



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة و الحياة
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Université de Larbi Tebessi-Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des sciences de la Nature et de la Vie

Département de : Biologie Appliquée
Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques.
Option : Microbiologie appliquée
Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master

Thème :

Etude de l'effet probiotique chez les bactéries
lactiques dans le traitement des maladies du tube
digestif

Présenté par : Ahlem BEY et Ahlem DEGAICHIA.

Devant le jury composé de :

Promotrice	Dr. BENHADJ Mabrouka	-M.C.A. Univ. Larbi Tebessi (Tébessa)
Présidente	Dr. SMAALI Saoussene	-M.C.B. Univ. Larbi Tebessi (Tébessa)
Examineur	Dr. ZOUAOUI Nassim	-M.A.A. Univ. Larbi Tebessi (Tébessa)

Date de soutenance : 08 Juin 2021

Note : Mention :

Année universitaire 2020/2021



Dédicace

Avec l'aide de Dieu

J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie À :

*Ma mère qui m'a entouré d'amour, d'affection et qui fait tout pour ma réussite,
que dieu la garde ;*

*Mon père qui m'a aidé à devenir ce que je suis aujourd'hui, que dieu le garde et le
protège ;*

*Ma chère sœur Siham et sa petite famille pour leur soutien, leurs conseils et leur
amour, merci d'avoir toujours soutenue.*

Mes sœurs et mes frères.

*Mes neveux Raid, Rihab, Amina, Ayham, Abdou, Nada, Arwa, Ayoub et Kacem
que dieu vous protège.*

A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

A l'étoile de ma vie.

*A ma chère binôme Ahlem, je leur souhaite la réussite et le bonheur dans sa
vie.*

A Tous Mes Amies

*Assia, Halouma, Chams, Nouara, Basma, Linda, Nourhane, Kouka, Hana, Ahlem,
Djohaina, Roumaissa, Amina, Afef, Ichrak, Chadha, Roumaissa, Roufaida, Takwa,
Bouchra, Wassila, Dounya, Maroua, Mouna, Ines, Nesrine, Souma ...*

*A tous les moments qu'on a passés ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous
souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce
travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect. Merci pour tous les
moments formidables qu'on a partagés.*

A Tous Mes Collègues

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet
soit réalisé je vous dis merci.*

Ahlem BEY...



Dédicace

Avec l'aide de dieu :

Je dédie ce modeste travail à : mes chères parents qu' dieu les garde, pour tout l'amour et l'affection dont vous m'avez toujours comblé et les sacrifices infinis que vous n'avez jamais cessé de consentir.

A mon frère Wail et ma sœur Khawla, pour l'encouragement et le soutien, je souhaite que vous soyez heureuse et en bonne santé pendant toute la vie

A mes adorables neveux Maria et Idris

A ma chère binôme Ahlem, merci pour le beau temps qu'on a passé ensemble durant ses années, et pendant la réalisation de ce travail, je te souhaite beaucoup de réussite dans tout ce que tu entreprends et plein de bonheur dans ta vie.

A mes amies : Amina, Fatma, Ibtissem, Lobna, Ahlem , Hana, Linda, Aya , Nour ... , pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble, pour votre présence et votre soutien .

Tous les membres de ma famille plus élargie, mes amies. A ceux qui m'ont aidé, encouragé et soutenu dans les moments les plus difficiles et ceux à qui je dois tant, je vous dis merci.

Ahlem Dégaichia

Remerciements

Avant tout je remercie tout d'abord Allah de m'avoir donné le courage, la force, la santé, et la patience pour pouvoir accomplir ce travail.

*L'encadrement scientifique de ce travail a été assuré par Mme **BENHADJ Mabrouka** Maître de Conférence à L'Université Tébessa. Nous tenons vivement à lui exprimer notre profonde gratitude pour nous avoir données la possibilité de réaliser ce travail sous sa suivie et pour le temps qu'elle nous a consacré, sa patience, ses précieux conseils, son soutien tout le long de la réalisation de notre mémoire ainsi que pour sa gentillesse, sa bienveillance et ses qualités profondément humaines qui ont été remarquables.*

*Nous remercions vivement Mr. **MENASRIA Taha** pour ces nombreux bénéfiques conseils qui ont contribué largement dans la réussite de ce mémoire malgré son temps chargé et sa sympathie dont nous fûmes témoin.*

*Nous tenons aussi à remercier Mme. **SMAALI Saoussene** pour avoir accepté de juger ce travail et de présider notre jury de mémoire.*

*A Ms. **ZOUAOUI Nassim**, nous tenons à vous remercier d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail.*

A tous les enseignants de microbiologie qui nous ont fait former.

Résumé

Les bactéries lactiques sont généralement reconnues comme étant saines, et jouent plusieurs rôles. Elles sont impliquées dans de nouveaux types de produits en tant que « probiotiques ».

L'objectif de cette étude bibliographique est l'analyse d'utilisation des bactéries lactiques à effet probiotique dans le traitement des maladies du tube digestif.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants capables d'exercer des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Quand ils atteignent leurs sites d'action intestinale, ils produisent des effets directs dans la lumière ou sur la paroi intestinale et notamment son système immunitaire, et des effets indirects liés aux modifications du microbiote.

Tout déséquilibre de la microbiote ou dysbiose peut conduire au développement de pathologies intestinales et l'aggravation de plusieurs d'autres maladies.

L'administration des probiotiques dans un but de prévention des infections intestinales, réduction de l'inflammation ou des réactions allergiques, influence positive sur la flore intestinale et la modulation du système immunitaire.

Mots clés : Bactéries lactiques, probiotiques, maladies digestives, dysbiose, microbiote.

Abstract

Lactic acid bacteria are Generally Recognized As Safe, and play many roles. They are involved in new products as “probiotics”.

The objective of this bibliographical synthesis is the use of lactic acid bacteria with a probiotic effect in the treatment of the gastrointestinal diseases.

Probiotics are live microorganisms which ingested in sufficiencies are capable of exercising beneficial effects on the health of the host. When they reach their intestinal site of action, they produce direct effects in the digestive tract or the wall intestinal in particular its immune system, and indirect effects bound to the modifications of the microbiote.

Hence, any dysbiosis could have negative consequences in terms of health and many diseases have been associated to impairment of the gut microbiota. This close relationship has been modulated.

The administration of probiotics for the purpose of prevention of intestinal infections, reduction of inflammation or allergic reactions, positive influence on the intestinal flora and modulation of the immune system.

Keywords: lactic acid bacteria, probiotics, digestive disease, intestinal dysbiosis, microbiota.

ملخص

بكتيريا حمض اللين معترف بها عموماً على أنها صحية ، وتلعب العديد من الأدوار فهي تستخدم في صناعة أنواع جديدة من المنتجات بصفتها "بروبيوتيك".

الهدف من هذه الدراسة هو معرفة استخدام بكتيريا حمض اللين ذات التأثير البروبيوتيكي في علاج أمراض الجهاز الهضمي.

البروبيوتيك هي كائنات حية مجهرية قادرة على إحداث آثار مفيدة على صحة المضيف وعندما تصل إلى موقع عمل الأمعاء ، فإنها تنتج تأثيرات مباشرة في الأنبوب الهضمي أو على جدار الأمعاء ، بما في ذلك جهاز المناعة ، وتؤثر بطريقة غير مباشرة على نوع وعدد الميكروبات المتواجدة في الجهاز الهضمي.

ويمكن أن يؤدي أي خلل في توازن بكتيريا الجهاز الهضمي إلى ظهور أمراض معوية وتفاقم عدة أمراض أخرى . إعطاء البروبيوتيك لغرض الوقاية من الالتهابات المعوية، وتقليل الالتهاب أو تفاعلات الحساسية، والتأثير الإيجابي على الجراثيم المعوية وتعديل جهاز المناعة.

الكلمات المفتاحية: البكتيريا اللبنية البروبيوتيك أمراض الجهاز الهضمي الميكروبيوت خلل بكتيريا الجهاز الهضمي.

Liste des tableaux

Numéro du tableau	Titre du tableau	Page
Tableau 1	Phylums et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif.	25
Tableau 2	Effets et fonctions du microbiote intestinal.	26

Liste des figures

Numéro de la figure	Titre de la figure	Page
Figure 1	Schéma montrant l'arbre phylogénique basée sur la comparaison du gène de l'ARN 16S, en groupant les bactéries lactiques à faible pourcentage CG et la relation lointaine avec les germes à gram positif de haut pourcentage CG du genre <i>Bifidobacterium</i> et <i>Propionibacterium</i> .	4
Figure 2	Schéma montrant les différents types de fermentation.	6
Figure 3	Principales voies de dégradation des acides gras du lait durant sa fermentation.	7
Figure 4	Schéma montrant les principaux mécanismes d'action des probiotiques.	15
Figure 5	Effet des lactobacilles vaginaux sur les microorganismes pathogènes.	19
Figure 6	Schéma montrant les principaux effets des probiotiques.	20
Figure 7	Schéma simplifié décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'homme et leurs microflore.	23

Liste des abréviations

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- **ALT** : Alanine aminotransférase.
- **ARN_r** : Acide ribonucléique ribosomal.
- **ATP** : Adénosine-triphosphate.
- **B**: Bifidobacterium.
- **BT** : Bacterial Translocation.
- **BFR** : Biofermin-R.
- **BL** : Bactérie lactique.
- **BTV**: Bifid triple viable probiotic.
- **C** : Clostridium.
- **CCR** : Cancer colorectal.
- **CD** : Crohn disease.
- **C+G** : Cytosine + Guanine.
- **CO₂** : Dioxyde de carbone.
- **CRC** : Colorectal cancer.
- **CU** : Colite ulcéreuse.
- **DAA** : Diarrhées associée aux antibiotiques.
- **DV** : Diarrhée de voyageur.
- **E. coli** : Escherichia coli.
- **ECR** : Efficient consumer response.
- **EFSA**:
- **ESBLE**:
- **ESPGHAN** : The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.
- **FAO**: Food and Agriculture Organization.
- **FC** : Constipation fonctionnelle chronique.
- **FPC** : Fructose 6- phospho- céto-lase.
- **GLP-1**: Glucagon-like peptide 1.
- **H** : Helicobacter.
- **H₂O₂**: Peroxyde d'hydrogène.
- **HP** : Helicobacter pylori.
- **IBS -C**: Irritable bowel syndrome with constipation.

- **ICD** : Infection à clostridium difficile.
- **IgA** : Immunoglobulines A.
- **IgE** : Immunoglobulines E.
- **IMC** : Indice de masse corporelle.
- **L** : Lactobacillus.
- **LGG** : Lactobacillus rhamnosus GG.
- **MC** : Maladie de Crohn.
- **MICI** : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
- **NAFLD**: Nonalcoholic fatty liver disease.
- **OMS** : Organisation Mondiale De La Santé.
- **PCR** : Polymerase Chain Reaction.
- **PKC** : Protéine kinase C.
- **QS** : Quorum sensing.
- **RCH** : Rectocolite hémorragique.
- **S** : Saccharomyces.
- **SII** : Syndrome irritable de l'intestin.
- **sp** : Espèce non précisée.
- **spp** : Sous-espèces.
- **TD** : Traveler's disease.
- **UFC** : Unité formant colonies.
- **US** : United States.
- **VPZ** : Vonoprazan.

Table des matières

Dédicace	i
Remerciements.....	ii
Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
ملخص.....	v
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures	vii
Liste des abréviations	viii
Table des matières	x
Introduction.....	1

Chapitre I Les bactéries lactiques

1. Définition	3
2. Caractéristiques générales des bactéries lactiques	3
3. Taxonomie des bactéries lactiques.....	3
4. Métabolisme des bactéries lactiques.....	5
4.1. Métabolisme de sucre	5
4.1.1. Voie homofermentaire.....	5
4.1.2. Voie hétérofermentaire	5
4.1.3. Voie bifide ou FPC (Fructose 6- phospho- céto- lase)	6
4.2. Métabolisme des protéines.....	7
4.3. Métabolisme des lipides	7
4.4. Exigences nutritionnelles des bactéries lactiques	8
4.4.1 Exigence en vitamines	8
4.4.2 Exigence en source azotées	8
4.4.3 Exigence en minéraux	8

Chapitre II Les probiotique

1. Définition	10
2. Critères de sélection des souches à fort potentiel probiotique.....	10
2.1. Critère de sécurité	10
2.1.1. Identification de la souche	10
2.1.2. Innocuité	11
2.1.3. Origine	11
2.2. Critères fonctionnels	11
2.2.1. Résistance à l'acidité gastrique	11

2.2.2.	Résistance aux sels biliaires	11
2.2.3.	Activité antimicrobienne	11
2.2.4.	Adhésion au mucus et/ou cellules épithéliales humaines	12
2.3.	Propriétés technologiques	12
2.3.1.	Viabilité et stabilité des microorganismes au cours de la production	12
2.3.2.	Conservation des propriétés probiotiques dans le produit fini	12
2.3.3.	Attribution de propriétés organoleptiques	12
3.	Mécanisme d'action des probiotiques.....	12
3.1.	Renforcement de la barrière épithéliale.....	12
3.2.	Production des substances antimicrobiennes	13
3.2.1.	Les acides organiques.....	13
3.2.2.	Le peroxyde d'hydrogène	13
3.2.3.	Le dioxyde de carbone.....	14
3.2.4.	Le diacétyl	14
3.2.5.	La reutérine.....	14
3.2.6.	Bactériocine	14
3.3.	Augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale	14
3.4.	Modulation du système immunitaire.....	15
4.	Les principaux effets des probiotiques	16
4.1.	Digestion du lactose	16
4.2.	Diminution du taux de cholestérol dans le sang	16
4.3.	Synthèse de certaines vitamines	16
4.4.	Traitement des maladies du tube digestif	16
4.5.	Prévention des maladies extradiigestives	17
4.5.1.	Les allergies	17
4.5.2.	Cirrhose hépatique	17
4.5.3.	Carie dentaire	17
4.5.4.	L'infection vaginale	18
4.5.4.	L'infection urinaire	19
4.5.5.	Le diabète	20
Chapitre III Utilisation des bactéries lactiques dans le traitement des maladies digestives		
1.	Le tube digestif.....	22
1.1.	Description du tube digestif.....	22
1.2.	Anatomie du système digestif	22
1.3.	Rôle du tube digestif	24

2.	Le microbiote	24
2.1.	Définition	24
2.2.	Description du microbiote intestinal	24
2.3.	Fonctions et effets physiologiques du microbiote intestinal	25
3.	La dysbiose	26
4.	Les maladies digestives	27
4.1.	Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	27
4.1.1.	Maladie de Crohn	27
4.1.2.	La rectocolite hémorragique	28
4.2.	Diarrhée	29
4.2.1.	Diarrhée aiguë infectieuse.....	29
4.2.2.	Diarrhée associée aux antibiotiques.....	30
4.2.3.	Infection à <i>Clostridium difficile</i>	31
4.2.4.	Diarrhée du voyageur.....	32
4.3.	Syndrome de l'intestin irritable	33
4.4.	Le cancer colorectal.....	34
4.5.	Infections à <i>Helicobacter pylori</i>	35
4.6.	Constipation	35
4.7.	Obésité	36
5.	Malabsorption du lactose.....	38
	Conclusion et perspectives	40
	Références bibliographiques	41

INTRODUCTION

Introduction

La découverte de la relation symbiotique entre l'homme et les bactéries a conduit à une nouvelle façon de voir les bactéries comme potentiellement bénéfiques, plutôt que pathogènes (**Belhamra, 2018**). Parmi ces microorganismes les bactéries lactiques qui sont des microorganismes présentant des caractéristiques morphologiques, physiologiques, et métaboliques variées. On les trouve essentiellement dans les produits laitiers, mais aussi dans d'autres niches écologiques. Elles sont utilisées de différentes manières, on cite les ferments, les agents de bioconservation et les probiotiques (**Hammache et Yettou, 2018**).

Les probiotiques sont des « micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ».

La perturbation du microbiote intestinale, tant en quantité qu'en diversité microbienne, « dysbiose », peut survenir à la suite de divers événements tels qu'un stress, un changement d'alimentation, la prise d'antibiotiques mais peut aussi être à l'origine de plusieurs pathologies digestives et extradigestives comme des maladies métaboliques (diabète, obésité) et des maladies allergiques (**Elkeurti, 2018**).

Les probiotiques jouent un rôle important dans le soulagement des maladies d'origine digestive (comme l'intolérance au lactose), l'amélioration du transit intestinal, et la prévention de certaines maladies comme l'augmentation du taux de cholestérol dans le sang, les diarrhées, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), le cancer du côlon, ainsi que d'autres infections d'origine microbienne (infections à *Clostridium difficile*) (**Hammache et Yettou, 2018**).

