

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences Alimentaires  
Filière : Sciences Biologiques  
Spécialité : Sciences alimentaires  
Option : Industrie laitière



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

## MASTER

### *Thème*

**Les Probiotiques**  
**et**  
**les prébiotiques**

Présenté par :

*M<sup>lle</sup>. HAROUNE Nassima et M<sup>lle</sup>. OUATMANI Saléha*

Soutenu le : **15 Juin 2016**

Devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> . BOUALI N.	MAA	Président
M <sup>me</sup> . CHOUGUI N.	MCA	Encadreur
M <sup>lle</sup> . MEKHOKH A.	MAA	Examineur
M <sup>lle</sup> . MINDJOU S.	MAA	Invité

**Année universitaire : 2015 / 2016**

# - Remerciements -

*Tout d'abord, nous remercions notre créateur Allah, Grand et Miséricordieux, Le tout Puissant pour le courage qu'il nous a donné pour mener ce travail à terme.*

\*\*\*\*\*

*Nous tenons à remercier les membres de jury :*

*✚ Mme. BOUALI pour avoir accepté la présidence du jury de soutenance, qu'elle trouve ici toutes mes expressions respectueuses.*

*✚ M<sup>lle</sup>. MEKHOKH pour avoir accepté de faire partie des membres du jury et examiner ce modeste travail.*

*✚ M<sup>lle</sup> MINDJOU pour sa précieuse aide et ses orientations durant notre travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements à Mme. MAOUCHE qui a accepté de diriger ce travail, pour sa patience, ses conseils et d'avoir consacré autant d'heures pour les corrections de ce manuscrit.*

*Nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

- « Merci à tous » -

# - Dédicaces -

*Je dédie ce modeste travail à :*

- ✚ Aux deux êtres qui me sont les plus chères dans ma vie pour leurs bontés, leurs générosités, leurs compréhensions, leurs soutiens et leurs patiences face aux moments difficiles : Mama et Papa que dieu vous garde Inchallah.*
- ✚ Mes frères Lyes, Mahmoud et Fares.*
- ✚ Mes sœurs Sabrina et Loula*
- ✚ Ma belle sœur Laila*
- ✚ Ma cousine Narimene.*
- ✚ Ma tante noria et ses enfants Souhila, Kenza et mon Chèr Amar.*
- ✚ Mes cousines et cousins.*
- ✚ Toute la promotion Industrie Laitière*
- ✚ Celle qui a partagé avec moi ce travail : Nassima*
- ✚ Tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

- « SALEHA » -

# - Dédicaces -

*Je dédie ce modeste travail à :*

- ✚ *Aux deux êtres qui me sont les plus chères dans ma vie pour leurs bontés, leurs générosités, leurs compréhensions, leurs soutiens et leurs patiences face aux moments difficiles : Mama et Papa que dieu vous garde Inchallah.*
- ✚ *Mes frères : Fatsh, Fathe Enour, A/Halim, Rachid et Nadjim.*
- ✚ *Mes sœurs : Karima, Nacira, Salima, Souad et Wissam.*
- ✚ *Mes neveux et nièces : Fayrouz, Ayad, Hmana, Zineddine, Yanis, Nina, Melissa et Hana.*
- ✚ *Mes cousines et cousins.*
- ✚ *Toute la promotion Industrie Laitière.*
- ✚ *Celle qui a partagé avec moi ce travail : Saléha*
- ✚ *Tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

- « NASSIMA » -

**Liste des tableaux**

**I** : Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques .....13

**II** : Exemples de produits probiotiques commerciaux et ses applications .....18

**III** : Exemples de composés prébiotiques commercialisés .....31

**IV** : Effets positifs des prébiotiques sur la santé (effets probables ou suspectés) .....35

**Liste des figures**

<b>Figure 01</b> : Schéma décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'Homme.....	03
<b>Figure 02</b> : Répartition qualitative et quantitative de la flore intestinale .....	04
<b>Figure 03</b> : Arbre phylogénétique des principaux groupes bactériens du microbiote fécal dominant chez l'adulte en bonne santé.....	05
<b>Figure 04</b> : Microbiote intestinal, évolution au cours du temps .....	07
<b>Figure 05</b> : Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain exprimée en bactéries par gramme de contenu digestif .....	08
<b>Figure 06</b> : Flore intestinale et effet barrière.....	10
<b>Figure 07</b> : <i>Bifidobacterium longum</i> .....	15
<b>Figure 08</b> : <i>Lactobacillus casei</i> .....	17
<b>Figure 09</b> : Image de <i>S. cerevisiae</i> en microscopie électronique (a) .....	18
<b>Figure 10</b> : Structure du lactulose.....	31
<b>Figure 11</b> : Fructo-oligosaccharides (FOS) .....	32
<b>Figure 12</b> : Inuline .....	32
<b>Figure 13</b> : Galacto-oligosaccharides (GOS) .....	33
<b>Figure 14</b> : Lactobacillus avec l'inuline .....	37
<b>Figure 15</b> : Action des probiotiques et des prébiotiques sur le système immunitaire de l'intestin .....	39

### **Liste des abréviations**

**AFSSA** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliment

**AGCC** : Acide Gras à Courte Chaîne

**CPA**: Cellules Présentatrices d'Antigènes

**FAO** : Food And Agriculture Organization of the United Nations (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture)

**FOS** : Fructo-Oligo-Saccharides

**GALT** : Gut Associated Lymphoid Tissue (Tissus lymphoïdes associés aux intestins)

**GOS** : Galacto-Oligo-Saccharides

**IEC** : Intestinal Epithelial Cells (Cellules épithéliales intestinales)

**IFN** : Interferon

**IgA** : Immunoglobuline A

**LTh 1** : Lymphocytes T auxiliaires activés caractérisé par la production d'interféron gamma et d'interleukine 12

**LTh 2** : Lymphocytes T auxiliaires activés caractérisé par la production d'interleukine 4, d'interleukine 5 et d'interleukine 13

**MALT** : Mucous Associated Lymphoid Tissue (Tissus lymphoïdes associés aux muqueuses)

**MICI** : Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales

**OMS** : Organisation mondiale de la sante

**SII** : Système Immunitaire Intestinal

**SYNCAN** : Synbiotic and Cancer

**TFI** : Troubles Fonctionnels Intestinaux

**TGF  $\beta$**  : Transforming Growth Factor Beta (Facteur de croissance Beta)

**TOS**: Trans-galacto-Oligo-Saccharides

**UFC** : Unité Formant Colonies

**XOS** : Xylo-Oligo-Saccharides

### Glossaire

**Anti-tumoraux :** Agent qui ralentit l'apparition des tumeurs (= prolifération anormale, non inflammatoire, de cellules groupées ou disséminées, plus ou moins indifférenciées et autonome).

**Athérosclérose :** Maladie dégénératif des artères, très répandue, due à l'athérome et comportant un épaissement et un durcissement de leur paroi gênant la circulation sanguine.

**Bactériocines :** Les bactériocines sont définies comme des protéines, ou complexes de protéines, avec une activité bactéricide contre des espèces proches de la souche productrice.

**Cellule de Paneth :** Fait partie des cellules de l'épithélium de l'intestin grêle

**Dermatite atopique :** est une pathologie allergique touchant la peau et atteignant préférentiellement les enfants, évoluant par poussée, de diagnostic clinique et dont le traitement est symptomatique

**Dysbiose :** Déséquilibre intestinale

**Epithélium intestinal :** Tissu mince formé d'une ou de plusieurs couches de cellules jointives, reposant sur une lame de basale.

**Flore allochtone :** appelée flore de transit ou flore de passage, elle fluctue dans le temps et tout le long de l'intestin car elle possède un pouvoir d'implantation transitoire ; cette dernière reflète les infections, les changements environnementaux ainsi que les modifications alimentaires

**Fructo-oligosaccharides :** molécules constituées de courtes chaînes de fructose (sucre simple).

**Hypocholestérolémie :** Diminution pathologique de la concentration de cholestérol sanguin.

**Inuline :** longue molécule complexe, polysaccharide composé essentiellement de fructose. L'hydrolyse de l'inuline donne des FOS.

**Isomérisation :** Transformation d'un composé en un composé identique par la composition élémentaire, mais qui diffère par la disposition des atomes. Deux composés sont isomères s'ils ont la même formule brute mais des formules développées différentes.

**Légionellose :** Maladie respiratoire grave, une Pneumopathie aigue grave, due à un bacille à Gram négatif, *Legionella pneumophila*

**Maladie de Crohn :** Maladie inflammatoire intestinale chronique, de cause inconnue, atteignant l'intestin grêle dans sa partie terminale et, plus rarement, le côlon, qui se manifeste par de la diarrhée, des douleurs abdominales et un amaigrissement

**Ostéoporose:** caractérisée par une fragilité excessive du squelette, due à une diminution de la masse osseuse et à l'altération de la micro-architecture osseuse. La solidité de l'os résulte en effet d'un équilibre subtil entre deux types de cellules osseuses : les ostéoblastes, qui solidifient l'os, et les ostéoclastes (responsables de la résorption osseuse), qui les fragilisent.

**Péristaltisme :** c'est un ensemble des contractions musculaires d'un organe creux, provoquant la progression de son contenu d'amont en aval, on peut l'appeler la motricité.

**Pochite :** est une inflammation de la poche constitué après une anastomose iléo-anale. Elle concerne tous les patients qui souffrent de maladie inflammatoire chronique de l'intestin comme la rectocolite hémorragique et la maladie de Crohn, ayant subi une coloproctomie totale.

**Synergie :** est un type de phénomène par lequel plusieurs facteurs agissant en commun ensemble créent un effet global

# Sommaire



**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Glossaire**

**Introduction** ..... 01

**Chapitre I : Ecosystème gastro-intestinal**

1. Description générale de l'écosystème gastro-intestinal .....	02
2. La flore intestinale.....	02
2.1.Répartition topographique de la flore digestive .....	02
2.2.Composition classique d'une flore intestinale humaine.....	04
2.2.1. Flore dominante (90% ou plus de la flore totale) .....	04
2.2.2. Flore sous dominante (1%) .....	05
2.2.3. Flore de transit (< 0.01%) .....	06
2.3.Facteurs influençant la microflore intestinale au cours de la vie .....	06
2.3.1. Age .....	06
2.3.2. pH et acidité .....	07
2.3.3. Péristaltisme intestinal .....	08
2.3.4. Mucus et défensives .....	08
2.3.5. Système immunitaire intestinal .....	09
2.3.6. Alimentation .....	09
2.4. Rôle physiologique de la flore intestinale .....	09
2.4.1. Fonction de protection : résistance à la colonisation (effet barrière) .....	09
2.4.2. Fonction métabolique .....	10
2.4.3. Fonction nutritionnelle .....	11
2.4.4. Fonction immunitaire .....	11

**Chapitre II : Probiotiques**

1. Généralités .....	12
2. Classification des probiotiques .....	12
3. Nomenclature des probiotiques .....	13

4. Caractéristiques des probiotiques .....	14
4.1.Principales souches microbiennes à potentiel probiotiques .....	14
4.2.Préparations commerciales .....	18
4.3.Commercialisation des probiotiques .....	19
5. Survie des probiotiques ingérés dans le tube digestif .....	19
6. Facteurs influençant la survie des probiotiques .....	20
6.1.Résistance des probiotiques aux sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques .....	20
6.2.Quantité de probiotiques à ingérer .....	20
6.3.Durée de survie des probiotiques dans le tube digestif .....	21
7. Critères de sélection des souches bactériennes potentiellement probiotiques .....	21
7.1.Propriétés fonctionnelles .....	21
7.2.Propriétés technologiques .....	22
7.3.Propriété acidifiante .....	23
8. Utilisation des probiotiques en santé humain .....	23
8.1.Gastro-entérologie .....	24
8.2.Affection du tractus urogénital .....	25
8.3.Action hypocholestérolémiant .....	26
8.4.Action anti-cancérogène .....	27
8.5.Régulation du système immunitaire .....	28

### **Chapitre III : Prébiotiques et symbiotique**

1. <b>Prébiotiques</b> .....	30
1.1. Généralités .....	30
1.2.Différentes types des prébiotiques .....	30
<b>1.2.1.</b> Prébiotiques reconnus .....	31
1.2.2. Prébiotiques émergents .....	33
1.3.Fermentation des prébiotiques dans le colon .....	34
1.4. Rôle des prébiotiques .....	34
1.5. Effets indésirables des prébiotiques .....	36
1.6. Utilisation des prébiotiques en alimentation humaine .....	36
2. <b>Symbiotiques</b> .....	36
2.1. Exemple d'association .....	37
2.2. Intérêt de l'association des prébiotiques avec les probiotiques .....	37

2.2.1. Prévention du cancer colique .....	38
2.2.2. Traitement de l'obésité .....	38
2.3.4. Stimulation du système immunitaire .....	38
<b>Conclusion</b> .....	<b>40</b>

**Références bibliographiques**

**Annexes**

# Introduction

De nos jours, les médias concernant les microorganismes est principalement focalisée sur ceux qui nuisent à notre santé (ex : H1N1, Légionellose, Botulisme,...etc). Cependant, les microorganismes bénéfiques pour notre santé, communément appelés « bonnes bactéries », sont trop souvent laissées pour compte. Or, leur présence dans notre alimentation quotidienne est de plus en plus fréquente ou à tout le moins, de plus en plus remarquée. On parle des bactéries probiotiques, auxquelles notre travail est consacré.

L'intestin humain contient en moyenne 100 000 milliards de bactéries provenant de 400 espèces différentes. Cette flore microbienne appelée également microbiote, est très importante, car elle contribue au bon fonctionnement du système digestif et du système immunitaire (défenses naturelles, globules blancs, anticorps, etc.). Une infection, un stress prolongé, une maladie ou la prise d'antibiotique sont des facteurs qui peuvent perturber et déséquilibrer la composition de cette flore. Ces déséquilibres de la flore microbienne ont des effets néfastes qui peuvent affecter notre capacité à nous défendre contre les mauvaises bactéries. Alors, il est important d'entretenir la flore microbienne de notre intestin et au mieux de la renforcer. C'est ici que les probiotiques entrent en scène!

Les probiotiques sont définis selon la FAO (Food And Agriculture Organization of the United Nations) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) comme des micro-organismes vivants (bactéries ou levures) qui lorsqu'ils sont consommés en quantité adéquate, produisent un effet bénéfique pour la santé de l'hôte. Ces probiotiques ont des effets multiples en présence des substances appelées les prébiotiques.

Notre travail est constitué de trois chapitres. Dans le premier chapitre, nous allons rappeler les caractéristiques de la flore intestinale, en développant son profil, son rôle ainsi que les facteurs l'influencent, le deuxième chapitre, nous définirons les probiotiques ensuite les critères de sélection de ces microorganismes qui se divisent en propriétés fonctionnelles et propriétés technologiques, puis les effets positifs des probiotiques vis-à-vis des pathologies, et nous aborderons brièvement les mécanismes immunitaires pouvant être impliqués par les probiotiques. Dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons aux prébiotiques et leurs effets symbiotiques avec les probiotiques, et ainsi qu'à leurs effets sur la santé humaine.

L'ensemble de ce travail vise à apporter un éclaircissement dans un domaine très peu exploré à l'heure actuelle qui est l'influence des probiotiques et les prébiotiques sur les différentes pathologies du corps humain.

Chapitre I :



# Ecosystème gastro-intestinal

## **1. Description générale de l'écosystème gastro-intestinal**

Le tractus gastro-intestinal est un écosystème complexe et ouvert aux microorganismes exogènes. De par sa surface totale (muqueuse) estimée à 200- 300 m<sup>2</sup>, il représente la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement (Jedidi, 2015).

Un écosystème gastro-intestinal est généré par une alliance stable entre l'épithélium gastro-intestinal, le système immunitaire et une importante flore microbienne. Ces trois composants sont continuellement liés entre eux et évoluent ensemble en assurant une fonction et une activité normale de l'écosystème. Si l'un des trois composants de l'écosystème est défaillant, l'alliance est déséquilibrée et par conséquent diverses pathologies s'y installent (McCracken et Lorenz, 2001).

Les interactions entre les microorganismes et l'hôte peuvent être de trois types: symbiose, commensalisme et pathogénicité (Hooper et Gordon, 2001). L'hôte est protégé contre la microflore intestinale pathogène par les barrières chimiques et physiques formées par l'épithélium gastro-intestinal (Kagnoff et Eckmann, 1997).

## **2. Flore intestinale**

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

Après une colonisation complète, la microflore intestinale est considérée comme un organe acquis après la naissance. Il est constitué d'une grande diversité d'espèces microbiennes assurant différentes fonctions (Amrouche, 2005).

### **2.1. Répartition topographique de la flore digestive**

L'environnement gastro-intestinal comprend trois régions principales qui offrent des conditions très différentes pour la survie des différents microorganismes. Ces trois régions sont signalées dans la Figure 1 (Boucheфра, 2012).

- **L'estomac** : l'estomac héberge sélectivement les microorganismes acidotolérants, Gram positif et anaérobies facultatifs comme les lactobacilles et les streptocoques (Ait-Belgnaoui, 2006).
- **L'intestin grêle** : la microflore est constituée essentiellement de bactéries anaérobies facultatives à Gram négatif apparaissant à côté des espèces à Gram

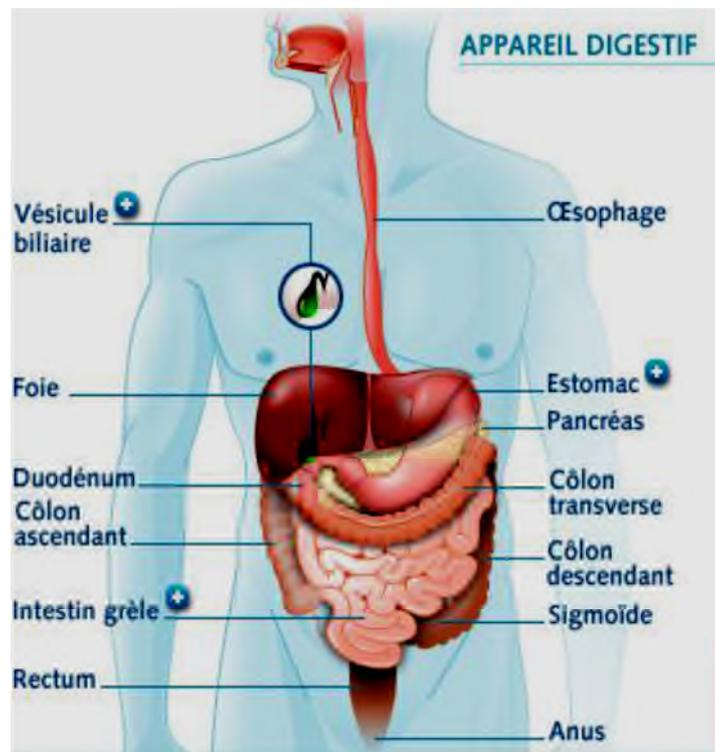
positif, telles que les lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei* et *L. rhamnosus*), les Streptocoques, les entérobactéries et anaérobies strictes notamment les bifidobactéries, les bactéroïdes et les clostridies (Farnworth, 2008; Cummings *et al.*, 1989).

- **Le colon** : c'est le dernier compartiment, dépourvu d'oxygène. La microflore du colon est très complexe et dominée par les bactéries anaérobies strictes et comprenant à la fois les bactéries à Gram positif et Gram négatif (*Bactéroïdes spp*, *Clostridium spp*, *Bifidobacterium* : *B. longum*, *B. bifidum* et *B. infantis*) (Farnworth, 2008).

La charge microbienne dans les différents compartiments a été estimée comme suit :

le contenu de l'estomac est de  $10^3$  à  $10^4$  UFC/ml, le jéjunum  $10^7$  UFC / ml, l'iléon terminal  $10^9$  UFC /g et le contenu du côlon sigmoïde est de  $5 \times 10^{11}$  UFC / g (Goktepe *et al.*, 2006).

Les bifidobactéries, les lactobacilles et les streptocoques se distinguent par leurs effets bénéfiques sur la santé de l'hôte (Gibson et Roberfroid, 1995 ; Rastall, 2004). Ces bactéries utilisées pour la restauration de la microflore indigène sont appelés probiotiques (Losada et Olleros, 2002).

