

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار تليدجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

THEME

**Etude Théorique Des Comportements De Quelques
Souches Lactiques Vis-A-Vis Des Conditions De Tube
Digestif**

Présent par : BOURAS OMAR

LAZOUECHE ABDELAZIZ

Devant le jury composé de :

Président : krantar kamel, MAA, Ammar Telidji Laghouat.

Examineur : gacem.M. amine, MAA, Ammar Telidji Laghouat.

Rapporteur : Zerrouki. M. Hocine, MAA, Ammar Telidji Laghouat.

Année Universitaire 2020/2021

Dédicaces

Je dédie ce projet :

A ma chère mère,

A mon cher père,

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir.

Et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A mes frères, Mohamed, Mounire et leurs femmes, et leurs enfants.

A ma chère sœur et son fils.

Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A ma chère grand-mère,

Qui je souhaite une bonne santé.

Mon plus profond respect va tout droit à mon enseignant et promoteur

Mr Zerrouki. M. Hocine. Et sa famille.

A mes chères ami(s), Taha, Nacre, Amine, Khoudir, Younes, Roufaiada

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A toute ma famille,

A tous mes autres amis(s)

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

OMAR

Dédicaces

Je dédier ce travail pour :

Mon très chère PERE et mon chère MERE :

Qui m'ont appris tout ce que je sais

Qui mon guidé vers le tunnel éclairé du savoir

Qui m'ont nourri d'amour, enveloppé de confort

Mes très chères frères et sœurs.

Et mon profond respect pour l'université du

Laghout AMMAR TELIDJI.

ET Mon plus profond respect pour les professeurs

Et promoteur du l'université du Laghouat Ammar Telidji.

Et le respect spécial pour le professeur et notre

Promoteur :

Mr Zerrouki. M. Hocine.

ET POUR Mes très chères Amis

ABDELAZIZ

Remerciements

Avant tout, nous avons tenu à remercier DIEU, tout puissant, qui nous a donné la force, la santé, la patience et la volonté pour la réalisation de ce travail.

Remerciements à toutes les personnes qui nous a apporté leurs aides et leur soutien :

En particulier, Mr. Zerrouki.M. Hocine, pour son aide. Ses conseils, sa disponibilité, son soutien moral et sa sympathie et surtout pour la confiance qu'il m'a témoigné tout au long de la réalisation de ce travail.

Nous vifs remerciements et sincères gratitudes vont aussi aux

Membres de jury :

Mr krantar kamel. Mr gacem.M. amine MAA à université de Laghouat pour D'avoir accepté l'examiner et juger ce travail.

Enfin nous n'oublions de dire merci à mes familles car sans eux ce travail n'aurait pas vu le jours.

Résumé

Les probiotiques sont définis comme des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, peuvent exercer de nombreux bénéfices pour la santé de l'hôte. Sont représentés essentiellement par les bactéries lactiques. Elles permettent la conversion d'une grande variété de matières premières, conduisant ainsi à de nombreux produits : les saucissons, les laits fermentés, les fromages, le beurre, les olives fermentés et certains vins. Parmi ces applications, l'industrie laitière est, sans doute, le plus grand utilisateur de ferments lactiques commerciaux. Elles sont également utilisées dans l'industrie chimique (production d'acide lactique), dans le domaine médical (notamment pour le traitement de dysfonctionnements intestinaux) et dans l'industrie des additifs alimentaires (production d'exopolysaccharides).

Les bactéries lactiques permettent, de par leur métabolisme, d'augmenter la durée de conservation d'origine des denrées et leur confèrent une saveur et une texture différente. Elles sont devenues depuis longtemps les principaux candidats probiotiques et bénéficient d'un statut GRAS (Generally Regarded As Safe).

L'effet probiotique des bactéries lactiques dépend de leur taux de survie non seulement dans les aliments mais également dans le tractus gastro-intestinal. Pour cette raison, il devient nécessaire d'identifier et d'évaluer la population de bactéries lactiques dans les produits fermentés afin de s'assurer d'un apport en probiotiques suffisant pour obtenir les effets bénéfiques escomptés. Notre travail s'inscrit dans l'étude théorique du comportement des bactéries lactiques vis à vis des conditions du tubes digestif à savoir la tolérance d'un pH très acide, la résistance au sels biliaries et la sensibilité aux antibiotiques.

Mots clé : bactéries lactiques, tube digestif, probiotique, pH, sels biliaries, antibiotiques.

Abstract

Probiotics are defined as living microorganisms which, when given in sufficient quantities, can provide numerous health benefits to the host. Are represented mainly by lactic acid bacteria. They allow the conversion of a wide variety of raw materials, resulting in many products: sausages, fermented milks, cheeses, butter, fermented olives and some wines. Among these applications, the dairy industry is arguably the largest user of commercial lactic acid bacteria. They are also used in the chemical industry (production of lactic acid), in the medical field (in particular for the treatment of intestinal dysfunctions) and in the food additive industry (production of exopolysaccharides).

Lactic acid bacteria, through their metabolism, increase the original shelf life of foods and give them a different flavor and texture. They have long since become the main probiotic candidates and enjoy GRAS (Generally Regarded as Safe) status.

The probiotic effect of lactic acid bacteria depends on their survival rate not only in food but also in the gastrointestinal tract. For this reason, it becomes necessary to identify and assess the population of lactic acid bacteria in fermented products in order to ensure a sufficient intake of probiotics to obtain the expected beneficial effects. Our work is part of the theoretical study of the behavior of lactic acid bacteria with respect to the conditions of the digestive tract, namely the tolerance of a very acidic pH, resistance to bile salts and sensitivity to antibiotics.

Keywords: lactic acid bacteria, digestive tract, probiotic, pH, bile salts, antibiotics.

ملخص

تُعرّف البروبيوتيك على أنها كائنات حية دقيقة يمكن أن توفر العديد من الفوائد الصحية للمضيف عند إعطائها بكميات كافية. تتمثل بشكل رئيسي في بكتيريا حمض اللاكتيك. أنها تسمح بتحويل مجموعة واسعة من المواد الخام، مما ينتج عنه العديد من المنتجات: النقانق والحليب المخمر والجبن والزبدة والزيتون المخمر وبعض النبيذ. من بين هذه التطبيقات، يمكن القول إن صناعة الألبان هي أكبر مستخدم لبكتيريا حمض اللاكتيك التجارية. كما أنها تستخدم في الصناعة الكيميائية (إنتاج حمض اللاكتيك)، في المجال الطبي (لا سيما لعلاج الاختلالات المعوية) وفي صناعة المضافات الغذائية (إنتاج عديدات السكاريد الخارجية). تعمل بكتيريا حمض اللاكتيك، من خلال عملية التمثيل الغذائي، على زيادة العمر الافتراضي للأطعمة ومنحها نكهة وملمسًا مختلفين. لقد أصبحوا منذ فترة طويلة المرشحين الرئيسيين للبروبيوتيك ويتمتعون بحال GRAS (تعتبر بشكل عام آمنة).

يعتمد تأثير الكائنات الحية المجهرية لبكتيريا حمض اللاكتيك على معدل بقائها ليس فقط في الطعام ولكن أيضًا في الجهاز الهضمي. لهذا السبب، يصبح من الضروري تحديد وتقييم سكان بكتيريا حمض اللاكتيك في المنتجات المخمرة من أجل ضمان تناول كمية كافية من البروبيوتيك للحصول على الآثار المفيدة المتوقعة. عملنا هو جزء من الدراسة النظرية لسلوك بكتيريا حمض اللاكتيك فيما يتعلق بظروف الجهاز الهضمي، أي تحمل درجة الحموضة الحمضية للغاية، ومقاومة الأملاح الصفراوية، والحساسية للمضادات الحيوية.

الكلمات المفتاحية: بكتيريا حمض اللاكتيك، الجهاز الهضمي، البروبيوتيك، الأس الهيدروجيني، الأملاح الصفراوية، المضادات الحيوية.

Table Des Matières

Liste Des Figures

Liste Des Tableaux

List Des Annex

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : LES BACTERIES LACTIQUES

I. GENERALITE	2
II. HABITAT	2
III. CARACTERISTIQUES GENERALES :.....	3
IV. CLASSIFICATION DES BACTERIES LACTIQUE	5
1. LE GENRE LACTOBACILLUS :	5
2. LE GENRE CARNOBACTERIUM :	7
3. LE GENRE STREPTOCOCCUS :	8
4. LE GENRE ENTEROCOCCUS :	9
5. LE GENRE LACTOCOCCUS :	10
6. LE GENRE BIFIDOBACTERIUM.....	10
V. ROLE ET INTERET DES BACTERIES LACTIQUES	12
1. DOMAINE ALIMENTAIRE :	12
2. DOMAINE DE SANTE :	14

CHAPITRE 2 : LES BARRIERE PHYSIOLOGIE DE TRACTUS GASTRO- INTESTINAL

I. LE TRACTUS GASTRO-INTESTINAL	15
II. BARRIERES PHYSIOLOGIQUES DU TRACTUS GASTRO-INTESTINAL ..	18
1. LA SALIVE :	18
2. LE SUC GASTRIQUE :	18
3. LES SELS BILIAIRES :	19
4. LE SUC PANCREATIQUE :	19
III. LA FLORE INTESTINALE :	20
1. REPARTITION DES ESPECES INTESTINALES :	22
IV. LES FACTEURS AFFECTANT LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL ET SA MODULATION :	24
1. FACTEURS D'HOTE :	24
2. FACTEURS EXTERNES :	27
3. MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL :	28
V. RÔLES DE LA FLORE INTESTINALE HUMAINE	31
1. EFFETS DIGESTIFS	31

2.	EFFETS NUTRITIONNELS.....	31
3.	PROTECTION CONTRE L'INFECTION.....	32

CHAPITRE 3 : LES PROBIOTIQUES

I.	L'HISTOIRE DES PROBIOTIQUES	33
II.	DEFINITION DES PROBIOTIQUE :	34
III.	PREBIOTIQUES ET SYMBIOTIQUES.....	34
IV.	EFFETS BENEFIQUES DES PROBIOTIQUES.....	35
1.	ACTIVITE ENZYMATIQUE	35
2.	AMELIORATION DE LA MOTRICITE ET DU TRANSIT INTESTINAL.....	35
3.	MODIFICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL	35
4.	PREVENTION DE CERTAINES MALADIES	36
V.	CLASSIFICATION DES PROBIOTIQUES.....	36
1.	LES MICRO-ORGANISMES PROBIOTIQUES	37
VI.	CRITERE DE SELECTION LES BACTERIES LACTIQUES A POTENTIEL PROBIOTIQUE	39
VII.	FACTEURS INFLUENÇANT LA SURVIE DES BACTERIES LACTIQUES DANS LE TRACTUS DIGESTIF.....	41
1.	RESISTANCE AU LYSOZYME	41
2.	RESISTANCE A L'ACIDE GASTRIQUE.....	42
3.	RESISTANCE AU SEL BILIAIRE	42
4.	LA RESISTANCE AU SUC PANCREATIQUE	43
5.	LA RESISTANCE AUX DES ANTIBIOTIQUES	43

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Liste Des Figures

Figure 1 : Principales voies assurant le transport et le métabolisme du glucose par les bactéries lactiques (Desmazeaud et De Roissart, 1994).....	04
Figure 2 : bactérie lactobacillus acidophiles. (Atlas of Oral Microbiology., 2015).....	06
Figure 3 : bactérie Carnobacterium divergens. (Ringø et al., 2002).....	07
Figure 4 : bactérie Streptococcus salivarius. (Atlas of Oral Microbiology., 2015).....	08
Figure 5 : bactérie Enterococcus faecium. (Sabna et al .,2021).....	09
Figure 6 : bactérie Lactococcus. garvieae. (Vladimir et al .,2020).....	10
Figure 7 : bactérie Bifidobacterium (Henrick et al.,2019).	11
Figure 8 : Schéma montrant l'arbre phylogénique des bactéries genres apparenté (Axelsson, 2004).....	12
Figure 9 : Structure du système digestif. (ressources.unisciel).....	17
Figure 10 : Schéma représentant les proportions des principaux phylums bactériens composant le microbiote intestinal humain (Cheng et al., 2013)...	21
Figure 11 : Les microflores des différents compartiments de l'appareil digestif de l'homme (Ouweland et Vesterlund, 2003).....	23
Figure 12 : Facteurs affectant le microbiote intestinal et moyens de le moduler. (PeerJ. 2019) (A) Facteurs affectant le microbiote intestinal. (B) Façons de moduler le microbiote intestinal.....	24
Figure 13 : schéma représente les bactéries lier aux mucines par l'intermédiaire O-glycanes. (Bélinda et al., 2017).....	25
Figure 14 : mécanisme l'action des peptides au niveau de la membrane bactérienne. (Cardot et al, 2016).....	26
Figure 15 : schéma représente le principe de transplantation des selles. (AGA Patient Education Section., 2018).....	30
Figure 16 : Lactobacillus rhamnosus GG (Brant R., Todd R. 2014).....	36

Liste Des Tableaux

Tableau 1 : les différents genres des bactéries lactiques. (Novel (1993)).....	05
Tableau 2 : Micro-organismes considérés comme probiotiques (Holzapfel et al. (1998)).	38
Tableau 3 : Proposition de critères de sélection des probiotiques à application Intestinale (Saarela et al. (2000)).....	40

Liste des Annex

ADN: acide désoxyribonucléique

AGCC : acides gras à chaîne courte

ARN: acide ribonucléique

ATP ase H^+/K^+ : pompe à protons est une enzyme magnésium-dépendante qui assure l'échange d'un proton contre un ion potassium à travers une membrane

BL : Bactérie lactique

Cb : Carnobacterium

CMI : concentration minimale d'inhibition

CO₂ : dioxyde de carbone

EMP : voie d'Embden Meyerhof-Parnas

Ent : Enterococcus

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations/ Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

FEEPAP: Additives and Products or Substances used in Animal Feed

FMT : Fécal microbiote transplantation

FOS: fructo-oligosaccharides

GOS: Galacto-oligosaccharides

GRAS: Generally Recognized as Safe

H₂: Hydrogène

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HCO₃ : Bicarbonates

IEC : cellules épithéliales intestinales

Iga : immunoglobulines A

Iga_s : immunoglobulines A sécrétoire

ISAPP: International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

Lb : Lactobacillus

Nacl : chlorure de sodium

OMS : Organisation mondiale de la Santé

PAM : Antimicrobien peptide

Ph : potentiel hydrogène

PP : voie du pentose phosphate

QPS: Quality Presumption of Safety

UFC/g : unité formant colonie/gramme

Introduction

INTRODUCTION

Le lait occupe une place stratégique dans l'alimentation quotidienne de l'homme, de par ses composants nobles (protéines, glucides et lipides) et sa richesse en vitamines et en minéraux, notamment en calcium alimentaire. De nos jours, les besoins en lait sont de plus en plus importants vu que ce produit peut être consommé à l'état frais, mais aussi sous forme pasteurisé, stérilisé ou transformé en produits dérivés.

De nos jours Les bactéries lactiques représentent le deuxième plus grand marché de production de biomasse, après les levures. **(Streit, 2008)**

Plusieurs produits laitiers sont obtenus par fermentation et cela par ensemencement du lait cru ou stérilisé par des bactéries lactiques qui sont capables de bio-convertir ses différents éléments en nouvelles molécules dotant le lait de nouvelles propriétés organoleptiques, hygiéniques et même sanitaire. **(Penaud, 2006)**

Les bactéries lactiques présentent un caractère déterminant pour leur utilisation : un important polymorphisme, qui se traduit par l'existence au sein des espèces de nombreuses souches possédant des propriétés technologiques différentes, et par l'instabilité des souches elles-mêmes. Cette variabilité, due à une organisation particulière du matériel génétique des bactéries, accroît la gamme des utilisations, mais aussi les risques d'instabilité technologique. **(François et al., 2007).**

Quelle sont les critères de sélection des bactéries lactique à potentiels probiotique ? et comment on peut garder ou préserve ce dernier vis-à-vis les conditions de tractus gastro-intestinal ?

Chapitre 1 : Les Bactéries lactiques

I. Généralité

Les bactéries lactiques sont des cellules procaryotes, organotrophes, formant un groupe hétérogène constitué de cocci et de bacilles (**Badis et al. 2004**). Ce sont des bactéries à Gram positif, asporulantes, aéro-anaérobie facultatives ou micro-aérophiles, généralement immobiles, acido tolérantes et capables de croître à des températures comprises entre 10°C et 45°C (**Zhang et Cai, 2014**).

En général ces bactéries ne possèdent ni catalase, ni nitrate réductase, ni cytochrome oxydase (à l'exception de quelques souches sous certaines conditions), elles sont protéolytiques, ne liquéfient pas la gélatine, et ne forment plus d'indole ni d'hydrogène sulfureux, ces bactéries sont également incapables de fermenter le glycérol (**Dellaglio et al, 1994 ; Salminen et al, 2004 ; Zhang et Cai, 2014**).

Elles ont des exigences nutritionnelles complexes pour les acides aminés, les peptides, les vitamines, les sels, les acides gras et les glucides fermentescibles ; C'est la raison qui explique leur abondance dans le lait (**Dellaglio et al, 1994 ; Novel, 1993**).

En plus de l'acide lactique et des autres acides organiques qui empêchent le développement des microorganismes indésirables par diminution du pH du milieu, les bactéries lactiques produisent d'autres métabolites ayant des propriétés antimicrobiennes tels que le peroxyde d'hydrogène, le diacétyl, la reutérine, le dioxyde de carbone et les bactériocines (**Dortu et Thonart, 2009**).

Elles sont toutes considérées comme « GRAS » (Generally Recognized As Safe), excepté certaines espèces *Streptococcus* et *Enterococcus* et certains ont obtenu le statut QPS (Quality Presumption of Safety) (**streit, 2008**).

II. Habitat

Les bactéries lactiques sont ubiquistes, elles ont pour habitat de nombreux milieux naturels, Elles se trouvent généralement associées à des aliments riches en sucres simples. Elles peuvent être isolées du lait, du fromage, de la viande et des végétaux (plantes et fruits) (**König et Fröhlich, 2009**).

Elles se développent avec la levure dans le vin, la bière et le pain. Quelques espèces colonisent le tube digestif de l'homme et on peut les trouver aussi dans les cavités buccales, vaginales et dans les feces (**Leveau et Bouix, 1993 ; Hassan et Frank, 2001**).

Les espèces du genre *Lactococcus* sont isolées du lait ou des végétaux qui sont les réservoirs naturels de la plupart de ses espèces. L'espèce *Lactococcus lactis* est isolée pour la première fois à partir du lait fermenté par (**Lister en 1873**) et reconnue comme agent primaire de l'acidification du lait caillé (**SANDINE, 1988**).

Parmi les espèces du genre *Streptococcus*, *Streptococcus thermophilus* est isolée du lait pasteurisé, du matériel de laiterie et du vin (**JONES, 1978**).