L'objectif de notre projet de fin d'étude reposait sur l'analyse d'utilisation des bactéries lactiques à effet probiotique dans le traitement des maladies de tube digestif. Notre étude est divisée en trois chapitres, dans le premier chapitre nous allons se rappeler de quelques notions importantes sur les bactéries lactiques. Le deuxième chapitre portera des données sur les probiotiques en général, Nous aborderons les critères de leur sélection, les mécanismes d'action des probiotiques au niveau intestinale et leur effet sur la santé humaine. Enfin, dans le troisième chapitre nous décrirons l'intérêt thérapeutique de l'utilisation des probiotiques au cours de diverses pathologies intestinales associées à une dysbiose du microbiote.

Chapitre I
Les bactéries lactiques

1. Définition

Les bactéries lactiques (BL) sont un groupe hétérogène de microorganismes produisant de l'acide lactique comme produit principal du métabolisme. Elles sont principalement utilisées en tant que starter dans les produits alimentaires fermentés où elles permettent de développer certaines caractéristiques organoleptiques (texture, saveur des aliments et production de composés aromatiques) et d'augmenter la durée de conservation (**Labioui et al., 2005 ; Dortu et Thonart, 2009**). Elles sont considérées comme non pathogènes, à l'exception de certains genres lactiques sont des pathogènes opportunistes (**Leonard, 2013**). Elles sont très ubiquistes colonisent de nombreux habitats ; comme le lait et les produits laitiers, les végétaux, la viande, le poisson, les muqueuses humaines et animales, dans le tractus digestif. Elles ont été également retrouvées dans le sol, les engrais et les eaux d'égout (**Corrieu et Luquet, 2008**).

2. Caractéristiques générales des bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont des cellules procaryotes, hétérotrophes et chimiotrophes (**Zergoug, 2017**), à Gram positif, catalase négative, oxydase négative, nitrate réductase négative, anaérobies facultatifs, acidotolérantes, et mésophiles. Elles sont de formes variables : cocci, ou bacilles, immobiles et asporulées, elles peuvent fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique à plus de 50% (**König et al., 2009**). Elles sont auxotrophes à certains facteurs de croissance : acides aminés vitamines et bases azotées (**Hadjidj et Mabrek, 2019**).

Les bactéries lactiques ont un métabolisme strictement fermentaire, elles sont classées en bactéries homofermentaires qui produisent uniquement l'acide lactique, et bactéries hétérofermentaires qui produisent de l'acide lactique, de l'acide acétique, du CO₂ et/ou de l'éthanol (**Pilet et al., 2005**).

3. Taxonomie des bactéries lactiques

Le concept de bactéries lactiques comme groupe de micro-organismes date de 1900. L'approche classique de la taxonomie bactérienne, est fondée sur les caractéristiques morphologiques et physiologiques auxquelles s'est ajoutée la composition pariétale, les acides gras, mais les caractéristiques moléculaires comme le pourcentage de G+C de l'ADN, l'hybridation ADN-ADN, la structure et les séquences des ARN_r, sont devenus des outils taxonomiques importants. Ces outils ont conduit à des changements notables dans la classification des bactéries lactiques (**Figure n° 1**) (**Tahlaiti, 2019**).

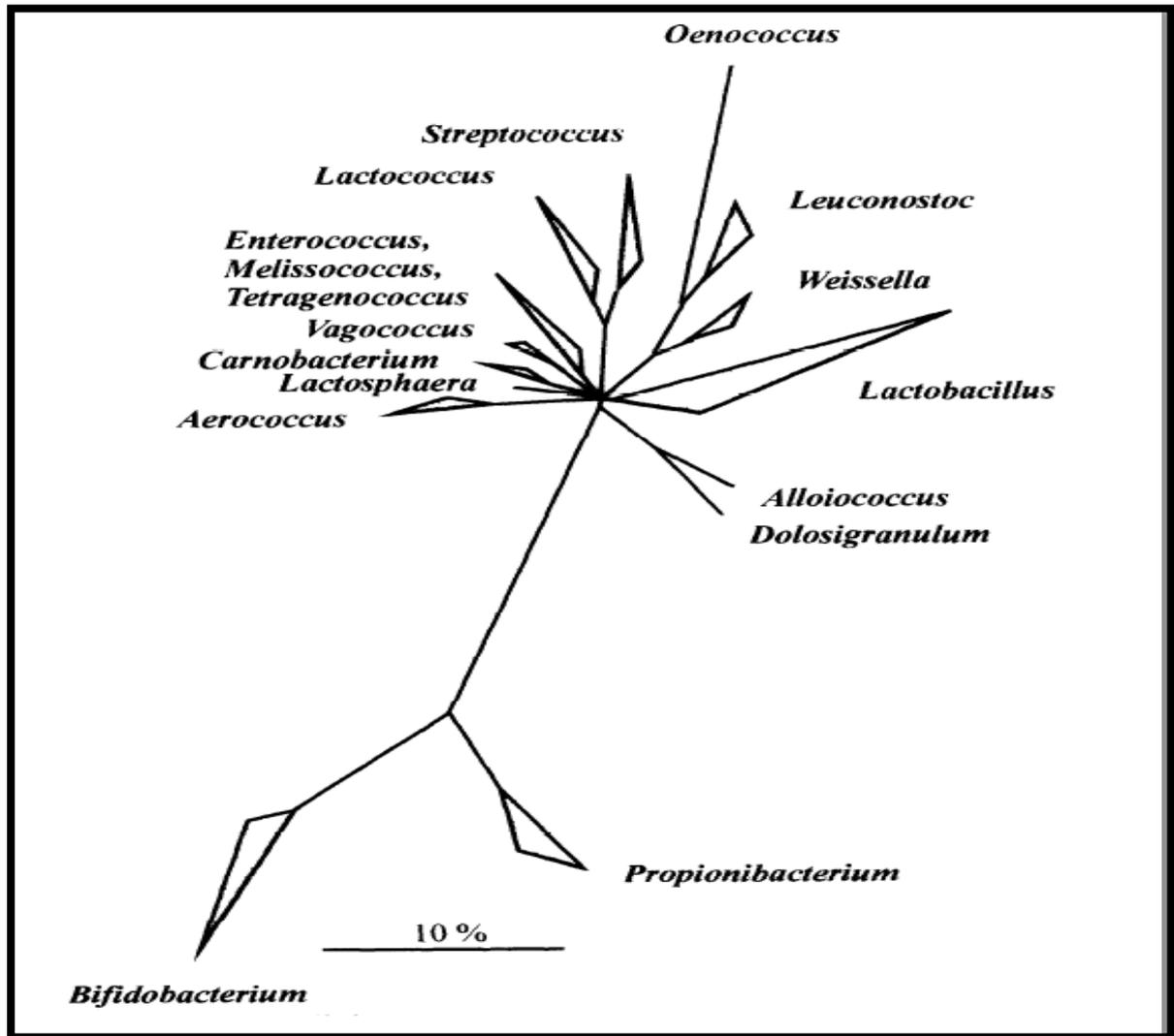


Figure n° 1 : Schéma montrant l'arbre phylogénique basée sur la comparaison du gène de l'ARN 16s, en groupant les bactéries lactiques à faible pourcentage GC et la relation lointaine avec les germes à Gram positif de haut pourcentage GC du genre *Bifidobacterium* et *Propionibacterium*, (Holzapfel et al., 2001).

Les (BL) appartiennent au phylum XIII des *Firmicutes*, la classe I des *Bacilli* et l'ordre II des *Lactobacillales*. Il existe plus de 500 espèces de bactéries lactiques classées sous forme de genres répartis en six grandes familles : (Fessard, 2017)

- *Lactobacillaceae* qui comprend les genres *Lactobacillus* et *Pediococcus*.
- *Aerococcaceae* qui comprend les genres *Abiotrophia*, *Aerococcus*, *Dolosicoccus*, *Eremococcus*, *Facklamia*, *Globicatella* et *Ignavigranum*.
- *Carnobacteriaceae* qui comprend les genres *Alkalibacterium*, *Allofustis*, *Alloiococcus*, *Atopobacter*, *Atopococcus*, *Atopostipes*, *Carnobacterium*, *Desemzia*, *Dolosigranulum*, *Granlucateella*, *Isobaculum*, *Lacticigenium*, *Marinilactibacillus*, *Pisciglobus* et

Trichococcus.

- **Enterococcaceae** qui comprend les genres *Bavariicoccus*, *Catelicoccus*, *Enterococcus*, *Melissococcus*, *Pilibacter*, *Tetragenococcus* et *Vagococcus*.
- **Leuconostocaceae** qui comprend les genres *Leuconostoc*, *Fructobacillus*, *Oenococcus* et *Weissella*.
- **Streptococcaceae** qui comprend les genres *Lactococcus*, *Lactovum* et *Streptococcus*.

Les bactéries du genre *Bifidobacterium* sont parfois considérées comme faisant partie du groupe des bactéries lactiques grâce à la similarité de leurs propriétés physiologiques et biochimiques et à leur présence dans le même habitat écologique, il est considéré pendant longtemps comme *Bacillus bifidus* puis comme *Lactobacillus bifidus*, ce groupe de bactérie lactique a été écarté des autres genres et spécifié sous le nom de *Bifidobacterium*, après l'analyse de son contenu G+C % (entre 55 et 67% beaucoup plus élevé que celui des *lactobacilles*), de ce fait il est classé dans le phylum d'*Actinobacteria* et donc phylogénétiquement éloigné des bactéries lactiques (Léonard, 2013 ; Mermouri, 2018).

4. Métabolisme des bactéries lactiques

4.1. Métabolisme de sucre

Les sucres représentent la principale source de carbone et d'énergie chez les BL. Au cours de la fermentation, il y a production d'acide lactique. Ce métabolisme chez les BL s'effectue selon la voie homolactique ou hétérolactique (Saidi, 2020).

4.1.1. Voie homofermentaire

Généralement les bactéries lactiques homofermentaires comprennent les genres *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Lactobacillus*. Le métabolisme est qualifié d'homolactique lorsqu'au moins 90% du glucose consommé est converti en lactate (Atlan et al., 2008). Cette voie conduit dans des conditions optimales de croissance à la production de deux molécules de lactate et deux molécules d'ATP par molécule de glucose consommée (figure 2) (Mozzi et al., 2010).

4.1.2. Voie hétérofermentaire

Les bactéries présentant ce type de métabolisme sont du genre *Leuconostoc* et *Lactobacillus*, ces bactéries fermentent le glucose en produisant, en plus de l'acide lactique (moins de 1,8 moles par mole de glucose), de l'acétate, de l'éthanol et du CO₂ (Charrad et

Tazegouaret, 2020).

Le métabolisme hétérofermentaire est deux fois moins énergétique que le métabolisme homofermentaire puisqu'une mole de glucose conduit à la production d'une mole de lactate, d'éthanol, de CO₂ et d'un seul ATP (figure 2) (Ghozlane, 2012).

4.1.3. Voie bifide ou FPC (Fructose 6- phospho- cétolase)

Cette voie est empruntée par les bactéries du genre *Bifidobacterium*, elle permet d'avoir 1.5 molécules d'acétate et 2.5 molécules d'ATP à partir d'une molécule d'hexose consommée (Figure 2) (Tahlaiti, 2019).

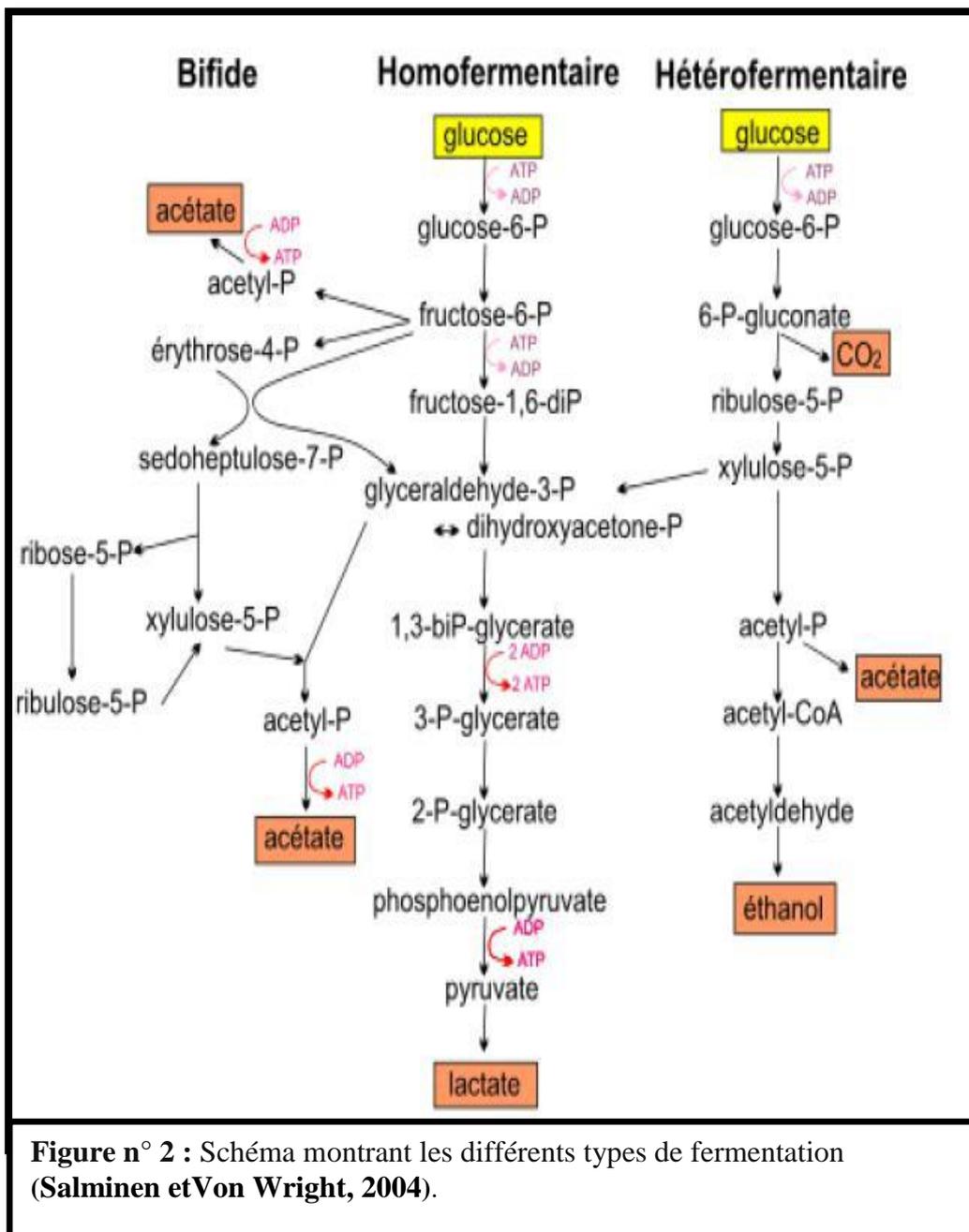


Figure n° 2 : Schéma montrant les différents types de fermentation (Salminen et Von Wright, 2004).

4.2. Métabolisme des protéines

Le système protéolytique des BL est complexe de par le nombre et la nature des protéases et peptidases présentes, mais également de par leur localisation cellulaire. Il est composé de protéases associées à la paroi cellulaire, qui catalysent l'hydrolyse initiale des protéines en peptides. Ces peptides sont ensuite dégradés par des endopeptidases ou exopeptidases en acides aminés et oligopeptides facilement transférables à travers les parois cellulaires (Saidi, 2020).

4.3. Métabolisme des lipides

Les lipases bactériennes catalysent en partie la production des acides gras à longues chaînes à partir des mono et diglycérides, alors que les estérases permettent la libération des acides gras volatils. Ils sont également des précurseurs lors de la formation de métylcétones, alcools, lactones et esters (Figure 3) (Saidi, 2020).