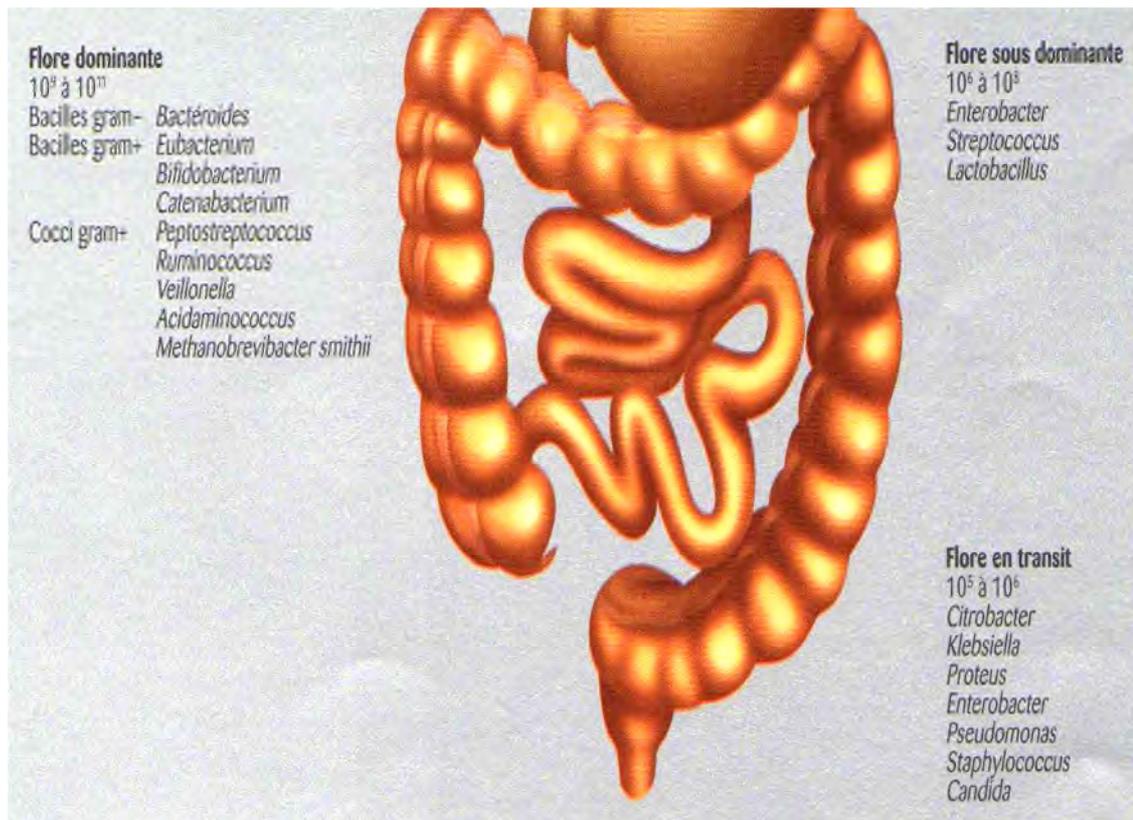


**Figure 1** : Schéma décrivant les compartiments de l'appareil digestif de l'Homme (Ouwehand et Vesterlund, 2003)

## 2.2. Composition classique d'une flore intestinale humaine

L'écosystème microbien digestif, pour toutes les espèces animales est constitué de bactéries appartenant à de nombreux groupes taxonomiques. Tous ces micro-organismes peuvent trouver l'énergie nécessaire à leur développement dans une atmosphère pratiquement dépourvue d'oxygène

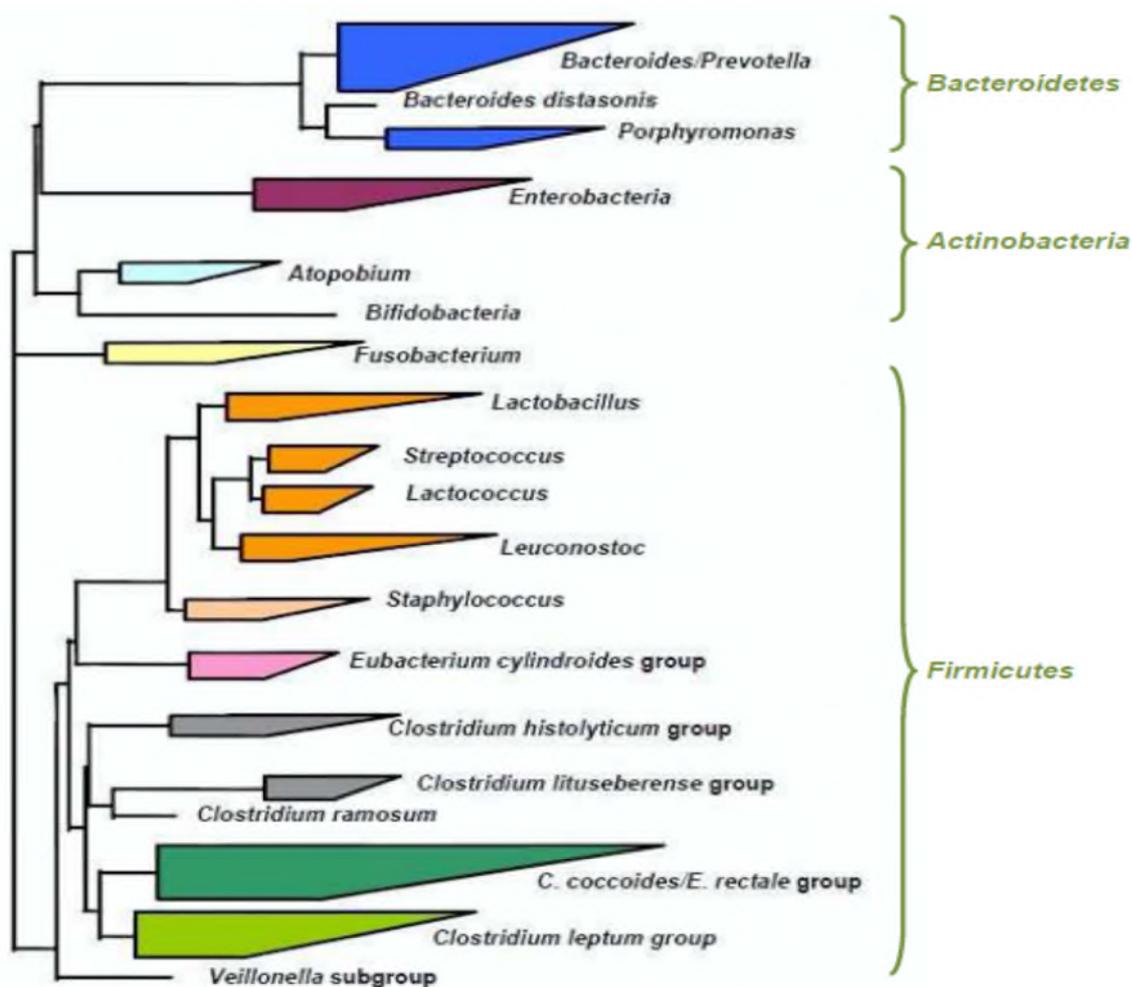
La microflore bactérienne digestive, pour la majorité des animaux, peut être divisée en trois groupes distincts (Figure 2) :



**Figure 2:** Répartition qualitative et quantitative de la flore intestinale (Jacobin, 2010).

### 2.2.1. Flore dominante

Les bactéries dominantes sont celles qui représentent au moins 1 % des bactéries totales, soit des niveaux de population atteignant au moins  $10^8$  UFC par gramme de fèces. Cette flore contribue le plus significativement aux fonctionnalités de l'écosystème digestif. Elle est composée principalement de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Eubactérium*, *Ruminococcus*, *Propionobacterium*, *Actinomyces*, et *Streptococcus* (Figure 3).



**Figure 3** : Arbre phylogénétique des principaux groupes bactériens du microbiote fécal dominant chez l'adulte en bonne santé (Bocle et Thomann, 2005).

### 2.2.2. Flore sous dominante (1%)

La population bactérienne du microbiote sous-dominant est présente à des taux compris entre  $10^6$  et  $10^8$  UFC par gramme de contenu colique. Ces bactéries sont aéro-anaérobies facultatives et appartiennent notamment à différentes espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *E. coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus*. Les effets exercés par ce microbiote semblent être minimes (Collignon et Butel, 2004).

Le microbiote sous-dominant est beaucoup moins stable au plan qualitatif et sujet à un relais constant d'espèces. De plus, de légères fluctuations de l'alimentation ou de la physiologie de l'hôte peuvent conduire les niveaux de population de ce microbiote à devenir dominant (Hagiage, 1994).

### 2.2.3. Flore de transit (< 0.01%)

La flore de transit ou allochtone correspond aux espèces bactériennes qui traversent le tube digestif sans pouvoir le coloniser, lors de circonstances pathologiques, comprenant des entérobactéries du genre *Citobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida* (Piquepaille, 2013).

Les bactéries de ce microbiote polymorphe sont présentes à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC par gramme de fèces et proviennent surtout de l'alimentation (Collignon et Butel, 2004). Certains de ces microorganismes sont potentiellement pathogènes mais généralement ils sont réprimés par la flore dominante et n'expriment pas leur toxicité (Fonty et Chaucheyras-Durand, 2007).

## 2.3. Facteurs influençant la microflore intestinale au cours de la vie

La composition et les fonctions de la microflore du tractus gastro-intestinal sont influencées par divers facteurs liés au changement des conditions physiologiques de l'hôte (âge, état de santé,...), de la composition du régime alimentaire et des circonstances environnementales (contamination par les pathogènes, antibiothérapie, chimiothérapie, climat, stress, hygiène ...) (Mitsuoka, 1989; Hopkins *et al.*, 2002).

Les facteurs majeurs influençant la microflore gastro-intestinale sont :

### 2.3.1. Age

A la naissance, le tube digestif, stérile *in utero*, est colonisé par contamination maternelle et environnementale. En effet, le nouveau-né absorbe les bactéries fécales, vaginales, cutanées de la mère lors de l'accouchement, ainsi que toutes les bactéries du milieu environnant.

La microflore intestinale des personnes âgées et des jeunes adultes évolue et devient plus complexes (Figure 4) (AFSSA, 2005). Ce phénomène est étroitement lié à la modification de pH des fèces. Les *Bifidobacterium* et *Ruminococcus* deviennent sous-dominantes au profit des entérobactéries, des lactobacilles, des clostridies et des *Bactéroides* (Hulm, 2002).

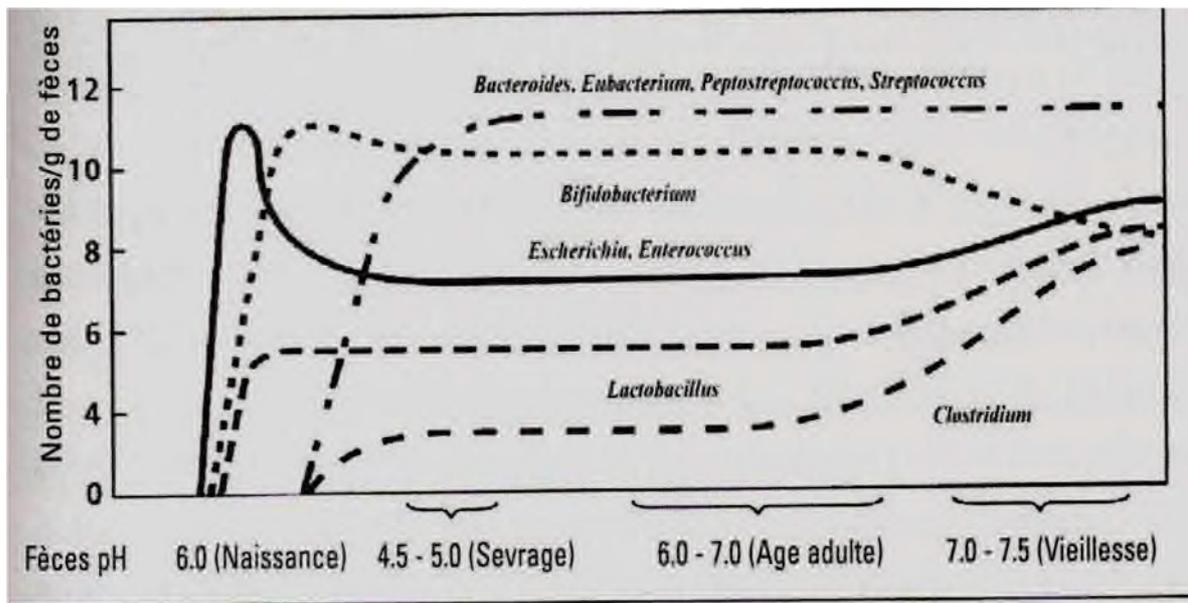


Figure 4 : Microbiote intestinal, évolution au cours du temps (Mouton, 2007).

### 2.3.2. pH et acidité

La composition de la flore varie le long du tube digestif en lien avec les variations majeures de la niche environnementale (Prakash *et al.*, 2011). Ainsi, la production acide de l'estomac est mortelle pour la plupart des microbes et a sélectionné deux types de bactéries *Lactobacillus* et *Streptococcus* résistantes à ces bas niveaux de pH (Dicksved *et al.*, 2009). Malgré la toxicité des sécrétions pancréatiques et des sels biliaires, le nombre de bactéries augmentent le long du tube digestif, atteignant  $10^7$  cellules/ml dans le jéjunum distal (Guarner, 2003).

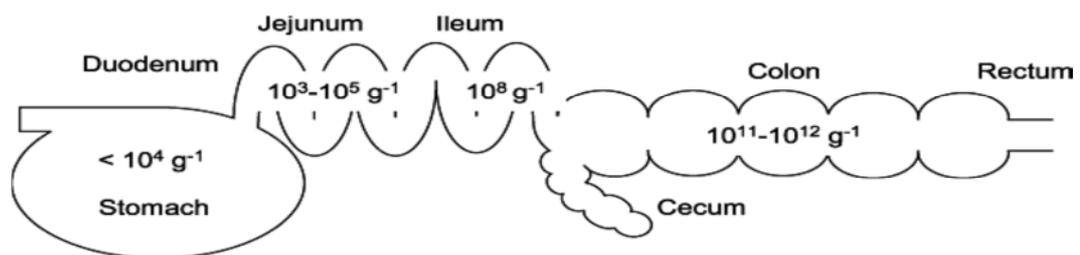
Les phénomènes fermentaires, liés à l'activité du microbiote, induisent des variations du pH au sein des compartiments digestifs qui influencent la stabilité de communautés microbiennes, par exemple une production excessive de lactate entraînera une diminution importante du pH intra-colique à l'origine de perturbations de l'équilibre microbien (Aron-Wisnewsky *et al.*, 2012).

De plus, une différence importante de pH existe entre les différentes parties du côlon. En effet, il est plus élevé dans la partie distale (6,6 à 6,9) que dans la partie proximale (5,4 à 5,9). Cela peut s'expliquer par la nature, la quantité et le temps de séjour des substrats qui y arrivent. Ces différences de pH, plus ou moins, favorables au maintien de certaines espèces expliquent en partie les différences observées au niveau du microbiote dans ces deux compartiments (Fonty et Chaucheyras-Durand, 2007).

### 2.3.3. Péristaltisme intestinal

Le péristaltisme correspond aux contractions musculaires permettant au contenu d'un organe creux de progresser de l'amont vers l'aval. On parle de péristaltisme intestinal lorsqu'il s'agit du contenu du tube digestif. Ce mécanisme est engendré par une onde péristaltique qui résulte de la contraction des muscles lisses à fibres circulaires ou longitudinales. Le péristaltisme intestinal conduit ainsi les aliments ingérés du pharynx jusqu'au rectum en favorisant concomitamment l'absorption nutritionnelle grâce au brassage provoqué (Hordé, 2014).

Ce mécanisme empêche la fixation des bactéries au niveau de la muqueuse intestinale du duodénum, du jéjunum et de l'iléon, conduisant à une colonisation bactérienne croissante du haut vers le bas de l'intestin :  $10^1 - 10^3$  UFC/g au niveau de l'estomac,  $10^3 - 10^6$  UFC/g au niveau du duodénum,  $10^3 - 10^9$  UFC/g dans l'iléon, et  $10^9 - 10^{11}$  UFC/g dans le côlon (figure 5) (Laffargue, 2015).



**Figure 5:** Densité bactérienne dans les différents compartiments du tube digestif humain exprimée en bactéries par gramme de contenu digestif (Leser et Molbak, 2009).

### 2.3.4. Mucus et défensives

Le mucus forme une réelle barrière physique entre la lumière et les cellules épithéliales de l'estomac, de l'intestin grêle et du côlon, mais concentre aussi de nombreuses substances antimicrobiennes comme les immunoglobulines, la lactoferrine, la lactoperoxydase et le lysozyme. Il a également la capacité de fixer les micro-organismes grâce à ses sucres qui miment les récepteurs bactériens. La diminution de la sécrétion de ces polymères de mucopolysaccharides, par le jeûne et l'alimentation parentérale totale, entraîne une prolifération microbienne.

Les défensines synthétisées par les cellules de Paneth sont des peptides antimicrobiens. Leur action se base sur la destruction des membranes bactériennes des espèces suivantes : *E. Coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* et *C. albicans* (Affsa, 2005).

### 2.3.5. Système immunitaire intestinal

La diminution des IgA provoque un important développement d'infections intestinales récurrentes. Les IgA sont connues non seulement pour inhiber la prolifération bactérienne, mais aussi pour empêcher son adhésion à l'épithélium de la muqueuse. Cela prouve encore une fois le lien fort qui existe entre le GALT (Gut-associated lymphoid tissue = tissu lymphoïde associé au tube digestif), la muqueuse intestinale et la flore résidente ( annexe I) (Rambaud *et al.*, 2004).

### 2.3.6. Alimentation

Un des facteurs les plus étudiés à ce jour est la nutrition infantile par le lait maternel ou le lait infantile ; le premier a une composition plus propice à la colonisation par les bifidobactéries tandis que le second favorise l'implantation d'une flore plus diversifiée mais moins protectrice (Piquepaille, 2013). Chez l'adulte, Un régime carné augmente la flore de putréfaction, entraînant une augmentation de volume de la partie distale du côlon, alors qu'un régime sucré sur-développe la flore de fermentation, gonflant la partie proximale du côlon (Seignalet, 2004).

## 2.4. Rôle physiologique de la flore intestinale

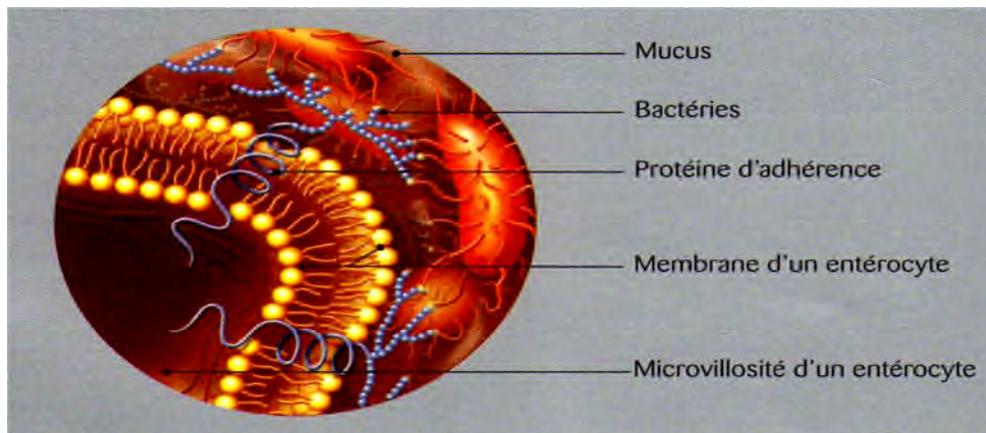
Les rôles de cette microflore intestinale sont nombreux. De la protection à l'immunité en passant par ses fonctions métaboliques, le microbiote intestinal fait partie intégrante de notre physiologie.

### 2.4.1. Fonction de protection : résistance à la colonisation (effet barrière)

La plupart des espèces bactériennes pathogènes doivent se fixer sur la muqueuse pour exercer leur action délétère. L'occupation des sites d'attachement par les bactéries «bienfaisantes» de la flore intestinale, la monopolisation de toute la nourriture disponible par le microbiote intestinal empêche les bactéries « agresseurs » de se fixer et de se multiplier au sein de l'écosystème intestinal. Outre son occupation territoriale et sa consommation des ressources énergétiques, sa fonction de protection est exercée également par la synthèse de molécules spécifiques : les bactériocines, à actions bactéricides. Les bactéries lactiques en fabriquent en quantité importante ; une espèce pouvant aller jusqu'à synthétiser trois « antibiotiques bactériens » à elle seule.

