), 1-11.
- 146) Murphy, K., & Weaver, C. (2012). Innate Immunity: The First Lines of Defense. *Janeway's Immunobiology*.
- 147) Nagpal, R., & Kaur, A. (2011). Synbiotic effect of various prebiotics on in vitro activities of probiotic lactobacilli. *Ecology of food and nutrition*, 50(1), 63-68.
- 148) Nagpal, R., Yadav, H., Kumar, M., Jain, S., Yamashiro, Y., Marotta, F. (2013). Probiotics, Prebiotics and Synbiotics. *Probiotics and Prebiotics in Food, Nutrition and Health*.
- 149) Naidu, A., & Clemens, R. (2000). Probiotics. *Natural Food Antimicrobial Systems*.
- 150) Narni-Mancinelli, É., Ugolini, S., & Vivier, É. (2013). Les cellules natural killer-Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *Médecine/sciences*, 29(4), 389-395.

- 151) **Nousiainen J., Javanainen P., Setala J. Et Wright A.V. (2004).** “*Lactic acid bacteria as animal probiotics*”. In: *Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects* (Salminen S., Wright A.V. et Ouwehand A.). 3e Ed., *Marcel Dekker, Inc.* New York. 547-560. In (Etude de quelques propriétés probiotiques des quelques souches *Lactobacillus* isolées de lait chamelle et de chèvre [Mémoire de fin d'études] Université Abdel Hamid Ibn Badis).
- 152) **O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006).** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), 688-693.
- 153) **O'May, G. A., & Macfarlane, G. T. (2005).** Effect of pH on an in vitro model of gastric microbiota in enteral nutrition patients. *Applied and environmental microbiology*, 71(8), 4777-4783.
- 154) **Opitz, C. A., Litzenburger, U. M., Sahn, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., ... & Platten, M. (2011).** An endogenous tumour - promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature*, 478(7368), 197-203.
- 155) **O'Sullivan, (2005).** Methods for analysis of the intestinal microflora. *Probiotics: A Critical Review*, (ed. G.W. Tannock), pp. 23–44, Horizon Scientific Press, Wymondham
- 156) **Paineau, D., Carcano, D., Leyer, G., Darquy, S., Alyanakian, M. A., Simoneau, G., ... & Ouwehand, A. C. (2008).** Effects of seven potential probiotic strains on specific immune responses in healthy adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 53(1), 107-113.
- 157) **Penner, R., Fedorak, R. N., & Madsen, K. L. (2005).** Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Current opinion in pharmacology*, 5(6), 596–603.
- 158) **Pineiro, M., Asp, N. G., Reid, G., Macfarlane, S., Morelli, L., Brunser, O., & Tuohy, K. (2008).** FAO Technical meeting on prebiotics. *Journal of clinical gastroenterology*, 42, S156-S159.
- 159) **Piquet, M. A., Gloro, R., Justum, A. M., & Reimund, J. M. (2007).** Les probiotiques, des outils thérapeutiques pour moduler les effets biologiques de la flore intestinale : une introduction. *Obésité*, 2(3), 227-233.
- 160) **Poitras, P. (Ed.). (2016).** L'appareil digestif : Des sciences fondamentales à la clinique. Presses de l'Université de Montréal.