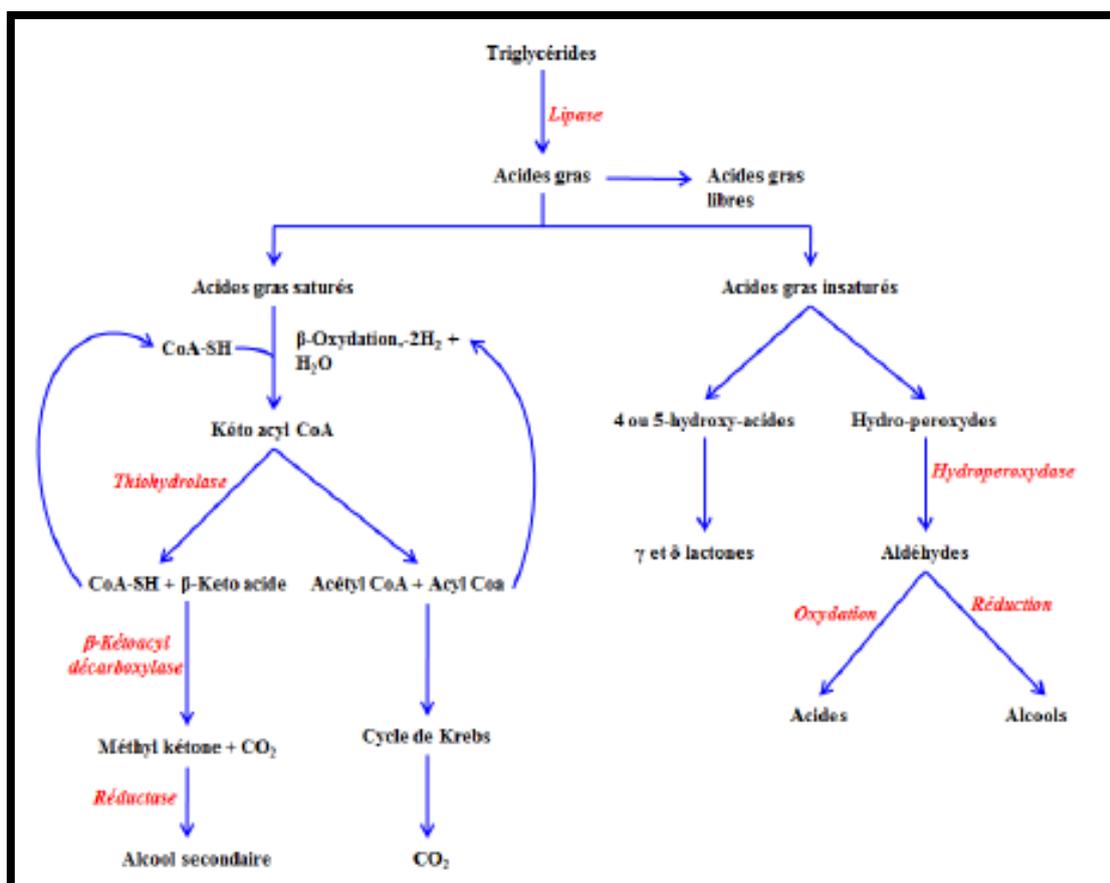


Figure n° 3 Principales voies de dégradation des acides gras du lait durant sa fermentation (McSweeney et Sousa, 2000).

4.4. Exigences nutritionnelles des bactéries lactiques

Les bactéries lactiques sont très exigeantes du point de vue nutritionnel, elles requièrent plusieurs substrats complexes azotés phosphatés et soufrés mais aussi des facteurs de croissance (Taïbi et Cheriche, 2019).

4.4.1 Exigence en vitamines

Les vitamines jouent un rôle primordial dans le métabolisme cellulaire, les bactéries lactiques exigent un certain nombre de vitamine en particulier l'acide nicotinique, vitamine B12 et sans doute la biotine (Taïbi et Cheriche, 2019).

4.4.2 Exigence en source azotées

En générale les bactéries lactiques sont incapables d'effectuer la synthèse des acides aminées à partir d'une source d'azote et doit faire appel à des sources exogènes pour assurer le métabolisme, six acides aminées sont essentiels à la croissance des bactéries lactiques sont : L'acide glutamique, la valine, le méthionine, l'isoleucine, leucine et l'histidine (Taïbi et Cheriche, 2019).

4.4.3 Exigence en minéraux

La nécessité des ions dans le métabolisme s'explique d'abord par leur fonction de cofacteur pour de nombreuses enzymes. Du point de vue transport, le fer est un élément important puisqu'il a des affinités pour un grand nombre de molécules créatrices. Il augmente la croissance et la production d'acide lactiques pour les *Lactocoques*. Le potassium, est un cofacteur pour plusieurs enzymes bactériennes et un niveau élevé de K^+ dans le cytoplasme est requis pour la synthèse protéique (Taïbi et Cheriche, 2019).

Chapitre II
Les probiotiques

1. Définition

Le terme « Probiotique » vient du mots grecs « *pro* » qui signifie « en faveur » et « *biotikos* » qui signifie « la vie », choisi par opposition au terme antibiotique. En 1989, *Fuller* a défini les probiotiques par « suppléments alimentaires constitués de microorganismes vivants qui ont un effet favorable sur l'animal hôte en améliorant l'équilibre de sa flore intestinale (**Chaouchi et Oulhadj, 2020**).

L'organisation des nations unies pour l'agriculture et l'alimentation et l'Organisation Mondiale pour la Santé (**Rapport FAO/OMS, 2002**), ont défini les probiotiques comme des « Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquates, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte » (**Chaouchi et Oulhadj, 2020**).

2. Critères de sélection des souches à fort potentiel probiotique

Les effets bénéfiques des probiotiques sont réalisés dans l'intestin. Pour obtenir ces effets, les micro-organismes probiotiques potentiels doivent remplir les critères suivants:

2.1. Critère de sécurité

Les micro-organismes probiotiques ne doivent pas être nocifs pour le corps et ne doivent pas non plus nuire à la santé. Ce critère semble évident, mais il est très important de le vérifier, surtout si les bactéries à administrer sont sélectionnées pour la microflore normale n'appartenant pas à l'hôte. Depuis l'Antiquité, les bactéries lactiques (*Bifidobacterium* et *Lactobacillus*) sont utilisées pour conserver les aliments, ce qui est la meilleure preuve de leur parfaite innocuité (**Benmeziane et Bennai, 2016**).

2.1.1. Identification de la souche

Les souches probiotiques doivent être identifiées à l'aide de méthodes moléculaires fiables pour la détermination du phénotype et du génotype. Pour déterminer qu'une souche appartient à une espèce, l'hybridation ADN-ADN est l'étalon-or, mais le séquençage du gène codant pour l'ARNr 16S est une technique tout aussi importante (**Piquepaille, 2013**).

L'identification des souches doit alors être effectuée par une méthode génétique reconnue telle que l'électrophorèse en champ pulsé (**Piquepaille, 2013**).

Toutes les souches probiotiques doivent être déposées dans une collection de cultures internationalement reconnue. Chaque souche se voit attribuer un code d'identification alphanumérique choisi par le laboratoire ou la collection (**Piquepaille, 2013**).

Une fois identifiées, les bactéries probiotiques doivent être nommées selon les règles du code international de nomenclature des bactéries pour une compréhension universelle (nom de genre / nom d'espèce / identifiant de souche) (**Piquepaille, 2013**).

2.1.2. Innocuité

Les micro-organismes probiotiques doivent être totalement inoffensifs pour les consommateurs, et aucune caractéristique indésirable possible: résistant aux antibiotiques, cytotoxicité, activité hémolytique, ...etc (**Hammache et Yettou, 2018**).

Avant d'utiliser des souches probiotiques, il est important de vérifier les faits Il n'est pas résistant aux antibiotiques sur le plasmide, il ne peut donc pas induire de résistance chez un autre micro-organisme (**Hammache et Yettou, 2018**).

2.1.3. Origine

Les souches probiotiques humaines sont plus compatibles avec le tractus gastro-intestinal humain, cependant, elles peuvent être d'origine non humaine (animale, alimentaire ou végétale), à moins qu'elles ne soient considérées comme dangereuses (**Piquepaille, 2013**).

2.2. Critères fonctionnels

2.2.1. Résistance à l'acidité gastrique

Les bactéries probiotiques doivent survivre en passant par l'estomac. Ils sont exposés à la forte acidité des sucs gastriques, principalement constitués d'acide chlorhydrique et de pepsine (**Hammon, 2011**). La survie des bactéries dans le suc gastrique dépend de leur capacité à tolérer un pH bas (**Benmeziane et Bennai, 2016**).

2.2.2. Résistance aux sels biliaires

Les bactéries qui survivent aux conditions acides de l'estomac doivent survivre à cela contre l'effet détergent des sels biliaires libérés dans le duodénum après avoir mangé des aliments gras. Les bactéries peuvent réduire l'effet émulsifiant des sels biliaires en hydrolysant leurs hydrolases, réduisant ainsi leur solubilité (**Benmeziane et Bennai, 2016**).

2.2.3. Activité antimicrobienne

L'activité antimicrobienne contre les agents pathogènes est l'un des critères fréquemment utilisés pour sélectionner les souches probiotiques. La méthode la plus couramment utilisée est la co-incubation, généralement sur un milieu gélosé qui permet la croissance d'un

probiotique et d'une série de souches indicatrices de pathogènes. Les substances antimicrobiennes produites par les *lactobacilles* ont été décrites en détail ci-dessus dans la section - production de substances antimicrobiennes (Bahri, 2014).

2.2.4. Adhésion au mucus et/ou cellules épithéliales humaines

La capacité de s'adhérer à la muqueuse intestinale est l'un des principaux critères de sélection des souches probiotiques. Elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation. Plus la bactérie reste longtemps dans le tractus gastro-intestinal, plus elle a de chances d'avoir un effet bénéfique sur l'hôte. L'adhérence peut être importante pour stimuler le système immunitaire et évitera l'implantation d'agents pathogènes chez l'hôte. Les cellules épithéliales intestinales utilisent un mécanisme compétitif (Belhamra, 2017).

2.3. Propriétés technologiques

En plus des critères de sécurité et des critères fonctionnels qui ont déjà été cités, de nombreux aspects technologiques doivent être pris en compte pour la sélection des souches probiotiques, et ces aspects sont les suivants :

2.3.1. Viabilité et stabilité des microorganismes au cours de la production

Selon cette idée, nous définissons la stabilité physique et génétique des microorganismes, avec une variabilité minimale tout au long de la chaîne de production durée de vie (Piquepaille, 2013).

2.3.2. Conservation des propriétés probiotiques dans le produit fini

Les souches probiotiques doivent rester stables pendant le stockage du produit et doit être administré à la dose correcte avant la date de péremption du produit (Hammache et Yettou, 2018).

2.3.3. Attribution de propriétés organoleptiques

Afin d'attirer les consommateurs, les produits probiotiques doivent avoir des bonnes propriétés organoleptiques, en particulier le goût (Piquepaille, 2013).

3. Mécanisme d'action des probiotiques

3.1. Renforcement de la barrière épithéliale

La barrière intestinale est un mécanisme de défense majeur qui consiste à maintenir l'intégrité de l'épithélium et à protéger le corps humain des dommages environnementaux. La

barrière de défense intestinale est formée par la couche de mucus, les peptides antimicrobiens, les Ig A sécrétées et le complexe d'adhésion de la jonction épithéliale (**Farahe, 2020**).

Il est rapporté que l'incubation de cellules intestinales avec *Lactobacillus* peut affecter la phosphorylation de la protéine de jonction d'adhésion et l'abondance de la protéine kinase C (PKC) à des degrés divers, régulant ainsi activement la fonction de barrière épithéliale (**Hummel et al., 2012; Bermudez- Brito et al., 2012**). L'utilisation de probiotiques peut empêcher les modifications des cellules épithéliales induites par les cytokines, qui sont caractéristiques des maladies inflammatoires de l'intestin et peuvent également aider à renforcer la barrière muqueuse. La mucine (glycoprotéine) est le principal composant macromoléculaire du mucus épithélial. Les probiotiques peuvent favoriser la sécrétion de mucus en tant que mécanisme pour améliorer la fonction de barrière et éliminer les agents pathogènes (**Belhamra, 2017**).

3.2. Production des substances antimicrobiennes

3.2.1. Les acides organiques

Pendant la fermentation alimentaire, les bactéries lactiques produisent des acides organiques (tels que l'acide lactique, l'acide acétique ou l'acide propionique) et aident à inhiber la croissance des bactéries qui ne peuvent pas se reproduire à pH acide. L'acide lactique et l'acide acétique traversent passivement la membrane plasmique sous une forme dissociée, et pour des concentrations élevées d'acide, le milieu intracellulaire peut être acidifié dans une certaine mesure, inhibant ainsi la fonction cellulaire et éliminant les membranes potentielles (**Tahlaiti, 2019**).

La production d'acide lactique et d'acide acétique et donc la diminution du pH affecte principalement les microorganismes sensibles aux acides tels que *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Escherichia coli* et *Clostridium*. L'acide lactique n'est pas seulement toxique pour de nombreuses bactéries, mais aussi pour les champignons et les moisissures (**Tahlaiti, 2019**).

La sensibilité à ces acides dépend de l'action simultanée des bactéries et d'autres facteurs, tels que l'activité de l'eau et la température (**Tahlaiti, 2019**).

3.2.2. Le peroxyde d'hydrogène

Les bactéries lactiques ne possèdent pas de catalase qui catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en de l'eau et l'oxygène. Il peut s'accumuler et devenir un inhibiteur de différents micro-organismes par l'oxydation des lipides membranaires et la destruction des structures des protéines membranaires (**Benmammar, 2018**).

3.2.3. Le dioxyde de carbone

Les bactéries lactiques hétérofermentaires synthétisent le dioxyde de carbone (CO₂) comme métabolite secondaire. Son accumulation dans l'environnement extérieur produira des conditions anaérobies, qui sont toxiques pour les microorganismes aérobies présents dans les aliments. Son accumulation dans la bicouche lipidique peut provoquer un dysfonctionnement de la perméabilité membranaire (**Tahlaiti, 2019**).

3.2.4. Le diacétyl

Le diacétyl est un produit du métabolisme du citrate, responsable de la saveur des produits laitiers. Le diacétyl a des propriétés antimicrobiennes contre les levures, les bactéries Gram-négatives et les bactéries non lactiques Gram-positives. Cependant, ces derniers y sont moins sensibles (**Benmammar, 2018**).

3.2.5. La reutérine

La reutérine (ou 3-hydroxypropionaldéhyde) est un produit intermédiaire avec un effet antibactérien. Il est produit par certains types de *Lactobacillus*, en particulier *Lactobacillus reutei*, lors de la fermentation anaérobie du glycérol (**Tahlaiti, 2019**). Elle a un large éventail d'activités. Il a des effets sur les bactéries (Gram positif ou Gram négatif), les champignons et les protozoaires. Il interfère avec la réplication de l'ADN. La reutérine a des applications en médecine et en alimentation (**Benmammar, 2018**).

3.2.6. Bactériocine

Les bactériocines sont considérées comme des substances protéiques ayant une activité antibactérienne produites par des bactéries à Gram positif, en particulier des bactéries lactiques. Ils sont produits par les bactéries lactiques et ils sont généralement actifs contre les bactéries ayant des systèmes similaires à de faibles concentrations (**Belguesmia et al., 2011**).

Les bactériocines produites par les bactéries lactiques actives contre les bactéries à Gram négatif n'ont pas été décrites (**Tahlaiti, 2019**).

L'activité antibactérienne des bactériocines est bactéricide, entraînant la mort des bactéries cibles, tandis que les bactériostats inhibent la croissance des bactéries (**Tahlaiti, 2019**). La bactériocine la plus étudiée est la bactériocine produite par les bactéries lactiques, connue pour son rôle dans la bonne conservation des aliments (**Tahlaiti, 2019**).

3.3. Augmentation de l'adhésion à la muqueuse intestinale

L'adhésion à la muqueuse intestinale est essentielle pour la colonisation et également importante pour l'interaction entre la souche probiotique et l'hôte. La plupart des infections intestinales sont causées par l'adhésion d'agents pathogènes aux cellules épithéliales intestinales de l'hôte. Les bactéries lactiques présentent divers déterminants de surface, qui sont liés avec les cellules épithéliales intestinales. Ces derniers produisent de la mucine, qui est un mélange complexe de glycoprotéines et le principal composant des muqueuses, empêchant ainsi l'adhésion de bactéries pathogènes (Bermudez-Brito et al., 2012).

3.4. Modulation du système immunitaire

En raison de ses composants intracellulaires ou extracellulaires actifs, les probiotiques peuvent affecter le système immunitaire en transmettant des signaux qui influencent la réponse immunitaire de l'organisme hôte par contact avec des cellules dotées de fortes capacités immunitaires (Figure 2). Un grand nombre d'études ont rapporté que la consommation de probiotiques peut modifier considérablement la prolifération lymphocytaire et la production de cytokines des cellules du système immunitaire (Belhamra, 2017).