Il est à noter tout de même que les bactéries de fermentation lactique ne sont pas les seules productrices; par exemple, *Bacteroides fragilis* fabrique la fragiciline (Nathan, 2004).

On parle donc de réel « effet barrière » : le microbiote intestinal empêche la fixation des agents pathogènes sur son territoire, exerçant ainsi une réelle protection chez son hôte (Figure 6).



**Figure 6:** Flore intestinale et effet barrière (Jacobin, 2010).

### 2.4.2. Fonction métabolique

Cette activité métabolique assure la dégradation de composés d'origine alimentaire non digestibles. Une grande partie de nos aliments n'est pas digérée au niveau de l'intestin grêle, le rôle de notre flore est, alors, de les fermenter au niveau du côlon. Cette réaction libère alors des acides gras à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate) et des gaz ( $H_2$ ,  $CO_2$ ,  $CH_4$ ) (Rambaud *et al.*, 2004).

#### a. Métabolismes des glucides :

Le métabolisme des polysides par le microbiote intestinal est influencé par différents facteurs (Rambaud *et al.*, 2004) :

- le substrat (taille et forme),
- l'hôte : plus le transit est lent, meilleure est la métabolisation,
- les micro-organismes présents,
- le site colique : la métabolisation a lieu dans le côlon terminal.

Le métabolisme des glucides se fait grâce à la flore dite de fermentation (également nommée flore hydrolytique ou fibrolytique) ; elle est dominante dans la première partie droite du côlon et est composée d'espèces saccharolytiques.

Les substrats utilisés sont : les hydrates de carbone tels que les fibres insolubles, les amidons résistants et l'inuline; ainsi, grâce à leurs glucosidases et leurs polysaccharidases, les bactéries hydrolytiques, hydrolysent les polysides en fragments d'oses et d'oligosides.

Une autre flore, la flore hydrogénotrophe, vient compléter la précédente avec des espèces méthanogènes utilisant comme substrat l'hydrogène, les lactates, les succinates et l'éthanol, et des espèces sulfato-réductrices utilisant comme substrat des dérivés sulfates et nitrate (annexe II).

### **b. Métabolisme des protéines**

Quantitativement, le métabolisme anaérobie des protéines, appelé putréfaction, est moins important que celui des glucides, en particulier dans le côlon proximal. La quantité totale de composés azotés dans le côlon varie de 6 à 18 g/j en fonction du régime et de la structure des protéines alimentaires, mais les principales sources d'azote proviennent des substrats endogènes. A la différence de la fermentation des glucides, la dégradation des protéines dans le côlon génère de nombreux métabolites potentiellement toxiques pour l'hôte (phénols, indoles, ammoniac, amines) (Bernalier-Donadille, 2010).

### **c. Métabolisme des stérols**

Tous les jours, 5 à 8 g de lipides transitent dans notre intestin ; ces lipides en arrivant dans le côlon, sont métabolisés par les bactéries du microbiote intestinal via une lipase pour donner des triglycérides. Ces triglycérides sont hydrolysés en acides gras avec 20 à 22 carbones non métabolisables, et des acides gras insaturés à 18 carbones qui eux seront réduits (Gerard et Bernalier-Donadille, 2007 ; Colarelli, 2010).

## **2.4.3. Fonction nutritionnelle**

### **a. Fabrication de vitamines**

La flore intestinale assure la synthèse des vitamines indispensables à l'homme (principalement vitamines K et B) à l'exception des vitamines A, C et D. Les mécanismes ne sont pas bien identifiés, toutefois, une antibiothérapie réduirait le taux de vitamine K tout particulièrement chez le sujet âgé (Colarelli, 2010).

### **2.4.4. Fonction immunitaire**

La flore intestinale module la réponse des IgA sécrétoires vis-à-vis des micro-organismes pathogènes et des bactéries. Elle développe les mécanismes de la tolérance immune vis-à-vis des protéines alimentaires et des bactéries intestinales. Au niveau périphérique, elle stimule la phagocytose protectrice contre l'infection et la synthèse des cytokines nécessaires à la réponse immune (Nathan, 2004 ; Poligné, 2011).

Chapitre II :



Les Probiotiques

## 1. Généralités

Le terme probiotique dérive des deux mots grecs "pros" et "bios" qui signifient littéralement "*pour la vie*" contrairement au terme antibiotique signifiant "*contre la vie*". Ce terme a été introduit pour la première fois par Ferdinand Vergin (1954) pour décrire des substances produites par un microorganisme et stimulant la croissance d'autres microorganismes.

La notion de "probiotique" a été développée grâce aux travaux d'Elie Metchnikoff (1907) qui avait constaté que les paysans bulgares, grands consommateurs de laits fermentés, vivaient très longtemps et en bonne santé. Ainsi, Metchnikoff avait proposé l'ingestion de bactéries vivantes, particulièrement des bactéries lactiques, pour réduire les désordres intestinaux et améliorer l'hygiène digestive, et donc augmenter l'espérance de vie (Gournier-Chateau *et al.*, 1994).

Depuis, plusieurs définitions ont été données aux probiotiques dépendamment de leurs effets sur la santé. Selon Parker (1974), les probiotiques désignent les microorganismes et les substances qui contribuent au maintien de l'équilibre de la flore intestinale. Cette définition englobant les microorganismes et les métabolites microbiens produits, a été modifiée par Fuller (1989) qui redéfinit les probiotiques comme étant "des préparations microbiennes vivantes utilisées comme additif alimentaire et qui ont une action bénéfique sur l'animal hôte en améliorant la digestion et l'hygiène intestinale" (Ninane *et al.*, 2009).

Enfin, selon la définition adoptée par le groupe mixte FAO et l'OMS en 2002, les probiotiques sont « des microorganismes vivants administrés en quantités adéquates et qui sont bénéfiques pour la santé de l'hôte » (FAO/WHO, 2002 ; Kouame-Sina, 2013).

## 2. Classification des probiotiques

Les probiotiques sont constitués de bactéries ou de levures naturellement présents chez l'homme, notamment au niveau de la flore digestive. Trois grands groupes de microorganismes probiotiques peuvent être distingués (Lignon et Chiny, 2013) :

- ♦ **Les bactéries lactiques**, les plus représentées. Elles sont capables de digérer le lactose et de le convertir en acide lactique, qui constitue leur principal produit du métabolisme glucidique et diminue le pH environnemental. Elles incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus* ;

♦ *Les bactéries non lactiques (Bacillus)*, étaient utilisées dans la prévention et le traitement des diarrhées mais, devant l'absence d'essais de leur efficacité, ces bactéries ont été délaissées ;

♦ *Les levures*, telle que la souche *Saccharomyces cerevisiae var boulardii*.

Les souches utilisées comme probiotiques sont regroupées dans le tableau I:

**Tableau I:** Principales espèces microbiennes utilisées comme probiotiques (Bernier, 2010).

Genre	Espèce
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. reuterii</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. sporogenes</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. adolescentis</i>
<i>Lactococcus</i>	<i>L. cremoris</i> , <i>L. lactis</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. subtilis</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. megaterium</i> , <i>B. clausii</i> , <i>B. laterosporus</i> , <i>B. pumilus</i>
<i>Saccharomyce</i>	<i>S. cerevisiae</i> , <i>S. cerevisiae var boulardi</i>

### 3. Nomenclature des probiotiques

Selon l'OMS et FAO (2001), la classification d'un probiotique est organisée en genre composé lui-même d'espèce puis de souche.

Ex: *Lactobacillus acidophilus LA 401*

L'identité de la souche demeure très importante car elle crée un lien direct avec l'effet « Santé » du microorganisme probiotique.

Ex: *Lactobacillus acidophilus LA 401* possède une grande capacité d'inhibition de la croissance de *Candida albicans*.

*Lactobacillus acidophilus LA 201* détient en priorité une véritable fonction protectrice que l'on appelle « effet barrière » ou résistance à la colonisation.

L'identification de la souche bactérienne se fait selon des méthodes précises : les tests phénotypiques doivent être réalisés avant l'identification génotypique. Une fois l'identification terminée, la consultation exige que les probiotiques soient nommés selon le code international de nomenclature pour une compréhension universelle. Les souches

doivent être déposées dans une collection de cultures reconnue à l'échelon international (Colarelli, 2010).

#### 4. Caractéristiques des probiotiques

De façon plus spécifique, pour qu'un microorganisme soit considéré comme étant potentiellement probiotique, il doit présenter les caractéristiques suivantes (Salminen *et al.*, 1996 ; Tannock, 1999 ; Stanton *et al.*, 2001) :

- ♦ Etre un habitant naturel de l'intestin humain ;
- ♦ Etre capable de coloniser le milieu intestinal, persister et se multiplier ;
- ♦ Adhérer aux cellules intestinales et exclure ou réduire l'adhérence des pathogènes ;
- ♦ Avoir un métabolisme actif et produire des substances inhibant les pathogènes (acides, peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, bactériocines,...).
- ♦ Non invasif, non carcinogène et non pathogène ;
- ♦ Etre capable de co-agréger pour former une flore normale équilibrée ;
- ♦ Absence de toxicité ;
- ♦ Possibilité de production en grande échelle ;
- ♦ Possibilité de cryoprotection ;
- ♦ Résistance à la bile et au mucus intestinal (l'acide).

Les microorganismes probiotiques doivent également être technologiquement adaptés à interagir dans les produits alimentaires, tels qu'ils conservent à la fois la viabilité et l'efficacité dans les produits alimentaires (sur une échelle commerciale) pendant et après la consommation. Les probiotiques doivent être capables de survivre aux applications industrielles (par exemple la transformation des produits laitiers) et aussi être en mesure de croître ou survivre à des niveaux élevés dans le produit à la fin de la durée de conservation (Farnworth, 2008).

##### 4.1. Principales souches microbiennes à potentiel probiotiques

Les souches ou espèces probiotiques sont des composants normaux de la flore intestinale (Dunne *et al.*, 2001). En alimentation humaine, les genres microbiens les plus utilisés comme probiotiques sont : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Streptococcus* (Goldin et Gorbach, 1992; Berg, 1998). Par contre, en alimentation animale de nombreux genres bactériens et fongiques sont utilisés, comme *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Propionibacterium*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* et *Torulopsis* (Tannock, 1997; Pestka *et al.*, 2001 ; Zerroukki, 2012).

Il faut noter que les bactéries du genre *Bifidobacterium* sont de plus en plus utilisées dans les produits probiotiques à causes des nombreux effets bénéfiques sur la santé associés à leur consommation (Savilahti *et al.*, 2008 ; Lee et O'Sullivan, 2010 ; Gourbeyre *et al.*, 2011)

Pour obtenir certains effets positifs sur la santé (réduction des infections intestinales, digestion du lactose, réduction du cholestérol), une souche probiotique doit atteindre le gros intestin à une concentration d'environ  $10^7$  cellules viables/gramme (Stanton *et al.*, 2001). De ce fait, la concentration d'un probiotique dans un aliment doit tenir compte de cette contrainte pour permettre d'atteindre les concentrations ciblées dans le colon. Cette concentration dépend évidemment de la nature de l'aliment utilisé et de la quantité journalière consommée (Kouame - Sina, 2013).

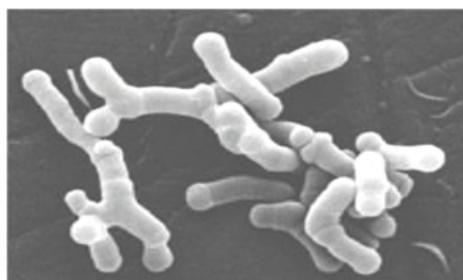
### a. Bifidobactéries

Les bifidobactéries sont des bactéries Gram-positives, immobiles, non sporulées, non productrices de gaz, anaérobies (sauf quelques espèces pouvant tolérer l'oxygène), catalase négatives (excepté *B. indicum* et *B. asteroides*) et saccharolytiques (Amrouche, 2005).

Leurs niches écologiques sont l'intestin de l'homme, la cavité buccale, le tractus gastro-intestinal de l'animal, l'intestin de l'insecte et les eaux résiduaires (Ventura *et al.*, 2004). La température de croissance des bifidobactéries isolées de l'humain ou des animaux varie respectivement de 36 à 38°C et de 41 à 43°C (Dong *et al.*, 2000).

Du point de vue physiologique, les bifidobactéries se caractérisent par leur activité enzymatique leur permettant d'utiliser de nombreux sucres, comme le lactose, le galactose, le raffinose, le sucrose, l'amylopectine, l'amylose, le xylan, etc. et de produire de l'acide lactique et de l'acide acétique (Scardovi, 1984 ; Gibson et Wang, 1994; Yildirim et Johnson, 1998).

Les souches de bifidobactérie identifiées chez l'humain sont entre autres : *B. catenulatum*, *B. adolescentis*, *B. longum* (Figure 7), *B. infantis*, *B. breve* (Lauer et Kandler, 1983 ; Scardovi, 1984).



**Figure 7:** *Bifidobacterium longum*  
(Martin, 2009)

Tandis que le groupe de bifidobactéries d'origine animale comprend principalement: *B. suis*, *B. thermophilum*, *B. animalis*, *B. pseudolongum*.. (Matteuzzi *et al.*, 1971 ; Mitsuoka, 1989 ; Scardovi et Trovatelli, 1974 ; Simpson *et al.*, 2003).

## **b. Bactéries lactiques**

Les bactéries lactiques sont des cellules procaryotes, hétérotrophes et chimio-organotrophes. Elles sont Gram +, généralement immobiles, asporulées et ont des exigences nutritionnelles complexes pour les acides aminés, les peptides, les vitamines, les sels, les acides gras et les glucides fermentescibles (Dellagrio *et al.*, 1994 ; González *et al.*, 2000).

Douze genres bactériens figurent dans la catégorie des bactéries lactiques : *Aerococcus*, *Alloicoccus*, *Carnobacterium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* et *Weissella* (Salminen *et al.*, 1998 ; Drouault et Corthier, 2001).

Elles ont des formes en bâtonnets ou en coques, elles ont également un métabolisme aérobie facultatif. Les bactéries lactiques ont en commun la capacité de fermenter les sucres en acide lactique (Sanders, 2001 ; Fooks et Gibson, 2002). Certaines sont dites « *homofermentaires* » car elles produisent majoritairement de l'acide lactique alors que d'autres sont dites « *hétérofermentaires* » et produisent de l'acide lactique en même temps que d'autres composés (acétate, éthanol et CO<sub>2</sub>) (Sillanpaa, 2001 ; Fooks et Gibson, 2002 ; Klaenhammer *et al.*, 2002 ; Beasley, 2004).

Parmi les principales bactéries lactiques probiotiques utilisées on trouve :

### **i. Genre *Lactobacillus***

Les lactobacilles sont les microorganismes probiotiques les plus en vue par leur association populaire avec les produits laitiers fermentés. Elles sont importantes pour l'industrie alimentaire, notamment dans les fermentations laitières (Izquierdo, 2009).

Elles sont anaérobies (mais aérotoles) et obtiennent leur énergie du métabolisme fermentatif, mais elles peuvent survivre en présence d'oxygène grâce à leur activité peroxydase, capable d'inactiver le peroxyde d'hydrogène. Elles ont également la capacité de survivre à des pH bas dans les milieux qu'elles acidifient par la production d'acide lactique, produit final de la fermentation des carbohydrates.

Cette capacité à produire de l'acide lactique donne aux lactobacilles un avantage compétitif dans les environnements riches en nutriments, ce qui peut en partie expliquer leur potentiel probiotique (Ait-Belgnaoui, 2006).

Une grande variété de lactobacilles sont utilisées comme probiotiques, parmi lesquelles : *L. acidophilus*, *L. casei* (Figure 8), *L. rhamnosus*, *L. delbrueckii subsp bulgaricus*, sont les espèces les plus étudiées (Izquierdo, 2009).

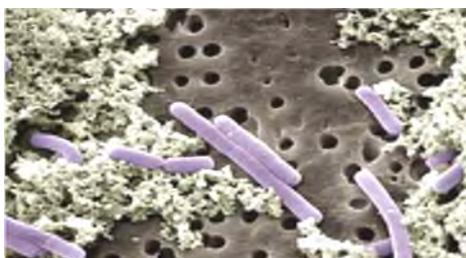


Figure 8 : *Lactobacillus casei* (Martin, 2009)

## ii. Genre *Streptococcus*

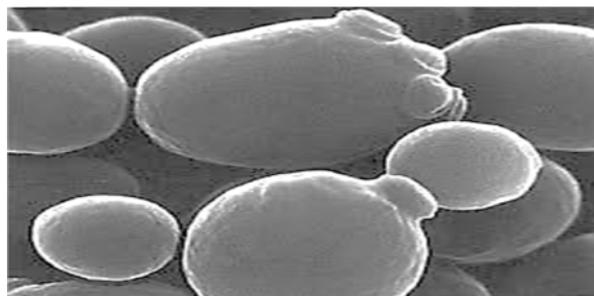
Les cellules de streptocoques sont des coques ou coccobacilles chimio-organotrophes (Corrieu et Luquet, 2008). Généralement groupées en paires et surtout en chaînes, de longueur variable.

L'espèce thermophile *S. thermophilus* se différencie par son habitat (lait et produits laitiers), par son caractère non pathogène et ses propriétés probiotiques et technologiques (Guiraud et Rosec, 2004 ; Iyer *et al.*, 2010).

## c. Levures

Les levures, généralement définies comme des champignons unicellulaires se reproduisant par bourgeonnement ou par cission (Kreger-Van Rij, 1969). Parmi ces levures, l'espèce *Saccharomyces cerevisiae* (Figure 9) est la plus impliquée dans les productions industrielles. La croissance optimale de cette levure se situe à des valeurs de pH comprises entre 4,5 et 5,0 et les différentes souches sont ubiquistes (Rose, 1987). Cette propriété lui permet d'accroître sa biomasse en présence ou en absence d'oxygène mais à des rythmes différents ; la production en aérobiose autorise un accroissement de sa biomasse presque 20 fois supérieur à celui de la fermentation (Marden, 2007).

Depuis un demi-siècle, la levure s'installe et progresse en qualité d'additif alimentaire, puis de probiotique en élevage intensif de ruminant où les éleveurs ont commencé à l'apprécier lors de tentative de valorisation des résidus de fermentation (Corrieu et Luquet, 2008).



**Figure 9 :** Image de *S. cerevisiae* en microscopie électronique (André *et al.*, 2013).

#### 4.2. Préparations commerciales

Les bactéries probiotiques ont été largement utilisées pour le développement d'une gamme de produits avec diverses propriétés fonctionnelles. Plusieurs préparations commerciales de cultures probiotiques sont disponibles sur le marché (Tableau II). Les cultures utilisées pour la fabrication des produits probiotiques comprennent généralement des souches des espèces de *L. acidophilus* et *Bifidobacterium spp* (Boucheфра, 2012).

**Tableau II:** Les produits probiotiques commercialisées (Izquierdo, 2009)

Produit	Souche	Effet revendiqué
<b>Activia® (Danone)</b>	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN- 173- 010	Aide à réguler le transit
<b>Actimel® (Danone)</b>	<i>Lactobacillus casei</i> - 114 001	Renforce les défenses naturelles de l'organisme
<b>Yakult</b>	<i>L. casei</i> Shirota	Régule le transit et renforce les défenses naturelles
<b>BION®3 (Merck)</b>	<i>Lactobacillus gasseri</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> + vitamines + minéraux	Renforce les défenses naturelles de l'organisme. Aide à retrouver la forme
<b>BION®3Transit (Merck)</b>	<i>L. plantarum</i> 299V	Evite l'inconfort intestinal et les ballonnements
<b>BION®voyage (Merck)</b>	Probio- Tec® quatre : <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA- 5 <i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12 <i>Streptococcus thermophilus</i> STY-31 <i>Lactobacillus delbrueckii</i> LBY- 27	Réduit la diarrhée du voyageur
<b>BION® Flore intime (Merck)</b>	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 <i>Lactobacillus reuteri</i> RC14	Restaure et protège l'équilibre de votre flore vaginale
<b>VSL#3®</b>	<i>Bifidobacterium breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i>	Traite le syndrome de l'intestin irritable, la colite ulcérate et de la pouchite
<b>Lacteol®(Axcan Pharma)</b>	<i>L. acidophilus</i>	Evite la diarrhée
<b>Ultra-levure® (Biocodex)</b>	<i>Saccharomyces boulardii</i>	Evite la diarrhée
<b>Gefilus® (Valio)</b>	<i>L. rhamnosus</i> GG	Renforce les défenses naturelles de l'organisme, multiples effets sur la santé

### 4.3. Commercialisation des probiotiques

Les probiotiques sont principalement vendus dans les pharmacies, les boutiques de produits naturels et les supermarchés. Ils se présentent sous la forme de capsule (*BioK+*) ou bien incorporé à du jus de fruit (*Oasis pause santé probiotique*), à du yaourt (*Yoptimal*, *Activia*) ou à des produits laitiers fermentés (*DanActive*, *Kéfir*).