Les espèces du genre *Lactobacillus* sont présentes dans plusieurs milieux différents : dans le lait et les fromages (*Lb. Casei*, *Lb. plantarum*, *Lb. curvatus* et *Lb. brevis*), dans les laits fermentés (*Lb. kefir*, *Lb. brevis* et *Lb. fermentum*), dans les produits végétaux fermentés, les marinades, l'ensilage, le vin et les viandes fraîches ou fermentées (*Lb. brevis*, *Lb. curvatus*, *Lb. buchneri* et *Lb. san francisco*) (**DESMAZEAUD, 1996**)

III. Caractéristiques générales :

Les bactéries lactiques sont un groupe de bacilles ou coccobacilles ont pour principales caractéristiques d'être à Gram positif, généralement immobiles, sporulés, anaérobies mais aéro-tolérantes, dépourvus de cytochromes-oxydase et de nitrate-réductase, ne possède pas le catalase (certaines souches possèdent une pseudo-catalase) (**Dellaglio et al., 1994, Axelsson, 2004**).

Pour se développer, elles ont besoin de sources de carbone organique (glucides fermentescibles) et de nombreuses bactéries lactiques ont des exigences nutritionnelles complexes en ce qui concerne les acides aminés ou les peptides, les vitamines et les Acid gras (**Prescott et al., 1999**).

Elles sont mésophiles mais elles sont capables de croître dans un intervalle de températures allant de 5°C à 45°C. Le pH optimal de croissance varie de 5,0 à 9,0 mais elles tolèrent les milieux acides (pH 3,2) et alcalins (pH 9,6) (**Leonard, 2013**)

CHAPITRE 1 : LES BACTERIES LACTIQUE

Les bactéries lactiques sont un groupe hétérogène de microorganismes produisant de l'acide lactique comme produit principal du métabolisme fermentaire. Selon le type de fermentation préférentiellement utilisé, les bactéries lactiques sont dites :

Homo-fermentaires : l'acide lactique est le seul produit de la fermentation du glucose

Hétéro-fermentaires facultatif : la fermentation du glucose aboutit à la formation d'acide lactique ou de l'acide lactique et de l'acide acétique

Hétéro-fermentaires strict : elles produisent, en plus de l'acide lactique, de l'acide acétique ou de l'éthanol et du CO₂ (BELARBI 2011)

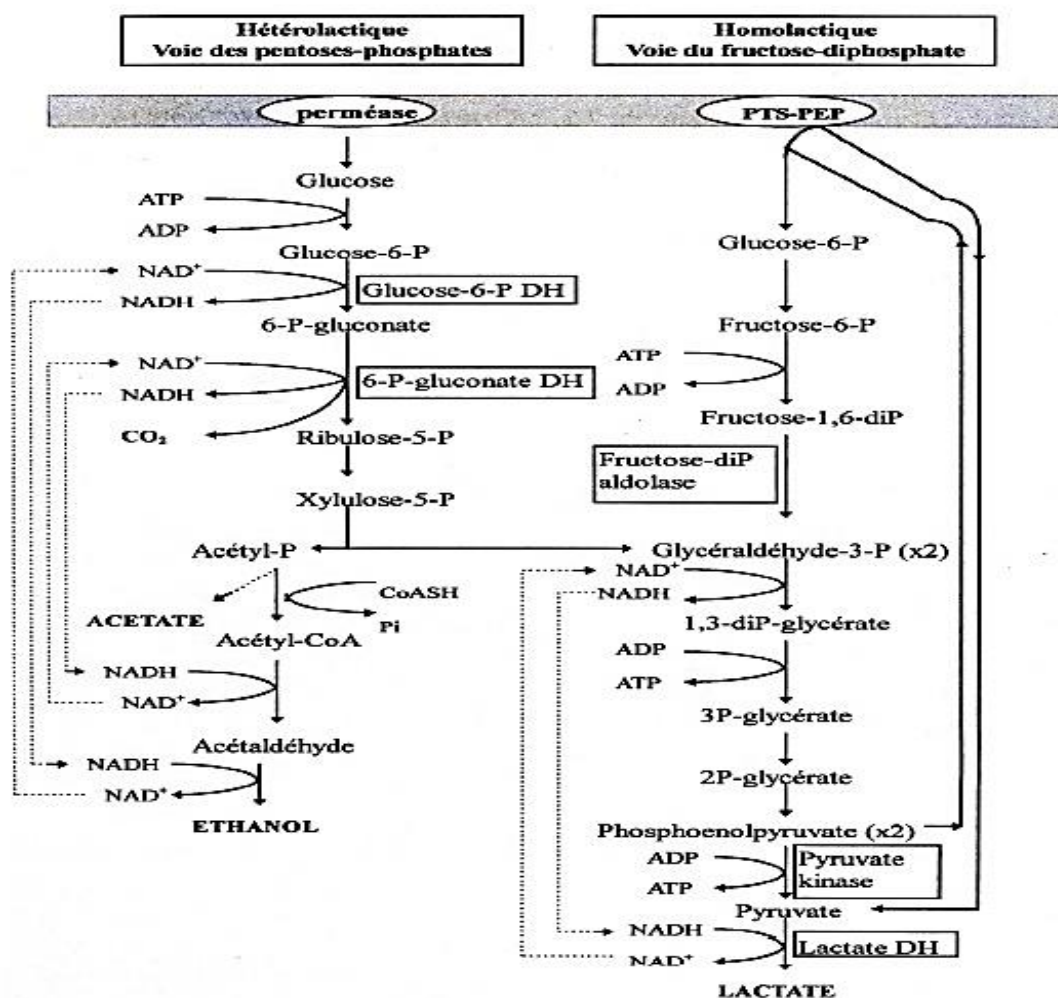


Figure 1 : Principales voies assurant le transport et le métabolisme du glucose par les bactéries lactiques (Desmazeud et De Roissart, 1994).

Beaucoup de ces caractères sont typiques et servent à définir le « cœur » du groupe lactique que les recherches taxonomiques et phylogéniques (ou phylogénétiques) sont en train de modifier de façon significative, soit au niveau des genres et des espèces, soit au niveau de la ligne de démarcation avec d'autres groupes de bactéries (Dellaglio et al., 1994).

IV. Classification des bactéries lactique

Les bactéries lactiques impliquées dans la production des laits fermentés sont distribuées en plusieurs groupes phénotypiques et génotypiques. Ces groupes sont caractérisés par des différents besoins nutritionnels, métaboliques et propriétés technologiques (Loones, 1994). Parmi les nombreuses classifications proposées, la plus généralement adoptée avec quelques modifications est celle de (Orla-Jensen (1919)), faisant appel pour différencier ces bactéries à plusieurs critères comme l'indique le tableau suivant

Genres	Cellules		Fermentation	ADN GC (%)
	Formes	Arrangement		
<i>Streptococcus</i>	Coque	Chaînes	Homolactiques	36-46
<i>Leuconostoc</i>	Coque	Tétrades	Hétérolactiques	36-43
<i>Pediococcus</i>	Coque	Tétrades	Homolactiques	34-42
<i>Lactobacillus</i>	Bacille	Chaînes	Homolactiques Hétérolactiques	32-53
<i>Bifidobacterium</i>	Variée	Variée	Acétiques et lactiques	55-67

Tableau 1 : les différents genres des bactéries lactiques. (Novel (1993))

1. Le genre *Lactobacillus* :

Considérées comme les plus importantes bactéries dans l'industrie alimentaire et en nutrition humaine, plusieurs espèces de ce genre sont utilisées comme ferments dans la bio-préservation des aliments (produits laitiers et carnés, boissons alcooliques, le vin). Elles sont de plus exploitées comme probiotique. Les *lactobacilles* se présentent en forme de bâtonnets (parfois incurvés) ou en coccobacilles, isolés ou groupés en chaînes (quelquefois très longues), immobiles ou mobiles grâce à des flagelles, asporulés, à catalase négative. Les lactobacilles, représentés par l'espèce type *Lactobacillus delbrueckii*, sont connus pour leur

CHAPITRE 1 : LES BACTERIES LACTIQUE

acidophile (pH optimal entre 5.5 et 6.2 mais peuvent tolérer des pH allant de 3 à 8) et pour leur aptitude de croissance dans un large spectre de températures allant de 2°C à 53°C (Salveti et al.,2012).



Figure 2 : bactérie *lactobacillus Acidophilus*. (Atlas of Oral Microbiology., 2015).

Selon (Salveti et al., 2012) le type fermentaire et le résultat des produits de fermentation, les lactobacilles sont subdivisés en trois sous-groupes.

- **Groupe A “Thermobacterium :**

Représenté par les lactobacilles homofermentaires obligatoires thermophiles, ce groupe ne fermente que les hexoses en acide lactique via la voie d’Embden Meyerhof-Parnas (EMP ou glycolyse). Il est principalement connu par les espèces : *Lb. helveticus*, *Lb. delbrueckii*, *Lb. Acidophilus* ; souvent utilisées en industrie laitière.

- **Groupe B : Streptobacterium :**

Comprenant les lactobacilles hétéros fermentaires facultatifs et mésophiles. Ce groupe connu par les espèces : *Lb.plantarum*, *Lb.casei*, *Lb.rhamnosus*, *Lb.graminis*...etc., est caractérisé par la capacité à fermenter les hexoses en acide lactique via la voie EMP ; et

à dégrader les pentoses et le gluconate par la voie du pentose phosphate (PP). Ceci par l'intervention de l'enzyme phosphoketolase, produisant de l'acide acétique, de l'éthanol et de l'acide formique.

- **Groupe C : Betabacterium :**

Englobant les lactobacilles hétéros fermentaires stricts ; les bactéries de ce groupe transforment, exclusivement, les hexoses et les pentoses en acide lactique, éthanol (ou acide acétique) et CO₂ à travers la voie du phosphogluconate. Ce groupe comprend des espèces à faible capacité acidifiante (0.5% d'acide lactique) tel que : *Lb.brevis*, *Lb.buchneri*, *Lb.fermentum*, *Lb.kefir* ...etc.

2. Le genre *Carnobacterium* :

Considéré pendant longtemps comme des lactobacilles atypiques, isolés généralement des produits d'origine animale (boeuf, volaille, poisson...), réfrigérés ou emballés sous vide. Ce genre de bactéries est étroitement lié au lactobacilles, et peut partager les mêmes niches écologiques. En forme de petits bâtonnets isolés, par paires ou en courtes chaînes, asporogènes, mobiles ou non ; ces bactéries peuvent se développer à 10°C mais pas à 45°C, ni en présence de 8% de NaCl, comme elles peuvent supporter un pH allant de 6.8 à 9. Ce genre est désigné par l'espèce type *Carnobacterium divergens* et cinq autres : *Cb.mobile*, *Cb.funditum*, *Cb.alterfunditum*, *Cb.gallinarum*, *Cb.pscicola* (Hammes et Hertel, 2006).

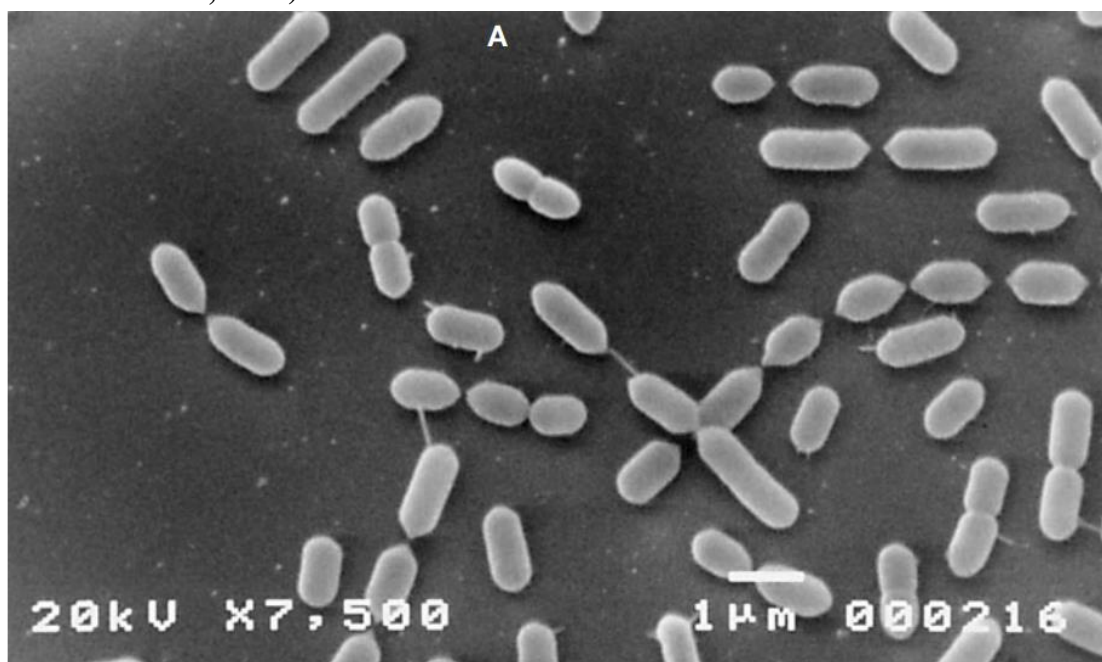


Figure 3 : bactérie *Carnobacterium divergens*. (Ringø et al., 2002).

3. Le genre *Streptococcus* :

Englobant les streptocoques lactiques, en forme de coque ou bacilles courts, groupés en longues chaînes, à Gram positif, catalase négative, non mobile, asporogènes et muni d'un métabolisme homofermentaire. La majorité des streptocoques sont des opportunistes pathogènes qui colonisent les muqueuses membranaires humaines et animales et sont souvent retrouvés sur la peau, la gorge et les voies respiratoires supérieures (Krzyściak et al., 2013). Connue par l'espèce type *Streptococcus salivarius*, ce genre peut pousser dans un spectre de température variant de 10°C à 45°C, résister à un chauffage de 30 minutes à 60°C comme il peut croître à un pH de 9.6 et en présence de 6.5% de NaCl et 0.1 % bleu de méthylène. Ces bactéries sont spécialement caractérisées par une réaction hémolytique sur gélose au sang (Hardie et Whiley, 1997).

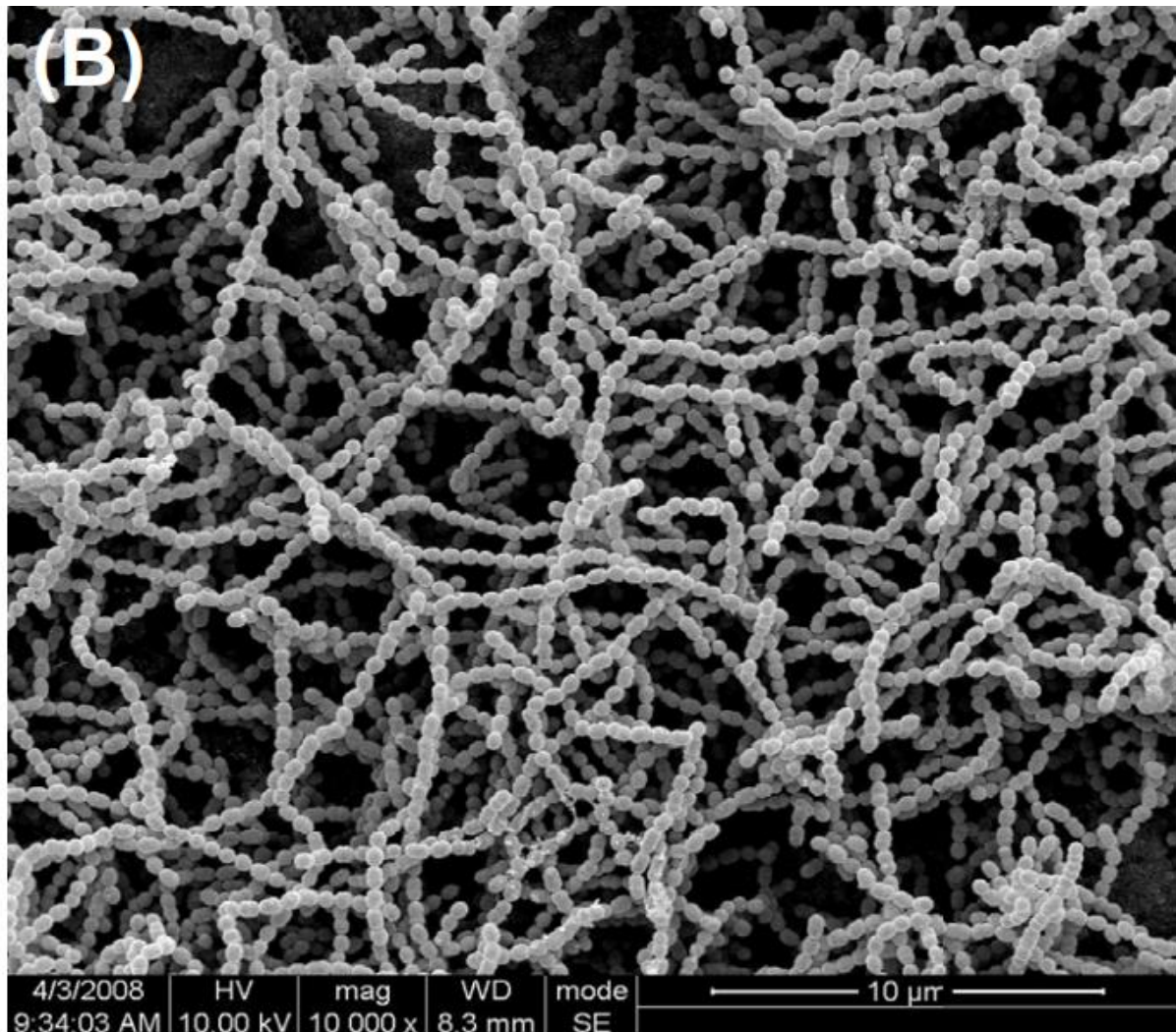


Figure 4 : bactérie *Streptococcus salivarius*. (Atlas of Oral Microbiology., 2015).

4. Le genre *Enterococcus* :

Désigné par l'espèce type *Enterococcus faecalis*, ce genre dont la majorité est responsable des infections humaines, découle des streptococcus après l'apparition de la caractérisation moléculaire. Avec un métabolisme homofermentaire, il se distingue par une aptitude de croissance dans un intervalle de température variant de 10°C à 45°C, dans un milieu salé à 6,5% de NaCl, à un pH de 9,6 ou dans un milieu contenant 40% de bile. La plupart des espèces à l'exception des *Ent. cecorum*, *Ent. columbae* et *Ent. Dispar* sont caractérisés par la possession de l'antigène D du groupe Lancefield (Hardie et Whiley, 1997).