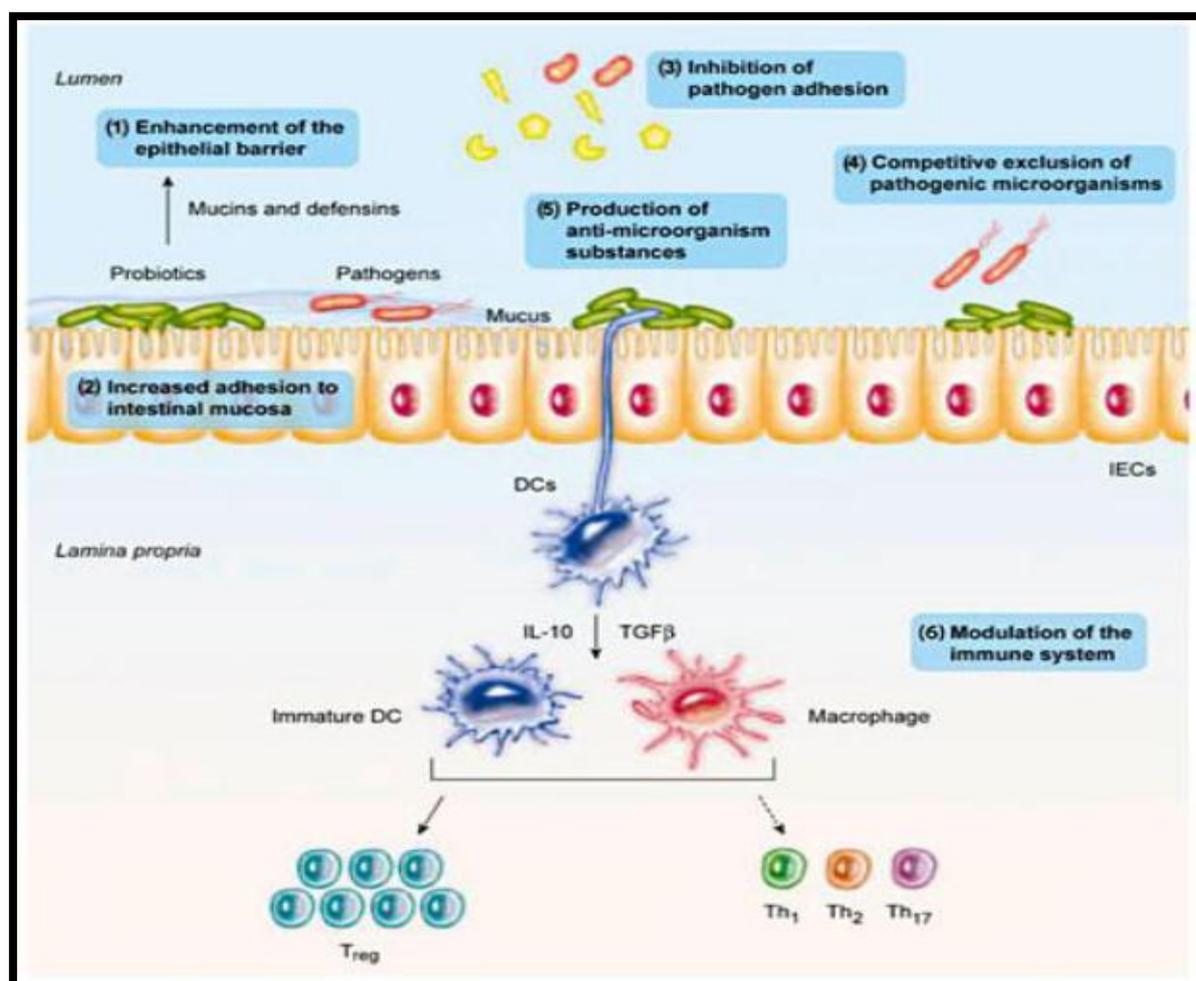


Figure n° 4 : Schéma montrant les principaux mécanismes d'action des probiotiques (Bermudez-Brito et al., 2012).

4. Les principaux effets des probiotiques

4.1. Digestion du lactose

Le lactose (un disaccharide composé de glucose et de galactose) contenu dans les produits laitiers est digéré par l'enzyme membranaire lactase (β -galactosidase) dans l'intestin grêle. Il est situé sur le bord en brosse des cellules épithéliales intestinales, et son activité dépend de l'âge des cellules. En fait, il a une forte activité dans les cellules les plus anciennes, mais pas très actif dans les cellules plus jeunes. Ceci explique pourquoi on observe une lactation insuffisante dans les gastro-entérites, car le renouvellement cellulaire va s'accélérer.

Lorsque l'activité lactase diminue, le lactose non digéré atteindra le côlon pour être fermenté par le microbiote. Il formera de l'acide lactique, des acides gras volatils, du gaz et une acidification du milieu. Si une grande quantité de lactose non absorbé est ingérée, des symptômes digestifs (ballonnements, diarrhée, vomissements, crampes abdominales, constipation) surviennent parfois. Il semble également présenter des symptômes d'indigestion, tels que maux de tête, fatigue, inattention et douleurs musculaires (Bultel, 2017).

Les probiotiques peuvent améliorer la digestibilité de nombreux nutriments: leur rôle fondamental est d'assurer une bonne hygiène digestive en favorisant la dégradation et l'absorption de certains aliments.

4.2. Diminution du taux de cholestérol dans le sang

Certains probiotiques peuvent prévenir un taux élevé de cholestérol dans le sang en favorisant leur utilisation par le foie. La capacité de *Lactobacillus* à se dégrader. Les acides biliaires sont impliqués dans la synthèse du cholestérol (Turpin, 2011; Chmlal- Kherraz, 2013), confirmant ainsi les effets bénéfiques de ces fermentations sur la régulation du métabolisme humain. (Chmlal-Kherraz, 2013).

4.3. Synthèse de certaines vitamines

Les *lactobacilles* peuvent synthétiser de la vitamine B dans certaines circonstances: thiamine (B1), riboflavine (B2), niacine (B3), acide pantothénique (B5), pyridoxol (B6), acide folique (B9) et cyanure Cobalamine (B12) ... nécessaire à de nombreuses fonctions du corps humain (Rofes, 2014).

4.4. Traitement des maladies du tube digestif

Les effets probiotiques dans le traitement des maladies du tube digestif ont été décrits en

détail ci-dessus dans le chapitre -Utilisation des bactéries lactiques dans le traitement des maladies digestives.

4.5. Prévention des maladies extradigestives

4.5.1. Les allergies

Les allergies sont des réactions anormalement exacerbées à des composants appelés allergènes (poussières, acariens, poils d'animaux, pollen, aliments, etc.), impliquant des mécanismes immunitaires Ig E-dépendants. En termes de morbidité, l'Organisation Mondiale de la Santé considère les allergies comme la quatrième maladie la plus répandue dans le monde après le cancer, les maladies cardiovasculaires et le sida (**Bultel, 2017**).

L'« hypothèse hygiéniste » met l'accent sur l'influence de la flore intestinale sur le développement des allergies. Plusieurs études épidémiologiques indiquent que les infections chez les jeunes enfants, les frères et sœurs plus âgés et les crèches sont susceptibles de réduire le risque d'allergies (**Bultel, 2017**).

4.5.2. Cirrhose hépatique

Les probiotiques peuvent de même intervenir en cas de cirrhose en modifiant la circulation sanguine au niveau de système hépatique. Les complications à reformuler vers une cirrhose et des varices œsophagiennes. On retrouve chez les malades atteints d'une cirrhose du foie de nombreux changements de la flore microbienne et celle de l'intestin grêle est en général augmentée (**Bouridane et Boukerra, 2012**).

4.5.3. Carie dentaire

La carie dentaire est une maladie multifactorielle d'origine bactérienne, caractérisée par une déminéralisation acide de l'émail dentaire. Son apparition est due aux modifications de l'homéostasie de l'écosystème buccal, conduisant à la prolifération de biofilms bactériens, en particulier les biofilms bactériens composés de streptocoques du groupe mutant. Pour aider à réduire ou à prévenir la carie dentaire, les probiotiques doivent adhérer à la surface de la dent et faire partie de la communauté bactérienne qui compose le biofilm dentaire (**Bouridane et Boukerra, 2012**).

Les probiotiques doivent également concurrencer les bactéries de la carie dentaire pour empêcher leur propagation. Enfin, le métabolisme des sucres dans les aliments par les probiotiques doit conduire à une faible production d'acide. L'avantage d'incorporer des probiotiques dans les produits laitiers est qu'ils peuvent neutraliser l'acidité produite (**Bultel,**

2017).

4.5.4 L'infection vaginale

Il existe de nombreux types de micro-organismes dans la flore vaginale changeront avec l'âge. Cette flore dépend des œstrogènes pendant toute sa vie, ce qui peut expliquer sa variation. Cette flore joue un rôle majeur dans la protection des muqueuses contre l'infection (Bultel, 2017).

La flore microbienne normale est la première ligne de défense contre les infections. L'écologie vaginale d'une femme santé va varier en fonction des différents stades de la vie vaginale. La bactérie dominante avec *Lactobacillus*, également connue sous le nom de *Bacille Doderlein* y a été trouvée. Nous avons notamment découvert *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus jensenii*. Ils forment un biofilm sur la muqueuse vaginale et empêchent l'invasion microbienne (Bultel, 2017).

Ces bactéries assureront l'équilibre, notamment du fait de l'acidification du milieu, le pH vaginal étant compris entre 3,8 et 4,5. En raison de cette valeur de pH, la reproduction de la plupart des micro-organismes pathogènes est inhibée. Ils utiliseront du sucre pour former de l'acide lactique. De plus, le peroxyde d'hydrogène sécrété par *Lactobacillus* peut inhiber *Gardnerella vaginalis* et *Neisseria vaginalis* par oxydation moléculaire ou ses métabolites. Les bactériocines sont une autre défense avec un effet antimicrobien à spectre étroit. Ils se lient à des récepteurs spécifiques d'agents pathogènes cibles en formant des pores à travers la membrane plasmique de la cellule (Figure 5) (Bultel, 2017).

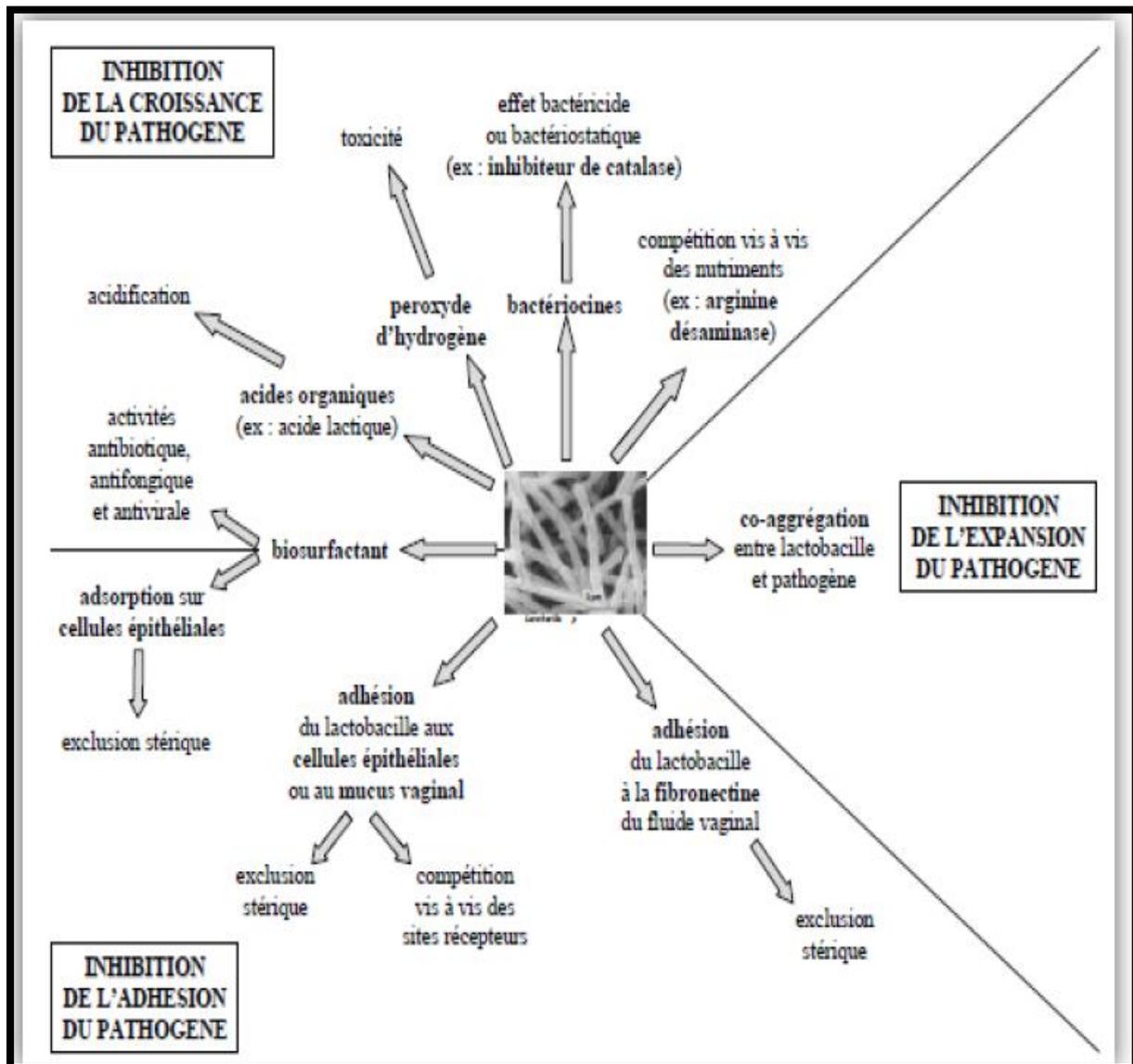


Figure n° 5 : Effet des *lactobacilles* vaginaux sur les microorganismes pathogènes (Lepargneur et Rousseau, 2002).

4.5.4. L'infection urinaire

L'infection des voies urinaires est l'une des infections bactériennes les plus courantes chez les femmes. Cela correspond à la prolifération anormale de microorganismes pathogènes accompagnant l'inflammation de la vessie. La principale bactérie impliquée est *Escherichia coli* (pathogène des voies urinaires). C'est une sorte de bactérie qui existe naturellement dans la flore fécale et qui colonise la flore vaginale et l'urètre. *Lactobacillus* peut empêcher la colonisation d'*E. coli* et combattre les infections des voies urinaires. Des études ont montré que certaines souches telles que *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 et *Lactobacillus reuteri* ont une valeur dans la prévention et le traitement des infections récurrentes des voies urinaires.

Autres études ont montré que l'administration intravaginale de *Lactobacillus crispatus* peut réduire le risque de récurrence du système urinaire (Bultel, 2017).

4.5.5. Le diabète

Le diabète de type 1 est une maladie chronique causée par la destruction auto-immune des cellules sécrétant de l'insuline (appelées cellules bêta des îlots pancréatiques de Langerhans) (Bultel, 2017).

Chez les hommes, au moment du diagnostic de diabète et chez les enfants à haut risque de diabète de type 1 (présence d'autoanticorps), les taux bactériens ont augmenté et les *lactobacilles* sont épuisés. L'identification de modifications bactériennes du microbiote intestinale, impliquées dans les stades précoces du développement de la maladie, ce qui peut conduire à des traitements probiotiques qui préviennent la maladie (Bultel, 2017).

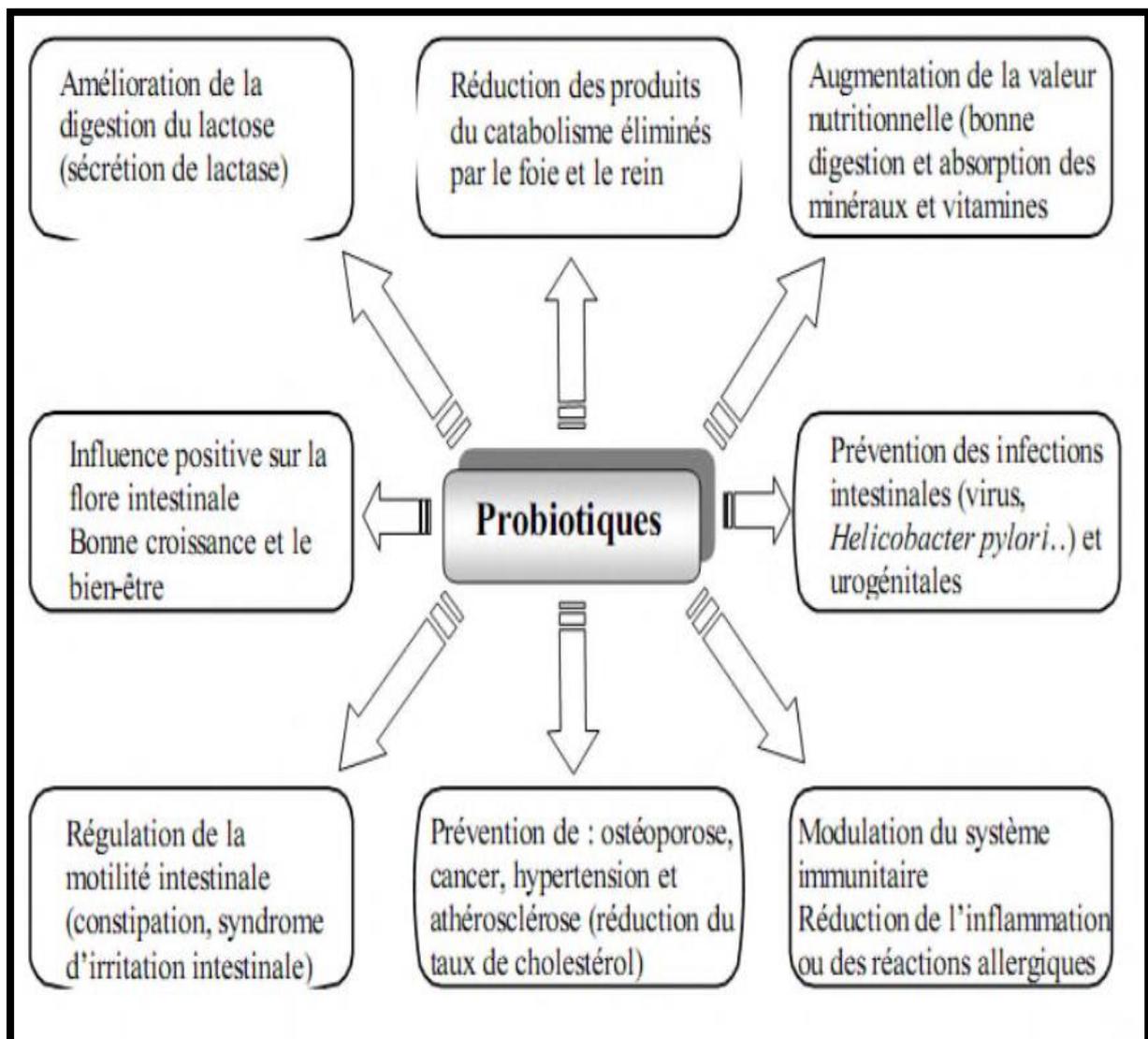


Figure n° 6 : Schéma montrant les principaux effets des probiotiques (Mercenier et al., 2003).