Il existe une grande variété de probiotiques dans le commerce. Toutefois, les meilleurs appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, qui sont fréquemment abrégés par la lettre L et B. À titre d'exemple, il y a : *L. casei (defensis) L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. rhamnosus*, *B. lactis (BL regularis)*, *B. bifidum (Bifidus)*, *B. longum*, *B. breve*, *B. animalis* et *B. humanis*. Ceci n'est pas une liste exhaustive, mais présente les principaux probiotiques. Les effets bénéfiques des probiotiques peuvent varier d'une bactérie à l'autre (Patrick, 2010).

### 5. Survie des probiotiques ingérés dans le tube digestif

L'un des objectifs les plus importants de la pharmacologie des probiotiques est la description de leur pharmacocinétique jusqu'aux cibles, c'est-à-dire leur survie, leur capacité d'adhésion, la colonisation et le devenir des principes actifs dans le tractus gastro-intestinal (Marteau et Saksik, 2005).

Les probiotiques doivent être non seulement capables de résister à leur passage dans le tube digestif mais aussi avoir la capacité de proliférer dans l'intestin pour exercer leurs effets bénéfiques sur l'hôte.

La quantité de probiotiques survivant lors du transit dans l'intestin humain dépend de la souche, de la dose ingérée, des facteurs liés à l'hôte (acidité, sels biliaires, etc.) mais aussi de l'aliment vecteur ; en effet, une grande partie des souches de Bifidobactéries et de Lactobacilles survivent dans le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. Au contraire, les souches *Lactococcus lactis* résistent mal au transit et peu de souches sont récupérées après ingestion (1% dans les fèces environ) (Pochart et Marteau, 2000).

Actuellement, les souches *S. thermophilus* ou encore *L. bulgaricus* utilisées dans les yaourts meurent en grande partie dans la partie haute du tube digestif.

De façon générale, les probiotiques ingérés persistent durant la période de consommation puis sont éliminés en quelques jours ; ils n'y a pas de colonisation durable (AFSSA, 2005).

De plus, comme le précise la définition de l'OMS, les bactéries vivantes seraient plus efficaces en termes d'immunomodulation que l'ADN bactérien ou encore que leur paroi (YanfendTuo *et al.*, 2013); cependant, d'autres études ont montré que même des probiotiques tués par la chaleur pouvaient être efficaces (Tomosada *et al.*, 2013).

## 6. Facteurs influençant la survie des probiotiques

Pour que le micro-organisme reste vivant dans le tube digestif et qu'il puisse atteindre sa cible (intestin grêle ou colon), il doit être ingéré en très grande quantité et être résistant à l'acidité gastrique. Par ailleurs, il a aussi été démontré que la quantité de probiotiques transitant vivants était souche-dépendent.

### 6.1. Résistance des probiotiques aux sécrétions gastriques et bilio-pancréatiques

L'acidité gastrique et les sécrétions bilio-pancréatiques constituent les principaux mécanismes endogènes d'inactivation des bactéries ingérées. La protection contre l'acidité gastrique peut se faire par un passage rapide dans l'estomac ou en protégeant les bactéries par le pouvoir tampon de l'aliment vecteur ou par des systèmes galéniques de protection tels que la micro-encapsulation.

La résistance des probiotiques à l'acidité, aux sels biliaires et leur survie dans l'environnement digestif sont très variables en fonction de la souche. De nombreuses souches de bifidobactéries et de lactobacilles survivent bien pendant le transit intestinal pour arriver en grande quantité dans les fèces. Les souches de *L. lactis* résistent mal au transit et peu de bactéries sont récupérées (1% dans l'iléon et la même quantité dans les fèces) après ingestion (Lignon et Chiny, 2013).

### 6.2. Quantité de probiotiques à ingérer

La dose de probiotiques ingérées est un facteur important pour obtenir des concentrations élevées dans les différents compartiments de tube digestif.

A titre d'exemple, Saxelin *et al.* (1995), ont montré qu'une quantité de  $10^{10}$  UFC devait être consommée pour détecter *L. Rhamnosus* GG dans les fèces. Il est souvent cité que les concentrations de probiotiques doivent être supérieures ou égales à  $10^6$  UFC/ml dans l'intestin grêle (iléon) et  $10^8$  UFC/g dans le côlon ; cependant la base scientifique de ces affirmations est fragile. Ces concentrations dans l'intestin grêle ont été proposées car de telles concentrations s'associent à des effets cliniques (diarrhée) chez des sujets ayant une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle (Ducluzeau *et al.*, 1988).

### 6.3. Durée de survie des probiotiques dans le tube digestif

La durée de survie fait appel à deux notions en cours d'étude : l'adhésion aux cellules intestinales et la colonisation (Johansson *et al.*, 1993 ; Alander *et al.*, 1999).

Les bactéries ingérées persistent pendant la période de consommation et sont ensuite éliminées en quelques jours sans colonisation durable (Lignon et Chiny, 2013).

## 7. Critères de sélection des souches bactériennes potentiellement probiotiques

Les bactéries probiotiques sont des souches bactériennes dont l'innocuité est parfaitement établie. Elles doivent pouvoir survivre en grand nombre au passage de l'estomac et du duodénum, ce qui implique une résistance élevée à l'acidité gastrique et aux sels biliaires. Elles doivent ensuite être capables d'adhérer à la surface de la muqueuse de l'intestin afin de pouvoir exercer à ce niveau des fonctions bénéfiques telles que la sécrétion de substances antimicrobiennes et la régulation de la microflore. (Exl-Preysch et Roick, 2005).

### 7.1. Propriétés fonctionnelles

Les exigences fonctionnelles des probiotiques doivent être établies à l'aide de tests *in vitro* qui se réfèrent souvent à des propriétés bactériennes (Bouchebra, 2012), telles que:

#### a. Survie au cours du transit digestif

Pour pouvoir exercer leur effet biologique, les probiotiques ingérés oralement, doivent atteindre l'intestin grêle et le colon vivants et en quantité suffisante.

Cela suppose qu'ils puissent résister à un certain nombre de barrières physiologiques, à la colonisation bactérienne digestive, parmi lesquelles la sécrétion d'acide gastrique, les acides biliaires, les peptides antimicrobiennes du mucus et ceux sécrétés par certaines cellules intestinales (immunoglobulines à sécrétions, lactoferrine, lysozymes, etc.) (Dann et Eckman, 2007 ; Wehkamp *et al.*, 2007).

#### b. Activité antimicrobienne

Les probiotiques peuvent produire des bactériocines et des propionines, des substances qui ralentissent respectivement les invasions bactériennes et virales. Les probiotiques vont également compétitionner avec les microbes pathogènes pour les nutriments et l'espace disponible dans l'intestin (Chafai, 2006).

Les bactéries probiotiques doivent essentiellement jouer deux rôles au niveau du tractus digestif :

- améliorer la digestibilité de la ration alimentaire

- et maintenir de bonnes conditions sanitaires.

L'activité antimicrobienne des lactobacilles (*L. acidophilus*, *L. plantarum* et *L. brevis*) et *Bacillus subtilis* ATCC 6633 a été prouvé in vitro contre deux pathogènes entériques : *E. coli* et *Salmonella typhimurium* (El-Nagger, 2004).

L'effet inhibiteur de *Lactobacillus fermentum* sur *E. coli*, *S. typhimurium* et *S. aureus* avait été démontré (Reque *et al.*, 2000).

Il est important que ces bactéries soient capables d'inhiber le développement des germes indésirables :

- ♦ soit par la production de substances antagonistes de type bactériocines ou autres tels que les acides organiques et le peroxyde d'hydrogène. (Aroutcheva *et al.*, 2001),
- ♦ soit en empêchant l'adhésion des germes pathogènes aux cellules de la paroi intestinale. Selon Hariharan *et al.* (2004), l'emploi des probiotiques réduit la colonisation du tractus digestifs par les *C jejuni*.

### **c. Colonisation et adhésion aux cellules intestinales**

La capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale est une propriété importante des probiotiques ; elle est considérée comme une condition préalable à la colonisation et la croissance; l'adhérence des microorganismes aux cellules muqueuses intestinales augmentent l'effet probiotiques de ces derniers. Toutefois, il y a peu d'évidence que les probiotiques exogènes administrés puissent le faire. Il semble qu'ils passent dans les fèces sans avoir adhéré ou s'être multipliés.

Ainsi, selon plusieurs études pharmacocinétiques cliniques, il semble que la culture probiotique doit être continuellement ingérée pour qu'un effet probiotique exogène continu soit obtenu. De plus, si la translocation ou l'infection d'un agent pathogène commence à partir du moment de son adhésion au mucus du tractus intestinal, alors la capacité d'adhésion à la muqueuse intestinale devient un critère d'efficacité exigé pour les probiotiques. Cependant, certaines études ont démontré que certaines souches actives, selon les modèles utilisés, ne détenaient pas toujours de bonnes propriétés adhésives (Auger, 2005).

## **7.2. Propriétés technologiques**

Plusieurs aspects technologiques doivent être pris en compte dans la sélection des probiotiques pour conférer de bonnes propriétés sensorielles au produit fini tels que :

## Viabilité et stabilité des microorganismes

Pour exercer leur effet bénéfique sur la santé, les probiotiques doivent survivre en grand nombre au procédé de fabrication, et à la période d'entreposage au froid qui s'ensuit. Il est en effet généralement admis qu'un nombre minimal de  $10^7$  cellules viables par gramme de produit est nécessaire pour exercer un effet probiotique. Cependant, la stabilité physique et génétique des cellules ainsi que toutes les propriétés nécessaires pour exercer leurs bienfaits sur la santé doivent également être assurées (Izquierdo, 2009). De plus, ces souches devraient être viables sans se multiplier pour ne pas provoquer d'effet indésirable sur le goût ou l'arôme du produit ni augmenter l'acidité (Abdelmalek, 2008).

### 7.3. Propriété acidifiante

La fonction acidifiante est la plus recherchée des bactéries lactiques qui a pour effet une production importante d'acide lactique conduisant à une acidification rapide et durable (Jones, 2004). Les conséquences d'ordre physico-chimique et microbiologique sont récapitulées d'après Surta *et al.* (1998) : la coagulation du lait, la synérèse du caillé et la solubilisation du calcium micellaire. Cette fonction acidifiante participe aux qualités organoleptiques des produits laitiers fermentés et inhibe la croissance de microorganismes nuisibles (Bouchefra, 2012).

## 8. Utilisation des probiotiques en santé humain

Plusieurs effets bénéfiques sur la santé ont été associés à la consommation des probiotiques. Ils participent à (Kalliomaki *et al.*, 2001 ; Mercenier *et al.*, 2002 ; Goubeyre *et al.*, 2011) :

- l'amélioration de la digestion de lactose (sécrétion de lactase) ;
- la réduction des produits du catabolisme éliminés par le foie et le rein ;
- l'augmentation de la valeur nutritionnelle (bonne digestion et absorption des minéraux et vitamines) ;
- l'influence positive sur la flore intestinale ;
- la bonne croissance et au bien-être ;
- la régulation de la motilité intestinale (constipation, syndrome d'irritation intestinale) ;
- la prévention de l'ostéoporose, du cancer, de hypertension et l'athérosclérose ;
- réduction du taux de cholestérol et la modulation du système immunitaire ;
- réduction de l'inflammation ou des réactions allergiques.

## 8.1. Gastro-entérologie

### a. Prévention et traitement des diarrhées

La diarrhée d'origine infectieuse est un grave problème sanitaire mondial, responsable chaque année de la mort de plusieurs millions de personnes. Les probiotiques pourraient constituer un important moyen de réduire ces problèmes. Cependant, l'effet bénéfique de souches définies de probiotiques a parfaitement été démontré à l'aide de *L. rhamnosus* GG et *B. lactis* BB-12 pour la prévention (Saavedra *et al.*, 1994; Szajewska *et al.*, 2001), et avec le traitement de la diarrhée aiguë causée principalement par des rotavirus chez les enfants (Perdone *et al.*, 1999; Guandalini *et al.*, 2000)

Il y a de bonnes preuves *in vitro* que certaines souches probiotiques peuvent inhiber la croissance et l'adhérence d'une gamme d'entéropathogènes (Coconnier *et al.*, 1993 ; Gopal *et al.*, 2001), et des études sur les animaux ont indiqué des effets bénéfiques contre des agents pathogènes tels que *Salmonella* (Ogawa *et al.*, 2001).

Il ressort de certaines études de la diarrhée du voyageur, qui est une situation clinique très fréquente, affectant jusqu'à 50% des touristes dans certaines régions du monde (Marteau et Seksik, 2005), où l'on suppose que certains des agents pathogènes responsables sont de nature bactérienne, que les effets bénéfiques peuvent augmenter avec l'administration de probiotiques (Hilton *et al.*, 1997).

Il est important de noter que la thérapie probiotique de la diarrhée aiguë devrait être associée si possible à la réhydratation. Les recommandations actuelles de l'OMS sont que la gestion clinique de la diarrhée aiguë devrait inclure le remplacement des pertes de fluide et d'électrolytes, ainsi qu'un soutien nutritionnel (FAO et OMS, 2001). Il est largement utilisé les sels pour réhydratation orale dans le traitement de cette maladie, et c'est dans ce contexte que le traitement combiné avec des probiotiques est préconisé.

Concernant la diarrhée associée aux antibiotiques, les probiotiques se sont révélés utiles comme traitement préventif, et potentiellement, ils peuvent être utilisés pour atténuer les signes et les symptômes de diarrhée associée aux antibiotiques (Arvola *et al.*, 1999 ; Vanderhoof *et al.*, 1999; Armuzzi *et al.*, 2001).

### b. Malabsorption du lactose

Les personnes présentant une intolérance au lactose digèrent difficilement, ou ne digèrent plus du tout, le lactose naturellement présent dans le lait et certains produits laitiers. Ce trouble résulte d'une absence ou d'une insuffisance en lactase, une enzyme sécrétée par le tube digestif. L'ingestion de lactose entraîne chez elles des ballonnements,

des crampes ou des diarrhées qui les amènent à renoncer à cette source importante en calcium que représentent le lait et ses dérivés. Les produits laitiers fermentés sont toutefois généralement mieux tolérés parce que les bactéries lactiques produisent elles-mêmes une lactase qui se substitue à l'enzyme d'origine digestive. Certains procédés de fabrication sont en outre associés à une acidification qui entraîne une décomposition partielle du lactose. L'acidification du lait s'accompagne également d'une diminution du pH qui favorise l'absorption du calcium. Les produits laitiers probiotiques contribuent ainsi considérablement aux apports en calcium, même en cas d'intolérance au lactose (Exl-Preysch et Roick., 2005).

### **c. Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)**

Les maladies intestinales inflammatoires, telles que la pochite et la maladie de Crohn, ainsi que le syndrome du côlon irritable, peuvent être causés ou aggravés par des altérations dans la flore intestinale incluant l'infection (Isaacs et Herfarth, 2008). Selon certaines études, les probiotiques pourraient jouer un rôle dans la thérapie et la prophylaxie, et des combinaisons de souches pourraient jouer un rôle dans le traitement thérapeutique (Gionchetti *et al.*, 2000).

La microflore intestinale joue probablement un rôle décisif en cas d'inflammation de l'intestin et les probiotiques pourraient y remédier grâce à la modulation de la microflore. Des études cliniques et mécaniques devraient être conduites au plus vite pour mieux comprendre l'interface entre les microbes, les cellules hôtes, le mucus et les défenses immunologiques, et pour créer des interventions efficaces (Amrouche, 2005).

## **8.2. Affection du tractus urogénital**

### **a. Vaginose bactérienne**

La vaginose bactérienne est une maladie d'étiologie inconnue attribuable au développement excessif de diverses espèces de bactéries anaérobies et associée à la disparition des lactobacilles qui dominent normalement dans le vagin.

De nombreuses femmes souffrant de vaginose bactérienne sont asymptomatiques mais risquent de plus graves complications telles que l'endométriose, les infections pelviennes et les complications de l'accouchement, y compris de l'accouchement prématuré. Certaines preuves cliniques laissent à penser que l'administration par voie orale ou vaginale de lactobacilles peut éradiquer la vaginose bactérienne asymptomatique (Reid *et al.*, 2001), et symptomatique (Hilton *et al.*, 1995; Sieber et Dietz, 1998).

### **b. Candidose vaginale**

La candidose vaginale est une maladie très commune, souvent accélérée par l'utilisation d'antibiotiques, l'exposition à des spermicides ou à des changements hormonaux non encore complètement élucidés. Contrairement à la vaginose bactérienne et aux infections urinaires, la candidose vaginale n'est pas nécessairement due à la perte de lactobacilles. Peu de souches de *Lactobacillus* sont capables d'inhiber la croissance et l'adhérence de *C. albicans* ou d'autres espèces de *Candida*, et il n'y a pas de preuves solides indiquant que l'administration par voie vaginale de lactobacilles puisse éradiquer l'infection par les levures. Toutefois, il y a lieu de croire que l'ingestion de lactobacilles et l'emploi vaginal peuvent réduire le risque de rechutes (Hilton *et al.*, 1992).

### **c. Infections urinaires**

Plusieurs centaines de millions de femmes sont touchées chaque année par des infections urinaires. L'uropathogène *E. coli* qui se développe dans l'intestin est responsable jusqu'à 85% des cas. La bactériurie asymptomatique est également commune chez la femme et est parfois suivie d'infections urinaires symptomatiques. Il y a des preuves, y compris des données randomisées et contrôlées, qui indiquent que des gélules vaginales de souches de *Lactobacillus* GR-1 et B-54 lyophilisées appliquées une fois par semaine (Reid *et al.*, 1995) préparées avec adjonction de lait écrémé et l'ingestion une fois par jour par voie orale d'une capsule de souches de *Lactobacillus* GR-1 et RC-14 (Reid *et al.*, 2001), peuvent restaurer une flore vaginale dominée par les lactobacilles et réduire le risque de réapparition des infections urinaires. En créant dans le vagin une barrière de lactobacilles, on estime que moins d'agents pathogènes arriveront dans la vessie, bloquant ainsi le processus infectieux (FAO et OMS, 2001).

### **8.3. Action hypocholestérolémiant**

L'apparition de maladies cardio-vasculaires a suscité l'intérêt de plusieurs chercheurs ces dernières années. Certaines bactéries lactiques inhibent la conversion de l'acétate en cholestérol. *S. thermophilus* serait responsables de cette action (Novel, 1993). Plusieurs études *in vitro* ont montré l'effet bénéfique des probiotiques tels que les souches de *L. acidophilus* et *B. longum* dans l'assimilation du cholestérol (Amrouche, 2005).

Des études préliminaires ont révélé que la consommation de yaourt ou de lait fermenté contenant des probiotiques entraîne une diminution du taux de cholestérol dans le

sang, et par conséquent la réduction des risques d'hypercholestérolémie responsable des maladies coronariennes.

Certaines bactéries lactiques du genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* possèdent une activité hydrolase intracellulaire, dont le poids moléculaire est de 126 kd chez *L. acidophilus*, catalyse in vitro l'hydrolyse des acides biliaires conjugués pour donner les acides biliaires libres qui fixent moins le cholestérol et les acides aminés. Cette déconjugaison présente un intérêt important dans la réduction du cholestérol sérique (Stonge *et al.*, 2000).

#### 8.4. Action anti-cancérogène

Le cancer du côlon est la quatrième cause de morbidité et de mortalité dans le monde entier. En France, le cancer du côlon est le plus fréquent. Les incidences sont élevées en Europe occidentale, dans le nord de l'Amérique et en Australie. Des taux intermédiaires sont observés en Europe orientale et des taux bas en Afrique sub-saharienne (OMS, 2015).

