

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOU MAMMARI DE TIZI-OUZOU
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES
DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE-MICROBIOLOGIE



Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Spécialité : Sciences Alimentaires

Option : Biochimie de la nutrition

Thème

La flore intestinale

Présenté par : M^{elle} MEDJAD Hanane

Devant le jury :

Présidente : Mme ALMI Dalila

Maitre de conférences classe B

Examinatrice : Mme BEDOUHENE Samia

Maitre de conférences classe B

Promotrice : Mme MESSAOUDI Djamila

Maitre de conférences classe B

Promotion 2020/2021



Remerciements Remerciements



*Je tiens d'abord à remercier et en premier lieu **Dieu**, le tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force, la volonté et le courage pour mener à bonne fin ce travail.*

En préambule à ce mémoire, je voudrai exprimer mes sincères remerciements et mes gratitudes à toute personne qui m'a apporté l'aide et l'assistance nécessaire à l'élaboration de ce travail et qui m'ont contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail.

*Qu'il me soit permis d'exprimer mes profondes reconnaissances et mes remerciements les plus sincères à Mme **MESSAOUDI-MOHAMDI Djamila**, ma promotrice pour la confiance qu'elle m'a accordée en me proposant ce thème de recherche. Pour m'avoir Fait Profiter De Ses Connaissances, Pour Ses Encouragements, Je la remercie également de m'avoir enseigné dans la bonne humeur, la pratique des sciences et la rigueur au travail.*

*Je tiens à remercier les membres du jury qui ont bien voulu accepter de valoriser ce travail. La présidente du jury **Mme ALMI DALILA** de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire. Je tiens à remercier Mme **BEDOUHENE SAMIA**, qui m'a fait l'honneur d'accepter d'être l'examinatrice de mon travail.*

Mes remerciements s'adressent également aux enseignants du département BMC qui ont contribué de près ou de loin à notre formation.



Dedicaces Dedicaces



Je dédie ce mémoire aux êtres les plus chers au monde A mes chers parents.

*A mon père « **Mohamed ou chabane** » pour tout ce qu'il m'a enseigné, pour la valeur du travail bien fait que j'ai tenté de concrétiser dans ce mémoire.*

*A ma chère maman « **Zahia** » ma source de tendresse et de soutien pour m'avoir encouragé et écouté que Dieu te garde pour nous.*

*A mes sœurs «**Karima, Lydia, Lila, Melissa** », et surtout **Kamila** qui m'a toujours Epaulé durant mes études», et à mon unique cher petit frère «**Rezki**».*

*A mon chère mari **Idris Lemdani** qui me soutien toujours et me donner de la force pour ne jamais abandonner.*

*Et spécialement à « **Lemdani Adem** » quand attend avec impatience.*

*A ma belle mere **Malika** et mon beau père **Said** et mes belle sœurs **Lynda** et **Sarah** avec leur maris **Smail** et **Khaled** et surtout pour les petits anages **Aylane** et **Atika** que Dieu les protèges.*

*A mes beaux-frères « **Khalifa, Malek** » et leur familles.*

*A mes chères nièces «**Emilie, et Alicia**», mon neveu «**Meziane**».*

Résumé

La flore intestinale est aujourd'hui considérée comme un organe à part entière, qui joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique. La flore peut en effet augmenter la rentabilité énergétique des aliments ingérés qui ont échappé à la digestion dans la partie haute de l'intestin, via leur fermentation.

Un certain nombre de facteurs peut entraîner le déséquilibre de la flore intestinale, de manière transitoire, comme la prise d'antibiotique, la modification du régime alimentaire ou un épisode de diarrhée aiguë, la dysbiose peut également être retrouvée à long terme dans certaines pathologies, où l'on observe une diminution de la diversité du microbiote, comme dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Cependant face à leur utilisation, certains consommateurs sont souvent septiques du fait de la méconnaissance des effets qu'ils procurent. L'objectif de ce mémoire est aussi de mettre la lumière sur les microorganismes probiotiques.

Il est à noter que, la souche probiotique idéale doit remplir plusieurs conditions.