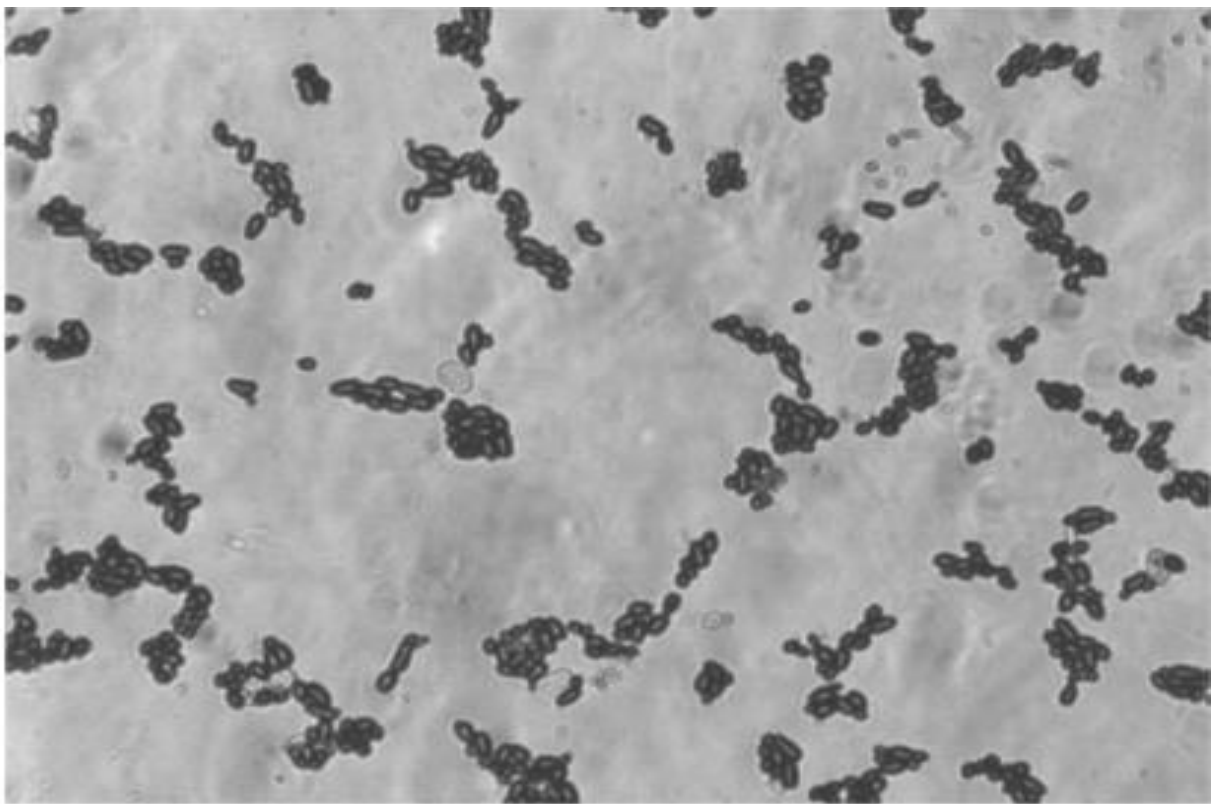


Figure 5 : bactérie *Enterococcus faecium*. (Sabna et al .,2021).

5. Le genre *Lactococcus* :

Les *Lactococcus* colonisent généralement les produits laitiers mais aussi les végétaux. Connu par l'espèce type *Lactococcus lactis*, ce genre est en forme de coques sphériques ou ovoïdes disposées par paire ou en chaîne, à métabolisme homofermentaire, pouvant croître à des températures variables entre 10°C et 40°C et incapable de pousser à pH 9,6 ni dans un milieu concentré à 6.5% de NaCl (Teuber,1995).

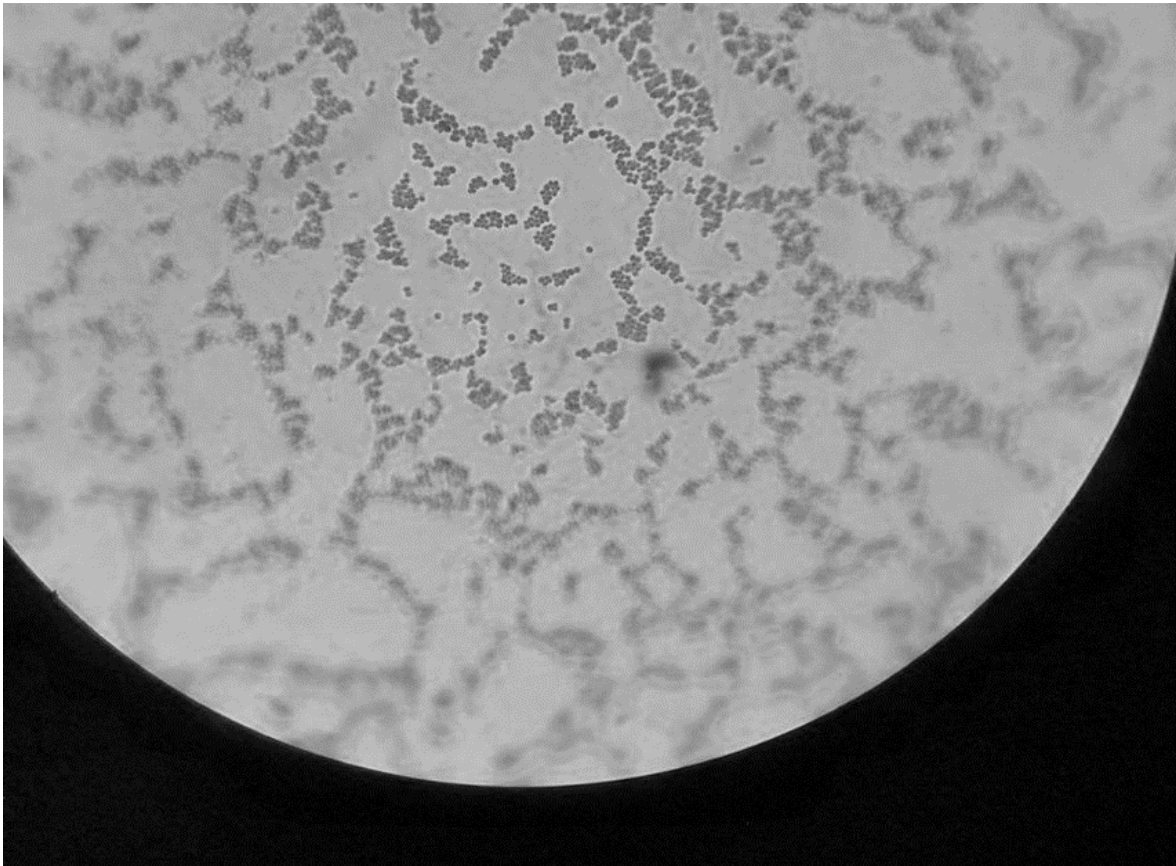


Figure 6 : bactérie *Lactococcus. garvieae*. (Vladimir et al .,2020).

6. Le genre *Bifidobacterium*

Les *Bifidobacterium* (l'ancien nom étant *Lactobacillus bifidus*), la forme des cellules de *Bifidobacterium* est très irrégulière, pouvant être cellules courtes, conoidales, cellules ramifiées, spatulées, isolées ou en chaîne, disposées en V ou en palissade (Larpen J-P., 1996 ; Pilet M-F. et al., 2005).

Elles se différencient des autres bactéries lactiques par leur caractère anaérobie, leur contenu G+C (55-67%) et la présence d'une enzyme, la fructose-6-phosphocétolase. En fait *Bifidobacterium* permet de fermenter les hexoses en produisant plus d'acide acétique que

CHAPITRE 1 : LES BACTERIES LACTIQUES

d'acide lactique, de faibles quantités d'éthanol et d'autres acides organiques. Cette fermentation « lactique » a conduit à les rapprocher du groupe des bactéries lactiques (Pilet M-F. et al., 2005).

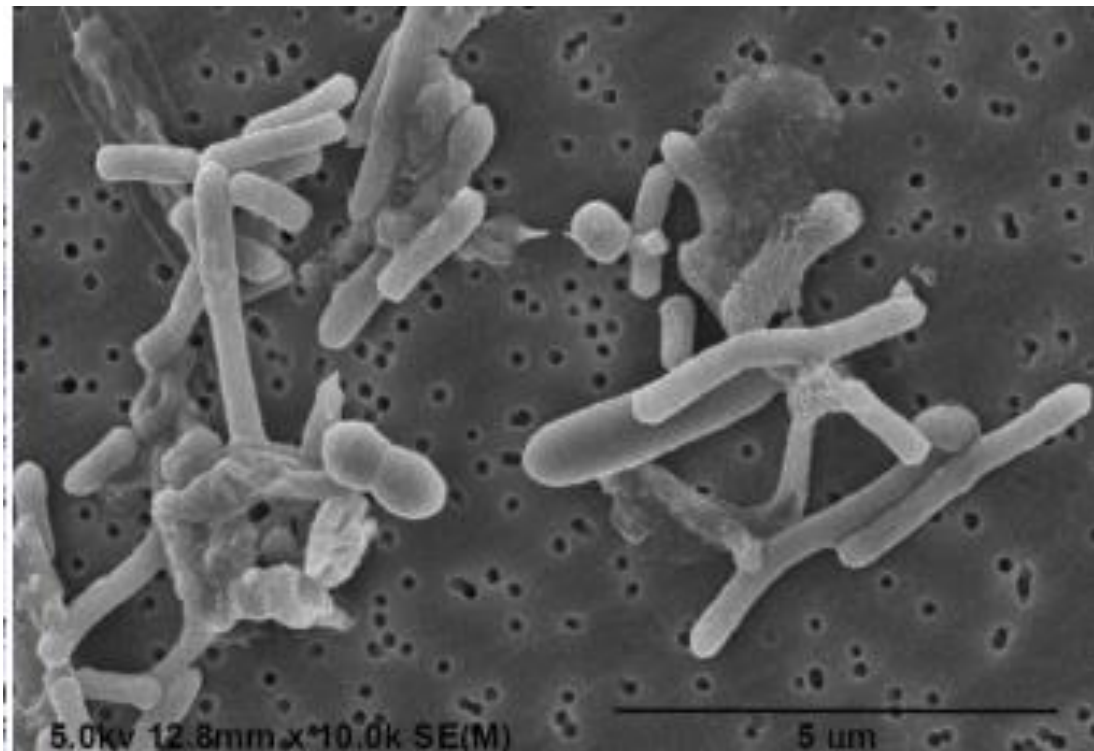


Figure 7 : bactérie *Bifidobacterium* (Henrick et al.,2019).

Leur température de croissance est comprise entre 37°C et 41°C. Ils sont isolés à partir de la flore intestinale du nouveau-né, on les retrouve aussi dans l'intestin de l'homme et de nombreuses espèces animales. Ils sont utilisés dans la fabrication du yaourt et produits laitiers fermentés (probiotiques). Leur présence entrainerait une protection contre les agents infectieux au niveau intestinal grâce à la présence d'un facteur bifidogène (Tamime et al, 2005).

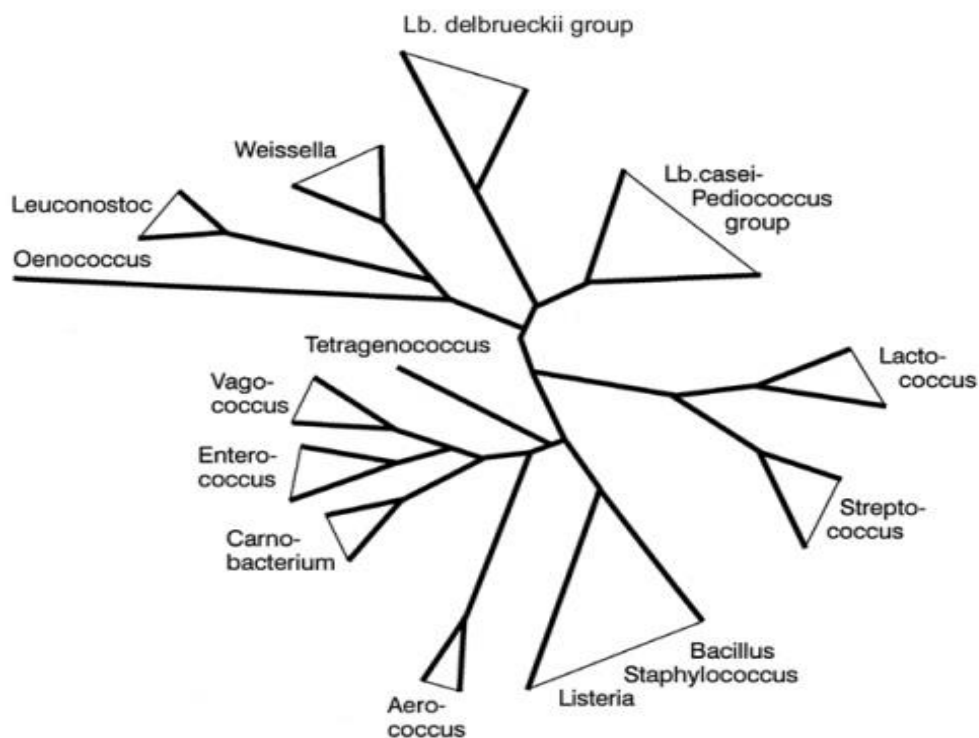


Figure 8 : Schéma montrant l'arbre phylogénétique des bactéries genres apparentés (Axelsson, 2004)

V. Rôle et intérêt des bactéries lactiques

1. Domaine alimentaire :

a. Rôle dans la production d'arômes et l'amélioration de la texture :

Les bactéries lactiques interviennent dans la fermentation par la conversion des sources de carbone en acides organiques, alcools et autres composés aromatiques tels que les esters et les composés carbonylés. Ces propriétés organoleptiques permettent d'abonner la nourriture et d'améliorer l'appétence et la texture, et augmentent la popularité des aliments fermentés par rapport aux non fermentés. L'addition d'acide citrique dans certains produits alimentaires, afin d'abaisser le pH, n'a pas réussi à rivaliser les résultats obtenus par les acides produits par les aliments fermentés, principalement dans l'influence de la texture et les qualités induites par les bactéries lactiques. (Casalta et Bona 2009). Démontrent l'importance des ferments lactiques spécifiques pour l'amélioration des qualités sensorielles et sanitaires des fromages traditionnels. (Chelule et al., 2010).

b. Rôle dans la préservation des aliments :

Comme probiotique, elles augmentent les rendements, en agissant sur l'état sanitaire par la lutte contre les infections et les épidémies dans les élevages. En effet, plusieurs recherches ont mis en évidence l'efficacité antimicrobienne des bactéries lactiques, notamment dans le rôle de la bio préservation des aliments contre les bactéries indésirables et pathogènes (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Clostridium botulinum*, *Escherichia coli*). (Schillinger et al., 1996 ; Ponce et al., 2008).

Et ceci soit en inoculant directement les aliments avec ces bactéries ou en leur additionnant l'agent anti bactérien purifié. (Schillinger et al., 1996) rapportent l'efficacité de *Lactobacillus sakei* contre *Listeria monocytogenes*. Souligne l'inhibition de *Listeria innocua* par des bactéries lactiques : *Leuconostoc gelidum* et *Lactococcus sp.* Les aliments sont aussi susceptibles d'être contaminés par des toxines provenant des contaminations fongiques, bactériennes ou virales. Certains champignons produisent des mycotoxines qui peuvent être traitées par voie chimique utilisant de l'ammoniaque. Cependant, ce traitement chimique peut réduire la valeur nutritive des aliments, et peut s'avérer nocif pour l'homme et pour l'animal. Palliant ce problème, les bactéries lactiques représentent une excellente alternative naturelle aux produits chimiques, permettant d'un côté la détoxification et d'un autre la préservation ou l'amélioration de la valeur nutritive (Chelule et al., 2010).

c. Rôle dans la valeur nutritive :

Certains aliments, aux valeurs nutritives pauvres, comme les céréales, acquièrent grâce aux enzymes activées par les bactéries lactiques après fermentation (protéase, amylase, lipase...), l'augmentation de leurs valeurs nutritives, en hydrolysant les polysaccharides, les protéines, et les lipides qu'ils contiennent. D'un autre côté, les ferments lactiques peuvent augmenter le niveau de vitamines dans les aliments, ou réduire celui de l'acide phytique, et des tannins engendrant la biodisponibilité des minéraux tels que le fer, des protéines et des sucres simples (Chelule et al., 2010).

2. Domaine de santé :

L'intérêt des bactéries lactiques en matière de santé humaine a été initialement proposé au début du siècle, selon (**Russe Metchnikoff 1907**) les *Lactobacillus sp* pouvaient réduire la putréfaction intestinale en modifiant la flore intestinale. Le rôle des bactéries lactiques sur la santé était dans le cadre des probiotiques. Les bienfaits des bactéries lactiques sont de plus en plus étudiés, certains sont bien établis d'autres restent encore controversés :

*Améliore la digestion de lactose.

*Le traitement de certaines infections ou diarrhées.

*Diminution du cholestérol sérique et dé-conjugaison des sels biliaires.
(**Veronica U., Josep C. 2017**)

Chapitre 2 : les barrière physiologie de tractus gastro- intestinal

I. Le tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal est un écosystème complexe et ouvert aux microorganismes exogènes, par sa surface totale (muqueuse) estimée à 200-300 m², il représente la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement (**Holzapfel et al 1998**). L'écosystème gastro-intestinal est généré par une association stable entre l'épithélium gastro-intestinal, le système immunitaire et une importante flore microbienne

Son rôle principal réside dans la digestion qui débute dès l'instant où les aliments pénètrent dans la cavité buccale. Ils vont donc subir des transformations progressives qui ont pour but de les réduire en substances absorbables et utilisables (les nutriments). Ces transformations sont selon (**Perlemuter et al. 1998**) de deux ordres mécaniques par une action de broyage et de brassage et chimique par l'utilisation des enzymes digestives.

Selon (**Taglang. 2005**) le tractus gastro-intestinal humain est composé d'

Une bouche : C'est dans la bouche que la digestion est amorcée. Même avant de commencer à manger, la vue et les arômes de la nourriture déclenchent une production supplémentaire de salive des glandes salivaires situées dans les joues et la mâchoire.

La salive joue deux rôles dans la digestion :

- Les sucs digestifs (enzymes) qu'elle contient décomposent l'amidon présent dans les aliments.
- La salive participe aussi à la formation dans la bouche d'une masse compacte d'aliments mastiqués (qui s'en imprègne) nommée bol alimentaire. Cette transformation fait que les aliments sont plus faciles à avaler.

Un Œsophage : L'œsophage est le tube musculaire qui fait descendre progressivement les aliments dans l'estomac. La paroi de l'œsophage libère un mucus (liquide épais et gluant) aidant l'organisme à absorber la nourriture consommée. De plus, le mucus lubrifie l'œsophage pour faciliter le passage des aliments dans l'estomac.

Un estomac : L'estomac est un organe musculaire creux en forme de haricot contenant des acides digestifs. Ces acides décomposent davantage les aliments pour les transformer en liquide. Les parois de l'estomac sont épaisses et élastiques.

– La digestion mécanique désigne le brassage des aliments que produisent les contractions de l'estomac. Ce brassage transforme le contenu de l'estomac en une pâte épaisse liquide appelée chyme.

– La digestion chimique est associée à l'utilisation des sucs gastriques pour décomposer les protéines dans les aliments. Les sucs gastriques sont un mélange très acide de substances chimiques et d'eau.