La prise de probiotiques pourrait diminuer l'incidence de cancer du côlon chez l'homme et quelques mécanismes intervenant dans cet effet ont été suggérés (Hirayama, 2000). Ils incluent :

- Modulation du système immunitaire améliorant la résistance aux produits chimiques, à l'inflammation et à d'autres facteurs.
- Liaison et / ou dégradation des carcinogènes potentiels (activité métabolique intestinale améliorée)
- Modification des activités métaboliques de la microflore intestinale : production de composés anti-tumoraux et antimutagènes.
- Changement des conditions physico-chimiques dans le côlon : perméabilité intestinale améliorée, absorption retardée ou non absorption des toxines.
- Amélioration qualitative et quantitative de la microflore intestinale (moins de bactéries produisant des nitroréductases, des  $\beta$ -glucuronidases, des  $\beta$ -glucosidases), réduction des producteurs potentiels de carcinogènes et des promoteurs de la cancérisation.

Actuellement, la prise de conscience des risques accrus de développements tumoraux, liés à la malnutrition moderne, devrait favoriser les analyses diététiques et apporter des indications solides et bien construites sur ce rôle potentiellement important des pré et probiotiques (Fabre, 2004).

## 8.5. Régulation du système immunitaire

Les probiotiques permettent de favoriser les mécanismes de défense endogène de l'hôte. En plus des effets des probiotiques sur la défense non immunologique de l'intestin, qui est caractérisée par la stabilisation de la flore microbienne intestinale, il a été prouvé que les bactéries probiotiques augmentent les réactions immunitaires humorales et contribuent à améliorer la qualité de la défense assurée par les cellules de l'épithélium intestinal (Isolauri *et al.*, 1997).

### a. Immunomodulation non spécifique

L'absorption orale de lactobacilles peut augmenter la réponse immunitaire non spécifique de l'hôte aux agents pathogènes et ainsi faciliter leur élimination au niveau de l'intestin (Perdigon *et al.*, 1998). Plusieurs souches vivantes de bactéries lactiques ont induit *in vitro* la libération de cytokines pro-inflammatoires et de l'interleukine 6 (IL6), reflétant la stimulation de l'immunité non spécifique (Guarner, 2003).

### i. Modulation de la phagocytose

L'absorption orale de *L. casei* et de *L. bulgaricus* active la production de macrophages (Perdigon *et al.*, 1998).

L'administration de *L. casei* et *L. acidophilus* active la phagocytose chez les souris (Perdigon *et al.*, 1998). La stimulation de la phagocytose est aussi rapportée chez l'homme après ingestion de *L. acidophilus* (Schiffrin *et al.*, 1994). La phagocytose est responsable de l'activation précoce de la réponse inflammatoire avant la production d'anticorps. Les phagocytes libèrent des agents toxiques comme les éléments chimiques intermédiaires de l'oxygène et les enzymes lytiques dans diverses réactions inflammatoires (Isolauri *et al.*, 1997).

### ii. Diminution des concentrations fécales d'uréase

En général, l'inflammation intestinale s'accompagne du déséquilibre de la microflore intestinale. La diarrhée à rotavirus est associée à une augmentation des concentrations d'uréase dans les fèces (Isolauri *et al.*, 1994).

L'uréase est un médiateur pro-inflammatoire qui prédispose à la destruction du mucus intestinal par l'ammoniac et potentialise le développement de bactéries produisant de l'uréase. Dans de tels états inflammatoires d'étiologie infectieuse ou non infectieuse, la thérapie probiotique normalise la concentration fécale d'uréase et peut aider à stabiliser l'environnement microbien intestinal et à empêcher de ce fait la génération des médiateurs inflammatoires (Isolauri, 2001).

### iii. Modulation des médiateurs de l'inflammation

L'ingestion de bactéries probiotiques peut stabiliser la barrière immunologique du mucus intestinal en réduisant la production locale de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF  $\alpha$ ) et en renforçant la production systémique d'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ) (annexe II).

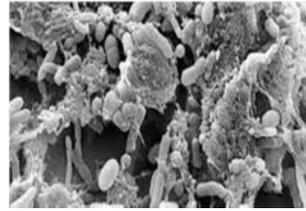
Cependant, la production anormale d'IFN  $\gamma$  peut interférer avec l'induction de la tolérance orale (la tolérance immunologique périphérique) et perturber l'intégrité épithéliale de la barrière intestinale (Isolauri, 2001). Par conséquent, il est intéressant d'observer que des souches spécifiques de bactéries probiotiques peuvent normaliser la production d'IFN  $\gamma$  induite par des antigènes *in vitro* (Perdigon *et al.*, 1998). Ces données indiquent que les effets immunomodulateurs de bactéries probiotiques peuvent être très différents en fonction du statut immunologique de l'hôte. De plus, les effets sur la modulation de la réponse immunitaire pourraient aussi être dépendants de différentes souches ou d'espèces de probiotiques (Perdigon *et al.*, 1998).

#### b. Effets sur la réponse immunitaire humorale

##### Augmentation de la production d'IgA

L'utilisation de probiotiques a pour but de moduler la réponse immunitaire de l'hôte afin de limiter les effets d'antigènes potentiellement délétères (Moreau *et al.*, 1990). L'ingestion de *B. breve* stimule la réponse des IgA en présence de la toxine cholérique chez les souris. De la même manière, une réaction immunitaire humorale accrue est observée contre les rotavirus, chez des enfants traités par *L. rhamnosus* pendant la phase aiguë de la diarrhée à rotavirus (Isolauri, 2001). La concentration moyenne d'IgA dirigée contre les rotavirus, dans le sérum, était également plus élevée chez les individus ayant reçu *L. rhamnosus*. En accord avec ces observations, l'ingestion de lactobacilles chez des rats nourrissons, sensibilisés avec du lait de vache, a augmenté le nombre de cellules sécrétant des anticorps de type IgA dirigés contre la  $\beta$ -lactoglobuline (Isolauri *et al.*, 1993). Chez les enfants en bas âge, l'allergie au lait de vache est associée à l'hypersensibilité retardée aux protéines du lait et a une production défectueuse des IgA locales. Chez les enfants en bas âge avec une allergie prouvée au lait de vache, l'évolution clinique de la dermatite atopique s'améliore significativement lorsque l'enfant suit un régime alimentaire supplémente en probiotiques (Isolauri, 2001).

Chapitre III :



# Prébiotiques et symbiotiques

## **1. Prébiotiques**

### **1.1. Généralités**

Le concept de prébiotiques, apparu au Japon dans les années 80, est lié au développement des aliments fonctionnels depuis les années 1990 (Rousseau, 2004).

Il est formalisé par Gibson et Roberfroid en 1995, Il correspond à l'impact de certaines constituants de l'alimentation (principalement des oligosaccharides, ou polysaccharides) qui échappent à la digestion dans la partie haute de l'intestin, mais peuvent être fermentés sélectivement par certaines bactéries, cet effet associe à une amélioration de certaines fonctions physiologiques de l'hôte.

Les prébiotiques, à la différence des probiotiques, ne sont pas des microorganismes mais des substances fermentescibles autrement dit des substances résistantes aux différentes étapes de la digestion (Laffarague, 2015).

Il s'agit « d'ingrédients alimentaires qui influencent de façon bénéfique l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'un ou d'un nombre limité de groupes bactériens dans le colon, et qui améliorent ainsi la santé de l'hôte » (Favre, 2004).

Pour remplir ce rôle, le prébiotique obéit à trois critères (Wang, 2009) :

1. Il ne doit être ni hydrolysé, ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, de façon à pouvoir alimenter la microflore colique ;
2. Il doit altérer positivement la composition ainsi que les activités de la microflore gastro-intestinale, il doit être sélectivement fermenté par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques dans le côlon ;
3. Il doit préférentiellement induire des effets bénéfiques pour la santé qui auront été démontrés chez des volontaires humains.

### **1.2. Différentes types des prébiotiques**

Il existe deux grands groupes de prébiotiques: les prébiotiques reconnus, dont certains sont commercialisés et les prébiotiques émergents (Tableau III).

**Tableau III** : Les composés prébiotiques commercialisés (Grizard et Barthomeuf, 1999 ; Franck, 2002).

Prébiotiques	Nom	Structure	Fournisseur
Inuline	Raftilose®	Fru-Fru <sub>n</sub> + Glc-Fru <sub>n</sub>	Orafti Belgique
Fructo-oligosaccharides	Actilight®	Glc-Fru <sub>n</sub>	Meiji Industries (France)
Galacto-oligosaccharides	Oligomate®	Glc-Gal <sub>n</sub>	Yakult (Japon)
Lactulose	MLS-50®	Gal-Fru	Morinaga (Japon)
Oligosaccharides de soja	Soya-Oligo	Gal <sub>n</sub> -Glc-Fru	Calpis (Japon)
Isomalto-oligosaccharides	IMO 900	Glc <sub>n</sub> Showa	Sangyo (Japon)
Gluco-oligosaccharides	Bioecolia®	Glc <sub>n</sub>	Solabia (France)
Manno-oligosaccharides	Bio-MOS®	Man <sub>n</sub>	AlltechBiotechnology(États-Unis)
Xylo-oligosaccharides	Xylo-oligo	Xyl <sub>n</sub>	Suntory (Japon)

Fru : Fructose, Man : Mannose, Gal : Galactose, G: Glucose, Xyl : Xylose, n: nombre de fois

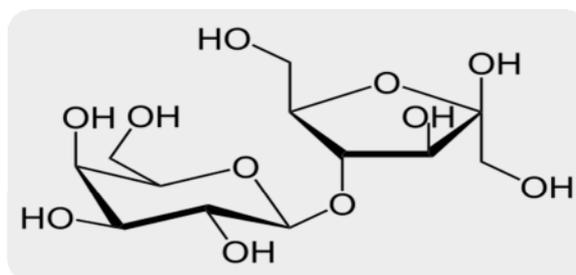
### 1.2.1. Prébiotiques reconnus

Ce groupe de prébiotiques est constitué de fructo-oligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS) et le lactulose. Ces prébiotiques sont aujourd'hui bien reconnus au Japon, en Europe et aux Etats Unis (Bodinier et Gourbeyre, 2012).

#### a. Lactulose

C'est un disaccharide synthétique galactose- fructose lié en  $\beta$ -(1→4) dérivé du lactose, par un traitement thermique alcalin, qui isomérise le glucose en fructose (Figure 10). Il est connu pour ses effets laxatifs lorsqu'il est pris à fortes doses (plus de 20g/jour) (Adrian *et al.*, 2003).

Cependant, à plus faibles doses, il agit en tant que prébiotique en augmentant le nombre de bifidobactéries alors que le nombre de *Clostridium perfringens*, de Bactéroïdes, de *Streptocoques* et d'entérobactéries décroît (Terada *et al.*, 1992).

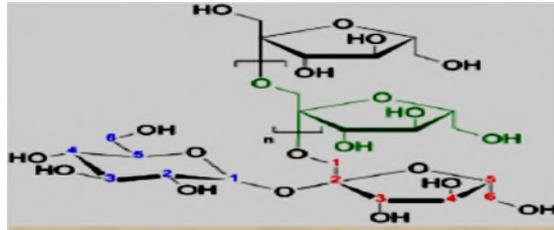


**Figure 10**: Structure du lactulose (Frank *et al.*, 2007)

#### b. Fructo-oligosaccharides (FOS)

Les FOS sont des oligomères de D-fructose associés par des liaisons  $\alpha$ -(1→2) avec un résidu D-glucose en bout de chaîne lié en  $\beta$ -(1→2) (Figure11). Ils sont obtenus par réaction d'hydrolyse enzymatique de l'inuline (Costa *et al.*, 2012; Nobre *et al.*, 2012).

Ce sont des polymères de fructose dont le degré de polymérisation varie de 3 à 9. Les fructo-oligosaccharides sont indigestibles et atteignent le colon où ils sont métabolisés par la flore microbienne en acide lactique et en acides gras à courte chaîne. Ils stimulent la croissance des Bifidobacteries et inhibent celle de *Clostridium perfringens* (Won Yun, 1996; Tambara *et al.*, 1999 ).



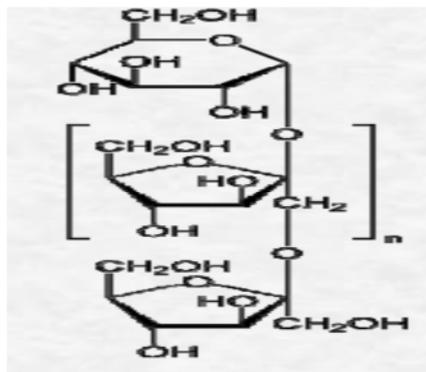
**Figure 11:** Fructo-oligosaccharides (FOS) (Martin, 2009)

### c. Inuline

C'est un ensemble de polymère de  $\beta$ -fructose, avec des liaisons de type  $\beta(2 \rightarrow 1)$ , il appartient à la famille des fructo-oligosaccharides (Figure12).

Il s'agit d'un glucide non hydrolysé et non absorbé dans l'intestin grêle, mais qui est dégradé par la flore colique (Mosera *et al.*, 2014). Elle se trouve naturellement dans de nombreux aliments tels que le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux.

Il peut aussi être extraite industriellement de la chicorée ou être synthétisé par des enzymes à partir du sucrose (WGO, 2011 ; Mosera *et al.*, 2014).



**Figure 12 :** Inuline (Martin, 2009)

### d. Galacto-oligosaccharides (GOS)

Les GOS sont des oligomères de la forme  $\text{Glu } \alpha(1 \rightarrow 4) - [\beta(1 \rightarrow 6) \text{ Gal}]_n$  avec n de 2 à 5 (Figure 13). Ils sont naturellement présents dans le lait mais également obtenus par synthèse enzymatique à partir du lactose (Kolida *et al.*, 2000).

Une étude portée sur des rats porteurs d'une microflore humaine, a montré que les transgalacto-oligosaccharides augmentent le nombre de bifidobactéries et de lactobacilles

mais en outre diminuent le nombre d'entérobactéries (Braegger, 2004). De plus, ces oligomères réduisent les activités enzymatiques néfastes.

Chez l'homme plusieurs études aboutissent aux mêmes résultats (Tanaka *et al.*, 1983).

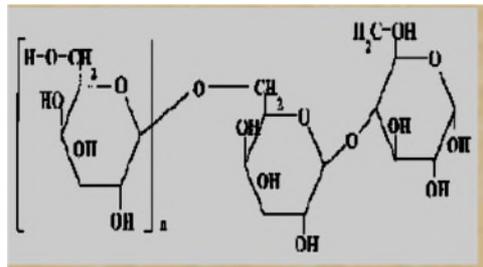


Figure13 : Galacto-oligosaccharides (GOS) (Martin, 2009)

### • Galacto-oligosaccharides humains naturels du lait maternel

Le lait maternel contient de grandes quantités d'oligosaccharides contenant du galactose (environ 5 à 8 g /litre) appelés des oligosaccharides humains naturels du lait maternel (OHM), ils ont un effet bifidogène prouvé et sont clairement associés, chez le nourrisson allaité, à une protection contre les diarrhées (Morrow *et al.*, 2004).

Les OHM sont d'une grande complexité, il est impossible de les produire synthétiquement et de les ajouter aux laits artificiels. Une étude clinique a permis de démontrer que la substitution de laits artificiels par un mélange de GOS et FOS ressemblant sous certains aspects (poids moléculaire) à une OHM, produit une augmentation significative et dose-dépendante des bactéries bifidus dans les selles des nourrissons (Boehm *et al.*, 2002 ; Moro *et al.*, 2002 ; Schmelzle *et al.*, 2003).

### 1.2.2. Prébiotiques émergents

Parmi les prébiotiques émergents on peut citer : les isomalto oligosaccharides (IMO), les oligosaccharides de soja (SOS) et les xylooligosaccharides (XOS).

Dans une moindre mesure en terme de travaux d'expertise, les gluco-oligosaccharides et les pecti-oligosaccharides peuvent être ajoutés (Rycroft *et al.*, 2001). Il a également été avancé que les amidons résistants pouvaient entrer dans cette catégorie (Crittenden *et al.*, 2001; Wang *et al.*, 2002).

Plusieurs causes sont à l'origine du développement de ces nouveaux prébiotiques : tout d'abord les progrès réalisés dans les processus de production (Gibson *et al.*, 2000), puis les développements des biotechnologies et de la génétique moléculaire (Sasaki *et al.*, 2013), enfin

la recherche de diversification des voies de valorisation de certains produits naturels, déchets de l'agriculture (Praznik *et al.*, 2014).

### 1.3. Fermentation des prébiotiques dans le colon

Les prébiotiques résistent aux enzymes digestives humaines et arrivent intactes et non absorbées dans le côlon, où ils sont fermentés de façon sélective par la flore intestinale. Ainsi, environ 40% sont convertis en biomasse, 10% sont transformés en gaz et 50% sont transformés en acides gras à courte chaîne (AGCC) notamment les acides acétiques, propioniques et butyriques etc. Ces derniers sont alors utilisés par les différents tissus de l'hôte comme substrats énergétiques, ou comme facteurs de régulation cellulaire (Blaut, 2002).

Le butyrate est le plus étudié des AGCC, il est produit par les genres *Clostridium*, *Eubacterium* et *Ruminococcus*, tandis que d'autres AGCC tels que l'acétate ou le propionate sont produits par des bactéries lactiques des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Ces deux derniers AGCC jouent un rôle clé dans la régulation de l'expression des gènes du système immunitaire (Shoaf *et al.*, 2006).

### 1.4. Rôle des prébiotiques

Plusieurs études ont démontré une amélioration de la fonction colique en général, une réduction de la constipation et de la diarrhée et un meilleur contrôle des agents pathogènes (Desreumaux *et al.*, 2000).

En outre, les études conduites chez l'homme et l'animal ont obtenu des résultats prometteurs quant à l'amélioration de l'absorption des minéraux, en particulier du calcium et du magnésium, qui est favorisée par la production accrue d'acides dans le colon (Tableau IV). Cet effet peut influencer de manière positive sur le risque d'ostéoporose et augmenter la résistance des os (Hulm, 2001 ; Grosdemange, 2014).

**Tableau IV :** Effets positifs des prébiotiques sur la santé (effets probables ou suspectés) (AFSSA, 2003 ; Roberfroid *et al.*, 2010).

<b>Preuves scientifiques fortes</b>	
<b>Effets des prébiotiques</b>	<b>Mécanismes des prébiotiques</b>
Faible valeur calorique	Non-digestibilité et fermentation colique complète en lactate, acides gras à chaîne courte (acétate, propionate et butyrate) et gaz (CO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> , CH <sub>4</sub> )
Modulation de la flore intestinale	Fermentation sélective par le microbiote au détriment de la flore pathogène
Amélioration de la motilité intestinale et soulagement de la constipation	-Augmentation de la pression osmotique -Production de butyrate fournissant de l'énergie aux colonocytes -Production de gaz -Accroissement de la biomasse bactérienne
<b>Preuves scientifiques prometteuses</b>	
<b>Effets des prébiotiques</b>	<b>Mécanismes des prébiotiques</b>
Stimulation de l'absorption des minéraux et réduction des risques d'ostéoporose	Acidification du milieu améliorant la solubilisation du calcium et du magnésium
Effet hypolipidémique, effet hypoglycémique et prévention du diabète	-Production d'acétate et de propionate modulant la lipogenèse hépatique -Production de propionate modulant la gluconéogenèse hépatique -Libération d'hormones intestinales (incrétines)
Diminution des diarrhées	Fermentation sélective par le microbiote au détriment de la flore pathogène -Production d'acides gras à chaîne courte stimulant l'absorption d'eau par le côlon
Diminution du risque du cancer du colon	-Modulation du système immunitaire via le microbiote endogène -Production de butyrate régulant la prolifération des cellules altérées -Modulation du microbiote exhibant une faible activité enzymatique carcinogénique
Prévention des infections intestinales	Fermentation sélective par le microbiote endogène -Production d'acides gras à chaîne courte induisant un environnement acide -Modulation du système immunitaire via le microbiote
Prévention des allergies	Diminution du risque de dermatite atopique
Réduction des maladies inflammatoires de l'intestin	-Effet possible à dose modérée sur le syndrome du côlon irritable -Réduction de la pouchite -Réduction de l'inflammation mucosale au cours de la colite ulcéraive -Réduction de l'inflammation et de l'activité de la maladie de Crohn
Effet sur la physiologie humaine	-Amélioration de la santé des os (absorption du calcium, résorption osseuse) -Diminution du poids corporel -Diminution de la masse grasseuse -Stimulation du système immunitaire : augmentation de l'activité des cellules NK, de la phagocytose, de la production d'IL-10, de la production d'IgA, etc.