En effet ces conditions se résument à l'absence de caractère pathogène et à la capacité à résister aux sécrétions gastriques biliaires et pancréatiques. Les microorganismes probiotiques ont plusieurs effets positifs pour le maintien de la santé intestinale, et ces effets positifs sont le résultat des mécanismes d'action qui sont entre autres la sécrétion d'enzymes digestives, la diminution du pH, la production de mucus et l'immuno-modulation. Les applications industrielles les plus connues des probiotiques incluent la lutte contre les troubles du système digestif.

Des recherches sont en cours et pourraient permettre de développer des probiotiques avec des souches spécifiques d'une dysbiose retrouvée dans une maladie, comme *F. prausnitzii* dans la maladie de Crohn ou *A. muciniphila* dans la rectocolite hémorragique.

Mots clés : flore intestinale, probiotiques, pathogènes, bactéries lactiques, système digestif, côlon.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I : Le microbiote intestinal	
I.1. La flore intestinale.	3
I.1.1 Définition.....	3
I.1.2.Composition de la flore intestinale humaine.....	4
I.1.2.1. Flore dominante.....	4
I.1.2.2. Flore intestinale sous dominante.....	4
I.1.2.3. Flore résiduelle.....	4
I.1.2.4.Flore fécale.....	4
I.2.L'épithélium intestinal.....	4
I.3. Analyse de la flore intestinale	6
I.4. Composition de la flore intestinale.....	7
I.5.Mise en place de la flore	10
I.6.Répartition topographique des espèces intestinales.....	11
I.6.1.Diversité du microbiote intestinal du colon.....	12
I.7. Les facteurs influençant la flore.....	13
I.7.1. Le mode d'accouchement.....	14
I.7.2. Facteurs liés à l'individu.....	14
I.7.3. Le terme de naissance.....	15
I.7.4. L'environnement.....	15
I.7.5. L'alimentation.....	15
I.7.5.1.Lait maternel et lait infantile.....	15
I.7.5.2. L'alimentation de l'adulte.....	15
I.8. L'usage de l'antibiothérapie.....	16
I.9. Les fonctions du microbiote.....	16
I.9.1.Fonction de barrière et protection.....	17
I.9.2.Fonction métabolique.....	17
I.9.2.1. Synthèse des molécules indispensables.....	17
I.9.2.2. Métabolisme digestif.....	18
I.9.3. Fonction immunitaire.....	19
I.10. Le syndrome de l'intestin irritable.....	19
I.11. La dysbiose.....	20

I.12. Interactions hôte – microbiote dans l'intestin.....	20
---	----

Chapitre II : Probiotiques et microflore.....21

II.1. Les probiotiques	21
II.1.1. Définition et historique.....	21
II.1.2. Propriétés et critères de sélection des souches probiotiques.....	23
II.1.3. Classement des probiotiques.....	24
II.1.4. Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire.....	25
II.2. Différents microorganismes probiotiques.....	27
II.2.1. Bactéries lactiques.....	28
II.2.1.1. Les lactobacilles.....	29
II.2.1.2. Coques.....	29
II.2.1.3. Bifidobactéries.....	30
II.2.2. Bactéries non lactiques.....	31
II.2.3. Levures.....	32
II.2.3.1. <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	32
II.2.3.2. <i>Saccharomyces boulardii</i>	32
II.3. Effets et mode d'action des microorganismes probiotiques.....	34
II.3.1. Directives pour l'évaluation des microorganismes probiotiques.....	35
II.3.2. Effets des probiotiques sur la santé humaine.....	36
II.3.2.1. Sur le tractus gastro-intestinal.....	36
II.3.2.1.1. Protection contre les maladies inflammatoires du tube digestif.....	36
II.3.2.1.2. Les probiotiques et les infections gastro-intestinales.....	36
II.3.2.1.3. Les probiotiques et la prévention du cancer du côlon.....	36
II.3.2.1.4. Les probiotiques et la perméabilité intestinale.....	36
II.3.2.1.5. Les probiotiques et la motilité de l'intestin.....	37
II.3.3. Autres effets	37
Conclusion.....	38

LISTE DES ABREVIATIONS

FAO: Food and Agriculture Organization

FIAF: Fasting induced adipocyte factor

INRA: Institut national de la recherche agronomique

OMS: Organisation mondiale de la santé

OS : Oligosaccharides

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TSA : Troubles du spectre autistiques

UFC : Unité formant colonie.

WHO : World Health Organization.