Références Bibliographiques

- 161) **Poxton, I. R., Brown, R., Sawyerr, A., & Ferguson, A. (1997).** Mucosa-associated bacterial flora of the human colon. *Journal of medical microbiology*, 46(1), 85-91.
- 162) **Prantera, C., Scribano, M. L., Falasco, G., Andreoli, A., & Luzzi, C. (2002).** In effectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with Lactobacillus GG. *Gut*, 51(3), 405-409.
- 163) **Punchard, N. A., Whelan, C. J., & Adcock, I. (2004).** The journal of inflammation. *Journal of inflammation*, 1(1), 1-4.
- 164) **Rajilić–Stojanović, M., Biagi, E., Heilig, H. G., Kajander, K., Kekkonen, R. A., Tims, S., & de Vos, W. M. (2011).** Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 141(5), 1792-1801.
- 165) **Rao, A.V. (2002).** Prebiotics and Probiotics: New Concepts in Nutrition and Health. Heinz Infant Nutrition Institute 19 : 1–4.
- 166) **Rea, K., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2016).** The microbiome: a key regulator of stress and neuro inflammation. *Neurobiology of stress*, 4, 23-33.
- 167) **Ricke, S. C. (2015).** Potential of fructo oligosaccharide prebiotics in alternative and non-conventional poultry production systems. *Poultry Science*, 94(6), 1411-1418.
- 168) **Roberfroid, M. (2007).** Prebiotics: the concept revisited. *The Journal of nutrition*, 137(3), 830S-837S.
- 169) **Roberfroid, M.B. (2000).** Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am. J. Clin. Nutr.* 71 : 1682S–1687S.
- 170) **Roberfroid, M.B. (2002).** Functional foods: concepts and application to inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition* 87: S139–S143.
- 171) **Rofle R. D. (2000).** “*The Role of Probiotic Cultures in the Control of Gastrointestinal Health*”. *J. Nutr.* 130 : 396-402.
- 172) **Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009).** The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.

Références Bibliographiques

- 173) **Round, J. L., & Mazmanian, S. K. (2009).** The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology*, 9(5), 313-323.
- 174) **Rouvet M. (2004).** Proceeding of the international symposium on propionibacteria and bifidobacteria: dairy and probiotic applications. Saint-Malo, France, June
- 175) **S Salminen, C Bouley, M-C Boutron-Ruault, JH Cummings, A Franck, GR Gibson, E Isolauri, M-C Moreau, M Roberfroid, I Rowland. (1998).** Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br. J. Nutr.* 80, (Suppl.1): S147–S171b.
- 176) **S Salminen, MA Deighton, Y Benno, SL Gorbach. (1998).** Lactic acid bacteria in health and disease. In: S Salminen, A Von Wright, Eds., *Lactic Acid Bacteria: Microbiology and Functional Aspects*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, pp. 211–253.
- 177) **Sabbi, T. (2011).** Short review about *Helicobacter pylori* infection in pediatric age: epidemiological and clinical findings, diagnosis, therapy and role of probiotics. *Pediatr. Med. Chir.*33(5-6): 221–6.
- 178) **Salminen, S. E. P. P. O., & von Wright, A. (2011).** Probiotics: safety and efficacy. *Lahtinen, S., Ouwehand, AC, Salminen, S., von Wright, A.: Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects. CRC Press, Taylor and Francis*
- 179) **Salminen, S., Bouley, C., Boutron, M. C., Cummings, J. H., Franck, A., Gibson, G. R., ... & Rowland, I. (1998).** Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British journal of nutrition*, 80(S1), S147-S171.
- 180) **Scardovi V. (1986).** *Bifidobacterium*. In: *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. Sneath HA, Mair NS, Sharpe ME and Holt JG (Eds), vol. 2, Williams and Wilkins, Baltimore, MD, pp.1418-1434.
- 181) **Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010).** Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*.
- 182) **Seth, S., & Maulik, M. (2011).** Probiotics. *Probiotic Foods in Health and Disease*, 41–47.

- 183) **Shen, S., & Wong, C. H. (2016).** Bugging inflammation: role of the gut microbiota. *Clinical & translational immunology*, 5(4), e72.
- 184) **Shokryazdan, P., FaselehJahromi, M., Liang, J. B., & Ho, Y. W. (2017).** Probiotics: from isolation to application. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(8), 666-676.
- 185) **Sindhu, K. N., Sowmyanarayanan, T. V., Paul, A., Babji, S., Ajjampur, S. S., Priyadarshini, S., ... & Kang, G. (2014).** Immune response and intestinal permeability in children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*, 58(8), 1107-1115.
- 186) **Sokol, H., Conway, K. L., Zhang, M., Choi, M., Morin, B., Cao, Z., ... & Xavier, R. J. (2013).** Card9 mediates intestinal epithelial cell restitution, T-helper 17 responses, and control of bacterial infection in mice. *Gastroenterology*, 145(3), 591-601.
- 187) **Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013).** The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nature reviews microbiology*, 11(4), 227-238.
- 188) **Steensels J, Snoek T, Meersman E, Nicolino M, Voordeckers K, Verstrepen K. (2014).** “Improving industrial yeast strains: exploiting natural and artificial diversity”. *FemsMicrobiology Reviews*. 38(5):947-995.
- 189) **Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019).** The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature medicine*, 25(5), 716-729.
- 190) **Swanson, K. S., (2020).** The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701.
- 191) **Swanson, K. S., Gibson, G. R., Hutkins, R., Reimer, R. A., Reid, G., Verbeke, K., ... & Sanders, M. E. (2020).** The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11), 687-701.
- 192) **Sylvie FANFANO, 2018.** Les cellules dendritiques : une population hétérogène de leucocytes aux propriétés originales.