Les intestins :

- Intestin grêle (6 à 8 m de long) composé d'un :

– Duodénum qui est un carrefour important où vient confluer les sucs biliaires et pancréatiques.

– Jéjunum et l'iléon, où s'opère la plus grande partie des actions digestives qui permettent l'utilisation des aliments.

- Le gros intestin (1,40 à 1,70 m de long) son rôle consiste à absorber l'eau dans les résidus d'aliments non digérés. De plus, il héberge la flore intestinale, qui favorise la digestion des aliments que nous consommons et nous protège contre les infections. il compose d'un Cæcum et le Colon.

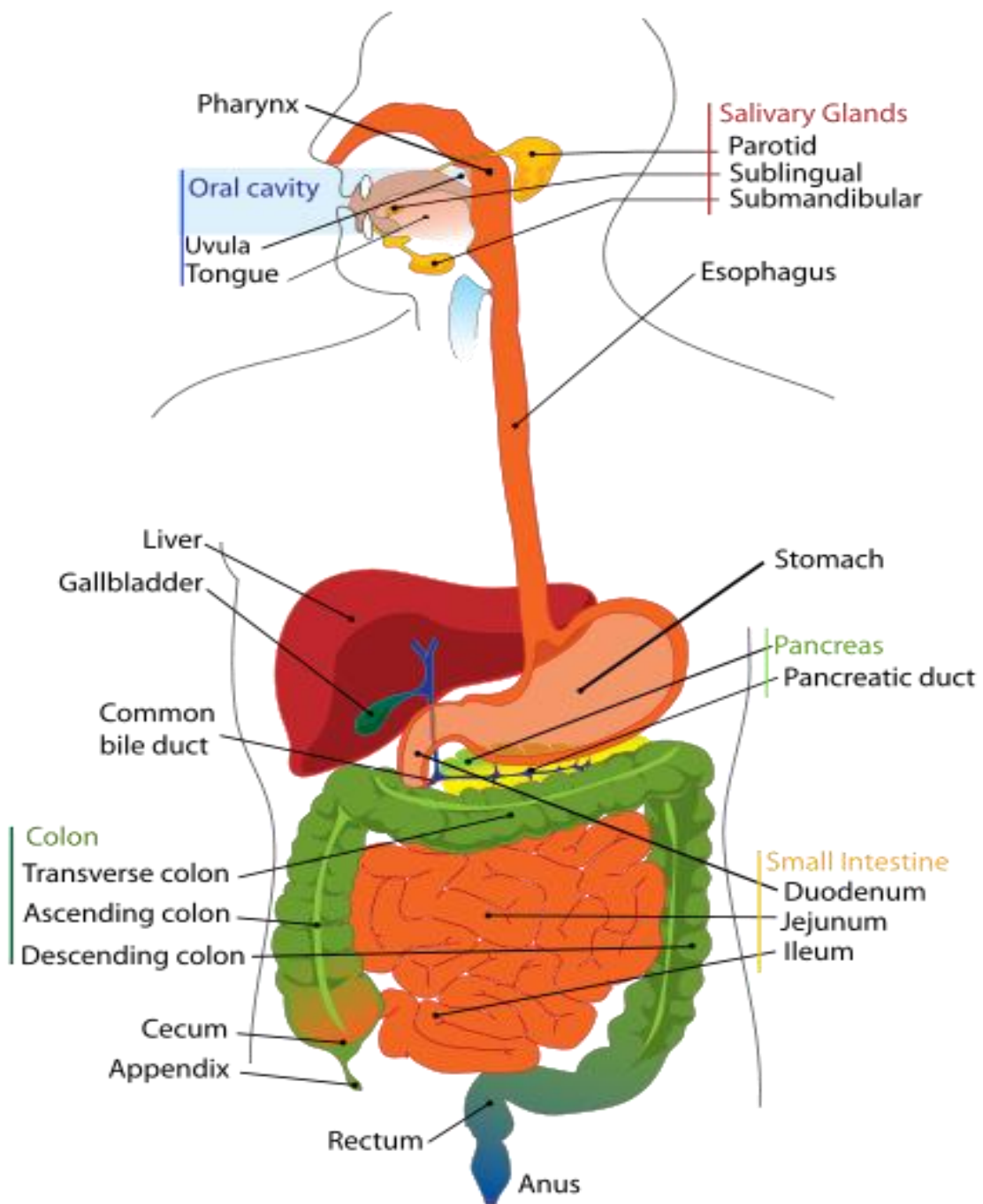


Figure 9 : Structure du système digestif. (ressources.unisciel).

II. Barrières physiologiques du tractus gastro-intestinal

1. La salive :

Est le suc sécrété par les glandes salivaires sous maxillaires, sublinguales et parotidiennes, Le débit est variable : nul au cours du sommeil et très abondant au cours des repas, La composition ionique montre une sécrétion de thiocyanate qui avec la lactoperoxydase participe à un système antimicrobien. Ce thiocyanate est réabsorbé par l'intestin (cycle entéro-salivaire).

Les enzymes salivaires ont peu d'activité : les plus efficaces sont l'amylase salivaire ou la lipase qui demandent que les aliments séjournent suffisamment dans la bouche. (Manjul.,2011).

2. Le suc gastrique :

Selon (Perlemuter et al., 1998), Le suc gastrique est un liquide pratiquement incolore, filant et très acide (pH : 1.5) sécrété par les glandes de la paroi gastrique, sa sécrétion et sa composition sont rythmées par le repas elles sont variables dans les 24 heures, il est constitué de :

- **L'acide chlorhydrique (HCl) :**

L'acidité du suc gastrique provient de l'acide chlorhydrique (HCl) sécrété par les cellules pariétales bordantes grâce à une ATPase H⁺/K⁺. Il confère au suc gastrique un pH très bas, inférieur à 2. Cette acidité joue des rôles essentiels :

- La destruction des microbes et l'empêchement de la prolifération de ces derniers dans l'estomac sauf le bacille de koch.
- La transformation de pepsinogène inactif en pepsinogène actif.
- Le déclenchement de fonctionnement du pyllore et stimulation de la sécrétion pancréatique.

- **Le mucus**

Dont le rôle est de protéger la muqueuse gastrique contre l'acidité de ses propres ferments et de l'acide chlorhydrique. Il est riche en bicarbonates (HCO₃) (Rullier, 1995).

- **Les pepsinogènes**

Qui sont sécrétés par les cellules principales : ce sont des enzymes protéolytiques qui dégradent les protéines en plus petites molécules après être transformés en pepsine grâce à l'acide chlorhydrique (**Perlemuter et al., 1998**).

- **Facteurs intrinsèques**

Qui possèdent une action antihistaminique : ils vont se combiner avec la vitamine B12, ce qui permet à celle-ci d'être absorbée au niveau de l'intestin grêle (**Rallu, 1999**).

3. Les sels biliaires :

Les hépatocytes secrètent quotidiennement de 800 à 1000 ml de bile qui est un liquide jaune, brunâtre ou vert olive, son pH est compris entre 7,6 et 8,6 (**Dore, 1994**).

La bile contient principalement : 95% d'eau, du mucus, des sels minéraux et du cholestérol. Elle agit essentiellement sur les graisses, elle va les fractionner, les émulsionner et les transformer en micelles ce qui va permettre leur absorption au niveau intestinal (**Moserscott et al., 2001**).

Comme elle assure l'élimination des déchets d'hémoglobine et de substances étrangères (**Rullier, 1995**)

4. Le suc pancréatique :

Est un liquide sécrété par le pancréas qui contient une variété d'enzymes, notamment le trypsinogène, le chymotrypsinogène, l'élastase, la carboxypeptidase, la lipase pancréatique, les nucléases et l'amylase.

Le pancréas crée des jus naturels appelés enzymes pancréatiques pour décomposer les aliments. Ces jus voyagent à travers le pancréas via des conduits. Ils se déversent dans la partie supérieure de l'intestin grêle appelée duodénum. Chaque jour, le pancréas produit environ 8 onces de suc digestif rempli d'enzymes. (**J. MELLANBY.1926**)

III. La flore intestinale :

La flore, ou microbiote, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (**Rémy et al. 2016**).

Selon (**Emilie. 2018**) Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes, notamment au niveau de la peau, de la bouche et du vagin, mais le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux.

Les principaux micro-organismes qui composent le microbiote intestinal sont des bactéries, mais on y trouve aussi des archées, des virus et des champignons.

Le microbiote se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Au total, un individu abrite dans son tractus intestinal 10^{14} micro-organismes.

On divise traditionnellement le microbiote intestinal en trois phylum bactériens majeurs : les Actinobactéries, les Firmicutes et les Bactéroïdes. Le plus imposant est le phylum des Firmicutes avec plus de 200 genres différents parmi lesquels on retrouve les genres *Lactobacillus*, *Mycoplasma*, *Bacillus* et *Clostridium* ainsi que les *Enterococcus* et les *Ruminococcus*. Le phylotype des *Clostridia* reste le plus abondant et constitue 95% de ce phylum. Les Bactéroïdes constituent, quant à eux, le deuxième phylum du microbiote intestinal le plus important. A eux deux, ces deux phylums constituent 90% des bactéries intestinales. Parmi les Bacteroidetes, on retrouve par exemple les genres Bactéroïdes, *Prevotella* et *Porphyromonas* mais on retrouve également les Actinobacétéries (*Bifidobacterium* notamment). Les Actinobactéries représentent moins de 10% des bactéries totales.

Malgré les quelques 1000 espèces bactériennes différentes présentes, une quarantaine d'espèces représentent à elles seules 99% de la population bactérienne du

microbiote. Les trois principaux phylums cités précédemment incluent pour leur part, 80 à 90% des espèces bactériennes présentes. (Emilie. 2018)

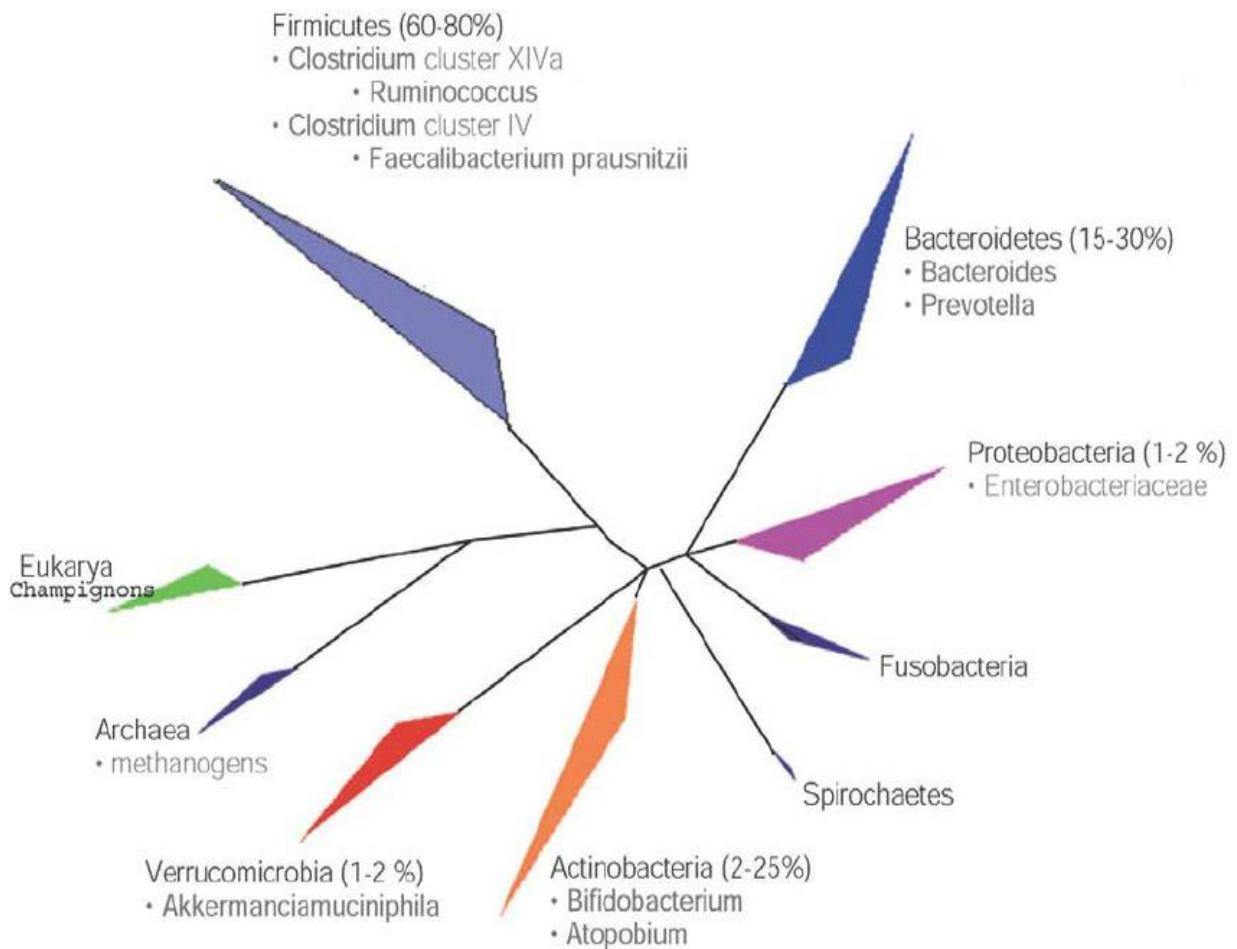


Figure 10 : Schéma représentant les proportions des principaux phylums bactériens composant le microbiote intestinal humain (Cheng et al., 2013).

On remarque rapidement la très grande proportion en Bactéroïdes, en Firmicutes et, dans une moindre mesure en Actinobactéries. Ils représentent en effet les trois phylums principaux. Parmi les Bactéroïdes, on retrouve principalement le genre Bactéroïdes.

La carte d'identité complète de la flore intestinale n'est donc pas complètement élucidée, même si les méthodes d'étude moléculaires constituent un pas typique dans le domaine, de plus, si chaque individu possède une microflore fécale caractéristique assez stable dans le temps, en raison notamment d'un effet barrière de la flore elle-même. Les différences interindividuelles sont importantes, accentuent la biodiversité et compliquent, fatalement, son étude et sa compréhension. (Emilie. 2018).

1. Répartition des espèces intestinales :

La répartition de la flore varie selon les segments du tube digestif, du point de vue microbiologique. L'environnement gastro-intestinal comprend trois régions principales qui offrent des conditions très différentes pour la survie des différents microorganismes.

Au niveau de l'estomac :

La prolifération microbienne est fortement réduite (inférieure à 10^3 UFC/g) à cause de la présence d'oxygène apporté par la déglutition et de la forte acidité. De ce fait, l'estomac héberge sélectivement les microorganismes acido-tolérants et anaérobies facultatifs comme les *lactobacilles*, *streptocoques*, levures, etc. (Dacosta, 2001) .

Au niveau de l'intestin grêle :

On observe une variation quantitative (duodénum 10^3 - 10^4 UFC/g. jéjunum 10^4 - 10^6 UFC/g. iléon 10^6 - 10^8 UFC/g) et qualitative : diminution progressive des bactéries aérobies au profit des bactéries anaérobies strictes notamment les *bifidobacteries*, les bactéroïdes et les clostridies. Il y a peu de bactéries dans l'intestin grêle où elles ne jouent pratiquement aucun rôle (Gournier-Chateau, 1994 et Dacosta, 2001).

Au niveau du colon :

(Absence d'oxygène), le transit, très fortement ralenti. Est à l'origine d'une stase d'où l'augmentation importante de la population bactérienne (de 10^9 à 10^{11} UFC/g). C'est une véritable chambre de fermentation siège de très nombreuses biotransformations des aliments non assimilés au niveau du grêle. Le côlon est la seule zone colonisée de façon permanente la flore microbienne essentiellement anaérobie est dense et active, produisant localement de nombreux métabolites (Blum et al, 1999 ., Rastall, 2004).

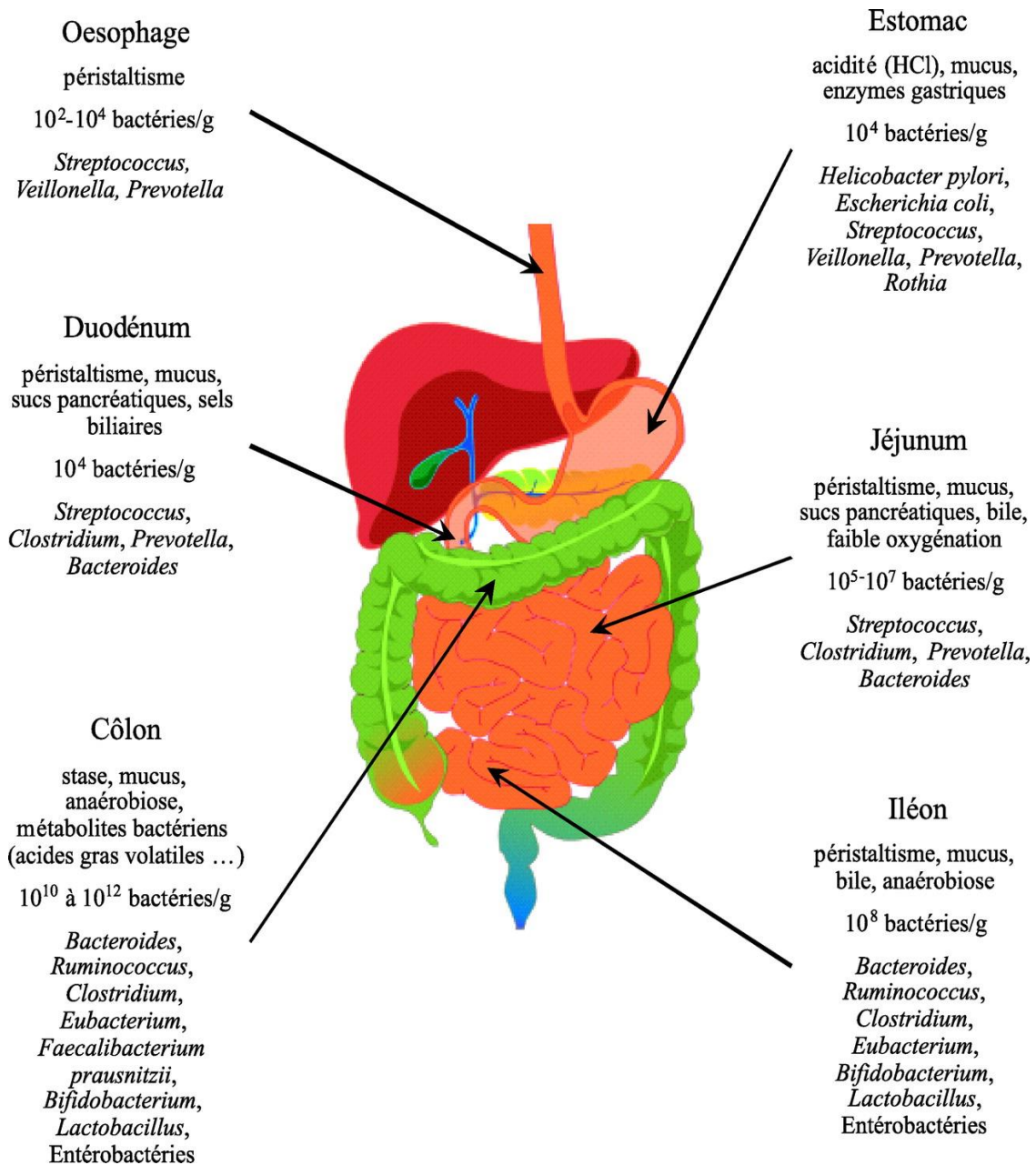


Figure 11 : Les microflores des différents compartiments de l'appareil digestif de l'homme (Ouwehand et Vesterlund, 2003).