LISTE DES FIGURES :

Figure	Titre	Page
01	L'épithélium intestinal (Abreu 2010)	05
02	Répartition de la quantité de bactérie le long du tube digestif (https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere)	08
03	Les microflores des différents compartiments de l'appareil digestif de l'homme (Ouwehand et Vesterlund, 2003).	11
04	Vue générale sur la microflore du colon humain (Gibson et Roberfroid, 1995).	13
05	Les fonctions du microbiote intestinal.	16
06	Elie Metchnikoff	21
07	Principales espèces utilisées comme probiotiques et exemples des souches commercialisées (Robin <i>et al.</i> , 2001).	22
08	Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire (FAO/OMS, 2002)	26
09	Lactobacillus casei (Corrieu, 2008)	29
10	Streptococcus thermophilus (Corrieu, 2008)	30
11	bifidobacterium spp (Green, 2003).	31
12	<i>Escherichia coli</i> (Nissle, 1917)	31
13	<i>Saccharomyces 'boulardii'</i> (Rampal, 1996)	33
14	Les principaux effets bénéfiques et mécanismes d'actions attribués aux probiotiques (Pavez <i>et al.</i> , 2006).	35

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
I	La Composition du microbiote intestinal	09
II	Les principaux facteurs influençant la composition et la fonction de la microflore intestinale (Holzapfel et <i>al.</i> , 1998).	14
III	Différents critères de sélection des probiotiques (FAO/WHO, 2002)	23
IV	critères de sélections utilisés aux laboratoires pour le screening des probiotiques (Nousiainen , 2004)	24
V	Microorganismes employés comme probiotiques chez l'homme et chez les animaux d'élevage Dacosta, (2001)	25
VI	Différents probiotiques (Ezzaraguir, 2009).	27

Introduction

Introduction

On entend souvent dire que l'intestin est notre deuxième cerveau, et la flore intestinale participe fortement à cet effet. Le microbiote intestinal est un environnement complexe qui semble jouer un rôle clé dans le bien-être de notre organisme.

La flore intestinale est aujourd'hui considérée comme un organe à part entière, qui joue un rôle clé dans le métabolisme énergétique. La flore peut en effet augmenter la rentabilité énergétique des aliments ingérés qui ont échappé à la digestion dans la partie haute de l'intestin, *via* leur fermentation. Par ailleurs, le flux des acides gras et leur stockage adipocytaire sont contrôlés notamment via le facteur FIAF (fasting-induced adipocyte factor), dont l'expression est tributaire de la présence de la flore intestinale.

Des modifications de l'écosystème bactérien de l'intestin pourraient être impliquées dans le développement des altérations métaboliques liées au diabète de type 2 et à l'obésité. Des données expérimentales démontrent qu'une alimentation hyperlipidique modifie la composition de la flore intestinale, en diminuant notamment les bifidobactéries, avec pour conséquence une augmentation de l'absorption et des taux plasmatiques de lipopolysaccharides, qui participent à leur tour au déclenchement et au développement de l'inflammation, de l'insulinorésistance et du développement de la masse grasse. Rééquilibrer ou modifier la composition de la flore intestinale pourrait constituer une voie thérapeutique ou préventive susceptible de réduire l'impact d'une alimentation déséquilibrée sur le développement du syndrome métabolique.

De plus, malgré l'avancée des recherches, le microbiote intestinal est un écosystème sur lequel il y a encore beaucoup à découvrir. En effet, les recherches se tournent vers des maladies dont les causes ne sont pas complètement établies et où la flore intestinale semble altérée. Faire un point sur ces recherches semble intéressant pour comprendre le rôle clé du microbiote. Actuellement, les probiotiques sont utilisés sur les maux de la sphère digestive, comme pour le traitement de troubles digestifs ou en prévention lors de la prise d'antibiotiques.

Les études qualitatives et quantitatives de la flore intestinale permettent de définir le profil général de ces populations bactérienne. On observe d'importantes variations en fonction de l'étage du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oro-anal. Après une importante réduction du nombre des bactéries neutralisées par l'acidité gastrique, on trouve peu de bactéries dans le duodénum (environ 10⁴ UFC/ml) (Kimse, 2009). Il s'agit surtout de bactéries anaérobies facultatives, telles qu'*Escherichia coli* et streptocoques.