### 1.5. Effets indésirables des prébiotiques

Bien qu'ils soient habituellement bien tolérés, les prébiotiques peuvent cependant provoquer des effets indésirables. En effet, tant qu'ils n'ont pas été métabolisés, ils exercent un effet osmotique dans la lumière intestinale, négativement corrélé à leur poids moléculaire, qui augmente le débit d'eau dans l'intestin et pouvant ainsi induire des borborygmes, des douleurs abdominales et éventuellement de la diarrhée. Par ailleurs, la fermentation des prébiotiques peut induire des émissions excessives de gaz rectaux. La dose ingérée ainsi que le mode de consommation influencent la fréquence de ces symptômes. De plus, la susceptibilité à ressentir ces effets indésirables est très variable d'un sujet à l'autre. Cela pourrait s'expliquer par une sensibilité viscérale propre à chacun et par des différences du profil bactérien du microbiote intestinal. Néanmoins, la sévérité des symptômes rapportés est généralement modérée et n'entraîne aucun risque pour la santé (Marteau *et al.*, 2004).

### 1.6. Utilisation des prébiotiques en alimentation humaine

Les prébiotiques se retrouvent dans de nombreux produits alimentaires tels que les produits laitiers, les laits infantiles, les produits de boulangerie, boissons, pâtes alimentaires, pâtes à tartiner, sauces, produits carnés, céréales du petit déjeuner, soupes, confiserie, barres à croquer et desserts (Hulm, 2001).

## 2. Symbiotiques

Le terme symbiotique évoque la propriété de synergie et est réservé uniquement aux produits contenant les probiotiques et les prébiotiques au même temps.

Les symbiotiques sont définis comme des mélanges de probiotiques et de prébiotiques qui ont des effets bénéfiques chez l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de compléments alimentaires microbiens vivants dans le tractus gastro-intestinal de l'hôte (Andersson *et al.*, 2001 ; Isolauri *et al.*, 2002).

Les symbiotiques sont des associations appropriées de probiotiques et de prébiotiques. Ils peuvent avoir chacune des effets indépendants mais peuvent aussi être synergiques, d'où leur intérêt (WGO, 2008).

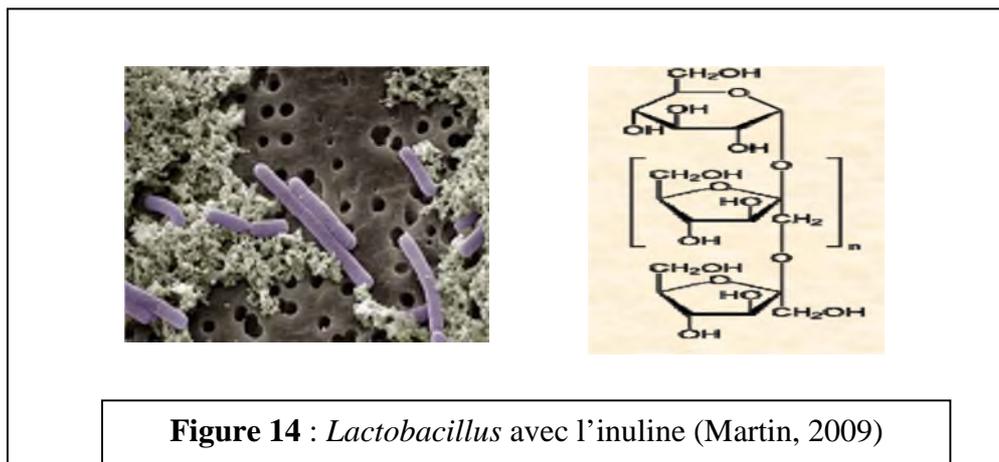
Le prébiotique peut favoriser le développement du probiotique et ainsi potentialiser l'effet bénéfique de ce dernier sur la santé (Clerc et Pinna, 2007).

## 2.1. Exemple d'association

Les prébiotiques stimulent sélectivement la croissance des probiotiques. Par exemple, un produit contenant l'oligo-fructose et une bifidobactérie probiotique est considéré comme un symbiotique. Cependant, lorsque un *Lactobacillus* probiotique est associé à l'oligofructose (Figure 14) la combinaison ne forme pas un symbiotique (Schrezenmeir et Vrese, 2001).

Cette différence serait due au fait que les bifidobactéries produisent une grande quantité de  $\beta$ -fructosidases, enzymes capables de dégrader sélectivement la liaison entre les fructoses présents dans l'oligofructose.

Une étude récente de Bartosch *et al.* (2005) réalisée sur un groupe de volontaires âgés (> 62 ans) dont le contenu intestinal en bifidobactéries est fortement réduit par l'âge, a démontré que l'ingestion d'un symbiotique à base de *Bifidobacterium bifidum* BB-02 et *Bifidobacterium lactis* BL-01 (probiotiques) et de l'inuline (prébiotique) a augmenté significativement la taille et la diversité des populations de bifidobactéries dans les matières fécales par rapport au groupe contrôle et groupe placebo (Amroche, 2005).



## 2.2. Intérêt de l'association des prébiotiques avec les probiotiques

Plusieurs études scientifiques ont démontré que les pro- et prébiotiques ainsi que l'association des deux ont plusieurs effets bénéfiques sur la santé. Cependant, la plupart des études ont été conduites sur des animaux de différents types et des études prospectives ou d'intervention à grande échelle sont nécessaires pour documenter ces effets.

### 2.2.1. Prévention du cancer colique

Un projet européen, SYNCAN (pour SYNbiotics and CANcer prevention in humans), a pour ambition d'étudier l'impact de la combinaison des prébiotiques et des probiotiques (ou synbiotiques), sur l'incidence du cancer colorectal (Van Loo *et al.*, 2005).

Une étude SYNCAN a testé l'effet de l'oligofructose associé à deux souches de probiotiques sur des patients à risque de développer un cancer du côlon. Les résultats de l'étude suggèrent qu'une préparation symbiotique peut diminuer l'expression des biomarqueurs pour le cancer colorectal (WGO, 2011).

### 2.2.2. Traitement de l'obésité

Des publications récentes ont attiré l'attention de la communauté scientifique sur la possibilité que la composition de l'écosystème microbien colique puisse jouer un rôle dans l'étiologie de l'obésité suggérant que la manipulation des populations microbiennes (du côlon) pourrait constituer une autre approche dans le traitement de l'obésité (Ley *et al.*, 2004). Les premiers travaux réalisés dans ce domaine ont démontré que, dans un modèle expérimental de souris rendues obèses par une alimentation riche en graisses, l'augmentation du poids corporel mais aussi du tissu adipeux corrélait de manière inverse avec le nombre de bifidobactéries dans l'écosystème colique. Plus ce nombre (bifidobactéries/g de contenu colique) était élevé (effet prébiotique) plus faible était l'augmentation des poids corporel et du tissu adipeux induite par le régime gras.

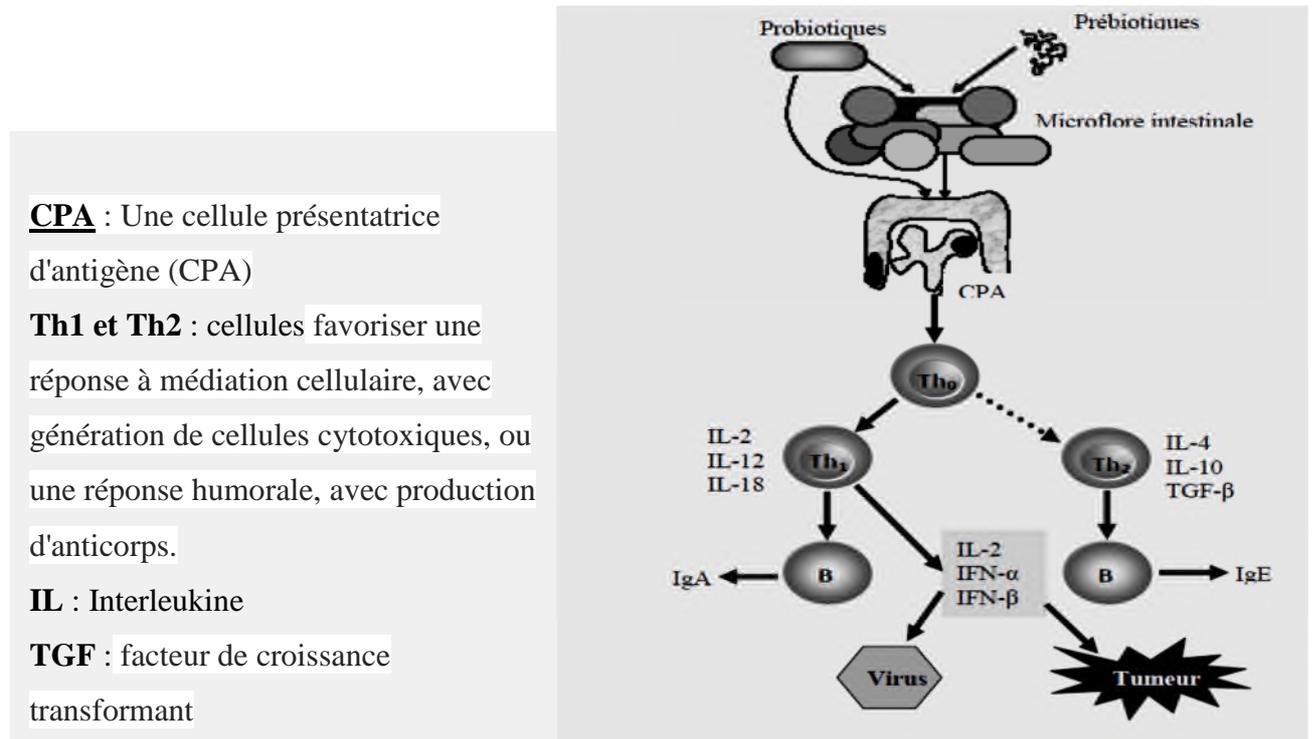
Des études expérimentales approfondies ont démontré que l'administration orale de prébiotiques (essentiellement inulines) entraînait, chez le rat, une inhibition partielle de la synthèse hépatique de triglycérides qui s'accompagnait d'une réduction importante de la triglycéridémie (Roberfroid, 2008).

### 2.2.3. Stimulation du système immunitaire

Plusieurs souches de probiotiques et le prébiotique oligo-fructose auraient le potentiel de stimuler la réponse immunitaire. Une évidence indirecte a été obtenue dans des études visant à prévenir une maladie infectieuse aigüe (diarrhée nosocomiale chez l'enfant).

Au niveau de la muqueuse intestinale, les probiotiques et les prébiotiques, comme le montre la Figure 15, peuvent influencer directement ou indirectement le système immunitaire via les cellules M (mémoire) actives qui permettent le transfert de l'antigène aux CPA (cellule présentatrice d'antigène).

Leur action peut conduire à la modification de l'équilibre Th1/Th2 (Th1 production de cytokines pro-inflammatoire et Th2 responsable de production de cytokines régulatrices) et en faveur d'une augmentation de lymphocytes B produisant des IgA responsable de défendre contre les toxines et les agents infectieux présents dans l'environnement et d'une réduction concomitante de lymphocytes B sécrétant des IgE responsables des allergies (Ouwehand *et al.*, 2002).



**Figure 15:** Action des probiotiques et des prébiotiques sur le système immunitaire de l'intestin. Ouwehand *et al.* (2002).

**Conclusion**

Plusieurs recherches scientifiques et essais cliniques sont en cours d'expérimentation afin de mieux comprendre les rôles et les bienfaits des probiotiques et des prébiotiques, que ce soit au niveau prophylactique (prévention) ou thérapeutique.

Les probiotiques, produits phares depuis quelques années et que l'on retrouve surtout dans des produits laitiers et certains compléments alimentaires, se définissent comme des micro-organismes (bactéries ou levures) qui, une fois dans l'organisme, auront des effets bénéfiques. Ces effets sont multiples et beaucoup d'études sont encore actuellement en cours pour démontrer leurs efficacités. Ils jouent, cependant, des rôles importants dans certains processus de digestion notamment du lactose, règlent certains problèmes liés à des allergies et protègent les muqueuses intestinales des invasions bactériennes ou virales en stimulant à la fois la flore intestinale et le système immunitaire. Ils aident également à prévenir les diarrhées et autres troubles digestifs.

Les effets des probiotiques sont dépendants par les doses administrées et il est nécessaire que certaines conditions soient remplies pour qu'ils se manifestent : il faut que ces bactéries soient vivantes, en nombre important (environ 1 milliard) et qu'elles soient résistantes aux attaques internes de l'organisme (bile, système immunitaire).

Une fois l'équilibre intestinale rétabli par les probiotiques, le relais doit être pris par les prébiotiques, appelés aussi aliments fonctionnels. Ces derniers échappent à la digestion dans la partie haute de l'intestin, mais peuvent être fermentés sélectivement par certaines bactéries. Ces prébiotiques assurent le bon équilibre et le maintien de la thérapeutique probiotique. Ce phénomène de symbiose montre qu'il est bien difficile de maintenir la flore intestinale en bon état sans une alimentation correcte et une hygiène de vie saine.

### **Perspectives :**

Les probiotiques représentent une voie de progrès très importante dans la recherche de traitement des différentes pathologies qui affectent l'homme.

Actuellement, de nombreux produits probiotiques se trouvent sur le marché sans que des tests cliniques attestent de leurs bienfaits pour la santé. A l'avenir, il sera nécessaire que les effets de certains probiotiques soient prouvés par tests cliniques avant d'avoir le droit d'être commercialisés.

Les progrès scientifiques devraient permettre de fabriquer ces probiotiques et apporter la preuve de leur totale innocuité, afin de permettre leur approbation par les professionnels de santé, les responsables politiques et bien sûr les consommateurs. Les enjeux économiques sont très importants.

Références



Bibliographiques

### - A -

**Abdelmalek A. 2008.** Etude de performance des bifidobactéries isolées d'un yaourt fabriqué en Algérie. Thèse de Doctorat. Microbiologie Alimentaire. Université d'Oran- Es Senia.137p.

**Afssa. 2003.** Alimentation infantile et modification de la flore intestinale. Rapport du groupe de travail. 40p.

**Afssa. 2005.** Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. 128p

**Ait Belgnaoui A. 2006.** Influence d'un traitement probiotique (*Lactobacillus farciminis*) sur les altérations de la sensibilité viscérale liées au stress : rôle de la barrière. Thèse de Doctorat. Institut national polytechnique de toulouse.191p

**Alander M., Satokani R., Korpela R., Saxelin M., Vilpponen-Salmela T., Mattila-Sandholm T. et Von Wright A. 1999.** Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus Rhamnosus* GG, after Oral consumption. *Applied and Environmental Microbiology*. 65: 351- 354.

**Amrouche T. 2005.** Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse *in vitro* et étude *ex vivo* des mécanismes moléculaires impliqués. Thèse de Doctorat. Université Laval, Québec.155p.

**André A., Chomat A., Lardé M. et Salviat B. 2013.** Du pain et des bulles. Fondation la main à la pâte.

**Adrian J., Potus J. et Frangne R. 2003.** La science alimentaire de A à Z. 3<sup>ème</sup> édition. Tec et Doc. Lavoisier. Paris. P: 579

**Andersson H., Asp N.G., Bruce A., Roos S., Wadstrom T. et Wold A. E. 2001.** Health effects of probiotics and prebiotics: A literature review on human studies. *Scand Journal Nutrition*. 45: 58-75.

**Armuzzi A., Cremonini F., Bartolozzi F., Canducci F., Candelli M., Ojetti V., Cammarota G., Anti M., De Lorenzo A., Pola P., Gasbarrini G. et Gasbarrini A. 2001.** The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 15: 163-169.

**Aron-Wisniewsky J., Doré J. et Clement K. 2012.** Modifications de la flore intestinale après chirurgie bariatrique : état des connaissances et mécanismes

## *Références bibliographiques*

---

impliqués. Microbiota changes after bariatric surgery: state of the art and mechanisms. *Académie Nationale de Chirurgie*. 11: 069-076.

**Aroutecheva A., Gariti D., Simon M., Shott S., faro J., Simoes J., Gurguis A. et Faro S. 2001.** Defense factors of vaginal lactobacilli. *American Journal of Obstetrical Gynecology*. 185:375-379.

**Arvola T., Laiho K., Torkkeli S., Mykkänen H., Salminen S., Maunula L. et Isolauri E. 1999.** Prophylactic Lactobacillus GG reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections: a randomized study. *Pediatrics*. 104: 1-4.

**Auger H. 2005.** Probiotiques et aliments fonctionnels: intérêt en prévention nutritionnelle. Nantes.

### - **B** -

**Beasley S. 2004.** Isolation, identification and exploitation of lactic acid bacteria from human and animal microbiota. University of Helsinki.

**Berg R.D. 1998.** Probiotics, prebiotics or « conbiotics ». *Trends in Microbiology*. 6 : 89- 92.

**Bernalier-Donadille A. 2010.** Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. Supplement 1. P : 17-23.

**Bernier L. 2010.** Les probiotiques en 2010: une revue de la littérature scientifique. Angers: Thèse doctorat en Pharmacie.

**Blaut M. 2002.** Relationship of prebiotics and food to intestinal microflora. *European Journal Nutrition*. suppl 1: 41.

**Bocle J.C. et Thomann C. 2005.** .Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte. Nancy : AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

**Bodinier M. et Gourbeyre P. 2012.** Les prébiotiques : une stratégie pour lutter contre les allergies. Prebiotics: a strategy to fight allergies. *La Lettre du Pneumologue*. 15 : 4.

**Boehm G., Lidestri M. et Casetta P. 2002.** Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Archives Disease Child*. 86: 178-81.

**Bouchefra A. 2012.** Yaourts probiotiques algériens et ferments commerciaux utilisés dans leur fabrication : contrôle de qualité et de l'étiquetage. Thèse de Magister.

## *Références bibliographiques*

---

Université Mentouri de Constantine. Institut de la Nutrition, de l'Alimentation et des Technologies Agro- Alimentaires. 118p.

**Braegger C. 2004.** Prébiotiques. Fortbildung/ Formation continue. *Paediatrica*. 15:6.

- C -

**Carter H. E. et Phillips G. E. 1944.** The nutritive value of yeast proteins. *Federation Proceeding*. 3: 123-128.

**Chafai S. 2006.** Effet de l'addition des probiotiques dans les régimes alimentaires sur les performances zootechniques du poulet de chair. Thèse de magister en sciences vétérinaires. Université El-hadj Lakhdar – Batna. 97p.

**Clerc A. et Pinna O. 2007.** Prébiotiques, probiotiques, symbiotiques : que se cache t'il derrière ces mots. Haute école de santé Genève.

**Coconnier M.H., Bernet M.F., Kerneis S., Chauviere G., Fourniat J. et Servin A. 1993.** Inhibition of adhesion of enteroinvasive pathogens to human intestinal Caco-2 cells by *Lactobacillus acidophilus* strain LB decreases bacterial invasion. *FEMS Microbiology Letters*. 110: 299-306.

**Colarelli M. 2010.** Les probiotiques, du conseil officinal à la prise en charge micronutritionnelle. Thèse Doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré -Nancy 1. 199p.

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

**Corrieu G. et Luquet F. M. 2008.** Bactéries lactiques : de la génétique aux ferments. Tec et Doc, Lavoisier, Paris.P. 269-306.

**Costa G.T., Guimaraes S.B. et Sampaio H.A.C. 2012.** Fructo-oligosaccharide effects on blood glucose. An overview. *Acta Cirurgica Brasileira*. 3: 279-282.

**Crittenden R.G., Laitila A., Forssell P., Matto J., Saarela M. et Mattila-sandholm T. 2001.** Adhesion of bifidobacteria to granular starch and its implications in probiotic Technologies. *Applied Environmental Microbiology*. 67: 3469-3475.

## *Références bibliographiques*

---

**Cummings J.H., Gibson G.R. et Macfarlane G.T. 1989.** Quantitative estimates of fermentation in the hind gut of man. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 86: 76-82.

- **D** -

**Dann S.M. et Eckman L. 2007.** Innate immune defenses in the intestinal tract. *Current Opinion in Gastroenterology*. 23: 115-120.

**Dellagrio F., DeFoissart H., Torianni S., Curk M.C. et Janssens D. 1994.** Caractéristiques générales des bactéries lactiques. Ecosystème microbien d'un atelier fermier de salaison identification et propriétés des bactéries lactiques. Thèse de Doctorat. Université de Rennes France. P : 25-116.

**Desreumaux P., Pavan S. et Mercenier A. 2000.** Probiotiques, prébiotiques et symbiotiques. *La Lettre de l'hépatogastroentérologue*. 6 :3.