IV. Les facteurs affectant la composition du microbiote intestinal et sa modulation :

Les hôtes utilisent des facteurs pour cultiver leur propre microbiote intestinal. L'hôte favorise le type de microbes qui peuvent coloniser ses intestins et élimine les autres microbes du corps.

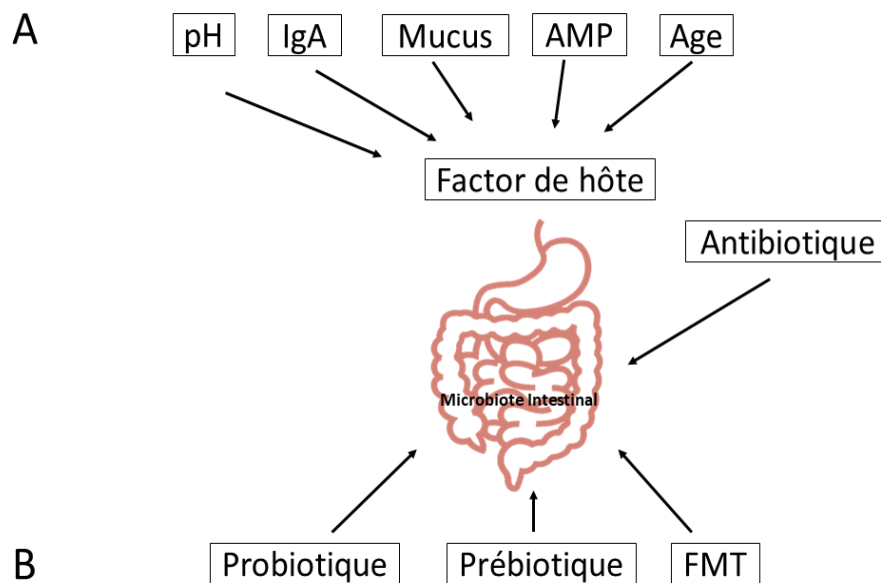


Figure 12 : Facteurs affectant le microbiote intestinal et moyens de le moduler. (PeerJ. 2019) (A) Facteurs affectant le microbiote intestinal. (B) Façons de moduler le microbiote intestinal.

1. Facteurs d'hôte :

L'hôte choisit son propre microbiote intestinal en produisant plusieurs signaux moléculaires qui contrôlent la structure des surfaces colonisées par le microbiote et influencent ainsi sa composition. Ces molécules sont produites par les cellules épithéliales intestinales (IEC) et comprennent du mucus, des peptides anti-microbien (PAM) et des immunoglobulines A (IgA), qui peuvent favoriser la croissance de certaines espèces microbiennes et inhiber celle d'autres.

- **Les mucus :** Dans le gros intestin, le mucus joue un rôle important pour éloigner les microbes de l'IEC, il est constitué de deux couches : la couche interne ne contient aucun micro-organisme tandis que la couche externe contient des mucines solubles, qui sont

décorées par des O-glycanes, apportent une source de nutriments et un site de liaison pour le microbiote. Le mucus et les mucines O-glycanes jouent un rôle clé dans la formation du microbiote intestinal et la sélection des espèces microbiennes les plus appropriées pour la santé de l'hôte. L'utilisation de la mucine par le microbiote intestinal dépend des glycosidases et des polysaccharidases qui sont codées par leurs gènes (Tailford et al., 2015).

Divers agents pathogènes peuvent utiliser les structures oligosaccharidiques présentes sur les O-glycanes de la surface cellulaire comme récepteurs pour la liaison et l'infection de l'hôte. Dans certains cas, les mucines sécrétées contiennent ces mêmes structures d'oligosaccharides à des densités élevées et se sont avérées capables de se lier à de tels agents pathogènes, saturant ainsi les récepteurs des agents pathogènes. Pour cette raison, il a été suggéré que les O-glycanes sur les mucines sécrétées agissent comme un « Leurre » dans les efforts d'un organisme pour échapper à l'infection pathogène. (Arpaia et al., 2013, Cockburn & Koropatkin, 2016)

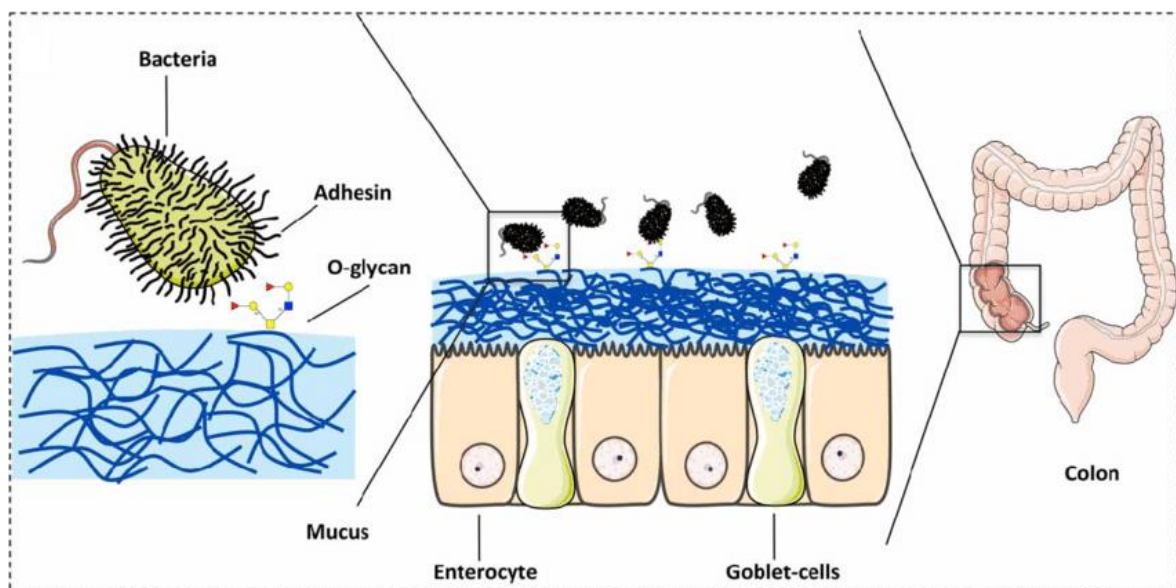


Figure 13 : schéma représente les bactéries lier aux mucines par l'intermédiaire O-glycanes. (Bélinda et al., 2017).

- **Les PAM** : ou encore AMP (« Antimicrobien peptide »), sont des peptides multifonctionnels jouant un rôle biologique fondamental, notamment dans l'élimination de micro-organismes pathogènes (Diamond et al. 2009).

Bien qu'il n'y ait pas assez de mucus dans l'intestin grêle, les PAM cationiques amphiphiles jouent un rôle important dans la formation du microbiote intestinal. Le

microbiote intestinal, par ses composants structurels et ses métabolites, induit la production du PAM par les cellules de Paneth. (PeerJ. 2019).

Parmi les PAM humain les défensines, Leur spectre d'activité antimicrobienne est très large, incluant les bactéries Gram+ et Gram-, les mycobactéries, les virus, les parasites et les levures. Leur mode d'action antibactérien repose sur la séparation de la membrane externe par interaction avec les phospholipides chargés négativement, puis la formation des pores par ces peptides, Tout ceci conduit à la fuite du contenu cytoplasmique par les pores ainsi formés et à la mort de la bactérie. (Lai et al. 2009)

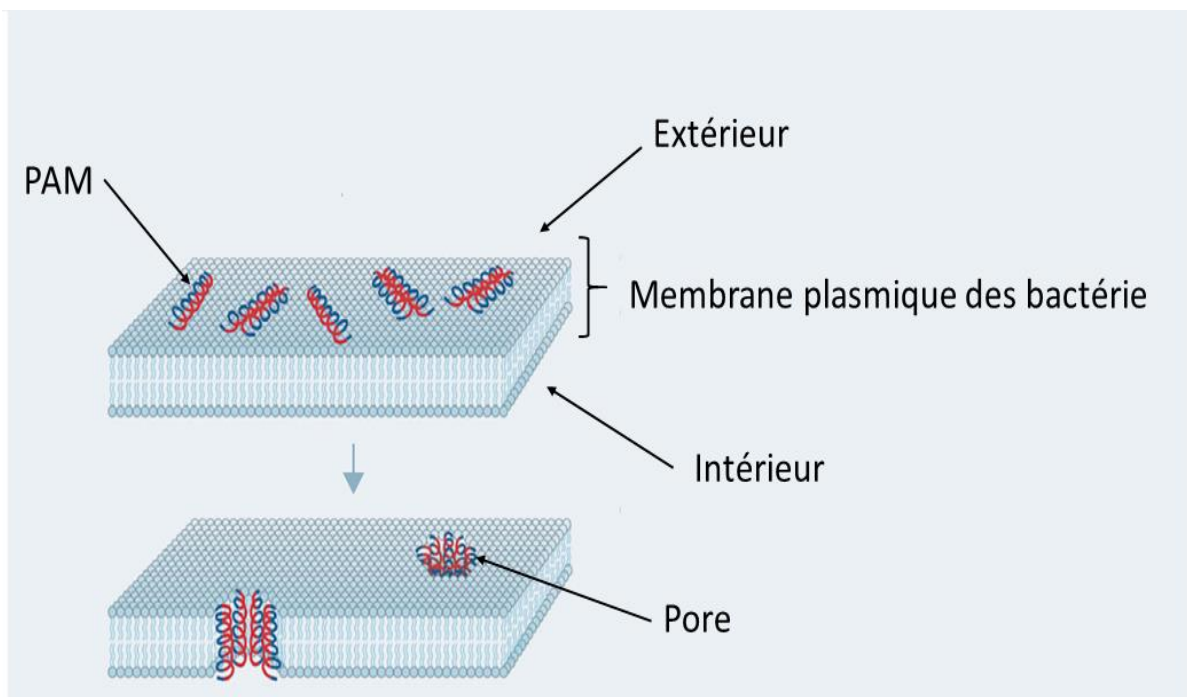


Figure 14 : mécanisme l'action des peptides au niveau de la membrane bactérienne. (Cardot et al, 2016).

- **Les IgA :** vont permettre à l'organisme de se protéger des agresseurs pathogènes. On retrouve ces IgA dans les muqueuses, mais aussi dans le sang. Une grande partie des igA est synthétisée par les muqueuse intestinale. Produisent de l'immunoglobuline A sécrétoire (IgAs) qui peut recouvrir la bactérie et contrôler son nombre localement (PeerJ. 2019).

- **pH :** Plus le pH est acide (2 à 5) (estomac, intestin grêle) moins les bactéries du microbiote se développent. Un pH neutre (7) semble idéal pour le développement du microbiote (gros intestin). Le pH acide permettrait ainsi de détruire des germes potentiellement pathogènes introduits par l'alimentation. (Simon et Gorbach ,1987).

- **L'Age :** Après la naissance, le mode d'accouchement affecte le développement précoce du microbiote intestinal. Les nouveau-nés nés par voie vaginale ont un microbiote intestinal primaire dominé par *Lactobacillus* et *Prevotella* dérivé du microbiote vaginal de la mère, tandis que ceux nés par césarienne tirent leur microbiote intestinal de la peau, conduisant à la dominance de *Streptococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium* (**Dominguez-Bello et al., 2010**).

- Ces microbiotes primaires évoluent au fil du temps pour devenir plus diversifiés et relativement stables. À l'âge de 3 ans, ils deviennent similaires au microbiote intestinal d'un adulte (**PeerJ. 2019**).

Avec le vieillissement, les personnes âgées ont une alimentation moins complexe et le système immunitaire devient moins tolérant aux bactéries commensales du tube digestif, ce qui induit une dysbiose en faveur de bactéries plutôt pro-inflammatoires, faisant le lit d'une inflammation de bas grade. Viennent s'ajouter les perturbations du transit et de la digestion. Pour cette raison, l'âge peut affecter les changements dans les microbes intestinaux associés aux maladies (**Tarini et al., 2020**).

2. Facteurs externes :

- **Les antibiotiques :** c'est un facteur qui n'est pas de l'hôte, L'utilisation d'antibiotiques est une arme à double tranchant : elle détruit à la fois les microbes pathologiques et bénéfiques sans distinction, permettant la perte du microbiote intestinal ou la soi-disant dysbiose et la croissance de microbes indésirables (**Klingensmith et Coopersmith, 2016**).

Les antibiotiques perturbent le mécanisme d'exclusion compétitive, propriété de base par laquelle le microbiote élimine les microbes pathologiques (**Hehemann et al., 2010**).

Cette perturbation favorise la croissance d'autres agents pathogènes, tels que *Clostridium difficile* (**PeerJ. 2019**).

Des études ont rapporté que la clindamycine la clarithromycine et le métronidazole et la ciproflaxine affectent la structure du microbiote pendant longtemps. (**Jernberg et al., 2007**).

3. Modulation du microbiote intestinal :

La modulation du microbiote intestinal est cliniquement importante pour traiter toutes les maladies liées aux déséquilibres du microbiote intestinal, et les méthodes de modulation de cet équilibre comprennent les probiotiques, les prébiotiques et la FMT.

1.1 Les probiotiques : sont définis en tant que microorganismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, exercent des effets bénéfiques à la santé de leur hôte. Les plus utilisés sont la levure *Saccharomyces boulardii*, certaines souches de *Lactobacillus* ou de *Bifidobacterium* ou la souche *Escherichia coli Nissle 1917*. (**Kristensen et al., 2016**)

➤ D'après (**olivia, 2020**). Les principaux mécanismes expliquant leurs effets sont liés à des phénomènes de :

➤ **Nutrition** (activité glycolytique menant à la production d'AGCC (acides gras à chaîne courte), principale source d'énergie des colonocytes),

➤ **Compétition** (occupation des niches, utilisation des nutriments, production de peptides antimicrobiens)

➤ **Renforcement de l'épithélium** (modulation de l'immunité locale, stimulation de la production de mucus, préservation de l'intégrité de la barrière.

1.2 Les prébiotiques : Le concept des prébiotiques a été introduit pour la première fois en 1995 par Glenn Gibson et Marcel Roberfroid (**Glenn et Roberfroid., 1995**). Le prébiotique a été décrit comme « un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte avantageusement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte ». Cette définition est restée pratiquement inchangée pendant plus de 15 ans. Selon cette définition, seuls quelques composés du groupe des glucides, tels que les fructanes à chaîne courte et longue [FOS et inuline], la lactulose et le GOS, peuvent être classés comme prébiotiques. En 2008, la 6^{ème} réunion de l'Association scientifique internationale des probiotiques et des prébiotiques (ISAPP) a défini les « prébiotiques alimentaires » comme « un ingrédient fermenté sélectivement qui entraîne des modifications spécifiques de la composition et/ou de l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant ainsi un bénéfice (s) sur la santé de l'hôte » (**Rossen et al., 2014**).

Les prébiotiques sont généralement constitués de glucides non digestibles, les FOS (fructo-oligosaccharides), présents dans les fruits (pomme, poire, pastèque, kaki, prune, nectarine, abricot, mûre, cerise, mangue, pêche, banane) et les légumes (artichaut, asperge, aubergine, betterave, choux, poireau, etc.), les GOS (galacto-oligosaccharides), présents

dans les légumes secs (haricots, pois, lentilles, fèves...) et les fructanes et en particulier l'inuline (mélange de fructose et d'autres sucres), présentes dans de nombreuses plantes (laitue, chicorée, endive, artichaut, topinambour, pissenlit...) et céréales (petit épeautre, kamut, blé, pistache, seigle) . **(Quraishi et al., 2014)**.

Les fibres alimentaires, sources de prébiotiques, sont des composants des cellules végétales et sont localisées dans la paroi cellulaire ou dans le cytoplasme. On retrouve donc des fibres dans tous les aliments d'origine végétale : les fruits et les légumes, les céréales, les légumineuses, ... mais leur teneur peut varier significativement selon les végétaux. **(Robert S et al., 2017)**.

Les prébiotiques doivent pouvoir résister aux acides gastriques mais être dégradés par les enzymes digestives et être absorbés par le tractus supérieur du système digestif, la fermentation par le microbiote intestinal et poussant la croissance ou l'activation d'espèces utiles du microbiote intestinal **(PeerJ. 2019)**.

Les prébiotiques constituent en effet la nourriture des bactéries intestinales, ou plutôt leurs « Friends » : elles n'en ont pas besoin pour vivre, mais ils favorisent la croissance des bactéries et leur permettent d'exercer plus efficacement leurs fonctions bénéfiques sur la santé de l'hôte. Les principales espèces cibles des prébiotiques sont les lactobacilles et les bifidobactéries et les effets des prébiotiques comprennent une augmentation de la production d'acides gras à chaîne courte et une diminution du pH **(De Vrese et Marteau, 2007)**.

1.3 Fécals microbiote transplantation FMT : est le processus de transplantation de bactéries fécales de donneurs sains à des patients atteints de maladies intestinales ou de changements ou de dysbiose dans le microbiote intestinal naturel pour restaurer la communauté et la fonction du microbiote intestinal **(Khoruts et Sadowsky, 2016)**

La première utilisation du FMT a eu lieu en Chine au IV^e siècle. Ge Hong aurait utilisé des matières fécales pour traiter les cas d'intoxication alimentaire et de diarrhée **(Zhang et al., 2012)**.

La transplantation de selles est utilisée pour les infections à *Clostridium difficile* difficiles à traiter. Les intestins contiennent des centaines de types de bactéries. Lorsque le nombre de bactéries saines diminue, souvent à cause de l'utilisation d'antibiotiques, les bactéries nocives *Clostridium difficile* peuvent proliférer et provoquer des diarrhées. Bien que certains antibiotiques traitent le *Clostridium difficile*, certaines personnes peuvent ne pas répondre à ces médicaments ; ces patients peuvent être aidés par une greffe de selles. La

transplantation de selle provenant de donneurs sains rétablit l'équilibre des bactéries saines et aide à éliminer l'infection. (Arjun et Sahil ., 2017).