Des investigations récentes ont montré que les souris exemptes de microbiote (souris nées par césarienne et sans microbiote) développent des troubles de comportement sévères, anxiété, dépression, des troubles de sommeil, des perturbations dans l'alimentation. De plus en plus, les études montrent l'existence d'une interaction entre le microbiote intestinal, l'intestin et le système nerveux central (SNC). Ces données ont motivé les chercheurs à mettre en évidence cette association émergente en nouvelles solutions et thérapies pour les maladies psychiatriques (Fond et Boyer, 2019 ; Simpson et *al.*, 2020).

Chapitre I:

Le microbiote intestinal

I.1.Flore intestinale

I.1.1.Définition

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. 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 (Burcelin et *al.*, 2016).

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 (O'Hara et *al.* 2006).

Chez l'homme, le microbiote intestinal forme un écosystème très complexe (Conway, 1995).

Il interagit avec l'hôte au niveau local, grâce aux contacts intimes avec la muqueuse intestinale et au niveau systémique, influençant alors les fonctions immunologiques, physiologiques, métaboliques et nutritionnelles de l'hôte ; l'écosystème colique est donc impliqué à de nombreux niveaux dans la santé humaine dès le plus jeune âge (Cinquin, 2005).

La flore intestinale humaine renferme environ 10^{14} cellules microbiennes, soit 10 à 20 fois le nombre de cellules de l'organisme, mais parmi cette population, seuls 20% des espèces bactériennes sont actuellement répertoriées dans les collections de souches (Bjorksten, 2004).

La carte d'identité complète de la flore intestinale n'est donc pas complètement élucidée, même si les méthodes d'étude moléculaires constituent un sacré pas en avant 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 (Benmoussa, 2019).

I.1.2. Composition de la flore intestinale humaine

I.1.2.1. Flore dominante

Elle est composée de $N > 10^9$ UFC/g des espèces strictement anaérobies tel que les *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Propionibacterium* (Jaglin, 2013).

I.1.2.2. Flore sous dominante

Elle est composée de $10^6 > N > 10^8$ UFC/g, essentiellement d'*Escherichia coli* et plusieurs espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* et certains genres comme les *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Desulfovibrio* et *Methanobrevibacter* (Jaglin, 2013).

I.1.2.3. Flore résiduelle

Elle est composée de $N < 10^6$ UFC /g. La flore dominante empêche le développement des bactéries de cette flore (Debré et Le Gall, 2014).

I.1.2.4. Flore fécale

L'analyse de cette flore permet d'identifier un nombre important des espèces mortes en donnant une vue limitée sur l'ensemble des micro-organismes qui constitue la flore intestinale totale ainsi que certaines souches pathogènes pour l'hôte (Debré et Le Gall, 2014).

I.2. L'épithélium intestinal

L'épithélium retrouvé le long de l'intestin grêle et du côlon est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires. La structure particulière, sous forme d'invaginations et de cryptes (figure 1), ainsi que la présence de microvillosités permet à ce tissu d'avoir une surface d'absorption très importante (Muniz et al., 2012).