Références Bibliographiques

- 193) Szajewska, H., Skorka, A., & Dylag, M. (2007). Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25(3), 257-264.
- 194) Takeda, K., Kaisho, T., & Akira, S. (2003). Toll-like receptors. *Annual review of immunology*, 21, 335.
- 195) Tedesco, F.J., Hardin, R.D., Harper, R.N. & Edwards, B.H. (1983) Infectious colitis endoscopically simulating inflammatory bowel disease: a prospective evaluation. *Gastrointestinal Endoscopy*, 29, 195–197. Therapeutical and Nutraceutical Perspective. Probiotic Bacteria and Enteric Infections, 3–37.
- 196) Tlaskalová-Hogenová, H., Štěpánková, R., Hudcovic, T., Tučková, L., Cukrowska, B., Lodinová-Žádníková, R., ... & Kokešová, A. (2004). Commensal bacteria (normal microflora), mucosal immunity and chronic inflammatory and autoimmune diseases. *Immunology letters*, 93(2-3), 97-108.
- 197) Travis, S. P., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M. T., Altman, D. G., Colombel, J. F., ... & Sandborn, W. J. (2012). Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*, 61(4), 535-542.
- 198) Turunen, U.M., Farkkila, M.A., Hakala, K., Seppala, K., Sivonen, A., Ogren, M., Vuoristo, M., Valtonen, V.V. & Miettinen, T.A. (1998) Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*, 115, 1072–1078.
- 199) Utzeri, E., & Usai, P. (2017). Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*, 23(22), 3954.
- 200) Van Niel, C. W., Feudtner, C., Garrison, M. M., & Christakis, D. A. (2002). Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics*, 109(4), 678-684.
- 201) Vandenbulcke, L., Bachert, C., Van Cauwenberge, P., & Claeys, S. (2006). The innate immune system and its role in allergic disorders. *International archives of allergy and immunology*, 139(2), 159-165.
- 202) Vanuytsel, T., Van Wanrooy, S., Vanheel, H., Vanormelingen, C., Verschueren, S., Houben, E., ... & Tack, J. (2014). Psychological stress and

Références Bibliographiques

- corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. *Gut*, 63(8), 1293-1299.
- 203) **Venturi, A., Gionchetti, P., Rizzello, F., Johansson, R., Zucconi, E., Brigidi, P., ... & Campieri, M. (1999).** Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 13(8), 1103-1108.
- 204) **Vivier, E., Raulet, D. H., Moretta, A., Caligiuri, M. A., Zitvogel, L., Lanier, L. L., ... & Ugolini, S. (2011).** Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *science*, 331(6013), 44-49.
- 205) **Weaver, C. T., & Unanue, E. R. (1990).** The costimulatory function of antigen-presenting cells. *Immunology today*, 11, 49-55.
- 206) **WH Holzapfel, P Haberer, R Geisen, J Björkroth, (2001).** U Schillinger. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J.Clin. Nutr.*, 73 (Suppl.): 365–373.
- 207) **WH Holzapfel, U Schillinger. (2002).** Introduction to pre- and probiotics. *Food Res. Int.*, 109–116.
- 208) **Williams, M.D., C.Y. Ha and M.A. Ciorba. (2010).** Probiotics as therapy in gastroenterology: a study of physician opinions and recommendations. *J. Clin. Gastroenterol.* 44 : 631–636.
- 209) **Wilson, B., & Whelan, K. (2017).** Prebiotic inulin- type fructans and galacto- oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 64-68.
- 210) **Windsor, J. W., & Kaplan, G. G. (2019).** Evolving Epidemiology of IBD. *Current gastroenterology reports*, 21(8), 40.
- 211) **Wong, J. M., De Souza, R., Kendall, C. W., Emam, A., & Jenkins, D. J. (2006).** Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology*, 40(3), 235-243.
- 212) **Yadav, H., Jain, S., and Sinha, P.R., (2007).** Antidiabetic effect of probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* in high fructose fed rats, *Nutrition*, 23,62.