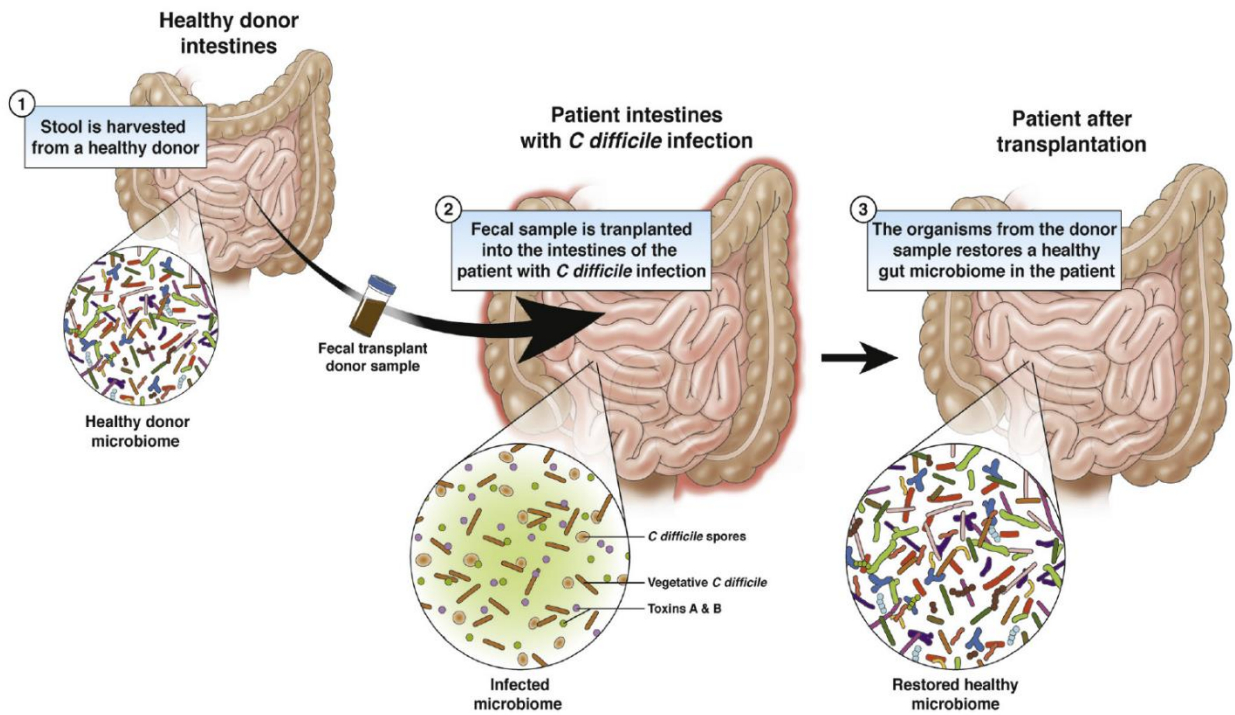


Figure 15 : schéma représente le principe de transplantation des selles. (AGA Patient Education Section., 2018)

V. RÔLES DE LA FLORE INTESTINALE HUMAINE

Selon (**Bourlioux, 2007**) les effets du microbiote intestinal sur la santé humaine peuvent se résumer comme suit :

1. Effets digestifs

Des modifications anatomiques et histologiques liées à la présence de la microflore sont mises en évidence en comparant ce qui se passe chez l'animal conventionnel par rapport à l'animal axénique (dépourvu de germes). C'est ainsi que l'on constate que :

L'absence de flore entraîne un ralentissement du transit intestinal et une dilatation du caecum (effet sur la motricité),

2. Effets nutritionnels

Production d'acides gras à chaîne courte diminuant la synthèse hépatique du cholestérol ; l'un d'eux, l'acide butyrique, est la principale source d'énergie de la muqueuse colique,

Dégradation des hydrates de carbone non absorbés (amidon, pectine, glycoprotéines) aboutissant à la production d'acides organiques assimilables par l'hôte (acétate, propionate, butyrate) et de gaz (CO₂, H₂),

Dégradation de certaines protéines et de certains acides aminés (tryptophane), permettant la récupération de l'azote.

Hydrolyse des lipides alimentaires non absorbés grâce aux lipases bactériennes et à la déconjugaison des acides biliaires primaires, indispensable pour une bonne absorption des graisses.

Apport vitaminique : certaines bactéries anaérobies facultatives (*Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*) sont capables de synthétiser in vitro un large éventail de vitamines (biotine, riboflavine, acide pantothénique, pyridoxine et vitamine K).

Des bactéries anaérobies strictes (*Clostridium butyricum*, *Veillonella sp.*) sont capables de synthétiser la vitamine B12, d'une grande utilité pour la croissance locale bactérienne. (**Pierre, 1998**).

3. Protection contre l'infection

Elle s'exerce d'abord par l'effet de barrière exercé par la flore résidente vis-à-vis des bactéries exogènes "résistance à la colonisation", par élimination totale de la souche exogène (effet drastique), ou par maintien de la souche exogène en sous-dominante (effet permissif).

La flore digestive stimule aussi l'immunité locale, comme l'ont montré les comparaisons du statut immunitaire des animaux conventionnels et axéniques. **(Pierre, 1998).**

La microflore intestinale fait partie d'un écosystème complexe dont la connaissance devrait beaucoup progresser grâce aux nouvelles techniques de biologie moléculaire. On peut espérer, grâce à ces nouvelles approches, mieux comprendre les mécanismes qui contrôlent la colonisation du tube digestif, qui régissent les interactions bactériennes, la résistance à la colonisation, la stimulation de l'immunité et qui modulent les propriétés métaboliques des bactéries présentes. Nos connaissances actuelles confirment que notre flore intestinale est indispensable au bon fonctionnement de notre organisme. En conséquence, elle doit être protégée, et dans les années à venir des propositions scientifiques seront faites en ce sens, en utilisant par exemple des souches bactériennes probiotiques dont l'activité aura été scientifiquement prouvée.

Chapitre 3 : les probiotiques

I. L'histoire des probiotiques

Les travaux de Louis Pasteur ont donné naissance à de nombreuses branches de la science, préparant le terrain pour la biologie moderne et la biochimie. Il a non seulement démystifié la théorie de la génération spontanée, mais également prouvé l'existence de microbes activés dans certaines conditions, ce qui lui a permis d'interpréter les bases de la fermentation, de la vinification et du brassage de la bière d'un point de vue scientifique. Alors que Pasteur a été le premier à promouvoir le concept selon lequel tous les êtres humains ont besoin de micro-organismes pour rester en bonne santé, le scientifique russe Elie Metchnikoff, qui a travaillé pendant 28 ans pour le célèbre Institut Pasteur à Paris, a été le premier à suggérer que les bactéries de l'acide lactique sont bénéfiques pour la santé intestinale des humains et qu'ils peuvent supprimer l'activité des germes nuisibles. Il a proposé cette théorie après avoir noté la longévité des paysans bulgares, en liant leur longévité à leur régime alimentaire, qui comprenait de grandes quantités de yogourt fermenté. En **1908**, **Metchnikoff** reçut le prix Nobel pour ses travaux sur le lien entre le système immunitaire et les bactéries intestinales.

Dans les années 70, nous trouvons les travaux scientifiques du professeur **Tomotari Mitsuoka**, qui a ouvert la voie à l'application de la théorie de l'équilibre de la flore intestinale afin de préserver la santé humaine et de prévenir les maladies. Son engagement a été déterminant pour la contribution et le développement des premières méthodes de culture et de recherche pour la flore intestinale, puis pour la découverte, la classification et la dénomination de nombreuses bactéries lactiques et anaérobies intestinales. Dans son livre publié en **1978**, « **Flore intestinale et la santé** », qui demeure l'une des références actuelles dans l'étude des bactéries lactiques, le Dr **Tomotari Mitsuoka** a montré comment la composition de la flore intestinale évolue au cours de la vie et comment *bifidobactéries* diminuent avec l'âge, alors que les maladies du côlon augmentent simultanément. À la lumière de cela, il a soutenu la théorie selon laquelle l'administration orale de probiotiques, y compris de *bifidobactéries*, améliorerait l'équilibre de la flore intestinale et contribuerait à prévenir le développement de maladies de l'intestin inférieur.

Aujourd'hui, de nombreux avantages potentiels des bactéries probiotiques pour la santé sont à l'étude. Les bactéries de l'acide lactique jouent un rôle clé dans la restauration et le maintien de l'équilibre de la flore intestinale. Elles ont également démontré leur capacité à soutenir les défenses naturelles. (**LALLEMAND Inc, 2021**)

II. Définition des probiotique :

Le terme “probiotique” fut introduit pour la première fois en (1965 par Lilly et Stillwell) ; par opposition aux antibiotiques les probiotiques furent définis comme des facteurs dérivés des microorganismes et stimulant la croissance des autres organismes. En (1989, Roy Fuller) a mis l'accent sur la nécessité de viabilité des probiotiques et a introduit l'idée qu'ils avaient un effet bénéfique sur l'hôte.

Les probiotiques sont des microbes vivants qui peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les suppléments alimentaires. Les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais la levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces de *E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées comme probiotiques. Les bactéries lactiques, y compris des espèces de *Lactobacillus*, utilisées pour la conservation de la nourriture par fermentation depuis des milliers d'années, peuvent jouer un double rôle comme agents de la fermentation alimentaire et comme agents bénéfiques pour la santé. « Stricto sensu », cependant, le terme « probiotique » devrait être réservé aux microbes vivants pour lesquels un bénéfice pour la santé a été démontré dans des études contrôlées. La fermentation des aliments leur donne un goût particulier et augmente le pH, ce qui empêche la contamination par des agents pathogènes potentiels. La fermentation concerne globalement un vaste ensemble de produits agricoles (céréales, racines, tubercules, fruits, légumes, lait, viande, poissons, etc.). (Francisco et al, (2011)).

III. Prébiotiques et symbiotiques

D'après (DeVrese et Schrezenmeir 2008), Il est fréquent de voir associé au terme probiotique celui de prébiotique. Les prébiotiques, à la différence des probiotiques, ne sont pas des micro-organismes mais des substances fermentescibles autrement dit des substances résistantes aux différentes étapes de la digestion. Prébiotiques et probiotiques vivent en symbiose.

Les probiotiques possèdent un effet bénéfique sur la flore intestinale et donc sur l'hôte en stimulant de manière sélective la croissance favorable ou l'activité d'un nombre limité des bactéries autochtones.

Les prébiotiques sont, eux, des sucres de petites tailles (fructo, galacto-oligosaccharides, etc. ...) mais aussi des fibres, des inulines, des lactuloses, des polyols, etc... à titre d'exemple, la fermentation de l'oligofructose dans le côlon conduit d'une part à

une augmentation du nombre de Bifidobactéries, et d'autre part à un accroissement de l'absorption calcique, à une augmentation du poids fécal, à un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal et éventuellement à une diminution du taux de lipides sanguins.

Les symbiotiques sont des associations appropriées de probiotiques et de prébiotiques, le prébiotique va favoriser le développement du probiotique et ainsi potentialiser l'effet bénéfique de ce dernier sur la santé.

IV. Effets bénéfiques des probiotiques

Les microorganismes probiotiques jouent plusieurs rôles bénéfiques quand ils atteignent l'intestin, ces effets sont résumés comme suit :

1. Activité enzymatique

En produisant de nombreuses enzymes, les probiotiques permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinales, notamment chez des sujets présentant un déficit enzymatique. Les deux effets les plus évidents sont l'amélioration de la digestion du lactose (**De Vrese et al., 2001**), et l'amélioration de la digestion du saccharose

2. Amélioration de la motricité et du transit intestinal

Les probiotiques contribuent à accélérer la vitesse de digestion dans le côlon et aider à prévenir contre la constipation (**Marteau et al., 2002**).

3. Modification du microbiote intestinal

Les probiotiques peuvent inhiber le développement des pathogènes, différents mécanismes sont impliqués :

- **La compétition pour les nutriments**

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut aussi s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. Les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. La diminution des quantités des substrats disponibles rend donc l'environnement peu favorable à la croissance des pathogènes (**Wealleans et Litten-Brown, 2010**).

- **La compétition pour l'adhésion**

La compétition pour les sites d'adhésion à la muqueuse intestinale est réalisée par les bactéries dotées de la capacité de formation de biofilms positifs comme les espèces des

genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* et certaines espèces d'*Enterococcus*. Ces espèces contribuent à bloquer l'accès des pathogènes aux sites d'adhésion et exercent un effet barrière (Rastall et al., 2005).

4. Prévention de certaines maladies

Les probiotiques peuvent aider à traiter ou prévenir contre plusieurs maladies d'origine digestive, on cite comme exemples :

- L'augmentation du taux de cholestérol dans le sang (Gilliland, 1990)
- La diarrhée : aiguë infectieuse (Klotz, 2001), diarrhée du voyageur (Carré et al., 2005), ou diarrhées due à des antibiotiques.
- Le syndrome de l'intestin irritable. (Ducrotté, 2011)
- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). (Guslandi et al., 2000 ; Bousvaros et al., 2005)
- Le cancer du côlon. (Commane et al., 2005)
- Infections bactériennes à *Clostridium difficile*. (Surawicz, 2003)
- Infections vaginales et infections urinaires (Chez les femmes) (Reid et Bruce, 2005).

V. Classification des probiotiques

La classification d'un probiotique est stricte et organisée : elle dépend de son genre, de son espèce et de sa souche. Par exemple, pour les *Lactobacilles*, on retrouve le *Lactobacillus rhamnosus* GG, le *Lactobacillus casei* DN-114 001 ainsi que le *Lactobacillus acidophilus* LA 401. (Coralie (2015)).



Figure 16 : *Lactobacillus rhamnosus* GG (Brant R., Todd R. 2014)

1. Les micro-organismes probiotiques

Les bactéries qui constituent la microflore intestinale résidente, n'ont pas normalement d'effets négatifs sur les probiotiques et certaines d'entre elles sont nécessaires pour maintenir le bien-être de leur hôte. Comme exemple du rôle bénéfique de la microflore intestinale, il faut citer ce que l'on a appelé la "résistance à la colonisation" ou l'effet de barrière" (van der Waaij et al., 1971 et Vollaard et Clasener, 1994). Sont considérés comme probiotiques différentes souches bactériennes ainsi que les levures. Les bactéries probiotiques sont principalement des bactéries lactiques et des *bifidobactéries*. **Tableau 2.**

Les espèces les plus fréquentes et les plus rapportées dans la littérature sont du genre *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, mais il faut aussi mentionner des souches du genre *Enterococcus* et *Streptococcus* (Gbassi et al., 2011 ; Rokka et Rantamaki, 2010).

- **Les probiotiques sont divisés en quatre grands groupes :**

- Les ferments lactiques : capables de produire de l'acide lactique par la fermentation de certains sucres comme le lactose ; ils sont regroupés en deux catégories :

- a. Les lactobacilles :

- Lactobacillus bulgaris*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei*.

- b. Les lactocoques : *Enterococcus* et *Streptococcus*.

- Les *bifidobactéries* : possédant une bonne résistance aux sucs gastriques.

- Les différentes levures du type *saccharomyces* : Utilisées dans l'industrie agroalimentaire.

- Les bactéries sporulées : représentées essentiellement par *Bacillus subtilis* et *Bacillus cereus*. (Robin et Rouchy, 2001).

CHAPITRE 3 : LES probiotiques

habitat	<i>L. acidophilus</i> <i>L. amylovorus</i> <i>L. brevis</i> <i>L. casei</i> <i>L. cellobius</i> <i>L. crispatus</i> <i>L. curvatus</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>L. fermentum</i> <i>L. gallinarum</i> <i>L. gasseri</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. plantarum</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosu</i>
Lactobacillus	Intestin de l'homme et des animaux...
habitat	Intestin de l'homme et des animaux
Bifidobacterium	<i>B. adolescentis</i> <i>B. animalis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. breve</i> <i>B. infantis</i> <i>B. lactis</i> <i>B. longum</i> <i>B. thermophilum</i>
habitat	Intestin de l'homme et des animaux, produits laitiers, produits végétaux, bière
Autres bactéries lactiques	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Lactococcus lactis</i> <i>Leuconostoc mesenteroides</i> <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Streptococcus thermophilus</i> <i>Streptococcus diacetylactis</i> <i>Streptococcus intermedius</i>
habitat	Intestin de l'homme et des animaux, produits laitiers, Intestin de certains fruits
Autres microorganismes	<i>Escherichia coli strain Nissle</i> <i>Propionibacterium freudenreichii</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>

Tableau 2 : Micro-organismes considérés comme probiotiques. (Holzapfel et al. (1998))

VI. Critère de sélection les bactéries lactiques à potentiel probiotique

Les probiotiques présentent des propriétés qui sont variables selon l'espèce ou la souche microbienne. Le choix des probiotiques dépend de ces propriétés et du type d'utilisation. Selon le rapport de la FAO/OMS (2002), pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, une évaluation du produit basée sur plusieurs critères Les probiotiques présentent des propriétés qui sont variables selon l'espèce ou la souche microbienne. Le choix des probiotiques dépend de ces propriétés et du type d'utilisation.

Selon le (**Salminen et al. (1996), et Tannock (1999 a,b)**) pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, une évaluation du produit basée sur plusieurs critères .

- Être un habitant naturel de l'intestin.
- Être capable de coloniser le milieu intestinal, persister et se multiplier.
- Adhérer aux cellules intestinales et exclure ou réduire l'adhérence des souches pathogènes.
- Avoir un métabolisme actif et produire des substances inhibant des souches pathogènes (acides, H₂O₂, bactériocines...).
- Non invasif, non carcinogène et non pathogène.
- Survivre aux différents procédés technologiques de production.
- Garder sa viabilité dans l'aliment et durant le transit intestinal.

Dans toutes les définitions prononcées, la notion de viabilité apparaît comme un critère de sélection important. Cependant, cette notion demeure très controversée puisque des études récentes, ont clairement démontré que même les souches non viables de probiotiques sont capables d'exercer certains effets positifs sur la santé entre autres la stimulation de certaines fonctions immunitaires, l'inhibition de l'adhésion et l'invasion de certains pathogènes (**Coconier et al., 1993., Ouwehand et al., 1999**).

CHAPITRE 3 : LES probiotiques

Critères de sécurité
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Souche pour l'usage humain d'origine humaine (isolée du tractus intestinal d'un homme sain ou alimentaire(utilisée dans les produits fermentés)<input type="checkbox"/> Souche déposée dans une collection de cultures reconnue internationalement<input type="checkbox"/> Souche caractérisée par des techniques phénotypiques et génotypiques<input type="checkbox"/> Historique de non pathogénicité<input type="checkbox"/> Pas de dé conjugaison excessive des sels biliaries au risque des lyses cellulaires<input type="checkbox"/> Pas de transmission possible de gènes résistant au antibiotiques<input type="checkbox"/> Pas de dégradation excessive de mucus
Critères fonctionnels
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Tolérance à l'acidité et au enzymes gastriques<input type="checkbox"/> Tolérance à la bile et aux enzymes digestives<input type="checkbox"/> Adhésion aux cellules intestinales et persistance dans le tractus gastro-intestinal<input type="checkbox"/> Immuno stimulation<input type="checkbox"/> Production de substances antimicrobiennes et antagonisme vis -à-vis des pathogènes<input type="checkbox"/> Effets positifs sur la santé
Critères technologiques
<ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini<input type="checkbox"/> Conservation des propriétés probiotiques après production

Tableau 3 : Proposition de critères de sélection des probiotiques à application Intestinale (Saarela et al. (2000)).