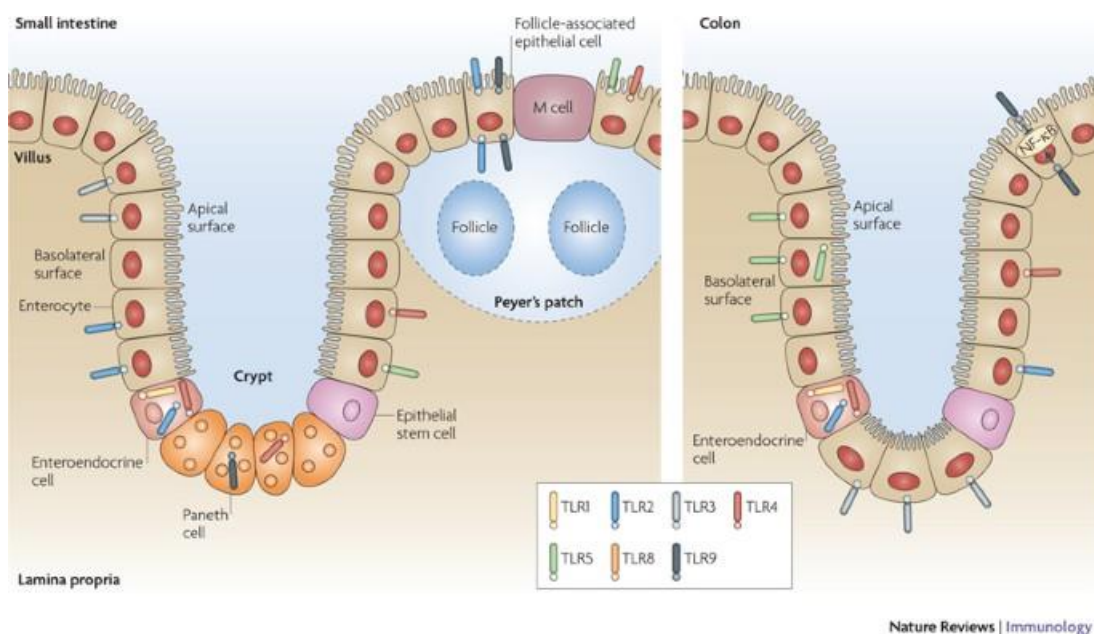


Figure 1 : L'épithélium intestinal (Abreu, 2010).

Les cellules majoritairement retrouvées sont les entérocytes (ou colonocytes au niveau du côlon). Ce sont des cellules pourvues de microvillosités ayant différentes fonctions. Elles permettent l'absorption des nutriments, grâce notamment à la production d'enzymes spécifiques et jouent également un rôle de protection par un effet barrière (Durand, 1993).

Les autres cellules sont des cellules sécrétrices :

- Les cellules caliciformes qui sécrètent le mucus,
- Les cellules endocrines,
- Dans l'iléon les cellules M sont retrouvées au niveau des plaques de Payer où elles reconnaissent et captent les antigènes et les micro-organismes présents dans la lumière intestinale,
- Au fond des cryptes de l'intestin grêle on retrouve les cellules de Paneth participant au système immunitaire inné en sécrétant des peptides antimicrobiens.

Sous l'épithélium de revêtement se situe un tissu conjonctif de soutien appelé *lamina propria* ou chorion. Ce tissu comporte un réseau vasculaire et lymphatique très dense qui permet l'absorption des nutriments digérés. Il renferme également de nombreux éléments cellulaires participant au système immunitaire, qui servent de ligne de défense contre les microbes qui auraient franchi l'épithélium intestinal (Niess et *al.*, 2008; Gaboriau-Routhiau et *al.*, 2009).

I.3. Analyse de la flore intestinale

Pendant de nombreuses années, le microbiote intestinal n'a pu être étudié qu'en partie, car la majorité des espèces qui le composent (notamment anaérobies strictes) ne sont pas cultivables *in vitro* ou nécessitent des milieux de cultures très spécifiques. Il a été estimé que seulement 30% des espèces de notre flore commensale sont cultivables *in vitro*. Grâce à l'avènement de la biologie moléculaire et le développement du séquençage, la composition du microbiote a pu être étudiée plus en détail (Claude et *al.*, 2011).

Depuis plus de 30 ans, le séquençage de l'ADN était réalisé par la méthode de synthèse enzymatique de Sanger. A partir des années 2000 sont apparus les premiers appareils à séquençage haut débit permettant d'effectuer le séquençage à une vitesse beaucoup plus rapide. Dans un premier temps, les molécules d'ADN à analyser sont amplifiées. La seconde étape permet l'incorporation des bases complémentaires du brin à séquencer, puis on termine par la lecture de la séquence (Claude et *al.*, 2011).

Pour déterminer la composition du microbiote intestinal, le séquençage du gène codant l'ARN ribosomal 16S est majoritairement utilisé. L'ARN ribosomal 16S est une molécule présente dans toutes les bactéries. Elle possède des régions conservées communes à l'ensemble du domaine Bacteria, des régions variables communes aux bactéries d'un groupe bactérien et des régions hypervariables spécifiques d'une espèce (Qin et *al.*, 2010).

L'analyse métagénomique est l'analyse de l'ensemble des génomes bactériens présent dans un écosystème donné. Le but est de découvrir l'ensemble des organismes qui composent un mélange complexe (Kim, 2013).