**Dicksved J., Lindberg M., Rosenquist M., Enroth H., Jansson J.K. et Engstrand L. 2009.** Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. *Journal Medical Microbiology*. 58:509-16.

**Dong X., Cheng G. et Jian W. 2000.** Simultaneous identification of five Bifidobacterium species isolated from human beings using multiple PCR primers. *Systematic and Applied Microbiology*. 23 : 386-390.

**Drouault S. et Corthier G. 2001.** Effets des bactéries lactiques ingérées avec des laits fermentés sur la santé. *Veterinary Research*. 32: 101–117.

**Ducluzeau R. 1988.** Role of experimental microbial ecology in gastro entrology. In *Microbial ecology and intestinal infection*. E Bergogne- Berezin. Proceedings of the Symposium, Springer-Verlag. France. pp. 7-26.

**Dunne C.L., O'Mahony L.M., Thornton G., Morrissey D., O'Halloran S., Feeney M., Flynn S., Fitzgerald G., Daly C., Kiely B., O'Sullivan G., Shanhan F. et Collins J.K. 2001.** In vitro selection criteria for prbiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *The American Journal Clinical Nutrition*. 73 : 386-392.

### - *E* -

**El-nagger M. Y. M. 2004.** Comparative study of probiotic cultures to control the growth of *Escherichia coli* and *Salmonella Typhimurium*. *Biotechnology*. 3: 173-180.

**Exl-Preysch B-M. et Roick C. 2005.** Les produits laitiers probiotiques: Il n'y a pas que l'amour qui passe par l'estomac. *Nutrition – Le magazine de la nutrition de Nestlé Suisse*. Journal pour les professionnels du domaine de la santé. 522 :05

### - *F* -

**Fabre E. 2004.** Caractérisation de la Dextrane- Saccharase DSR-E de *Leuconostoc Mesenteroides* NRRL B-1299 et Application à la synthèse de composés prébiotiques. Thèse de Doctorat, Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse.

**FAO/OMS. 2001 .** Report of a joint FAO/OMS Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional properties of Probiotics in food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. Cordoba, ARGENTINE.

**FAO/OMS. 2002.** Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London Ontario, CANADA.

**FAO/WHO, 2002.** Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. London Ontario, Canada. pp: 1-11.

**Farnworth E.R. 2008.** Kefir: from folklore to regulatory approval. *Journal Nutraceuticals Functional Medicine Foods*. 1 pp: 57-68.

**Favre G. 2004.** Prébiotiques et probiotiques : ont-ils un réel intérêt pour la santé. Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier. 95p.

**Fonty G. et Chaucheyras-Durand F. 2007.** Les écosystèmes digestifs. Tec & Doc. Paris: Lavoisier. XIX-311 p.

**Fooks L. J. et Gibson G. R. 2002.** Probiotics as modulators of the gut flora. *British Journal of Nutrition*. 88, suppl. I: 39-49.

## *Références bibliographiques*

---

**Franck A. 2002.** Prébiotiques. In: Roberfroid MB, eds. Aliments fonctionnels. *Édition Tec et Doc*. Londres; Paris. *New-York*. 104: 23.

**Frank S., Tatdao P. et Darry S. 2007.** Isomerisation of lactose to lactulose using milk concentration permeate and oyster shell powder. School of Applied Science-Food Science. RMIT université. Melbourne, Australia.

**Fuller R. 1989.** Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Bacteriology*. 66: 365- 378.

- G -

**Gerard P. et Bernalier-Donadille A. 2007.** Les fonctions majeures du microbiote-intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. Supplement 2. p : 28-36.

**Gibson G. R. et Roberfroid M. B. 1995.** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *Jornal. of Nutrition*. Thèse doctorat. Université de Laval. Québec, 125 pp: 1401-1412.

**Gibson G. R. et Wang X. 1994.** Regulatory effects of bifidobacteria on the growth of other colonic bacteria. *Journal of Applied Bacteriology*. 77: 412-420.

**Gibson G.R., Berry-ottaway P. et Rastallr A. 2000.** Prebiotics: new developments in functional foods. Chandos Publishing Limited. Oxford.

**Gionchetti P., Rizzello F., Venturi A., Brigidi P., Matteuzzi D., Bazzocchi G., Poggioli G., Miglioli M. et Campieri M. 2000.** Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A doubleblind, placebo-controlled trial. *Gastroenterol*. 119: 305-9.

**Goktepe I., Juneja V. K. et Ahmedna M. 2006.** Probiotics in food safety and human health. Boca Raton, FL: Taylor and Francis group: 494.

- **Goldin B. et Gorbach S. 1992.** Survival of *Lactobacillus* species (Strain GG) in human gastro-intestinal tract. Ed. Tec et Doc. Lavoisier. Paris. P: 121-128.

## *Références bibliographiques*

---

**Gonzàlaz C.J., Encinas J.P., Garcia-Lopez M.L. et Otero A. 2000.** Characterization and identification of lactic acid bacteria from fresh water fishes. *Food Microbiology*. 17: 383- 391.

**Gopal P. K., Prasad J., Smart J. et Gill H.S. 2001.** In vitro adherence properties of *Lactobacillus rhamnosus* DR20 and *Bifidobacterium lactis* DR10 strains and their antagonistic activity against an enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Int Food Microbiology*. 67(3): 207-216.

**Gourbeyre P., Denery S. et Bodinier M. 2011.** Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. *Journal of Leukocyte Biology*. 85: 685-695.

**Gournier-château N., Larpent J.P., Castillanos M.I. et Larpent J.L. 1994.** Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Édition Technologie et documentation Lavoisier. Paris, France pp: 1-192,

**Grizard D. et Barthomeuf C. 1999.** Non-digestible oligosaccharides used as prebiotic agents: mode of production and beneficial effects on animal and human health. *Reproduction Nutrition Development* 39 (5-6): 563-88.

**Grosdemange A. 2014.** Impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire de l'enfant. Thèse de docteur en pharmacie. Université de lorraine. 101p.

**Guarner F. 2003.** Gut flora in health and disease. Malagelada JR. *Lancet*. 361(9356):512.

**Guiraud J. P. et Rosec J. P. 2004.** Pratique des normes en microbiologie alimentaire, Dunod, Paris : 238-245.

- *H* -

**Hagiage M. 1994.** La flore intestinale : de l'équilibre au déséquilibre. Paris: Vigot, 120 p.

**Hariharan H., Murphy G.A. et Kempf I. 2004.** *Campylobacter jejuni*: Public health hazards and potential control methods in poultry. *Veterinary Medicine*. 49(11): 441- 446.

## *Références bibliographiques*

---

**Hilton E., Isenberg H. D., Alperstein P., France K. et Borenstein M. T. 1992.** Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Annals of Internal Medicine*. 116: 353-357.

**Hilton E., Kolakowski P., Singer C. et Smith M. 1997.** Efficacy of *Lactobacillus GG* as a Diarrheal Preventive in Travellers. *Journal of Travel Medicine*. 4: 41-43.

**Hilton E., Rindos P. et Isenberg H.D. 1995.** *Lactobacillus GG* vaginal suppositories and vaginitis. *Journal Clinical Microbiology*. 33: 1433.

**Hirayama K. et Rafter J. 2000.** The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Journal Microbes and infection*. 2 : 681-6.

**Hooper L.V. et Gordon J. I. 2001.** Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*. 292: 1115-1118.

**Hopkins M. J., Sharp R. et Macfarlane G. T. 2002.** Variation in human intestinal microbiota with age. *Digestive and Liver Diseases*. 34 : 12-18.

**Hordé P. 2014.** Péristaltisme intestinal – Définition. Sante - Médecine ([www.santemedecine.commentcamarche.net](http://www.santemedecine.commentcamarche.net)).

**Hulm F. 2001.** La santé de l'intestin. Rapport de synthèse de Fair-Flow Europe concernant l'impact des pro- et prébiotiques sur la santé. Institut National de la Recherche Agronomique. France.

- I -

**Isaacs K. et Herfarth H. 2008.** Role of probiotic therapy in IBD. *Inflammatory bowel diseases*. 14:1597-1605.

**Isolaure E. 2001.** Probiotics in prevention and treatment of allergic disease. *Pediatric Allergy and Immunology*. 12(S14): 56-59.

**Isolaure E., Kaila M., Mykkanen H., Ling W.H. et Salminen S. 1994.** Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Digestive Diseases and Sciences*. 39 : 2595-600.

## *Références bibliographiques*

---

**Isolauri E., Kirjavainen P. V. et Salminen S. 2002.** Probiotics: a role in the treatment of intestinal infection and inflammation. *Gut*. Université de Laval, Québec, pp: 54-59.

**Isolauri E., Peltó L., Nuutila J., Majamaa H., Liluis E.M. et Salminen S. 1997.** Altered expression of IGG and complement receptors indicates a significant role of phagocytes in atopic dermatitis. *G. journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99 : 707-13.

**Isolauri G., Majamaa H., Arvola T., Rantala I., Virtanen E. et Arvilommi H. 1993.** Lactobacillus casei train GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*.105: 1643- 1650.

**Iyer R., Tomar S.K. et Kapila S. 2010.** Probiotic properties of folate producing *Streptococcus thermophilus* strains. *Food Research International*. pp: 103–110

**Izquierdo A.E. 2009.** Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotiques. Thèse de doctorat. Université de Strasbourg : 8-141.

- *J* -

**Jacobin S. 2010.** La digestion. Illustrations médicales: <http://www.sophiejacopin.com/>  
Consulté le 02 mars 2016, sur Sophie Jacobin

**Jedidi H. 2015.** Potentiel prébiotique des acides linoléiques conjugués d'origine laitière: analyse in vitro et effets sur l'écosystème gastro-intestinal. Thèse de Doctorat en sciences et technologie des aliments. Philosophiae Doctor. Québec, université LAVAL. Canada.151p

**Johansson M.L., Molin G., Jeppsson B., Nobaek S., Ahrne S. et Bengmark S. 1993.** Administration of different Lactobacillus strains in fermented oatmeal soup: in vivo colonization of human intestinal mucosa and effect on the indigenous flora. *Applied Environmental Microbiology*. 59:15-20.

- *K* -

**Kagnoff M. F. et Eckmann L. 1997.** Epithelial cells as sensors for microbial infection. *Journal of Clinical Investigation*. 100: 6-10.

**Kalliomaki M., Salminen S., Arvilommi H., Kero P., Koskinen P. et Isolauri E.**

**2001.** Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo controlled trial. *Lancet*. 357: 1076-1079.

**Klaenhammer T., Altermann E., Arigoni F., Bolotin A., Breidt F., Broadbent J., Cano R., Chaillou S., Deutscher J., Gasson M., Van de Guchte M., Guzzo J., Hartke A., Hawkins T., Hols P., Hutkins R., Kleerebezem M., Kok J., Kuipers O., Lubbers M., Maguin E., McKay L., Mills D., Nauta A., Overbeek R., Pel H., Pridmore D., Saier M., Sinderen D., Sorokin A., Steele J., O'Sullivan D., Vos W., Weimer B., Zagorec M. et Siezen R. 2002.** Discovering lactic acid bacteria by genomics. *Antonie Van. Leeuwenhoek*. 82: 29–58.

**Kolida S., Tuohy K. et Gibson G.R. 2000.** The human gut flora in nutrition and approaches for its dietary modulation. *British Nutrition Bulletin*. Pp : 223 - 231.

**Kouame-Sina S.M. 2013.** Contribution à la gestion des risques de contamination microbienne et diversité génotypique des espèces du genre *bifidobacterium* isolées de la chaîne de production du lait local à Abidjan. Thèse Doctorat. Université NanguiAbrogoua. 233p

**Kreger-Van Rij N. J. W. 1969.** Taxonomy and systematics of yeasts. In: *The Yeast 1-Biology of yeast*. Eds A. Rose and J. S. Harrison. *Academic Press, London and New York*. pp: 5-73.

- *ℒ* -

**Laffargue C. 2015.** Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine. Thèse doctorat en Pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier. Faculté des sciences Pharmaceutiques. 119P.

**Lam E. K. Y., Woo P. C. Y. et Cho C.H. 2005.** Probiotics and Gastrointestinal

**Lauer E. et Kandler O. 1983.** DNA-DNA homology, murein types and enzyme patterns in the type strains of the genus *Bifidobacterium*. *Systematic and Applied Microbiology*. 4: 42-64.

**Lee J-H et O'Sullivan D. J. 2010.** Genomic insights into bifidobacteria. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 74:378–416.

## *Références bibliographiques*

---

**Ley R. E., Tunbaugh P. J., Klein S. et Gordon J. I. 2004.** Human gut microbes associated with obesity. *Nature*: 1022- 1023.

**Lignon L. et Chiny P. 2013.** Les allergies et intolérances alimentaires. Existe-t-il un intérêt des probiotiques dans la prise en charge thérapeutique. Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université de Lorraine. 180P.

**Losada M.A. et Olleros T. 2002.** Towards a healthier diet for the colon: the influence of fructooligosaccharides and lactobacilli on intestinal health. *Nutrition Research*. pp : 71-84.

### - M-

**Marden J.P. 2007.** Contribution à l'étude du mode d'action de la levure *Saccharomyces cerevisiae* C47 chez le ruminant : approche thermodynamique chez la vache laitière. Thèse Doctorat. Ecole nationale supérieure agronomique de Toulouse. 195p.

**Marteau P. et Seksik P. 2005.** Probiotiques et alicaments in Bactéries lactiques et probiotiques. De Luquet F.M. et Corrieu G. Ed. Tec et Doc. Lavoisier, Paris : 256-260.

**Marteau P., Lepage P., Mangin I., Suau A., Dore J., Pochart P. et Seksik P. 2004.** Gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacologie Therapeutie* 20 Suppl 4: 18-23.

**Martin L. 2009.** Probiotiques, prébiotiques, symbiotiques et « métabiotiques » ce qu'il faut savoir. Thèse de Doctorat d'immunologie, Université de Tours. Équipe «Cellules Dendritiques, Immunomodulation et Greffes». INSERM

**Matteuzzi D., Crociani F., Zani G. et Trovatelli L.D. 1971.** *Bifidobacterium suis*. sp: a new species of the genus *Bifidobacterium* isolated from pig feces. *Zeitschrift Fur Allgemeine Microbiologie*, 11: 387-395.

**McCrackan V.J. et Lorenz R.G. 2001.** The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity and microbiota. *Cellular Microbiology*. 3: 1-11

**Mercenier A., Pavan S. et Pot B. 2002.** Probiotics as biotherapeutic agents: Present knowledge and future prospects. *Current Pharmaceutical Design*. 8: 99-110.

**Metchnikoff E. 1907.** The prolongation of life. In *Optimistic Studies* (Heinemann W., Ed.), G. P. Putnam and Sons, London. pp. 1-100.

## *Références bibliographiques*

---

- Mitsuoka T. 1989.** Microbes in the intestine. Ed. Yakult Honsha Co., Tokyo, Japan
- Moreau M.C., Hudault S. et Bridonneau C. 1990.** Systemic antibody response to ovalbumin in gnotobiotic C3H/HeJ mice with *Bifidobacterium bifidum* *Escherichia coli*. *Microecology Therapy journal*. 20: 309-12.
- Moro G., Minoli I. et Mosca M. 2002.** Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants *JPGN*; 34: 291–295
- Morrow A.L., Ruiz-Palacios G.M. et Altaye M. 2004.** Human milk oligosaccharides are associated with protection against diarrhea in breast-fed infants. *Journal de Pédiatrie*. 145: 297–303
- Mosera M., Sentko A. et Alexiou H. 2014.** Inulin and Health Benefits. Polysaccharides. *Springer International Publishing Switzerland*.
- Mouton G. 2007.** Ecosystème intestinal et Santé Optimale. Collection Résurgence.

- *N* -

- Nathan P. 2004.** Flore intestinale. Les probiotiques et les prébiotiques. Diététique. Nutrition et facteurs de risque.
- Ninane V., Mukandayambaje R. et Berben G. 2009.** Probiotiques, aliments fonctionnels et kéfir : le point sur la situation réglementaire en Belgique et sur les avancées scientifiques en matière d'évaluation des effets santé du kéfir. *Biotechnologie Agronomie et Société. Environ.* **13**(3) : 459-466.
- Nobre C., Teixeira J.A et Rodrigues L.R. 2012.** Fructo-oligosaccharides purification from a fermentative broth using an activated charcoal column. *New Biotechnology*. 29 : 3.
- Novel G. 1993.** Les bactéries lactiques, les microorganismes d'intérêt industriel. In : « Microbiologie industrielle ». Ed. Tec et Doc. Lavoisier. Paris. P: 47.

- *O* -

- Ogawa M., Shimizu K., Nomoto K., Takahashi M., Watanuki M., Tanaka R., Tanaka T., Hamabata T., Yamasaki S. et Takeda Y. 2001.** Protective effect of *Lactobacillus casei* strain Shirota on Shiga toxin producing *Escherichia coli* O157:H7 infection in infant rabbits. *Infection and Immunity journal*. 69: 1101-8.
- OMS. 2015.** Cancer. Centre des medias. Aide memoire N° 297.
- Ouwehand A.C. et Vesterlund S. 2003.** Health aspects of probiotics and drugs. Thèse doctorat. Université Laval. Québec. pp : 573-580.

## *Références bibliographiques*

---

**Ouwehand A., Isolauri E. et Salminen S. 2002.** The role of the intestinal microflora for the immune system in early childhood. *European Journal of Nutrition*. 41: 32- 37.

- P -

**Parker R.B. 1974.** Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal Nutrition and Health*. 29: 4-8.

**Patrick D. 2010.** Le microbiote intestinal et Son influence sur certains troubles métaboliques.

**Perdigon G., DeMacias M.E., Alvarez S., Oliver G. et De Ruiz Holgado A.P. 1998.** Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*. *Immunology*. 63: 17-23.

**Perdone C.A., Bernabeu A.O., Postaire E.R., Bouley C.F. et Reinert P. 1999.** The effect of supplementation by *Lactobacillus casei* (strain DN-114 001) on acute diarrhea in children attending day care centers. *International journal of Clinical Practice*. 53: 179-184.

**Pestka J.J., Ha C.L., Warner R.W., Lee J. H. et Ustunol Z. 2001.** Effects of ingestion of yogurts containing *Bifidobacterium* and *Lactobacillus acidophilus* on spleen and Peyer's patch lymphocyte populations in the mouse. *Food Protection*. 64 : 392-395.

**Piquepaille C. 2013.** Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales. Thèse de Doctorat en pharmacie. Université de Limoges

**Pochart P. et Marteau P. 2000.** Probiotiques et prébiotiques. Ed Tec et Doc. Lavoisier. Paris. P : 257-262.

**Poligné J. 2011.** La capacité du système immunitaire intestinal à tolérer les bactéries et à les utiliser pour être plus réactifs face aux pathogènes. Synthèse bibliographique en immunologie. Université de Rennes 1. Magister Biologie Gestion. Rennes, France. 35p.

## *Références bibliographiques*

---

**Prakash S., Tomaro-Duchesneau C., Saha S. et Cantor A. 2011.** The gut microbiota and human health with an emphasis on the use of microencapsulated bacterial cells. *Journal Biomed Biotechnology* . pp: 981214.

**Praznik W., Loeppert R., Viernstein H., Haslberger A.G. et Unger F.M. 2014.** Dietary Fiber and Prebiotics.Polysaccharides . *Springer International Publishing Switzerland*.

- **R** -

**Rambaud J., Buts J., Corthier G. et Flourié B. 2004.** Flore microbienne intestinale. PARIS: *John Libbey Eurotext*.

**Rastall R. 2004.** Bacteria in the gut: Friends and foes and how to alter the balance. *Journal of Nutrition. Québec*. pp : 2022-2026.

**Reid G., Bruce A.W., Fraser N., Heinemann C., Owen J. et Henning B. 2001.** Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Microbiology Immunology*. 30: 49-52.

**Reid G., Bruce A.W. et Taylor M. 1995.** Instillation of *Lactobacillus* and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections. *Microecology Therapy*, 23: 32-45.

**Reque E.F., Pandey A., Franco S.G. et Soccol C.R., 2000.** Isolation, identification and physiological study of lactobacillus ferment for use as probiotic in chickens. Braz. *Journal Microbiology*. 31 : 4.

**Roberfroid M., Gibson G.R. et Hoyles L. 2010.** Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *British Journal Nutrition*. 104(Suppl 2):1-63.