Chapitre III

Utilisation des bactéries lactiques dans le traitement des maladies digestives

1. Le tube digestif

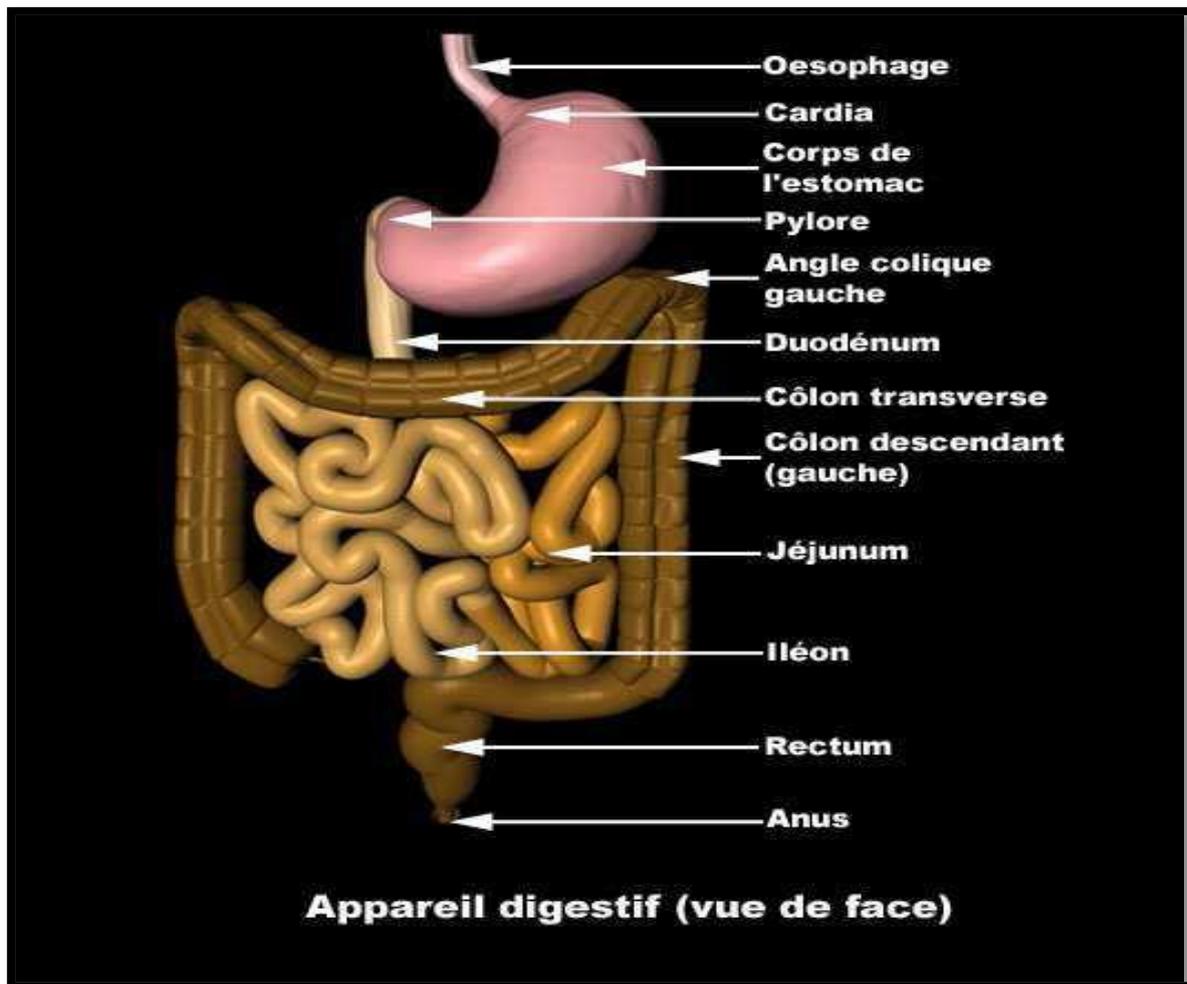
1.1. Description du tube digestif

Le tube digestif est un conduit qui peut atteindre de 10 à 12 mètres de longueur, composé de muscles et de membranes. C'est l'ensemble des organes qui assurent la digestion (**Figure 7**) (**Jedidi, 2007**). Il comprend des organes creux (cavité buccale, une partie du pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin dit le colon) et des organes pleins, annexes au tube digestif (les glandes salivaires, le foie, le pancréas) (**Jedidi, 2007**).

1.2. Anatomie du système digestif

Les éléments constitutifs du tube digestif sont les suivants : (**Bruno, 2012**)

- ❖ L'œsophage qui se termine par le cardia
- ❖ L'estomac, qui inclut l'antre et le canal du pylore
- ❖ Les intestins :
 - L'intestin grêle (6-8 m), comprenant :
 - Le duodénum
 - Le jéjunum
 - L'iléon qui rejoint le cæcum à la jonction iléo-cæcale
 - Le gros intestin ou côlon (1,5 m), constitué de 3 parties :
 - Le cæcum. L'appendice est un organe rudimentaire, reliquat de l'évolution, attaché au cæcum.
 - Le côlon qui comprend :
 - Le côlon ascendant.
 - Le côlon transversal.
 - Le côlon descendant et sigmoïde.
 - Le rectum qui se termine par l'anus.



OEsophage : mucus, péristaltisme. Seuls les microorganismes provenant des aliments ou de la cavité orale sont présents.

Estomac: pH acide (pH<2), O₂, enzymes, mucus.

Microflore : 104 UFC/g : *Candida albicans*, *Helicobacter pylori*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*.

Duodénum : sécrétions pancréatiques et biliaires, mucus, faible O₂. Microflore : 103-104 UFC/g : *Bacteroides*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*.

Jéjunum : sécrétions pancréatiques et biliaires, mucus, péristaltisme. Microflore : 105-107 UFC/g : *Bacteroides*, *Candida albicans*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*.

Iléon : Anaérobiose, sels biliaires, enzymes. Microflore :

107-108 UFC/g : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Veillonella*.

Colon : Anaérobiose, motricité, enzymes bactériennes, acides gras volatiles, ammoniacque, ...

Microflore : 1010-1011 UFC/g : *Bacteroides*, *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Streptococcus*.

Figure n° 7 : Schéma simplifié décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'homme et leurs microflores (Ouwehand et Vesterlund, 2003).

1.3. Rôle du tube digestif

Le rôle principal du tube digestif est de digérer, d'extraire les nutriments contenus dans le bol alimentaire et d'éliminer ou transformer les produits non assimilables. Ces processus débutent dans la bouche et se déroulent tout au long de la progression du contenu dans la lumière digestive jusqu'à l'anus. La présence d'épithélium permet également au tube digestif d'établir une barrière entre le milieu extérieur (lumière du tube digestif) et le milieu intérieur. Ces défenses ont été renforcées par le système immunitaire capable de combler les défaillances de la barrière (Chaouchi et Oulhadj, 2020).

2. Le microbiote

2.1. Définition

Le microbiote intestinal, appelé anciennement flore intestinale, se définit comme l'ensemble des microorganismes présents dans l'écosystème digestif et assurant des relations symbiotiques avec l'hôte (Landman et Quévrain, 2016).

Cet écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées. Après la colonisation du tube digestif de la naissance à l'âge de 2 ans environ, le microbiote intestinal est propre à chaque individu et stable dans le temps. Par ailleurs, il existe un phénomène de résilience, c'est-à-dire le retour à l'équilibre après un événement perturbateur (comme la prise d'antibiotiques par exemple) (Landman et Quévrain, 2016).

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Au total, un individu abrite dans son tractus intestinal 10¹⁴ micro-organismes (Dolié, 2018).

2.2. Description du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est composé de 10¹⁴ micro-organismes réparti en 160 espèces bactériennes chez un individu donné parmi le millier d'espèces qui ont pu être identifiées dans différentes cohortes humaines. Ces 10¹⁴ bactéries sont réparties en 4 phylum bactériens : *firmicutes*, *bacteroidetes*, *actinobacteria*, et *proteobacteria*. Les *firmicutes* et les *bacteroidetes* constituent les deux phylums dominants du microbiote avec une représentativité respective de 60–75 % et 30–40 % (Landman et Quévrain, 2016).

Tableau 1: Phylums et quelques genres microbiens dominants dans le tube digestif (Motya, 2018).

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

2.3. Fonctions et effets physiologiques du microbiote intestinal

Les micro-organismes exercent des effets à la fois directs dans l'intestin (par exemple du fait de leurs capacités enzymatiques), mais aussi indirects car leur présence est détectée par des récepteurs des cellules de l'hôte qui alors adapte sa physiologie (ceci pouvant désormais s'étudier en observant les expressions de gènes de l'hôte après exposition à des microorganismes) (Fung et al, 2011).

Tableau 2 : Effets et fonctions du microbiote intestinal (Motya, 2018).

Effets et fonctions du microbiote intestinal.
<p>✚ Effet de barrière-défense :</p> <ul style="list-style-type: none"> Exclusion compétitive Modulation des défenses innées Immunomodulation locale et systémique
<p>✚ Fonctions métaboliques :</p> <ul style="list-style-type: none"> Synthèses Dégradations Transformations
<p>✚ Effets trophiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> Du système immunitaire Des cellules épithéliales
<p>✚ Neuromodulation :</p> <ul style="list-style-type: none"> Transit intestinal Sensibilité viscérale Au niveau central (axe intestin-cerveau)

3. La dysbiose

La dysbiose peut être définie comme une anomalie de la composition de la flore commensale pouvant occasionner des effets néfastes sur l'hôte. Elle peut être due à un excès de pathobiontes (micro-organisme potentiellement délétère), et/ou un manque d'espèces bénéfiques souvent des *Firmicutes* dominants, et/ou une faible biodiversité de la niche écologique (Laaboub, 2019).

Ces déséquilibres de la niche écologique sont retrouvés dans certains troubles intestinaux (diarrhées infectieuses, diarrhées dues aux antibiotiques, troubles fonctionnels intestinaux

voire MICI) et extra-intestinaux (Laaboub, 2019).

4. Les maladies digestives

4.1. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections cryptogénétiques qui se caractérisent par une atteinte inflammatoire chronique d'une partie de la paroi intestinale. Elles regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), aussi appelée colite ulcéreuse. Ces maladies évoluent par poussées, de durée et de fréquence extrêmement variables selon les patients, alternant avec des phases de rémission plus ou moins totales (Piquepaille, 2013).

4.1.1. Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie intestinale chronique caractérisée par des périodes d'activation et d'inactivation indéterminées (Belkeziz, 2020). Cette dysbiose est caractérisée par un déficit en certaines bactéries, telles que *Faecalibacterium prausnitzii*, du groupe *Clostridium leptum*, mais aussi par une augmentation de certains pathogènes tels que *E. coli* ou *Mycobacterium avium paratuberculosis* (Harkati, 2019).

Les manifestations cliniques dépendent de la localisation de la maladie : douleurs abdominales, diarrhée, syndrome dysentérique, syndrome abdominal aigu pouvant simuler une appendicite aiguë (Dolié, 2018).

Ces symptômes peuvent être accompagnés de signes généraux comme la fièvre, la fatigue, un amaigrissement, un retard de croissance ou retard pubertaire chez les enfants et les adolescents (Dolié, 2018).

Des études menées dans le cadre de la maladie de Crohn ont conclu qu'il n'existe aucune évidence en faveur d'un effet bénéfique des probiotiques dans le maintien de la rémission d'une MC (Guarner et al., 2011).

Plusieurs études montrant le bénéfice d'un traitement par probiotiques dans le maintien d'une rémission dans cette maladie. Le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail (ANSES) en 2005, montre que les *Lactobacillus rhamnosus* GG augmentent l'activité des LT CD4⁺ ce qui induit une diminution de l'effet pro-inflammatoire au profit de l'effet anti-inflammatoire (Rapport AFSSA, 2012).

Des études sur les patients adultes avec les MICI actives ou au repos montre qu'il n'y avait aucun avantage associé à l'utilisation des probiotiques par rapport à un placebo (5-aminosalicylates « 5-ASAs ») pour induire une rémission de MC actif ou empêchant la

rechute de MC au repos, la rechute clinique ou endoscopique de la MC postopératoire (Derwa et al., 2017).

Une autre étude a montré que les probiotiques (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et le VSL# 3 qui contient des souches de *Lactobacillus* « *L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* et *L. delbrueckii* spp. *Bulgaricus* », *Bifidobacterium* « *B. longum*, *B. breve* and *B. infantis* » et *Streptococcus salivarius* spp. *Streptococcus thermophilus*) n'ont pas des effets thérapeutiques de la supplémentation atteinte de MC (Coqueiro et al., 2019).

La plupart de test de l'efficacité des probiotiques intervenus en MC soit chez les enfants ou les adultes ont évalué leur rôle dans le maintien de la rémission obtenue avec un traitement médical standard ou résection chirurgicale (Guandalini et Sansotta, 2019).

Des études traitaient de la prise de bactéries probiotiques *Bifidobactérium* (*bifidum*, *breve*, *infantis*, *longum*); *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *delbrueckii* subsp. *Bulgaricus*, *plantarum*); *Streptococcus* (*salivarius* spp., *Thermophilus*) chez des adultes (≥ 16 ans) présentant une MICI montre qu'aucun probiotique ne peut être recommandé chez les patients avec une maladie de Crohn (Manuri-Germanier et al., 2020).

4.1.2. La rectocolite hémorragique

La rectocolite hémorragique (RCH) ou colite ulcéreuse, est une maladie inflammatoire chronique évoluant par poussées qui affecte l'extrémité distale du tube digestif. Les lésions se localisent toujours au niveau du rectum et peuvent toucher en plus une partie du côlon (Dolié, 2018).

Une diminution de la représentativité des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes* accompagnée d'une augmentation de celle des *Proteobacteria* et des *Actinobacteria* et la modification la plus souvent observée chez les patients ayant une RCH en poussée est une augmentation de bactéries réduisant les sulfates (Harkati, 2019).

Plusieurs probiotiques, y compris des souches de *Lactobacillus* (*rhamnosus* GG, *acidophilus*, *reuteri* ATCC 55730, *johnsonii*), des souches de *Bifidobacterium* (*breve*, *bifidum*, *animalis*), et un mélange de VSL # 3 (*Bifidobactéries* et un *Streptocoque*) ont été étudiées pour montrer leur efficacité dans l'induction et le maintien de la rémission de rectocolite hémorragique (Abraham et Quigley, 2017).

Une des plus récentes études sur les probiotiques disponibles actuellement dans le marché concernant vingt patients atteints d'une RCH active modérée à sévère qui bénéficiaient d'un traitement par *Bifidobacteria-fermented milk* pendant douze semaines. L'équipe avait alors observé une amélioration des scores d'activité clinique, endoscopique et histologique

(Andrianjafy et Peyrin-Biroulet, 2018).

Certaines souches probiotiques, ont montré leur intérêt dans la RCH et la pochite au cours de la poussée et en prévention des récurrence (Bommelaer et al., 2019).

L'administration de probiotiques (*Bifidobacteria*, VSL#3, *bifid triple viable probiotic* (BTV) seuls ou en association avec la mésalazine pourrait augmenter le taux de rémission clinique des patients atteints de RCH et pas de différences significatives dans le taux de maintenance de rémission entre celles recevant des probiotiques ou de la mésalazine ont été trouvés, ce qui signifie que les probiotiques sont au moins aussi efficaces que la mésalazine pour maintenir les patients atteints de RCH en rémission (Triantafillidis et al., 2020).

4.2. Diarrhée

4.2.1. Diarrhée aiguë infectieuse

La diarrhée aiguë d'origine infectieuse, ou gastro-entérite, est une affection très fréquente et constitue un vrai problème de santé publique (Ezzariga, 2015).

L'infection peut être d'origine bactérienne, virale ou parasitaire et se transmet généralement de façon interhumaine par voie manuportée ou par consommation d'eau ou d'aliments contaminés (Ezzariga, 2015).