VII. Facteurs influençant la survie des bactéries lactiques dans le tractus digestif

La survie dans l'environnement gastro-intestinal est une condition essentielle pour nommer les bactéries lactiques des probiotiques (**Lievin-Le Moal et al., 2007. Ghadimi et al., 2008 et Lopez et al., 2008**).

Il est bien admis que les probiotiques transitent dans le tube digestif sans le coloniser. Néanmoins une colonisation provisoire est toutefois possible. Certaines bactéries lactiques peuvent persister jusqu'à plusieurs semaines. Même si les bactéries lactiques ne font que transiter dans le tube digestif, elles sont capables d'exercer leurs effets et d'avoir ainsi un impact sur l'hôte (**Dilmi-Bouras et Sadoun, 2002**).

L'étude de la survie des probiotiques dans le tractus gastro-intestinal est importante pour une meilleure connaissance du devenir des bactéries lactiques ingérées avec l'aliment et une meilleure compréhension de l'action des probiotiques chez l'homme et l'animal. Il est probable que pour exercer un effet probiotique significatif, les bactéries doivent arriver vivantes et en nombre suffisant dans l'intestin (**Drouault et Corthier, 2001**).

Dans le tube digestif, les conditions d'environnement sont très différentes du produit contenant des probiotiques.

1. Résistance au lysozyme

Le lysozyme qui détruit la paroi bactérienne en catalysant l'hydrolyse des peptidoglycanes. (**Miriam Zago et al, 2011**) ont démontré que la survie de la bactérie *Lb. plantarum* au lysozyme a présenté une résistance élevée au lysozyme, avec un taux de survie supérieur à 95 % à tous les temps d'incubation.

(**Rada et al, 2009**) ont montré que Les *bifidobactéries* ont été divisées en trois groupes selon à leur sensibilité au lysozyme : Résistant, souches sensibles et modérément sensibles. Alors que les courbes de croissance des bactéries *bifidobactéries* résistantes souches étaient totalement indemnes, sensibles les souches ont arrêté la croissance presque immédiatement après l'ajout de lysozyme. Modérément les souches sensibles présentaient un taux de croissance réduit dans la présence de lysozyme. Il y a de grandes différences dans la tolérance des *bifidobactéries* au lysozyme. Lysozyme interagit naturellement avec le corps humain et animal microbiote. Par conséquent, nous recommander l'utilisation de la

résistance au lysozyme comme critère de sélection des nouvelles souches probiotiques des *bifidobactéries*.

2. Résistance à l'acide gastrique

La sécrétion gastrique constitue le premier mécanisme de défense contre la majorité des micro-organismes ingérés (**Simon et Gorbach ,1987**). Différentes études *in vitro* ont permis d'étudier la résistance de certaines bactéries lactiques à l'acidité. (**Marteau et al,1998**). (**Marteau et Rambaud ,1998**) ont démontré que le pourcentage de survie des bactéries à la sortie du compartiment gastrique est significativement plus faible pour *Lb. Bulgaricus* (26%) et *Streptococcus thermophilus* (12%) que pour *Lb. Acidophilus* (64%) et *bifidobacterium bifidum* (67%). *Lb. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* ont une résistance très faible à l'acidité et sont détruits très rapidement à pH 1 et après environ 1 h à pH 3. *Lb. acidophilus* a une capacité de survie aux conditions acides beaucoup plus importante. Une étude montre que 37 à 59% de *Lb. Acidophilus* survivent dans le suc gastrique, à pH 1,4, contre 0,1% pour *Lb. Bulgaricus* (**Lindwall S., Fonden R.,1984**). *In vitro*, *Lactococcus lactis* ne survit pas à une acidification brutale du milieu. Par contre, cette survie peut être augmentée par une phase d'adaptation à des pH intermédiaires (**Rallu F.,1999**).

(**Zavaglia et al., 1998 ; Chung et al., 1999**) ont trouvé des valeurs pour la mort cellulaire dans des solutions à faible pH pour les souches de *bifidobacterium bifidum*. Selon (**Dunne et al. 1999**), *bifidobactéries* se sont avérées significativement moins résistantes aux acides que *lb. acidophilus*. Mes (**Vinderola et Reinheimer ,2003**) montre que les *bifidobactéries* étaient aussi résistantes que *Lb. acidophilus*, à pH 2.

3. Résistance au sel biliaire

(**Marteau et al ,1997**) ont clairement démontré, *in vitro*, que les sels biliaires avaient un effet bactéricide. De la même manière que pour l'acidité gastrique, cette étude démontre une différence dans la sensibilité aux sels biliaires entre les espèces bactériennes. *Lb. Bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus* ont un pourcentage de survie très faible comparé à *Lb. acidophilus* et *bifidobacterium bifidum*. Les sels biliaires auraient un effet détergeant sur les membranes cellulaires résultant en une augmentation de la perméabilité cellulaire.

4. La résistance au suc pancréatique

(Charteris et al ,1998) ont démontré que La résistance au suc pancréatique de différentes souches de lactobacilles a été déterminée après exposition d'une suspension cellulaire lavée dans un suc intestinal (pH 8, 37 °C) contenant de la pancréatine (1 g/L) et du chlorure de sodium (5 g/L) (Sophie D, Gérard C.2001). La majorité des souches testées sont intrinsèquement résistantes au suc pancréatique reconstitué et ne montrent aucune réduction de la viabilité après 4 h d'incubation. Certaines souches sont au contraire très sensibles et subissent une très rapide réduction en viabilité (plus de 1,5 log CFU/ml en 4 h). Là aussi ces résultats mettent en évidence des différences de viabilité entre souches.

(Bahloul ,2019) elle montre que les *bifidobacterium bifidum* a une bonne résistance vis-à-vis des enzymes pancréatiques.

5. La résistance aux des antibiotiques

• Type des résistances aux antibiotiques

Il existe trois types de résistance : naturelle (intrinsèque ou innée), acquise et mutationnelle. Selon (FEEDAP (2008)), les souches portant la résistance acquise due à l'acquisition d'exogènes les gènes de résistance sont inacceptables pour une utilisation comme animal additifs alimentaires.

Les *lactobacilles* présentent naturellement une large gamme de résistance aux antibiotiques, mais dans la plupart des cas, la résistance aux antibiotiques n'est pas de type transmissible. Les souches de *lactobacilles* présentant une résistance aux antibiotiques non transmissible ne constituent pas un problème de sécurité. Dans une étude de (Danielsen et Wind, 2003), sur 62 souches testées pour la sensibilité aux antibiotiques, 6 souches de *lactobacilles* ont montré des gènes de résistance transférables sur la base de leur résistance au chloramphénicol, à l'érythromycine/clindamycine et à la tétracycline.

Dans l'étude de (D'Aimmo et al. (2007), les *lactobacilles* se sont avérés résistants à l'acide nalidixique, à l'aztréonam, à la cyclosérine, à la kanamycine, au métronidazole, à la polymyxine B, à la spectinomycine et sensibles à la rifampicine, la bacitracine, la clindamycine, l'érythromycine, la novobiocine et la pénicilline. Une résistance élevée à l'acide nalidixique a été trouvée parmi toutes les souches de *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus casei* tandis que *Lactobacillus casei* a également démontré une résistance élevée à l'aztréonam, à la cyclosérine, à la polymyxine B et à la vancomycine.

CHAPITRE 3 : LES probiotiques

En ce qui concerne les antibiotiques spécifiques, les *lactobacilles* sont généralement sensibles à la pénicilline et à la -lactamase ciblant la paroi cellulaire, mais sont plus résistants aux céphalosporines. De nombreuses espèces de *Lactobacillus* présentent un niveau élevé de résistance à la vancomycine. De plus, la plupart des inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques (Inhibiteurs de l'ARN polymérase : kanamycine, quinolones et fluoroquinolones, sulfamides et diaminopyridines.) semblent avoir un faible effet inhibiteur chez la majorité des espèces de *Lactobacillus*. D'autre part, les *lactobacilles* sont généralement sensibles à de faibles concentrations de nombreux inhibiteurs de la synthèse des protéines, tels que le chloramphénicol, les macrolides, les lincosamides et la tétracycline, mais leur résistance aux aminosides est souvent élevée. La résistance à d'autres antibiotiques varie considérablement parmi les *lactobacilles*.

Les *bifidobactéries* sont intrinsèquement résistantes à la mupirocine, un antibiotique utilisé dans des milieux sélectifs pour ce genre. (Serafini et al., 2011). De plus, ils ne sont pas sensibles aux concentrations élevées d'aminoglycosides, (Mayrhofer et al., 2011). Au contraire, de faibles concentrations de macrolides, vancomycine, chloramphénicol, bêta-lactamines, rifampicine et spectinomycine inhibent normalement leur croissance (Zhou et al., 2005 ; Lahtinen et al., 2009).

Cependant, il convient de mentionner que quelques souches résistantes à la streptomycine ont été caractérisées, conduisant à la conclusion que le phénotype de résistance dans ces souches est dû à des mutations chromosomiques, et non à l'acquisition de gènes spécifiques de résistance aux antibiotiques, et ne représente donc pas un risque potentiel de transférabilité. (Kiwaki et Sato, 2009 ; Sato et Iino, 2010).

Dans une autre étude de (Blandino et al. 2008), la souche de *Bifidobacterium* a été trouvées sensibles à l'ampicilline, au céfotaxime et à l'érythromycine. Dans l'étude de (Mättö et al. 2007), Souches de *Bifidobacterium* affichent généralement des CMI élevées pour la streptomycine et gentamicine suggérant une résistance intrinsèque. (D'Aimmo et al. (2007)) ont découvert que les *bifidobactéries* étaient résistantes aux aminosides, à la cyclosérine, à l'acide nalidixique et Fortement résistant à la kanamycine, à la polymixine B et aztréonam.

Certaines souches probiotiques présentant une résistance intrinsèque aux antibiotiques pourraient être utiles pour restaurer le microbiote intestinal après un traitement antibiotique.

Conclusion

Conclusion

Les bactéries lactiques représentent un groupe diversifié des bactéries dont le produit majeur de fermentation est l'acide lactique. Ces dernières années, l'activité probiotique de certaines bactéries lactiques a été soulignée notamment sur modèle *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*

Certaines souches des *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium bifidum*. S'avèrent bénéfiques pour la santé humaine et sont appelées probiotiques. Ils sont capables de survivre dans le système digestif humain pour sa résistance aux l'acide gastrique, selle biliaire, antibiotique et enzyme pancréatique, voire de le coloniser et sont utilisées pour le traitement des diarrhées et autres troubles digestifs.

La survie dans l'environnement gastro-intestinal est une condition essentielle pour nommer les bactéries lactiques des probiotiques, pour garde et modulé se dernière au long duré dans l'intestine on utiliser des prébiotiques qui sont présent dans notre aliment quotidien, et éviter d'utilisation non régulier des antibiotiques.

Cette étude et des études similaires, permis nous ouvre une nouvelle porte dans le traitement des problèmes digestifs et des maladies intestinales et moduler le microbiote intestinal des âgé à l'aide des bactéries lactique à potentiel probiotique. Sans utiliser des produits chimiques et des antibiotiques.

Références Bibliographique

A

1. AGA Patient Education Section., (2018) ., Fecal Microbiota Transplantation ., *Clinical Gastroenterology and Hepatology* Volume 17, Issue 2, January 2019, Page A12 .
2. Arjun Gupta, Sahil Khanna ., (2017) ., *JAMA* ., Volume 318, Number 1 .
3. Arpaia et al. (2013) Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, Van Der Veecken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeiffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 451–455.
4. *Atlas of Oral Microbiology* (2015)., *Supragingival Microbes*. 41–65.
5. Axelsson, L.T. (2004). *Lactic Acid Bacteria: Classification and Physiology*. Edited by Salminen, S., Wright, A.V. et Ouwehand, A In *Lactic Acid Bacteria- Microbiological and Functional Aspects*. New York. Marcel Dekker: 1-66.

B

6. Badis A., Guetarni D., Moussa Boudjema B., Henni D.E., Kihal M., 2004. Identification and technological properties of lactic acid bacteria isolated from raw goat milk of four Algerian races. *Food Microbiology*, 21:579-588
7. BAHLOUL HALIMA AURASS ., (2019) . Caractérisation technologique des bifidobactéries isolées de différents écosystèmes
8. BELARBI Fatima . (2011) . Isolement et sélection des souches de bactéries lactiques productrices des métabolites antibactériens
9. Bélinda Ringot-Destrez, Nicolas Kalach, Adriana Mihalache, Pierre Gosset, Jean-Claude Michalski, Renaud Léonard et Catherine Robbe-Masselot, (2017), How do they stick together? Bacterial adhesins implicated in the binding of bacteria to the human gastrointestinal mucins. *Biochemical Society Transactions* (2017) 45 389–399
10. Blandino, G., Milazzo, I. and Fazio, D. 2008. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products available in Italy. *Microbial Ecology in Health and Disease* 20 (4): 199-203.
11. BLUM S., DELNESTE Y., ALVAREZ S., HALLER D., PEREZ P. F., BODE C.H. HAMMES W. P., PFEIFER A.M. A. et SCHIFFRIN E. J.. (1999). Interactions between commensal bacteria and mucosal immunocompetent cells *International Dairy Journal*

Références Bibliographique

12. BOURLIOUX P., (2007). Composition et rôles de la flore intestinale. pour la nutrition et la santé n°41.
13. Bousvaros A, Guandalini F, Baldassano R, et al., 2005. A Randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 11:833-839.
14. Brant R.Johnson et Todd R. Klaenhammer ., 2014 Impact of genomics on the field of probiotic research: historical perspectives to modern paradigms

C

15. Cardot-Martin. E., Hodille.E, O. Dumitrescu., (2016) ., Les peptides antimicrobiens humains
 16. Carré D., Simon F., Hance P., Coton T., Delpy R. et Guisset M., 2005. « Diarrhée du voyageur ». *EMC - Hépatogastro-entérologie.* 2(3) : p. 249-263.
 17. Casalta E. et Bona P. (2009). Des Souches Locales Aux Ferments Lactiques Spécifiques: Démarche De Recherche-Action Sur L'activation Et La Gestion D'une Ressource Biotechnique. *Cahiers Agricultures.* 18(1): 44-49
 18. Charteris W.P., Kelly P.M., Morelli L., Collins J.K.,(1998) Development and application of an in vitro methodology to determine the transit tolerance of
 19. Chelule P., Mokoena M. et Gqaleni N. (2010). Advantages of Traditional Lactic Acid Bacteria Fermentation of Food in Africa. *Current Research, Technology and Education Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology.* 2: 1160-1167
- Cheng J., Palva A.M., de Vos W.M., Satokari R., 2013. Contribution of the intestinal microbiota to
20. Cheng J., Palva A.M., de Vos W.M., Satokari R., 2013. Contribution of the intestinal microbiota to human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol* 358, 323-346.
 21. Chung, H. S., Kim, Y. B., Chun, S. L., & Ji, G. E. (1999). Screening and selection of acid and bile resistant bifidobacteria. *International Journal of Food Microbiology*, 47, 25–32.

Références Bibliographique

22. Cockburn & Koropatkin (2016) Cockburn DW, Koropatkin NM. Polysaccharide degradation by the intestinal microbiota and its influence on human health and disease. *Journal of Molecular Biology*. 3230–3252.
23. Coconier, M. H., Bernet, M.F., Kerneis, S., Chauviere G., Fourniat, J., Servin, A.L. (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.
24. Commane D., Hughes R., Shortt C. et Rowland I., 2005. The potential mechanisms involved in the anticarcinogenic action of probiotics. *Mutat Res*. 591(1–2) : 276–89.
25. Coralie LAFFARGUE., 2015. Intérêt des probiotiques dans la prévention de pathologies et conseils en officine

D

26. D'Aimmo, M.R., Modesto, M. and Biavati, B. 2007. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and Bifidobacterium spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. *International Journal of Food Microbiology* 115 (1): 35-42.
27. DACOSTA Y., (2001). Probiotiques et prebiotiques en alimentation humaine. Ed : Techniques et Documentations. Lavoisier. Paris.
28. Danielsen Morten , Anette Wind., (2002)., Susceptibility of Lactobacillus spp. to antimicrobial agents ., *International Journal of Food Microbiology* 1– 11
29. De Vrese M, Marteau PR. (2007) Probiotics and prebiotics: effects on diarrhea. *Journal of Nutrition* :803S–811S.
30. De Vrese M., Stegelmann A., Richter B., Fenselau S., Laue C. et Schrezenmeir J., 2001. Probiotics : compensation for lactase insufficiency, *American Journal of Clinical Nutrition*, 73 : 421–429.
31. Dellaglio F., De Roissart H., Torriani S., Curk M.C., Janssens D., 1994. Caractéristiques générales des bactéries lactiques In *Bactéries lactiques*. De Roissart H., Luquet F.M. Tome 1, Lrica. pp 25-70
32. DESMAZEAUD M., (1996). Les bactéries lactiques dans l'alimentation humaine

Références Bibliographique

33. Desmazeaud M.J. et De Roissart H., 1994. Métabolisme général des bactéries lactiques. In Bactéries lactiques. De Roissart H., Luquet F.M. Tome 1, Lrica. pp : 169-207
34. Diamond, G., N. Beckloff, et al. (2009). "The roles of antimicrobial peptides in innate host defense." *Curr Pharm Des* 15(21): 2377-92.
35. Dilmi Bouras, A. (2006). Assimilation (in vitro) of cholesterol by yogurt bacteria, *ann. Agric. Environ. Med.*, 13 :49-53.
36. Dominguez-Bello et al. (2010) Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*:11971–11975.
37. DORE D., (1994). *Biochimie clinique* Ed : Maloines, pp: 150-180.
38. Dortu, C. et Thonart, P. (2009). Les bactériocines des bactéries lactiques : Caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 13(1): 143-154.
39. Drouault, S., Corthier, G. (2001). Health effects of lactic acid bacteria ingested in fermented milk. *Vet. Res.* 32(2): 101-17.
40. Ducrotté P., 2011. Microbiote et syndrome de l'intestin irritable. Dossier thématique flore intestinale et probiotiques. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*: 154-159
41. Dunne, C., Murphy, L., Flyin, S., O'Mahony, L., O'Halloran, S., Feeney, M., Morrissey, D., Thornton, G., Fitzgerald, G., Daly, C., Kiely, B., Quigley, E. M. M., O'Sullivan, G. C., Shanahan, F., & Collins, K. (1999). Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials. *Antonie van Leeuwenhoek*, 76, 279–292.