**Roberfroid M. 2007.** Prebiotic: the concept revisited. *Journal Nutrition*. 137 (suppl): 830S–7S.

**Roberfroid M. 2008.** Colon, prébiotiques et probiotiques et effets sur la santé. Lettre scientifique de l'Institut Français pour la Nutrition. 126p.

**Roberfroid M. 2001.** Prebiotics: preferential substrates for specific germs? *American Journal of Clinical Nutrition* 73(suppl):406-409.

## *Références bibliographiques*

---

**Roberfroid M.B., Van Loo J.A. et Gibson G.R. 1998.** The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *Journal Nutrition*. 128: 11-19.

**Rose A.H. 1987.** Yeast culture, a microorganism for all species: A theoretical look at its mode of action. *In: Biotechnology in the Feed Industry*. Edited by LYONS T. P. *Alltech Technical Publications*: Nicholasville, Kentucky, U.S.A. p: 113-118.

**Rousseau V. 2004.** Evaluation d'oligosaccharides a effet prébiotique vis-à-vis de la microflore vaginale. Thèse de Doctorat. Microbiologie et Biocatalyse Industrielle. L'Institut National des Sciences Appliquées de Toulouse.186p

**Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R. et Rastall R.A. 2001.** A comparative in vitro evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *Journal of Applied Microbiology*. 91:878-87.

- S -

**Saavedra J.M., Bauman N.A., Oung I., Perman J.A. et Yolken R.H. 1994.** Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet*, 344: 1046-9.

**Salminen S. et Salminen E. 1997.** Lactulose, lactic acid bacteria, intestinal microecology and mucosal protection. *Scan Journal Gastroenterology*. Pp: 45 – 48.

**Salminen S., Isolauri E. et Salminen E. 1996.** Clinical uses of probiotics for stabilising gut mucosal barrier: successful strains and future challenges. *Antonie Van Leeuwenhoek* 70 : 347-358.

**Salminen S., Wright A., Morelli L., Marteau P., Brassart De Vos W.M., Fondén R., Saxelin M., Collins K., Mogensen G., Birkeland S.E. et Mattila- Sandholm T. 1998.** Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int Journal Food Microbiology*. 44(1-2):93-106.

**Sanders M.E. 2001.** Lactic acid bacteria and human health. *Dairy and Food culture technology*. USA. 73:361-364.

**Sasaki M., Ogasawara N., Funaki Y., Mizuno M., Iida A., Goto C., Koikeda S., Kasugai K. et Joh T. 2013.** Transglucosidase improves the gut microbiota profile of

## *Références bibliographiques*

---

type 2 diabetes mellitus patients; a randomized double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterology*. 13:81

**Savilahti E., Kuitunen M. et Vaarala O. 2008.** Pre and probiotics in the prevention and treatment of food allergy. *Current Opinion Allergy and Clinical Immunology*. 8: 243-248.

**Saxelin M., Pessi T. et Salminen S. 1995.** Fecal recovery following oral administration of *Lactobacillus* strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers. *International Journal of Food Microbiology*. 25: 199-203.

**Scardovi V. 1984.** Genus *Bifidobacterium* Orla-Jensen, In *Bergey's manual of systematic bacteriology*. p: 1418-1434.

**Scardovi V. et Trovatelli L.D. 1974.** *Bifidobacterium animalis* (Mitsuoka) comb. nov and the 'minimum' and 'subtile' groups of new bifidobacteria found in sewage. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 24: 21-28.

**Schiffrin E.J., Rochat F., Link-Amster H., Aeschlimann J.M. et Donnet-Hughes A. 1994.** Immunomodulation of human blood cells Following the ingestion of lactic acid bacteria. *Journal Dairy science*. 78 : 491-7.

**Schmelzle H., Wirth S. et Skopnik H. 2003.** Randomized Double-blind study of the nutritional efficacy and bifidogenicity of a new infant formula containing partially hydrolyzed protein, a high-palmitic acid level, and non digestible oligosaccharides. *JPGN*. 36: 343-51

**Schrezenmeir J. et De Vrese M. 2001.** Probiotics, prebiotics, and synbiotics approaching a definition. *American Journal Clinical Nutrition*. 73(2): 361-364.

**Seignalet, J. 2004.** L'alimentation ou la troisième médecine. Paris: François-Xavier de Guibert.

**Shoaf K., Mulvey G.L., Armstrong G.D. et Hutkins R.W. 2006.** Prebiotic galacto-oligosaccharides reduce adherence of entero-pathogenic *Escherichia coli* to tissue culture cells. *Infection and Immunity* 74(12): 6920-8.

**Sieber R. et Dietz U.T. 1998.** *Lactobacillus acidophilus* and yogurt in the prevention and therapy of bacterial vaginosis. *International Dairy Journal*, 8: 599-607.

## *Références bibliographiques*

---

**Sillanpaa J. 2001.** Tissue-Adherence in lactic acid bacteria: Identification and characterization of the collagen-bindings S-layer protein of lactobacillus crispatus. University of Helsinki.

**Simpson P. J., Stanton C., Fitzgerald G. F. et Ross R.P. 2003.** Genomic diversity and relatedness of *Bifidobacteria* isolated from a porcine cecum. *Journal of Bacteriology*. 185: 2571-2581.

**Stanton C., Gardiner G., Meehan H., Collins K., Fitzgerald G., Lynch P.B. et Ross R.P. 2001.** Market potential for probiotics. *American Journal of Clinical Nutrition*. 73:476-483.

**Stonge M.P., Farnworth E.R. et Peter J.H. 2000.** Consumption of fermented and no fermented dairy products: effect on cholesterol concentration and metabolism. *American Journal of Clinical Nutrition*. 71: 674-681.

**Szajewska H., Kotowska M., Mrukowicz J.Z., Armanska M. et Mikolajczyk W. 2001:** Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *Journal Pediatrics*, 138(3): 361-365.

- *T* -

**Tambara Y., Hormaza J.V., Perez C., Leon A., Arrieta J. et Hernandez L. 1999.** Structural analysis and optimised production of fructo oligosaccharides by levansucrase from *Acetobacter diazotrophicus* SRT4. *Biotechnology Letters*. 21: 117-121.

**Tanaka R., Takayama H., Morotomi M., Kuroshima T., Ueyama S. et Matsumoto K. 1983.** Effects of administration of TOS and Bifidobacterium breve 4006 on the human faecal flora. *BifMicroflora*. 2, pp: 17-24.

**Tannock G.W. 1997.** Probiotic properties of lactic-acid bacteria: plenty of scope for fundamental R & D. *Trends in Biotechnology*, 15: 270-274.

**Tannock G.W. 1999.** The normal microflora: an introduction. In Medical importance of normal microflora. Ed , *Kluwer Academic Publishers*, London, UK. Pp: 1-23

**Terada A., Harah., Kataoka M. et Mitsuoka T. 1992.** Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal microbiota. *MicrobEcology Health Diseases*. 5, pp: 43 - 50.

## *Références bibliographiques*

---

**Tomosada et al, 2013.** Nasally administrated lactobacillus rhamnosus strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC immunology*. P:14-40.

- *V* -

**Van Loo J., Clune Y., Bennett M. et Collins J.K. 2005.** The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. *British Journal of Nutrition*. Suppl 1: 91-8.

**Vanderhoof J.A., Whitney D.B., Antonson D.L., Hanner T.L., Lupo J.V. et Young R.J. 1999.** *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *Journal Pediatrics*. 135: 564-568.

**Ventura M., Van Sinderen D., Fitzgerald G. F. et Zink R. 2004.** Insights into the taxonomy, genetics and physiology of Bifidobacteria. *Antonie van Leeuwenhoek*. 86: 205- 223.

**Vergin F. 1954.** Anti -und probiotika. *Hippokrates* (25), pp: 16-119.

- *W* -

**Wang J. 2009.** Structure and chain conformation of five water-soluble derivatives of a  $\beta$ -D-glucan isolated from *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate Research*. 344: 105–112.

**Wang X., Brown I.L., Khaled D., Mahoney M.C., Evans A.J. et Conway P.L., 2002.** Manipulation of colonic bacteria and volatile fatty acid production by dietary high amylosemaize (amylomaize) starch granules. *Journal of Applied Microbiology*. 93: 390-397.

**Wehkamp J., Schauber J., Stange E.F. 2007.** Defensins and cathelicidins in gastrointestinal infections. *Current Opinion in Gastroenterology*. 23: 32- 38.

**WGO. 2008.** ProbiotiquesetPrébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.

**WGO. 2011.** Probiotiques et Prébiotiques. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines.

**Won Yun J. 1996.** Fructo-oligosaccharides occurrence, preparation and application. *Enzyme and Microbial Technology*. Elsevier Science. 19: 107- 117.

## *Références bibliographiques*

---

-  $\Upsilon$  -

**YanfendTuo et al., 2013.** Study of probiotic potential of four wild lactobacillus rhamnosus strains. *Anaerobe* 21: p22-27.

**Yildirim Z. et Johnson M. G. 1998.** Characterization and antimicrobial spectrum of bifidocin B, a bacteriocin produced by *Bifidobacterium bifidum* NCFB 1454. *Journal of Food Protection*, 61: 47-51.

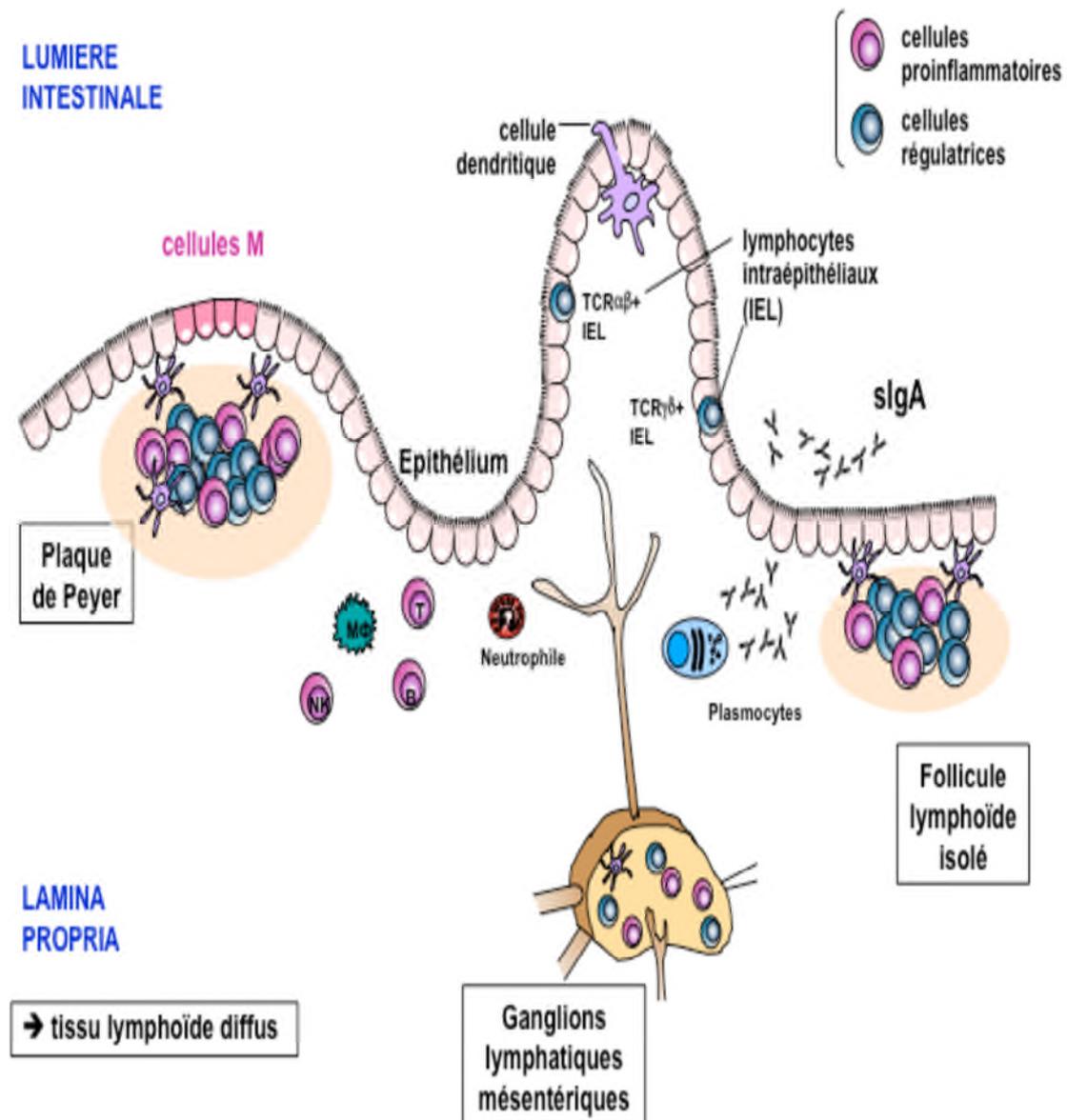
- Z -

**Zerrouki M.H. 2012.** Effets des antibiotiques commercialisés en Algérie sur la croissance des Bifidobactéries. Thèse Magister. Université d'Es- Senia Oran.

# Annexes

**Annexe I : Le GALT : Gut-associated lymphoid tissue**

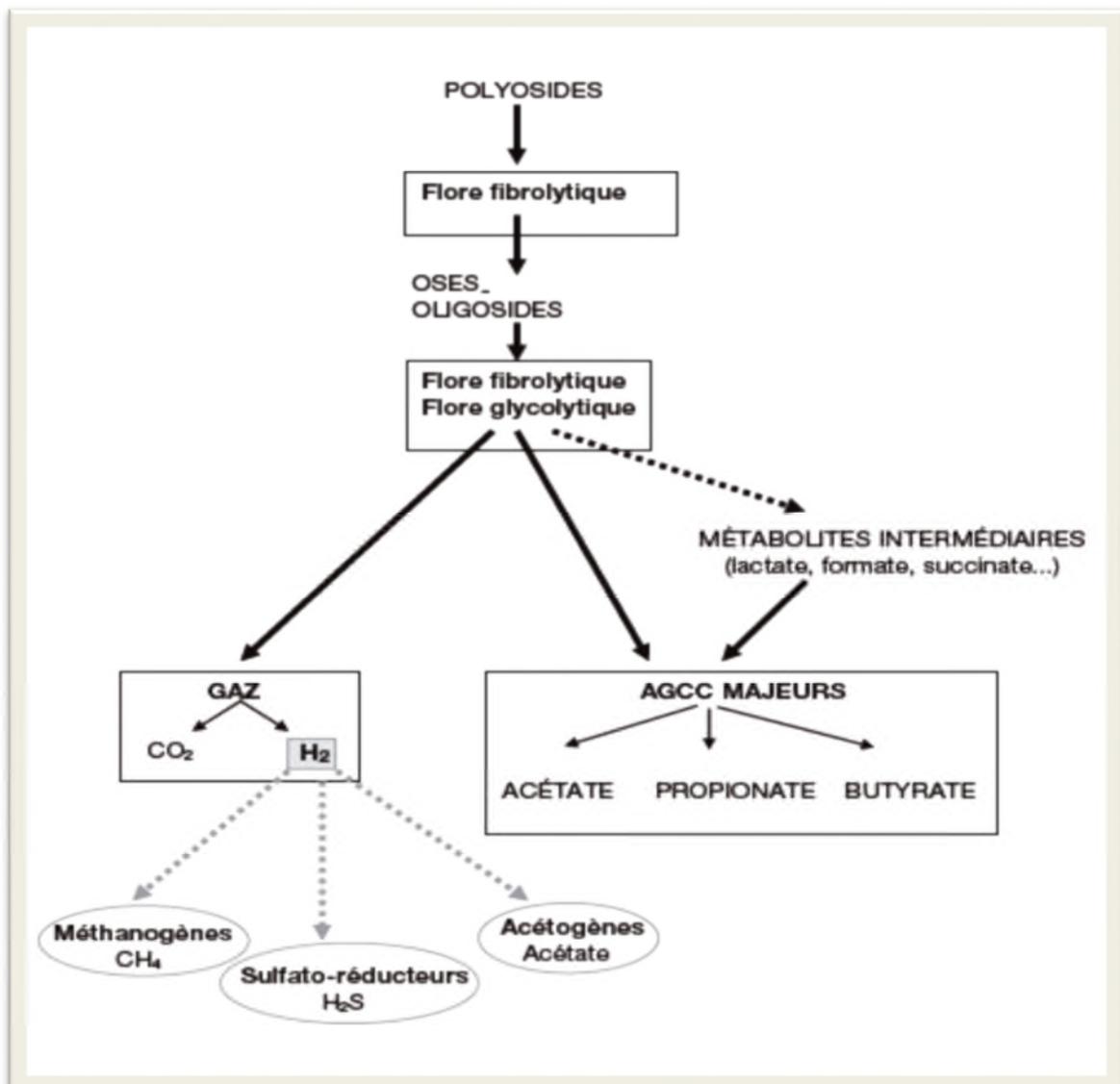
Les MALT (mucosa-associated lymphoid tissue= tissus lymphoïdes associés aux muqueuses) forment une partie des organes lymphoïdes secondaires qui se situent de manière diffuse dans différents organes du corps, toujours sous l'épithélium de la muqueuse. Ces tissus lymphoïdes associé aux muqueuses sont histologiquement et fonctionnellement proches des follicules trouvés dans les ganglions, ils contiennent des lymphocytes B et T et T auxiliaires.



Tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT)

## Annexe II : Métabolisme des glucides

Le métabolisme des glucides se fait grâce à la flore de fermentation par l'utilisation des hydrocarbures comme matière première, et la flore hydrogénotrophe vient compléter la précédente avec des espèces méthanogènes utilisant comme substrat l'hydrogène, les lactates, les succinates et l'éthanol, et des espèces sulfato-réductrices utilisant comme substrat des dérivés sulfates et nitrates.



Chaîne trophique de dégradation et de fermentation des glucides par la microflore colique. AGCC= Acides gras à courte chaîne

## Résumé

Dès la naissance, notre tractus gastro-intestinal est colonisé par de nombreux microorganismes qui vont constituer le microbiote digestif. Cet écosystème complexe et diversifié, propre à chaque individu, contribue au bon fonctionnement intestinal grâce aux multiples activités qu'il exerce. Cependant, l'équilibre du microbiote est fragile et sa rupture intervient dans la physiopathologie de diverses affections intestinales, d'où l'idée de moduler de façon positive un microbiote déséquilibré par l'administration de probiotiques ou les prébiotiques ou l'association des deux.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants (bactéries ou levures) qui, ingérés en quantités suffisantes, sont capables d'exercer des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

Par contre les prébiotiques correspondent à des ingrédients alimentaires et à des substances fermentescibles qui nourrissent un group sélectif de microorganismes vivant dans l'intestin et stimulent la croissance des bactéries à effet positif aux dépens des autres à effets négatifs.

Quand les probiotiques atteignent leur site d'action intestinal, 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. Ainsi, l'efficacité thérapeutique de l'utilisation de probiotiques ou de prébiotiques au cours des principales pathologies intestinales associées à une dysbiose du microbiote (diarrhées, maladies inflammatoires chroniques et cancer colique) a été démontrée dans de nombreuses études.

**Mots-clés :** Ecosystème digestif ; Microbiote intestinal ; Probiotiques ; Prébiotiques ; Symbiotiques ; équilibre intestinal.

## Abstract:

From birth, our gastrointestinal tract is colonized by numerous microorganisms which will constitute the gastrointestinal microbiota. This complex and diverse ecosystem, unique to each individual contributes to the functioning intestinal thanks to the many activities undertaken. However, the balance of the microbiota is fragile and rupture involved in the pathophysiology of various intestinal diseases, hence the idea to modulate positively microbiota balance by administration of probiotics or prebiotics or a combination of both. Probiotics are live microorganisms (bacteria or yeasts) that, when ingested in sufficient quantities, are able to exert beneficial effects on the host's health. By against prebiotics, he agit d'ingrédients food and fermentable substances that nourish a selective group of microorganisms living in the intestine and stimulate the growth of bacteria positive effect at the expense of other negative effects.

When they reach their intestinal action site, they have direct effect in the light or on the intestinal wall and in particular the immune system, and indirect effects linked to changes in the microbiota. Thus, the therapeutic efficacy of the use of probiotics or prebiotics in the main intestinal pathologies associated with dysbiosis microbiota (diarrhea, chronic inflammatory diseases and colon cancer) has been demonstrated in numerous studies.

**Keywords:** Digestive Ecosystem; Intestinal Microbiota; Probiotics; Prebiotics; Symbiotic; Intestinal balance.