Des modifications de l'équilibre de la flore commensale colique ont été mises en évidence au cours des diarrhées infectieuses. Ces modifications globales semblent univoques quel que soit l'agent pathogène incriminé : une augmentation des taux de bactéries aérobies et une diminution concomitante des taux de bactéries anaérobies (en particulier *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Bacteroides*) (Ezzariga, 2015).

Une étude portant sur 63 essais cliniques ont mis en évidence une diminution évidente mais modeste de la durée de la diarrhée d'environ un jour et une diminution du nombre de selles concernant les diarrhées à rotavirus (Butel, 2014).

Une autre étude montre que l'acide lactique produite par les bactéries probiotique (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) est un meilleur choix puisse être fait pour traiter la diarrhée aiguë chez les enfants de 6 mois à 5 ans (Asmat et al., 2018).

Une étude sur des enfants (n = 81) âgés de six mois à six ans hospitalisés pour diarrhée aiguë étaient randomisés pour recevoir des probiotiques (*Lactobacillus casei* variété *ramnosus*; n = 42) par voie orale deux fois par jour pendant sept jours, ou pas de probiotiques (n = 39), présentant aussi des autres symptômes ou signes cliniques, y compris fièvre, vomissements, diarrhée, douleur, abdomen gonflé, apport quotidien, appétit et poids corporel montre que *Lactobacillus casei* peut être un complément utile pour une application

dans enfants pendant la diarrhée aiguë pour réduire la gravité clinique et la réaction inflammatoire intestinale (Lai et al., 2019).

Une étude sur Vingt-quatre enfants âgés de 6 à 24 mois atteints de diarrhée et 12 enfants en bonne santé ont été inscrits. Premier spécimen fécal a été collecté pour tous les sujets et analysé à l'aide de *polymerase chain reaction* (RT-PCR) pour compter la population de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacter*, *Clostridium* et toutes les bactéries. Les enfants souffrant de diarrhée ont été assignés à un traitement probiotique (*Lactobacillus acidophilus* sp, *Bifidobacterium longum* sp et *Streptococcus thermophilus* sp) ou placebo (un soluté de réhydratation orale (SRO) pendant 5 jours) montre que le groupe probiotique avait un nombre de *bifidobactéries* significativement plus élevé par rapport au groupe placebo. L'explication de ce résultat est que les probiotiques qui contiennent *Bifidobacterium longum* sp favorisent la prolifération d'autres espèces de *Bifidobacterium* (Samsudin et al., 2020).

Une étude a été menée sur des enfants hospitalisés âgés de 1 à 5 ans possédant une diarrhée aiguë montre qu'il y a une différence dans la durée de la diarrhée aiguë chez les enfants avec thérapie probiotique et les enfants sans thérapie probiotique d'environ deux jours au moyenne (Dwiranti et al., 2021).

4.2.2. Diarrhée associée aux antibiotiques

La diarrhée associée aux antibiotiques (DAA) est définie comme une diarrhée (3 molles de selles par jour pendant au moins 2 jours ou 5 molles en 48h) apparaissant quelques heures après l'administration d'antibiotique jusqu'à dans les 2 mois après l'arrêt des antibiotiques. C'est une des complications les plus fréquentes de l'antibiothérapie (Farahe, 2020).

Dans la diarrhée associée aux antibiotiques, il y a une forte évidence d'efficacité pour *Saccharomyces boulardii* ou *L. rhamnosus* GG chez l'adulte et l'enfant sous traitement antibiotique (Stephen et al., 2013).

Une étude a indiqué que *L. casei* DN-114 001 est efficace chez l'adulte hospitalisé pour prévenir une diarrhée associée aux antibiotiques et une diarrhée due à *Clostridium difficile* (Ziani, 2017).

Une étude évalue les bénéfices et les méfaits des espèces probiotiques le plus souvent le genre *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* utilisés pour la prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques chez les patients ambulatoires de tous âges (Blaabjerg et al., 2017).

Une autre étude montre qu'il existe des preuves suffisantes de faire une recommandation pour l'utilisation des produits probiotiques pour la prévention des DAA. En particulier, faire

recommandation pour les préparations avec une dose quotidien minimum de 2×10^9 UFC de la souche probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG (Agamennone et al., 2018).

Un travail montre que les probiotiques *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactococcus*, et *Streptococcus*, réduisent le risque de DAA en modulant le microbiote intestinal dans un essai de quatre semaines avec des patients traités pour l'infection de *Clostridium difficile*. L'administration d'une capsule à quatre souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* avec des antibiotiques était associée à des réductions significatives de la durée de diarrhée à *Clostridium difficile* (Mekonnen et al., 2020).

Une étude montre que les *Lactobacillus rhamnosus* GG et les *S. boulardii* sont 2 probiotiques efficaces dans la prévention de la DLA pédiatrique lorsqu'ils sont administrés simultanément avec les antibiotiques. Même si la dose optimale demeure incertaine mais entre 5 à 40 milliards d'UFC par jour semblent le plus efficace (Yan et Goldman, 2020).

L'étude des bénéfices thérapeutiques des probiotiques dans divers troubles chroniques montre que les probiotiques *L. rhamnosus* GG ou *Saccharomyces boulardii* sont utilisées pour la prévention de la DAA chez les enfants indépendamment de si le schéma antibiotique est pour l'éradication d'*Helicobacter pylori* ou pour d'autres raisons (Deka et al., 2021).

4.2.3. Infection à *Clostridium difficile*

L'antibiothérapie modifie l'équilibre écologique de la microflore normale, ce qui peut entraîner les diarrhées et l'émergence d'agents pathogènes tels que *Clostridium difficile*, qu'il existe normalement dans l'intestin mais à un niveau faible, et provoque une augmentation anormale de leur nombre et d'autres symptômes liés à la production de toxines (Fung et al., 2011 ; Belhamra, 2017).

Une étude menée à certaines souches des bifidobactéries et des lactobacilles montre qu'ils ont été trouvés pour réduire l'adhérence de *Clostridium difficile* aux cellules épithéliales intestinales ou mucus intestinal. La capacité de certaines souches (*Lactobacillus plantarum* F44, *Lactobacillus paracasei* F8, *Bifidobacterium breve* 46, *Bifidobacterium animalis* spp. *lactis*, *Lactobacillus reuteri* ,...) d'inhiber la croissance de *Clostridium difficile*, ou de promouvoir la restauration du microbiote normal d'intestin , représente deux mécanismes d'action potentiellement directs. De plus, des souches probiotiques spécifiques (*L. acidophilus* GP1B, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LDB B-30892, *L. lactis* CIDCA8221 ,...) Ont été constatées pour réduire la toxicité de cet agent pathogène et / ou de dégrader les toxines produites (Ramírez et Bouza, 2018).

Dans une étude les participants sont des adultes éprouvant un épisode initial d'infection à

Clostridium difficile (ICD) légère à modérée a reçu un placebo (vancomycine ou fidaxomicine) ou un seul probiotique oral multi-souches (*Lactobacillus acidophilus* NCFM, ATCC 700396; *Lactobacillus paracasei* Lpc-37, ATCC SD5275; *Bifidobacterium lactis* Bi-07, ATCC SC5220; *B. lactis* BI-04, ATCC SD5219; 1,70% 10¹⁰ UFC par capsule). Une combinaison probiotique s'est avérée diminuer significativement la durée de la diarrhée par rapport à un contrôle placebo (McDonald et al., 2018).

Une autre étude montre que les lactobacilles, principalement *L. rhamnosus* GG, n'étaient pas seulement très efficaces pour traiter les infections récurrentes à *Clostridium difficile* et d'autres types de diarrhée mais aussi pourrait être utilisé comme médicament préventif chez les personnes en bonne santé (Kalakuntla et al., 2019).

Une étude montre que la supplémentation avec des probiotiques à souche unique (*L. rhamnosus* R0011, *L. helveticus* R0052, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-1079, *B. longum* R0175) et un mélange probiotique (ProtecFlor™) ont rétabli les fonctions métaboliques microbiennes, mais non associé à des changements quantifiables de la composition du microbiote (Gaisawat et al., 2020).

Un travail sur certaines souches probiotiques ou combinaison des souches (*Lactobacillus brevis* 3M004, *Bifidobacterium longum* ATCC15707, *Lactobacillus acidophilus* La-5, *Lactobacillus casei* ATCC 393, *L. reuteri* ATCC23272, *L. plantarum* ATCC14917 *Lactobacillus fermentum* Lim2 ...) indique qu'ils ont été efficaces dans le traitement ou la prévention primaire des infections de *Clostridium difficile* et peuvent posséder plusieurs mécanismes d'action. Un mécanisme de probiotiques pourrait être l'inhibition de *quorum sensing* (QS), mais leur rôle n'a pas encore été clairement défini (Gunaratnam et al., 2021).

4.2.4. Diarrhée du voyageur

La définition d'une diarrhée de voyageur (DV) varie selon les auteurs. La plus couramment utilisée est la survenue de plus de 3 selles pendant 24 h, associées ou non à au moins 1 symptôme d'accompagnement (vomissements, douleurs abdominales, fièvre...). C'est un problème fréquent pour les voyageurs qui se rendent d'une zone à niveau d'hygiène élevé vers un pays à plus bas niveau d'hygiène (Piquepaille, 2013).

La diarrhée des voyageurs est due à un changement dans les flores environnementales; si tel est le cas, les probiotiques pourraient être une thérapie efficace. Six essais contrôlés randomisés (ECR) de faible qualité ont évalué la capacité des probiotiques (Espèces *Lactobacillus* en particulier) pour prévenir la diarrhée du voyageur (Koretz, 2018).

Une autre étude sur les voyageurs danois adultes voyageant en Inde pendant 10 à 28 jours

ont été randomisés pour recevoir l'un ou l'autre *Lactobacillus* GG ou pas de probiotiques pendant le voyage montre que l'utilisation de cette souche n'a eu aucun effet sur le risque de colonisation par les entérobactéries sécrétrices de de Béta- Lactamase à spectre élargi (ESBL) (Dall et al., 2019).

La société internationale de médecine du voyage a conclu après l'étude des effets des probiotiques (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, *Bifidobacterium animalis* BB-12, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* H2B20) qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour réparer des probiotiques pour la prévention ou le traitement de DV (Brüssow, 2019).

Des études cliniques sur un large échantillon de populations malades montre que Les souches de *Lactobacillus* Rosell-52, *Bifidobacterium* Rosell-175 et *Lactobacillus* Rosell-11 étaient capable de prévenir l'invasion des bactéries pathogènes et le traitement de diarrhée du voyageur (Stavropoulou et Bezirtzoglou, 2020).

4.3. Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII), anciennement nommé colopathie fonctionnelle, c'est un trouble fonctionnel intestinal d'évolution chronique gastroentérologie (Piquepaille, 2013). Il s'agit d'un trouble fonctionnel, caractérisé par des symptômes tels que douleurs abdominales, diarrhée ou constipation. Le ballonnement est une caractéristique extrêmement fréquente (Schneider, 2008).

L'étude des effets de prébiotiques, probiotiques, synbiotiques ou antibiotiques chez les patients adultes (âgés de plus de 16 ans) avec SII d'au moins 7 jours montre que *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus*, ont des effets bénéfiques sur l'amélioration des symptômes de SII (Ford et al., 2018).

Une étude sur des patients souffrant de SII montre que les effets bénéfiques des probiotiques (*Lactobacillus* et *Bifidobacterium*) dans les traitements des symptômes lors de SII en particulier le ballonnement et les douleurs abdominales (Dale et al., 2019).

Une autre étude montre que l'espèce *Bifidobacterium* additionné des produits probiotiques contenant du lactobacille ont contribué à réduisent considérablement les symptômes spécifiques (Douleur et flatulences) et améliorer la qualité de vie des patients et lorsque les probiotiques étaient combinés avec prébiotiques dans des formulations synbiotiques, ils présentaient également effets bénéfiques sur l'urgence, et les symptômes généraux (Asha et Khalil, 2020).

Une étude sur des patients adultes dans les Etats-Unis (US) avec SII montre que les

symptômes de SII sont dus aux modifications de la flore intestinale et que les probiotiques peuvent améliorer les ballonnements et les flatulences chez certains patients. Cependant, le type spécifique de probiotique, la dose et la durée du traitement qui doit être recommandé (Jones et al., 2021).

4.4. Le cancer colorectal

Le cancer colorectal (CCR) est une tumeur maligne de la muqueuse du colon ou du rectum. Il fait suite dans 60 % à 80 % des cas à une tumeur bénigne, appelée polype adénomateux (HAS, 2013). Il représente le 3ème cancer chez l'homme et le 2ème chez la femme en termes d'incidence dans le monde. Plusieurs facteurs de risque de développer un cancer colorectal ont été identifiés : âge élevé, MICI, antécédents familiaux de cancer colorectal, consommation de viandes rouges et de viandes transformées, alcool, tabagisme, obésité, diabète (Boussaid, 2020).

Le cancer colorectal évolue fréquemment sans symptômes avant-coureur mais il peut être accompagné de signes cliniques et/ou fonctionnels peu spécifiques. Leur apparition doit cependant faire suspecter un cancer colorectal, notamment à partir de 50 ans (HAS, 2013).

Une étude sur 78 patients atteints de cancer colorectal. Les patients étaient divisés en deux groupes: un groupe traité avec des probiotiques oraux (n= 39) commençant à partir du troisième jour postopératoire pendant les trente jours suivants, suivant à un an, et le groupe témoin (n = 39) qui n'était pas traité avec des probiotiques montre que les patients traités avec des probiotiques ont eu moins de jours d'hospitalisation postopératoire par rapport aux patients non traités avec des probiotiques donc ces derniers sont révélés d'une importance particulière dans la réduction des complications postopératoires (Bajramagic et al., 2019).

Une autre étude montre que les probiotiques VSL#3 contient *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *Saccharomyces thermophilus*, et *L. rhamnosus* GG montrent que ces souches sont rapportées comme agent thérapeutique adjuvant pour gérer le CCR. L'impact bénéfique de ces probiotiques est sur la physiologie de l'hôte, gravité de la maladie, améliorer le système immunitaire et l'intégrité intestinale, augmenté la défense antimicrobienne, et annulé le cancérigène composés chez les patients atteints de CCR (Sivamaruthi et al., 2020).

Les trois espèces les plus couramment utilisées étaient les suivantes: *Lactobacillus acidophilus*, *bifidobacterium longum* et *lactobacillus plantarum* dont leurs présences montrés des résultats prometteurs en termes de réduction de la translocation bactérienne (BT), d'amélioration intestinale intégrité muqueuse, empêchant le dysfonctionnement de la barrière

et préservant un équilibre favorable bénéfique pour les bactéries pathogènes dans l'intestin. Ces facteurs peuvent en fin de compte réduire le risque de infections à distance et autres complications non infectieuses après une chirurgie colorectale (**Pitsillides et al., 2021**).

4.5. Infections à *Helicobacter pylori*

L'infection à *Helicobacter pylori* est une maladie ulcéreuse gastroduodénale et multifactorielle qui résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense et de réparation de la muqueuse gastroduodénale. Elle évolue par poussée et peut être symptomatique ou non, accompagnée d'hémorragies, de perforations voire de sténoses. Des lésions de la muqueuse sont observées et engendrent des douleurs au niveau de l'épigastre quelques heures après le repas (**Butel, 2017**).

Certaines souches probiotiques de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Saccharomyces* peuvent améliorer les taux d'éradication de l'infection à *H. pylori* et prévenir les effets secondaires antimicrobiens de la thérapie, en raison des capacités de ces microorganismes pour agir directement contre *Helicobacter pylori*, rétablissant un microbiote sain (**Bruno et al., 2018**).

Des études sur le traitement probiotique de l'infection à *Helicobacter pylori* montre l'efficacité de ces bactéries dans l'amélioration des symptômes liés à cette maladie et que la thérapie probiotique dans le cas de *H. pylori* sont une éradication accrue et une meilleure tolérance en empêchant la survenue du traitement et les effets secondaires associés (**Goderska et al., 2018**).

Des autres études montrent que *Lactobacillus spp.* seul ou en association avec d'autres souches probiotiques a des effets inhibiteurs sur croissance de *Helicobacter pylori* et suppression des réponses inflammatoires. Cependant, certaines études utilisant des souches de *Pediococcus* ont montré une élimination de l'infection à *H. pylori* (**Eslami et al., 2019**).

Une étude sur des patients (un test urinaire anti-*H. pylori* positif et test de l'antigène fécal *H.pylori*), ont constaté que le BFR (Biofermin-R est un multiple résistant aux antibiotiques préparé par bactéries lactiques d'*Enterococcus faecium* 129 BIO 3B-R) lorsqu'il est utilisé en association avec un traitement à base de *vonoprazan* (VPZ), améliore le taux d'éradication et aide à maintenir la diversité du microbiote intestinal (**Kakiuchi et al., 2020**).