E

42. Emilie Dolié ., (2018) . Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel des probiotiques et futures indications

F

43. FEEDAP (2008) ., The panel on additives and products or substances used in animal feed-FEEDAP. 2008. Technical guidance prepared by the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on the update of the criteria used in the assessment of bacterial resistance to antibiotics of human or veterinary importance. The EFSA Journal 732: 1-15.
44. Francisco Guarner, Aamir G. Khan, James Garisch, Rami Eliakim, Alfred Gangl, Alan Thomson, Justus Krabshuis, Ton Lemair, Jean-Jacques Gonvers., (2011). Probiotiques et Prébiotiques (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines)
45. François Pelletier-Jean, Jean-Michel Faurie, Alan François, Philippe Teissier., (2007)., LAIT FERMENTÉ :LA TECHNOLOGIE AU SERVICE DU GOÛT., Cahiers de Nutrition et de Diététique, 15–20

G

46. Gbassi ,Thierry Vandamme Gildas Komenan, Fernand Seri Yolou et Eric Marchioni .,2011 In vitro effects of pH, bile salts and enzymes on the release and viability of encapsulated *Lactobacillus plantarum* strains in a gastrointestinal tract model
47. Ghadimi,D., Folster-Holst, R., Devrese, M., Winkler, P., Heller, K.J., Schrezenmeir,J.(2008). Effects of probiotic bacteria and their genomic dna on th1/th2-cytokine production by peripheral blood mononuclear cells (pbmcs) of healthy and allergic subjects. *Immunobiology*. 213: 677–692.
48. Gilliland S.E., 1990. Health and nutritional benefits from lactic acid bacteria, *FEMS Microbiology Reviews* 87 : 175-188.
49. Glenn, G. Roberfroid, M. (1995) ., Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J. Nutr.*, 125, 1401–1412.
50. GOURNIER-CHATEAU N., LARPENT J. P., CASTILLANOS M. L. et LARPENT J. L., (1994). Les probiotiques en alimentation animale et humaine. Ed: Techniques et documentations. Lavoisier, Paris, France. pp. 1-192.
51. Guslandi M., Mezzi G., Sorghi M. et al., 2000. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig. Dis. Sci.*45:1462-1464.

H

52. Hammes W. P. et Hertel C. (2006). The Genera *Lactobacillus* and *Carnobacterium*. *The Prokaryotes*, Springer: 320-403.
53. Hardie J. et Whiley R. (1997). Classification and Overview of the Genera *Streptococcus* and *Enterococcus*. *Journal of Applied Microbiology*. 83(S1)
54. Hassan A.N. and Frank J.F.. 2001. Starter Cultures and their use. *Applied Dairy Microbiology* (Marth E.H. et Steele J.L.) 2e Ed., Marcel Dekker, Inc. New York. 151-205.
55. Hehemann J-H, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. (2010) Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature* :908–912.
56. Henrick, B. M., Chew, S., Casaburi, G., Brown, H. K., Frese, S. A., Zhou, Y., ... Smilowitz, J. T. (2019). Colonization by *B. infantis* EVC001 modulates enteric inflammation in exclusively breastfed infants. *Pediatric Research*
57. Holzapfel Wilhelm, Petra Haberer, Johannes Snel, Ulrich Schillinger, Jos H.J et Huis in't Veld.,1998 Overview of gut flora and probiotics <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/10/28/modulation-du-microbiote-intestinal-vers-une-medecine-personnalisee/>
- human health: from birth to 100 years of age. *Curr Top Microbiol Immunol* 358, 323-346.

J

58. J. MELLANBY., (1926) . The secretion of pancreatic juice
59. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. (2007) Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME Journal* :56–66.
60. JONES D., (1978). Composition and differentiation of the genus *Streptococcus*.

K

Références Bibliographique

61. Khoruts A, Sadowsky MJ. (2016) Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* :508–516.
62. Kiwaki M, Sato T., (2009) . Antimicrobial susceptibility of *Bifidobacterium breve* strains and genetic analysis of streptomycin resistance of probiotic *B. breve* strain Yakult. *Int J Food Microbiol.* 2009 Sep 15; 134(3):211-5.
63. Klingensmith , Coopersmith ,. (2016) Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Critical Care Clinics* :203–212
64. Klotz F., 2001. Prise en charge des diarrhées aiguës. *Med. Trop.* 61 : 220-223.
65. König Helmut, Fröhlich Jürgen, 2009. Lactic Acid Bacteria In *Biology of Microorganisms on Grapes, in Must and in Wine*. König H. et al. (eds.). Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, pp: 3-29 (URL: <http://link.springer.de/link/service/books>)
66. Kristensen NB, Bryrup T, Allin KH, Nielsen T, Hansen TH, Pedersen O. (2016) Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Medicine*.
67. Krzyściak. W , K. K. Pluskwa , A. Jurczak et D. Kościelniak ,(2013) ,. The pathogenicity of the *Streptococcus* genus ,. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* :1361–1376

ℒ

68. Lahtinen S. J., Boyle R. J., Margolles A., Frías R., Gueimonde M. (2009). Safety assessment of probiotics, in *Prebiotics and Probiotics Science and Technology*, eds Charalampopoulos D., Rastall R. A. (Berlin: Springer-Verlag;) 1193–1225
69. Lai, Y. and R. L. Gallo (2009). "AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense." *Trends Immunol* 30(3): 131-41.
70. LALLEMAND Inc ., (2021) . HISTOIRE DES PROBIOTIQUES <https://lallemand-health-solutions.com/fr/notre-recherche/probiotic-history/>
71. Larpent J-P., 1996a. Les bactéries lactiques In *Microbiologie alimentaire: Aliments fermentés et fermentation alimentaires*. Bourgeois C.M., Larpent J-P. Tome 2, Tec & Doc, Lavoisier, pp: 4-33
72. Léonard Lucie. (2013) . Evaluation du potentiel bioprotecteur de bactéries lactiques confinées dans une matrice polymérique

Références Bibliographique

73. Leveau, J-Y. and Bouix, M. (1993). Microbiologie industrielle les micro-organismes d'intérêt industriel. Technique et Documentation Lavoisier, Paris, France.
74. Lievin-Le Moal, V., Sarrazin-Davila, L.E., Servin, A.L. (2007). An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of lactobacillus acidophilus strain lb against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics* ,120,:795–803.
75. Lindwall S., Fonden R., Passage and survival of *L. acidophilus* in the human gastrointestinal tract, *Annu. Bull. Int. Dairy Fed.* 21 (1984) 179.
76. LOONES A., (1994). Laits fermentés par les bactéries lactiques. In : Bactéries lactiques. Vol
77. Lopez, M., Li, N., Kataria, J., Russell, M., Neu, J. (2008). Live and ultraviolet-inactivated lactobacillus rhamnosus gg decrease flagellin-induced interleukin-8 production in caco-2 cells. *Journal of nutrition.* 138 : 2264–2268.

M

78. Manjul Tiwari ., (2011) ., Science behind human saliva ., *J Nat Sci Biol Med.* 53–58.
79. Marteau P., Cuillerier E., Meance S., Gerhardt M. F., Myara A., Bouvier M., Bouley C., Tondu F., Bommelaer G. et Grimaud J. C., 2002. *Bifidobacterium animalis* strain DN-173 010 shortens the colonic transit time in healthy women: a double-blind, randomized,controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 16 : 587-593.
80. Marteau P., Rambaud J.C., Probiotiques en gastroentérologie: bases rationnelles, effets démontrés et perspectives, *Hepato-Gastroenterology* 4 (1998) 267-273.
81. Marteau, P., Minekus, M., Havennar, R., & Huis in't Veld, J. H. J.(1997). Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effects of bile. *Journal of Dairy Science*, 80, 1031–1037.
82. Mättö, J., van Hoek, A.H.A.M., Domig, K.J., Saarela, M., Floréz, A.B., Brockmann, E., Amtmann, E., Mayo, B., Aarts, H.J.M. and Danielsen, M. 2007. Susceptibility of human and probiotic *Bifidobacterium* spp. to selected antibiotics as determined by the Etest method.*International Dairy Journal* 17 (9): 1123-1131.

Références Bibliographique

83. Mayrhofer S, Mair C, Kneifel W, Domig KJ ., (2011) . Susceptibility of bifidobacteria of animal origin to selected antimicrobial agents. *Chemother Res Pract.* 989520.

84. Miriam Zago , Maria Emanuela Fornasari , Domenico Carminati , Patricia Burns , Viviana Suárez ,Gabriel Vinderola , Jorge Reinheimer , Giorgio Giraffa ., (2011) .Characterization and probiotic potential of *Lactobacillus plantarum* strains isolated from cheeses, *Food Microbiology* 28 (2011) 1033-1040

85. MOSERSCOTT A. et SAVAGE DWAYNE C., (2001). Bile salt hydrolase. Activity and resistance of conjugated bile salts are unrelated properties in lactobacilli *Applied and Environmental microbiology*

N

86. Novel, G. (1993). Les bactéries lactiques in: *Microbiologie industrielle les microorganismes d'intérêt industriel.* Technique et Documentation. Lavoisier (Ed). 614

O

87. Olivia Vong ., (2020). MODULATION DU MICROBIOTE INTESTINAL : VERS UNE MEDECINE PERSONNALISEE

88. Orla-Jensen S., 1919. *The Lactic Acid Bacteria.* Dairy Bacteriology, Fred Host and Son, Copenhagen

89. OUWEHAND A. C. et VESTERLUND S.. (2003). Health aspects of probiotics. *Drugs*, 6: 573-580

90. Ouwehand, A.C., Kirjavainen, P.V., Gronlund, M.M., Isolauri, S.J. Salminen, S. (1999). Adhesion of probiotic microorganisms to intestinal mucus. *International dairy journal*, 9:623-630.

P

91. PeerJ. (2019) . Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation

Références Bibliographique

92. Penaud S.. 2006. Analyse de la séquence génomique et étude de l'adaptation à l'acidité de *Lb.delbrueckii*ssp. *Bulgaricus* ATCC 11842. Thèse de Doctorat. Institut National Agronomique de Paris-Grignon.
93. PERLEMUTER L., QUEVANVILLIERO G., PERLEMUTER G., AMER B. et AUBERT L. C., (1998). Anatomie et physiologie pour les souris infirmiers. Ed: MASSON, Paris
94. Pierre BOURLIOUX ., (1998) . COMPOSITION ET ROLES DE LA FLORE INTESTINALE <https://institutdanone.org/objectif-nutrition/composition-et-roles-de-la-flore-intestinale-mieux-connaître-son-importance/dossier-composition-et-roles-de-la-flore-intestinale/>
95. Pilet M-F., Magras Catherine et Michel Federighi, 2005. Bactéries lactiques In Bacteriologie alimentaire "compendium d'hygiène des aliments". Federighi M. Economica, pp: 219-242
96. Ponce A., Moreira M., Del Valle C. et Roura S. (2008). Preliminary Characterization of Bacteriocin-Like Substances from Lactic Acid Bacteria Isolated from Organic Leafy Vegetables. *LWT-Food Science and Technology*. 41(3): 432-441
97. Prescott, L.M., Harley, J.P. et Klein, D.A. (1999). *Microbiology*, 4ème éditions. New York: WCB / McGraw-Hill.

Q

98. Quraishi MN, Sergeant MJ, Kay GL, Iqbal T, Constantinidou C, Chan J, Trivedi PJ, Ferguson JW, Adams DH, Pallen MJ. (2014) Probing the microbiota in PSC: the gut adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD and controls. *Hepatology* :264A–267A.

R

99. Rada .V ,I. Splichal , S. Rockova ,M. Grmanova et E. Vlkova ., (2009) .Susceptibility of bifidobacteria to lysozyme as a possible selection criterion for probiotic bifidobacterial strains . *Biotechnol Lett* (2010) 32:451–455
100. RALLU F.. (1999). Etude de la résistance au stress acide de *Lactobacillus lactis*. Thèse de doctorat, Université Paris VI, France.

Références Bibliographique

101. Rastall R.A., Gibson G.R., Gill H.S., Guarner F., Klaenhammer T.R., Pot B., Reid G.,134(8): 2022-2026.Reid G, Bruce AW., (2005). Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World Journal of Urology*. 24 : 28-32.
102. Rastall, R. A. (2004). "Bacteria in the gut: friends and foes and how to alter the balance." *Journal of Nutrition*
103. Rémy Burcelin , Simon Nicolas et Vincent Blasco-Baque . (2016) . Microbiotes et maladies métaboliques De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques
104. ressources.unisciel
https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/module_Physiologie_59.html
105. Ringø, E., Seppola, M., Berg, A., Olsen, R. E., Schillinger, U., & Holzapfel, W. (2002). Characterization of *Carnobacterium divergens* Strain 6251 Isolated from Intestine of Arctic Charr (*Salvelinus alpinus* L.). *Systematic and Applied Microbiology*, 25(1), 120–129.
106. Robert S. Thompson, Rachel Roller, Agnieszka Mika, Benjamin N. Greenwood, Rob Knight, Maciej Chichlowski, Brian M. Berg, and Monika Fleshner ., (2017) . Dietary Prebiotics and Bioactive Milk Fractions Improve NREM Sleep, Enhance REM Sleep Rebound and Attenuate the Stress-Induced Decrease in Diurnal Temperature and Gut Microbial Alpha Diversity
107. Robin J M & Rouchy A. (2001). Les probiotiques. Centre d'Etude et de Développement de la Nutrithérapie
108. Rokka Susanna et Pirjo Rantamäki ., 2010 Protecting probiotic bacteria by microencapsulation: challenges for industrial applications
109. Rossen NG, Fuentes S, Boonstra K, D’Haens GR, Heilig HG, Zoetendal EG, De Vos WM, Ponsioen CY. (2014) The mucosa-associated microbiota of PSC patients is characterized by low diversity and low abundance of uncultured Clostridiales II. *Journal of Crohn's and Colitis* :342–348.
110. RULLIER B., (1995). L'hygiène alimentaire. Ed: Nathan. Paris, 160 p.

S

111. Saarela, M., Mogensen, G., Fonden, R., Matto, J., Mattilasandholm, T. (2000). Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of biotechnology* ,84(3): 197-215.
112. Sabna BS., Bency Thankappan., Ramasamy Mahendran., Gayathri Muthusamy., Daniel Raja Femilselta ., Jayaraman Angayarkann ., (2021) . Evaluation of GABA Production and Probiotic Activities of *Enterococcus faecium* BS5 ., *journal Probiotics and Antimicrobial Proteins* .
113. Salminen, S., Ouwehand, A. et Wright, A.V. (2004). *Lactic acid bacteria: Microbiological and Functional Aspects*. 4ème édition. CRC Press.
114. Salvetti E., Torriani S. et Felis G. E. (2012). The Genus *Lactobacillus*: A Taxonomic Update. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 4(4): 217-226
115. SANDINE W. E., (1988). New nomenclature of the rod-shaped lactic acid bacteria.
116. Sato T, Iino T ., (2010) . Genetic analyses of the antibiotic resistance of *Bifidobacterium bifidum* strain Yakult YIT 4007. *Int J Food Microbiol*. 2010 Feb 28; 137(2-3):254-8.
117. Schillinger U., Geisen R. et Holzapfel W. (1996). Potential of Antagonistic Microorganisms and Bacteriocins for the Biological Preservation of Foods. *Trends in Food Science & Technology*. 7(5): 158-164
118. Serafini F, Bottacini F, Viappiani A, Baruffini E, Turrone F, Foroni E, Lodi T, van Sinderen D, Ventura M ., (2011) . Insights into physiological and genetic mupirocin susceptibility in bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol*. 77(9):3141-6.
119. Simon G.L., Gorbach S.L., *Intestinal flora and gastrointestinal function*, in: Johnson L.R. (Eds.), *Physiology of the gastrointestinal tract*, Raven Press, New York, 1987, pp. 1729-1747.
120. Sophie Drouault, Gérard Corthier ., (2001) . Effets des bactéries lactiques ingérées avec des laits fermentés sur la santé. *Veterinary Research*, BioMed Central, 2001, 32 (2), pp.101-117. Springer: 173-234.
121. Streit F.. 2008. Influence des conditions de récolte et de concentration sur l'état physiologique et la cryotolérance de *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* CF11.

Références Bibliographique

Thèse de Doctorat L'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech). Streptococci. Ed. Academic Press, London, 1-49.

122. Surawicz C. M., 2003. « Probiotics, antibiotic-associated diarrhoea and Clostridium difficile diarrhoea in humans ». Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 17 (5) :775-783.

T

123. TAGLANG S., (2005). Cours de physiologie de l'appareil digestif. <http://frank>

124. Tailford et al. (2015) Tailford LE, Crost EH, Kavanaugh D, Juge N. Mucin glycan foraging in the human gut microbiome. Frontiers in Genetics.

125. Tamime. A.Y, M. Saarela, A. Korslund Søndergaard, V.V. Mistry and N.P. Shah ., (2005) .Production and Maintenance of Viability of Probiotic Micro-organisms in Dairy Products ., Probiotic Dairy Products Chapter 3

126. Tannock , G.W. (1999b): analysis of the intestinal microflora: a renaissance. Antonie van leenwenhoek,76: 265-278.

127. Tannock , G.W. (1999a). The normal microflora: an introduction. In medical importance of normal microflora. Tannock, g. W., ed., pp. 1-23.

128. Tarini S Ghosh , Mrinmoy Das , Ian B Jeffery , Paul W O'Toole ., (2020) . Adjusting for age improves identification of gut microbiome alterations in multiple diseases

129. Teuber M. (1995). The Genus Lactococcus. The Genera of Lactic Acid Bacteria,

V

130. Van Der Waaij, D., Berghuis-De Vries, J.M., Lekkerkerk–Van Der Wees, J.E.C. (1971). Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. J.Hyg. (lond), 69: 405-11.

131. Verónica Urdaneta et image Josep Casadesús ., (2017) . Interactions between Bacteria and Bile Salts in the Gastrointestinal and Hepatobiliary Tracts

132. Vinderola C.G. , J.A. Reinheimer ., 2003 . Lactic acid starter and probiotic bacteria: a comparative “in vitro” study of probiotic characteristics and biological barrier resistance . journal Food Research International 36 (2003) 895–904

Références Bibliographique

133. Vladimir Radosavljevic , Savić Božidar, Nemanja Zdravković , Jelena Maksimovic Zoric ., (2020) ., THE FIRST OUTBREAK OF LACTOCOCCOSIS CAUSED BY LACTOCOCCUS GARVIEAE IN SERBIA ., Arhiv veterinarske medicine, 53 – 68

134. Vollaard, E.J., Clasener, H.A. (1994). Colonization resistance. Antimicrob agents chemother, 38: 409-14.

W

135. Wealleans A.L., Litten-Brown J.C., 2010. Effect of supplementing late gestation sows with *Saccharomyces cerevisiae* on piglet growth performance. Advances in Animal Biosciences, suppl. Proceedings of the British Society of Animal Science; Cambridge 1(1) : 186-186.

Z

136. Zavaglia, A. G., Kociubinsky, G., Pe' rez, P., & de Antoni, G. (1998). Isolation and characterization of *Bifidobacterium* strains for probiotic formulation. Journal of Food Protection, 61(7), 865–873.

137. Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. (2012) Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? American Journal of Gastroenterology.

138. Zhang, H. et Cai, Y. (2014). Lactic acid bacteria fundamentals and practice. Springer Dordrecht Heidelberg. New York London: 536.

139. Zhou JS, Pillidge CJ, Gopal PK, Gill HS ., (2005) . Antibiotic susceptibility profiles of new probiotic *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains. Int J Food Microbiol. 98(2):211-7