Références Bibliographiques

- 213) **Zhong, C., Qu, C., Wang, B., Liang, S., & Zeng, B. (2017).** Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *Journal of clinical gastroenterology*, 51(4), 300–311.
- 214) <https://blog.nahibu.com/wp-content/uploads/2021/01/probiotique-prebiotique-symbiotique-postbiotique-Nahibu.jpg>.
- 215) <http://physrev.physiology.org/content/91/1/151.long>

Résumé

Le tractus digestif est déjà colonisé dès la naissance par de nombreux micro-organismes qui en constituent le microbiote. Il s'agit d'un écosystème diversifié et complexe, spécifique à chaque individu, participe au bon fonctionnement intestinal à travers ses activités multiples. En revanche, la flore intestinale est susceptible d'être déséquilibrée, d'où l'idée de pouvoir moduler positivement le microbiote déséquilibré par l'administration de micro-organismes vivants sélectionnés : on parle de probiotiques !

Actuellement, les probiotiques ont donné lieu à de nombreuses recherches dont les publications à leur propos se multiplient. Il est prouvé que l'administration de probiotiques permet de mieux prévenir ou guérir certaines affections intestinales, en contribuant à maintenir l'équilibre du microbiote.

L'objectif de ce mémoire est de fournir un aperçu de la justification et des données sur le rôle des probiotiques et prébiotiques dans le traitement des troubles gastro-intestinaux les plus courants.

Mots-clés : Probiotique, Prébiotique, Microbite, Infections, Dysbiose, Tractus gastro-intestinale.

Abstract

The digestive tract is colonised from birth by lots of micro-organisms that make up the microbiota. It is a diversified and complex ecosystem, specific to each individual, which participates in the good intestinal functioning by its multiple activities. However, the intestinal flora is susceptible to be imbalanced, which is why the idea of being able to positively modulate the imbalanced microbiota by administering selected living microorganisms is called probiotics!

Actually, probiotics have given rise to many research studies and publications about them are multiplying. It has been proven that the administration of probiotics allows for better prevention or cure of certain intestinal diseases, by helping to maintain the balance of the microbiota.

This document provides an overview of the evidence and the role of probiotics and prebiotics in the treatment of the most frequent gastrointestinal diseases.

Keywords: Probiotic, Prebiotic, Microbiota, Infections, Dysbiosis, Gastrointestinal tract.

ملخص

الجهاز الهضمي مستعمر منذ الولادة من قبل العديد من الكائنات الحية الدقيقة التي تشكل الميكروبات المعوية. إنه نظام بيئي متنوع ومعقد، خاص بكل فرد، يشارك في الأداء المعوي الجيد من خلال أنشطته المتعددة. من ناحية أخرى، من المحتمل أن تكون الفلورا المعوية غير متوازنة، ومن هنا جاءت فكرة القدرة على تعديل الجراثيم غير المتوازنة بشكل إيجابي من خلال إدارة الكائنات الحية الدقيقة المختارة: إنها البروبيوتيك!

حاليًا، أدت البروبيوتيك إلى ظهور العديد من الأبحاث التي كثرت المنشورات عنها. لقد ثبت أن إعطاء البروبيوتيك يجعل من الممكن منع أو علاج بعض الحالات المعوية بشكل أفضل، من خلال المساعدة في الحفاظ على توازن الجراثيم. يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثير وبيانات عن دور البروبيوتيك والبريبايوتكس في علاج اضطرابات الجهاز الهضمي الأكثر شيوعًا.

الكلمات المفتاحية: البروبيوتيك، البريبايوتكس، الميكروبات المعوية، الالتهابات، داء، الجهاز الهضمي.