4.6. Constipation

La constipation fonctionnelle chronique (CF) est une sorte de maladie intestinale courante qui survient chez les enfants, les adultes et les personnes âgées (**huang, 2018**). Elle est

caractérisée par un passage difficile ou peu fréquent de selles, dureté des selles et/ou sensation d'évacuation incomplète. Elle peut résulter une gêne comme une distension abdominale, douleurs abdominales, maux de tête, étourdissements et appétit (Zhao, 2016).

Le microbiote chez les patients souffrant de constipation chronique peut être caractérisé par une diminution relative de la bactérie obligatoire (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Bacteroides spp.*) et une augmentation parallèle des microorganismes (*Pseudomonas aeruginosa* et *Campylobacter jejuni*) (Huang, 2018).

Une étude sur des patients consécutifs âgés de 18 à 75 ans souffrant de constipation fonctionnelle (CF) ont consommé des probiotiques ($3,0 \times 10^8$ CFU / g *Streptococcus thermophilus* MG510 et $1,0 \times 10^8$ UFC / g de *lactobacilles plantarum* LRCC5193) ou un placebo par jour pendant 4 semaines (semaines 1 à 4) et ont été suivis pendant une période de sevrage de 4 semaines sans intervention montre que Les probiotiques ont considérablement amélioré la consistance des selles chez les patients souffrant de constipation chronique. De plus, le l'effet bénéfique de *L. plantarum* sur la consistance des selles est resté après l'arrêt de la supplémentation en probiotiques (Yoon et al., 2018).

Les changements dans la composition du microbiote intestinal après supplémentation en probiotique par exemple en *Bifidobacterium lactis* GCL2505 ou *Lactobacillus casei* Shirota a augmenté la concentration de *bifidobactéries*. Alors que les *B. lactis* NCC2818 et VSL#3 (*Streptococcus*, *Bifidobacterium*) des probiotiques n'a eu aucun impact sur la composition du microbiote intestinal (Dimidi et al., 2020).

Une étude portée sur l'intervention de certains souches probiotiques qui principalement de genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*: *B. lactis* DN-173010, *B. longum*, *L. reuteri* DSM 17938, *L. casei rhamnosus* Lcr35, LGG ATCC 531032, *B. breve* M-16 V®, infantis M-63®, e longum BB536® et Protexin® (*L. casei* PXN 37, *L. rhamnosus* PXN 54, *S. thermophiles* PXN 66, *B. breve* PXN 25, *L. acidophilus* PXN 35, *B. infantis* PXN 27, e *L. bulgaricus* PXN, dans le traitement de constipation fonctionnelle chez les enfants et les adultes montre que la seule qui présente un succès thérapeutique probiotique c'est la souche *Lactobacillus casei* et *rhamnosus* Lcr35 aboutis à l'amélioration de la consistance des selles, réduction des douleurs abdominales, des flatulences et douleur lors des selles (Gomes et al., 2020).

4.7. Obésité

L'obésité est la maladie du siècle ; elle touche un nombre croissant d'individus à tous les âges de la vie. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à désigner cette situation comme une importante menace de santé. Elle est définée à partir de l'indice de masse corporelle

(IMC) qui permet d'estimer la corpulence d'une personne par le rapport du poids corporel (en kg) au carré de la taille (en mètres) (Deruelle, 2011).

Cette pandémie est liée à des changements environnementaux, sociaux, le déséquilibre de la balance énergétique (sous l'effet des modifications d'alimentation et d'activité physique) et la prédisposition génétique (Jacobi, 2010).

La flore bactérienne intestinale humaine est constituée en majorité de 2 familles dénommées *Bactéroidetes* et *Firmicutes*, chez les sujets obèses la famille *Firmicutes* est prépondérante par rapport aux sujets de poids normal (Yazigi, 2008).

Une étude a été menée auprès de 64 obèses enfants avec stéatose non alcoolique du foie (non alcoholic fatty liver disease NAFLD) échographique. Ils ont été attribués au hasard à recevoir une capsule probiotique (contenant *Lactobacillus acidophilus* ATCC B3208, 3 - 109 unités formant colonie [UFC]; *Bifidobacterium lactis* DSMZ 32269, 6 - 109 CFU; *Bifidobacterium bifidum* ATCC SD6576, 2 - 109 CFU; *Lactobacillus rhamnosus* DSMZ 21690, 2 - 109 UFC) ou placebo pendant 12 semaines montre que un cours limité du probiotique administré dans cet essai pourrait être efficace pour améliorer les marqueurs de substitution de NAFLD et le profil lipidique (Famouri et al., 2017).

La souche probiotique de *Lactobacillus rhamnosus* GG montre leur efficacité dans l'amélioration significative de l'alanine aminotransférase (ALT) par rapport à placebo indépendant des modifications de l'IMC et aussi l'amélioration significative de la stéatose chez les enfants atteints de NAFLD prouvée par biopsie après traitement avec VSL# 3 (Selvakumar et al., 2018).

Une étude montre que la supplémentation en *Lactobacillus Rhamnosus* GG et VSL#3 (*Streptococcus Thermophilus* DSM24731, *L. Acidophilus* DSM24735, *L. Delbrueckii* spp. *Bulgaricus* DSM24724, *L. Paracasei* DSM24733, *L. Plantarum* DSM24730, *B. Longum* DSM24736, *B. Infantis* DSM24737, et *B. Breve* DSM24732) et un autre mélange de probiotiques (*L. Acidophilus* ATCC B3208, *L. Rhamnosus* DSMZ 21690, *B. Lactis* DSMZ 32,296 et *B. Bifidum* ATCC SD6576) ont des effets bénéfiques sur l'IMC, la stéatose hépatique, la résistance à l'insuline et les taux de *glucagon-like peptide1* (GLP-1) chez enfants traités, chez les adultes certaines souches de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, seuls ou en association, et *Pediococcus Pentosaceus*, a conduit à une réduction significative du poids corporel, de l'IMC, du tour de taille, et masse grasse (Abenavoli et al., 2019).

Une autre étude portée sur l'utilisation des probiotiques et symbiotique dans la prévention et le traitement de l'obésité conclure que l'utilisation de souches probiotiques de *bifidobactéries* seul a été possède des effets anti-obésité, sa combinaison avec les

galactooligosaccharides prébiotiques peut prouver la fonction de la barrière intestinale chez les adultes obèses, mais pas un « synergisme », lorsqu'ils sont utilisés ensemble comme synbiotique. Alors que l'administration séparée d'une souche probiotique ou un prébiotique peut présenter des effets bénéfiques (Vallianou et al., 2020).

L'évaluation de l'efficacité de probiotiques : *Lactobacillus* (la souche *L. Casei Shirota* (LAB13), *L. Gasseri*, *L. Rhamnosus*, *L. Plantarum*) et *Bifidobacterium* (par exemple *B. Infantis*, *B. Longum*, et *B. Breve* B3) pour induire une perte de poids corporel chez les patients souffrant de surpoids ou d'obésité montre une tendance positive de la supplémentation en probiotiques sur l'amélioration des mesures anthropométriques du surpoids et les patients obèses atteints de maladies métaboliques apparentées (Perna et al., 2021).

5. Malabsorption du lactose

Streptococcus thermophilus et *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* améliorent la digestion du lactose et réduisent les symptômes liés à l'intolérance au lactose. Ceci a été confirmé dans un grand nombre d'études contrôlées portant chez des individus consommant des yaourts avec des cultures vivantes (Burgain et al., 2012).

De nombreux probiotiques tels que *Lactobacillus acidophilus*, ont un effet favorable. Cet effet s'explique par l'ajout intra-luminal de la lactase d'origine bactérienne libérée dans la grêle proximale par lyse cellulaire sous l'effet de l'acidité gastrique et des sels biliaires. La pharmacocinétique de la lactase contenue dans les bactéries du yaourt a été étudiée chez des sujets déficients en lactase par la méthode de perfusion intestinale (Burgain et al., 2012).

Chez l'adulte déficient en lactase, le yaourt contenant *Lactobacillus delbrueckii* spp. *bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* augmente la digestion du lactose dans l'intestin grêle donc ces probiotiques réduisent la maldigestion du lactose chez des sujets hypolactasiques et aussi améliorant leur tolérance (EFSA, 2017).

La quantité de lactose non digérée après ingestion de yaourt est plus faible qu'après ingestion du même yaourt pasteurisé. C'est la paroi cellulaire de *S. thermophilus* et *L. bulgaricus* qui offre une protection mécanique de la lactase envers l'acidité gastrique. Il semble être essentiel dans la digestibilité du lactose, ce qui explique pourquoi d'autres bactéries probiotiques telles que *L. acidophilus* ne sont pas aussi efficaces dans la digestion du lactose (Bultel, 2017).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'intégration de nouvelles souches lactiques provenant de différents écosystèmes est actuellement utilisée pour l'augmentation de la durée de bioconservation des aliments. Outre, l'activité probiotique de certaines bactéries lactiques est exploitée dans la production des aliments à caractères préventif et thérapeutiques par la mise en place du système immunitaire, dans la lutte contre divers agents pathogènes.

En cas de dysbiose, on voit apparaître des pathologies intestinales comme les maladies chroniques inflammatoires, les troubles fonctionnels intestinaux, les gastro-entérites mais aussi les maladies allergiques, les infections vaginales.

Les chercheurs se sont alors posé la question de l'intérêt d'utiliser des micro-organismes naturellement présents dans le microbiote pour rétablir cette dysbiose.

Les études disponibles dans les revues scientifiques sont de plus en plus nombreuses, sur les effets des probiotiques dans les différentes pathologies. Malgré toutes ces publications, leurs mécanismes d'action ne sont pas encore clairement établis et des études complémentaires doivent encore être faites.

Actuellement, les indications reconnues sont le traitement de la gastro-entérite notamment chez l'enfant en complément de la réhydratation orale, la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques et les infections récidivantes à *Clostridium difficile*. Pour le reste des indications, les notions de dose, de souche, de mode d'administration doivent être établies. On observe un manque d'homogénéité des études, ce qui ne permet pas de comparer les résultats entre eux.

Il y a un manque d'informations chez les professionnels de santé pour pouvoir conseiller l'ensemble des compléments alimentaires contenant ces probiotiques qui s'offrent à lui. Les souches les plus documentés concernent *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* qui sont reconnus comme médicament. Il faut rappeler la notion d'innocuité des souches utilisées qui est primordiale. Ainsi, on contre-indique leur usage chez les personnes de tous âges immunodéprimés.

Enfin, en perspective d'avenir, il serait souhaitable de valoriser ces études par :

- La purification des substances antimicrobiennes synthétisées par ces souches afin de confirmer leur nature et leurs modes d'action.
- L'étude des mécanismes d'action de ces différentes souches.
- D'une étude *in vivo* des propriétés probiotiques des souches possédant des bonnes aptitudes *in vitro* (par exemple l'adhésion aux cellules épithéliales humaines).

Références bibliographiques

A

1. Abenavoli, L., Scarpellini, E., Colica, C., Boccuto, L., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., & Capasso, R. (2019). Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*, 11(11), 2690.
2. Abraham, B. P., & Quigley, E. M. (2017). Probiotics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics*, 46(4), 769-782.
3. Agamennone, V., Krul, C. A., Rijkers, G., & Kort, R. (2018). A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. *BMC gastroenterology*, 18(1), 1-12.
4. Allen, S. J., Wareham, K., Wang, D., Bradley, C., Hutchings, H., Harris, W., & Mack, D. (2013). Lactobacilli and bifidobacteria in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea and *Clostridium difficile* diarrhoea in older inpatients (PLACIDE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 382(9900), 1249-1257.
5. Asmat, S., Shaukat, F., Asmat, R., Bakhat, H. F. S. G., & Asmat, T. M. (2018). Clinical efficacy comparison of *Saccharomyces boulardii* and lactic acid as probiotics in acute pediatric diarrhea. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*, 28, 214-217.
6. Atlan, D., Béal, C., & Champomier-Verges, M. C. (2008). Métabolisme et ingénierie métabolique. *Bacteries Lactiques—De la genétique aux ferments*. 271-509.
7. Amina, Z. E. R. G. O. U. G. (2017). Effet des probiotiques et bactériocines vis-à-vis des pathogènes responsables des infections urinaires (Doctoral dissertation, Université Abdelhamid Ibn Badis, Microbiologie appliquée).
8. Andrianjafy, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2018). Thérapies complémentaires et alternatives: quelle place dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales? *Hegel*, (3), 190-198.
9. Asha, M. Z., & Khalil, S. F. (2020). Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 20(1), e13.
10. Azizi, H., Bouchicha, A., & Ait Meddour, A. E. (2019). Isolement et sélection de souches de bactéries lactiques à effet probiotique (Doctoral dissertation, Université de Jijel, Microbiologie appliquée).

B

11. Bahri, F. (2014). Isolement et caractérisation des souches de lactobacilles a caractères probiotiques à partir de selles d'enfants (Université Constantine 1, Microbiologie appliquée).

12. Bajramagic, S., Hodzic, E., Mulabdic, A., Holjan, S., Smajlovic, S. V., & Rovcanin, A. (2019). Usage of probiotics and its clinical significance at surgically treated patients sufferig from colorectal carcinoma. *Medical Archives*, 73(5), 316.
13. Belhamra, Z. (2018). Croissance et survie des probiotiques en présence des édulcorants et des additifs alimentaires (Doctoral dissertation, Université Ferhat ABBAS - Sétif 1, Microbiologie).
14. Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160-174.
15. Benmeziane, A., Bennai, L. (2016). Sélection de souches de bactéries lactiques isolées de l'ben traditionnel à propriétés probiotiques (Mémoire de master, Université A. MIRA – Bejaia, Microbiologie).
16. Belguesmia, Y., Naghmouchi, K., Chihib, N. E., & Drider, D. (2011). Class Iia bacteriocins: current knowledge and perspectives. *Prokaryotic antimicrobial peptides*, 171-195.
17. Blaabjerg, S., Artzi, D. M., & Aabenhus, R. (2017). Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in outpatients—a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, 6(4), 21.
18. Bouridane, A., Boukerra, S. (2012). Effets probiotiques des bifidobactéries (Mémoire de master, Université de jijel, Microbiologie).
19. Boussaïd, K. Prise en charge de la dysbiose intestinale (Doctoral dissertation, Université Mohammed V de Rabat, Pharmacie).
20. Bommelaer, G., Laharie, D., Nancey, S., Hebuterne, X., Roblin, X., Nachury, M., & Buisson, A. (2019). Oral curcumin is not more effective than placebo to prevent endoscopic postoperative recurrence in patients with crohn's disease treated with concomitant thiopurines: results from a randomized controlled trial. in *gastroenterology* (vol. 156, no. 6, pp. S1110-s1110). 1600 john f kennedy boulevard, ste 1800, Philadelphia, PA 19103-2899 USA: wb saunders co-elsevier inc.
21. Bultel, A. (2017). Les probiotiques aujourd'hui : Où en est-on ? (Doctoral dissertation, Université de Lille 2, Pharmacie).
22. Burgain, J., Gaiani, C., Jeandel, C., Cailliez-Grimal, C., Revol, A. M., & Scher, J. (2012). Maldigestion du lactose: formes cliniques et solutions thérapeutiques. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 47(4), 201-209.
23. Bruno, G., Rocco, G., Zaccari, P., Porowska, B., Mascellino, M. T., & Severi, C. (2018). Helicobacter pylori infection and gastric dysbiosis: can probiotics administration be useful to treat this condition? *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018.

24. Belkeziz, L. (2020). Les *lactobacilles*: role physiologique et interets en sante humaine (Doctoral dissertation, Université Mohammed-V Rabat, Pharmacie).
25. Badra, K. (2018). Caractérisation phénotypique et moléculaire des souches de bactéries lactiques productrice de bactériocine (Doctoral dissertation, universite Djillali Liabes de SBA, Sciences biologiques).
26. Brüßow, H. (2019). Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Research*, 8.
27. Butel, M. J. (2014). Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, 16(2), 33-43.

C

28. Chaouchi, T., Oulhadj, O. (2020). Application des probiotiques dans le traitement des dysbioses intestinales (Mémoire de master, Universite akli mohand oulhadj – bouira, Biotechnologie Microbienne).
29. Chemlal-Kherraz, D., Sahnouni, F., Matallah-Boutiba, A., & Boutiba, Z. (2012). The probiotic potential of lactobacilli isolated from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*)'s intestine. *African Journal of Biotechnology*, 11(68), 13220-13227.
30. Cherrad, Z., Tazegouaret, I., & Chekara Bouziani, M. (2020). Isolement, identification et diversité génétique par les marqueurs moléculaires des bactéries lactiques qui présentent l'activité protéolytique isolées du lait de Chèvre (Université Larbi Ben M'hidi Oum el-Bouaghi, Microbiologie appliquée).
31. Coqueiro, A. Y., Raizel, R., Bonvini, A., Tirapegui, J., & Rogero, M. M. (2019). Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment. *International journal of food sciences and nutrition*, 70(1), 20-29.
32. Corrieu, G., & Luquet, F. M. (2008). Bactéries lactiques. Tec et doc.

D

33. Dale, H. F., Rasmussen, S. H., Asiller, Ö. Ö., & Lied, G. A. (2019). Probiotics in irritable bowel syndrome: an up-to-date systematic review. *Nutrients*, 11(9), 2048.
34. Dall, L. B., Lausch, K. R., Gedebjerg, A., Fuursted, K., Storgaard, M., & Larsen, C. S. (2019). Do probiotics prevent colonization with multi-resistant Enterobacteriaceae during travel? A randomized controlled trial. *Travel medicine and infectious disease*, 27, 81-86.
35. Deka, B., Dash, B., Saud, B., Bhattacharjee, B., & Iqbal, A. M. A. (2021). Critical Overview of Probiotics Efficacy on Health and its Safety. *Pharmaceutical and Biosciences Journal*, 01-15.

36. De Santé, H. A. (2013). Dépistage et prévention du cancer colorectal: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).
37. Deruelle, P. (2011). Obésité et grossesse. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 39(2), 100-105.
38. Dimidi, E., Mark Scott, S., & Whelan, K. (2020). Probiotics and constipation: Mechanisms of action, evidence for effectiveness and utilisation by patients and healthcare professionals. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 79(1), 170.
39. Derwa, Y., Gracie, D. J., Hamlin, P. J., & Ford, A. C. (2017). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 46(4), 389-400.
40. Dolié, E. (2018). Rôle de la flore intestinale dans l'immunité: usage actuel des probiotiques et futures indications (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Pharmacie).
41. Dortu, C., & Thonart, P. (2009). Les bactériocines des bactéries lactiques: caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 13(1), 349-356.
42. Dwiranti, J., Angelina, Z., & Kusuma, P. Y. (2021). Acute Diarrhea Duration Between Children With Probiotic Therapy And Without Probiotic Therapy At Gotong Royong Hospital. *Journal of widya medika junior*, 3(1), 46-52.

E

43. Ebel, B. (2012). Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, *Bifidobacterium bifidum*, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz (Doctoral dissertation, Université de Bourgogne – AgroSup Dijon, Microbiologie).
44. Elkeurti, K. (2018) Evaluation « *in vitro* » de l'effet prébiotique et symbiotique et l'acide galacturonique (Doctoral dissertation, Université de Boumerdès-M'hamed Bougara).
45. Eslami, M., Yousefi, B., Kokhaei, P., Moghadas, A. J., Moghadam, B. S., Arabkari, V., & Niazi, Z. (2019). Are probiotics useful for therapy of *Helicobacter pylori* diseases?. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 64, 99-108.
46. Ezzariga, N. (2015). Probiotiques: Applications thérapeutiques et Effets secondaires (Doctoral dissertation, Université Mohammed VI de Rabat, Pharmacie).

F

47. Famouri, F., Shariat, Z., Hashemipour, M., Keikha, M., & Kelishadi, R. (2017). Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease in obese children and adolescents. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 64(3), 413-417.
48. Farahe, A. (2020). Les probiotiques et leur place dans la pratique officinale : enquête auprès des pharmaciens officinaux (Doctoral dissertation, Université Mohammed v de Rabat, Pharmacie).
49. Fessard, A. (2017). Recherche de bactéries lactiques autochtones capables de mener la fermentation de fruits tropicaux avec une augmentation de l'activité antioxydante (Doctoral dissertation, Université de La Réunion: Agroalimentaire, Biotechnologies alimentaires et Sciences des Aliments).
50. Ford, A. C., Harris, L. A., Lacy, B. E., Quigley, E. M., & Moayyedi, P. (2018). Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 48(10), 1044-1060.
51. Fung, W. Y., Lye, H. S., Lim, T. J., Kuan, C. Y., & Liong, M. T. (2011). Roles of probiotic on gut health. In *Probiotics* (pp. 139-165). Springer, Berlin, Heidelberg.

G

52. Gaisawat, M. B., MacPherson, C. W., Tremblay, J., Piano, A., Iskandar, M. M., Tompkins, T. A., & Kubow, S. (2020). Probiotic Supplementation in a *Clostridium difficile*-Infected Gastrointestinal Model Is Associated with Restoring Metabolic Function of Microbiota. *Microorganisms*, 8(1), 60.
53. Ghozlane, D. (2012). Isolement et caractérisation des bactéries lactiques productrices d'arômes (diacétyle) (Doctoral dissertation).
54. Goderska, K., Pena, S. A., & Alarcon, T. (2018). *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Applied microbiology and biotechnology*, 102(1), 1-7.
55. Gomes, D. O. V. S., & Morais, M. B. D. (2020). Gut microbiota and the use of probiotics in constipation in children and adolescents: systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*.
56. Groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies (2017). *Autorité européenne de sécurité des aliments*.
57. Guandalini, S., & Sansotta, N. (2019). Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *Probiotics and Child Gastrointestinal Health*, 101-107.

58. Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A. & Kim, N. (2011). Probiotiques et prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.
59. Gunaratnam, S., Millette, M., McFarland, L. V., DuPont, H. L., & Lacroix, M. (2021). Potential role of probiotics in reducing *Clostridium difficile* virulence: Interference with quorum sensing systems. *Microbial Pathogenesis*.

H

60. Hadjidj, S., Mabrek, A. (2019). Identification des bactéries probiotiques dans la propolis (*Lactobacille*) (Mémoire de master, Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi _B.B. A: Qualité des produits et sécurité alimentaire).
61. Hammache, A., Yettou, F. (2018). Étude de quelques propriétés probiotiques de souches de bactéries lactiques locales. (Mémoire de master, Université A. MIRA – Béjaia, Microbiologie appliquée).
62. Hamon, E. (2011). Utilisation de l'analyse protéomique dans la caractérisation des bactéries d'intérêt probiotique (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg, Chimie Analytique).
63. Harkati, S. (2019). La culturomique, une nouvelle méthode d'étude du microbiote intestinal. (Doctoral dissertation, Université Mohammed v de Rabat, Pharmacie).
64. Haut Aotorité de Santé (2013). Dépistage et prévention du cancer colorectal: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS).
65. Holzapfel, W. H., Haberer, P., Geisen, R., Björkroth, J., & Schillinger, U. (2001). Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 365s-373s.
66. Huang, L., Zhu, Q., Qu, X., & Qin, H. (2018). Microbial treatment in chronic constipation. *Science China Life Sciences*, 61(7), 744-752.
67. Hummel, S., Veltman, K., Cichon, C., Sonnenborn, U., & Schmidt, M. A. (2012). Differential targeting of the E-Cadherin/ β -Catenin complex by gram-positive probiotic lactobacilli improves epithelial barrier function. *Applied and environmental microbiology*, 78(4), 1140-1147.

J

68. Jacobi, D., Buzel , R., & Couet, C. (2010). Peut-on parler de pandémie d'obésité? *La Presse Médicale*, 39(9), 902-906.

69. Jedidi, H. (2007). Effet du stress gastro-intestinal sur la physiologie et le métabolisme des bactéries lactiques et probiotique(Université Laval, Microbiologie agricole.)
70. Jones, J., Lembo, A., Heidelbaugh, J., Kuritzky, L., & Lacy, B. (2021). Management of irritable bowel syndrome with diarrhea: focus on eluxadoline. *Current Medical Research and Opinion*, 37(4), 567-578.

K

71. Kakiuchi, T., Mizoe, A., Yamamoto, K., Imamura, I., Hashiguchi, K., Kawakubo, H., ... & Matsuo, M. (2020). Effect of probiotics during vonoprazan-containing triple therapy on gut microbiota in *Helicobacter pylori* infection: A randomized controlled trial. *Helicobacter*, 25(3), e12690.
72. Kalakuntla, A. S., Nalakonda, G., Nalakonda, K., Pidikiti, C. V., & Aasim, S. A. (2019). Probiotics and clostridium difficile: a review of dysbiosis and the rehabilitation of gut microbiota.
73. Khodja, B. (2018). Caractérisation phénotypique et moléculaire des souches de bactéries lactiques productrice de bactériocine (Doctoral dissertation, Université Djillali Liabes de SBA, Sciences Biologiques).
74. König, H., Uden, G., & Fröhlich, J. (Eds.). (2009). *Biology of Microorganisms on Grapes, in Must and in Wine* (pp. 3-30). Heidelberg: Springer.
75. Koretz, R. L. (2018). Probiotics in gastroenterology: how pro is the evidence in adults?. *American Journal of Gastroenterology*, 113(8), 1125-1136.

L

76. Laaboub, K. (2019). Le microbiote intestinal et modulation thérapeutique (Doctoral dissertation, Université Mohammed V-Rabat, Médecine).
77. Labioui, H., Elmoualdi, L., El Yachioui, M., & Ouhssine, M. (2005). Sélection de souches de bactéries lactiques antibactériennes. *Bulletin-societe de pharmacie de bordeaux*, 144(3/4), 237.
78. Lai, H. H., Chiu, C. H., Kong, M. S., Chang, C. J., & Chen, C. C. (2019). Probiotic *Lactobacillus casei*: effective for managing childhood diarrhea by altering gut microbiota and attenuating fecal inflammatory markers. *Nutrients*, 11(5), 1150.
79. Landman, C., & Quévrain, E. (2016). Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de médecine interne*, 37(6), 418-423.
80. Léonard, L. (2013). Evaluation du potentiel bioprotecteur de bactéries lactiques

confinées dans une matrice polymérique (Doctoral dissertation, Université de Bourgogne, Sciences de l'Alimentation).

81. Lepargneur, J. P., & Rousseau, V. (2002). Rôle protecteur de la flore de Doderlein. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 31(5), 485-494.

M

82. Manuri-Germanier, F., Descloux, C., & Della Torre, S. B. (2020). Quels probiotiques recommander chez l'adulte présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34(1), 67.

83. McDonald, L. C., Gerding, D. N., Johnson, S., Bakken, J. S., Carroll, K. C., Coffin, S. E., & Wilcox, M. H. (2018). Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clinical Infectious Diseases*, 66(7), e1-e48.

84. McSweeney, P. L., & Sousa, M. J. (2000). Biochemical pathways for the production of flavour compounds in cheeses during ripening: A review. *Le Lait*, 80(3), 293-324.

85. Mekonnen, S. A., Merenstein, D., Fraser, C. M., & Marco, M. L. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Current opinion in biotechnology*, 61, 226-234.

86. Mercenier, A., Pavan, S., & Pot, B. (2003). Probiotics as biotherapeutic agents: present knowledge and future prospects. *Current pharmaceutical design*, 9(2), 175-191.

87. Mermouri, L. (2018). Étude de l'effet de souches probiotiques de bactéries Lactiques (*Lactobacillus* spp.), isolées de produits fermentés, sur la valeur nutritive de fourrages conservés par ensilage (Doctoral dissertation, Université Mohamed Boudiaf des Sciences et de la Technologie-Mohamed Boudiaf d'Oran, Biotechnologie).

88. Motya, Y. (2018). Actualité du microbiote intestinal (Doctoral dissertation, Université Mohammed v – rabat, Pharmacie).

89. Mozzi, F., Raya, R. R., & Vignolo, G. M. (2010). Biotechnology of lactic acid bacteria: novel applications. *Biotechnology of lactic acid bacteria: novel applications*.

O

90. Ouwehand, A., & Vesterlund, S. (2003). Health aspects of probiotics. *IDrugs: the investigational drugs journal*, 6(6), 573-580.

P

91. Perna, S., Ilyas, Z., Giacosa, A., Gasparri, C., Peroni, G., Faliva, M. A., ... & Rondanelli, M. (2021). Is probiotic supplementation useful for the management of body weight and other anthropometric measures in adults affected by overweight and obesity with metabolic related diseases? A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 13(2), 666.
92. Pilet M. F., Mognas C. et Federighi M. (2005). Bactéries lactiques. In : Federighi M. *Bactériologie Alimentaire*. Economica. Paris, p219-242.
93. Pitsillides, L., Pellino, G., Tekkis, P., & Kontovounisios, C. (2021). The Effect of Perioperative Administration of Probiotics on Colorectal Cancer Surgery Outcomes. *Nutrients*, 13(5), 1451.
94. Piquepaille, C. (2013). Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. (Doctoral dissertation, Université de Limoges, Pharmacie).

R

95. Ramírez, E. R., & Bouza, E. S. (2018). Economic burden of *Clostridium difficile* infection in European countries. In *Updates on Clostridium difficile in Europe* (pp. 1-12). Springer, Cham.
96. Rofes, C. (2014). Intérêts du microbiote intestinal et probiotiques (Doctoral dissertation, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Pharmacie).

S

97. Saidi, Y. (2020). Biodiversité de la microflore lactique du lait cru de dromadaire et évaluation de ses caractères technologiques (Doctoral dissertation, Université Oran 1 Ahmed Ben Bella, Microbiologie appliquée).
98. Salminen, S., & Von Wright, A. (2004). Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects (Vol. 139). CRC Press.
99. Samsudin, D. D., Firmansyah, A., Hidayati, E. L., Yuniar, I., Karyanti, M. R., & Roeslani, R. D. (2020). Effects of probiotic on gut microbiota in children with acute diarrhea: a pilot study. *Paediatrica Indonesiana*, 60(2), 83-90.
100. Schneider, S. M. (2008). Probiotiques. *Médecine des maladies métaboliques*, 2(4), 363-367.

101. Selvakumar, P. K. C., Kabbany, M. N., & Alkhoury, N. (2018). Nonalcoholic fatty liver disease in children: not a small matter. *Pediatric Drugs*, 20(4), 31.
102. Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., & Chaiyasut, C. (2020). The role of probiotics in colorectal cancer management. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020.
103. Stavropoulou, E., & Bezirtzoglou, E. (2020). Probiotics in medicine: a long debate. *Frontiers in Immunology*, 11, 2192.

T

104. Tahlaiti, H. (2019). Étude des propriétés technologiques et inhibitrices de bactéries lactiques isolées à partir de blé fermenté (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem-Abdelhamid Ibn Badis, Microbiologie).
105. Taibi, L., Gherriche, R., & Kaouache, S. (2020). Taxonomie numérique et interaction phylogénétique de *Listeria* spp. avec la flore bactérienne isolée de laits crus.
106. Triantafyllidis, J. K., Tzouvala, M., & Triantafyllidi, E. (2020). Enteral Nutrition Supplemented with Transforming Growth Factor- β , Colostrum, Probiotics, and Other Nutritional Compounds in the Treatment of Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 12(4), 1048.
107. Turpin, W. (2011). Vers une évaluation des potentialités probiotique et nutritionnelle des bactéries lactiques constitutives du microbiote d'un aliment fermenté traditionnel à base de mil par une approche moléculaire (Doctoral dissertation, Université de Montpellier 2, Microbiologie).

V

108. Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., Tsigalou, C., & Dalamaga, M. (2020). Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and obesity: current evidence, controversies, and perspectives. *Current obesity reports*, 1-14.

Y

109. Yan, T., & Goldman, R. D. (2020). Les probiotiques pour la diarrhée liée aux antibiotiques chez l'enfant. *Canadian Family Physician*, 66(1), e9.
110. Yazigi, A., Gaborit, B., Nogueira, J. P., Butler, M. E., & Andreelli, F. (2008). Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. *La Presse Médicale*, 37(10), 1427-1430.
111. Yoon, J. Y., Cha, J. M., Oh, J. K., Tan, P. L., Kim, S. H., Kwak, M. S., & Shin, H. P. (2018). Probiotics ameliorate stool consistency in patients with chronic constipation: a

randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Digestive Diseases and sciences*, 63(10), 2754-2764.

Z

112. Zhao, Y., & Yu, Y. B. (2016). Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*, 5(1), 1-8.
113. Ziani, I. (2017). Les produits probiotiques disponibles en pharmacie à l'usage des Algériens (Mémoire de Master Université Abdelhamid IbnBadis-Mostaganem Nutrition et pathologie).



كلية العلوم الدقيقة والعلوم الطبيعية والحياة
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi - Tébessa
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : ...*B.E.Y. Ahlem*.....

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : ...*Biologie Appliquée*.....

N° de carte d'étudiant : ...*16.16.34.034.994*.....

Année universitaire :*2020/2021*.....

Domaine:.....*Sciences de la nature et de la vie*.....

Filière:.....*Sciences Biologiques*.....

Spécialité: ...*Microbiologie Appliquée*.....

Intitulé du mémoire : ...*Etude de l'effet probiotique chez les bactéries lactiques dans le traitement des maladies du tube digestif*.....

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le :

Signature de l'étudiant(e) :

2021 جوان 17
ويعتبر من
البلدي تحميم النهضة
عضاف



[Handwritten signature]
[Red fingerprint]



Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : Dégaïchia A. hème

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant : 16.16.34.02.0742

Année universitaire : 2020/2021

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie appliquée

Intitulé du mémoire : Etude de l'effet probiotique chez les bactéries lactiques dans le traitement des maladies du tube digestif

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le 20 جوان 2021

Signature de l'étudiant(e) :



من رئيس المجلس العلمي الجهوي
و بتفويض منه رئيس مكتب الحالة المنبئية
المسيد : عبد احسن