L'étude MetaHIT, lancée en 2008 et coordonnée par l'INRA, a eu pour objectif d'identifier l'ensemble des génomes microbiens intestinaux (métagénome) par séquençage haut débit. Cette étude a été fondée sur l'analyse d'échantillons de selles recueillies auprès de 124 personnes. Elle a ainsi identifié un total de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1000 espèces différentes, dont une large majorité est d'origine bactérienne (MetaHit., 2010; Qin et al., 2010). Cette étude a montré que chaque individu portait en moyenne 540 000 gènes microbiens, soit plus d'une centaine d'espèces, réparties en sept phyla différents. Il y a donc 150 fois plus de gènes dans le génome du microbiote que dans le génome humain. Ce fut surtout la première étude à démontrer l'extrême richesse de la flore intestinale, en identifiant des centaines d'espèces bactériennes inconnues jusque-là (Qin et al., 2010).

I.4. Composition de la flore intestinale

Chaque individu abrite dans son tube digestif 10^{14} micro-organismes qui composent son microbiote intestinal, ce qui est 10 fois plus important que le nombre total de cellules eucaryotes dans le corps humain (Cdu-hge., 2014). Des variations qualitatives et quantitatives de la flore intestinale sont observées tout au long du tube digestif de la bouche à l'anus. La flore buccale est très diversifiée et comprend des bactéries aérobies et anaérobies, la flore gastrique est en revanche limitée quantitativement et qualitativement. Les concentrations varient de manière croissante (figure 2), en effet, au niveau de l'estomac il y a quelques centaines de bactéries par gramme de contenu alors qu'au niveau du côlon distal on retrouve 10^{11} bactéries par gramme de contenu (Barbut et Joly 2010).

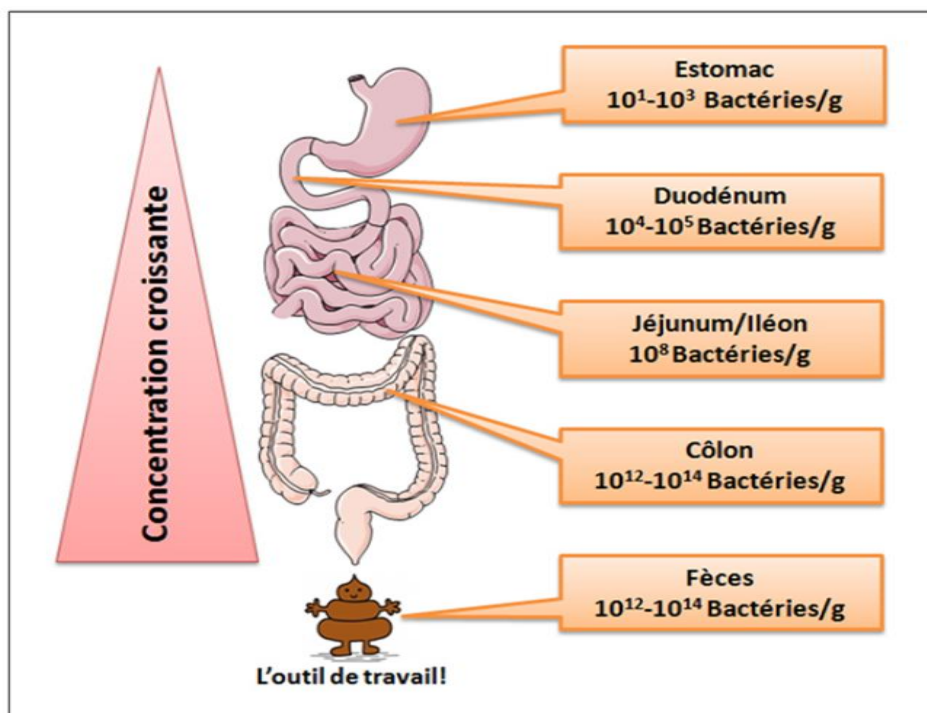


Figure 2 : Répartition de la quantité de bactérie le long du tube digestif

(<https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>)

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu, d'un point de vue qualitatif et quantitatif. Certaines espèces dominantes, qui sont présentes chez la majorité des individus, restent stables et permettent d'effectuer les fonctions essentielles du microbiote, elles sont associées à des populations minoritaires qui sont propres à chacun d'entre nous. Les bactéries dominantes du microbiote peuvent être réparties en 3 phyla bactériens majeurs (tableau I) (Barbut et Joly., 2010) .

- le phylum des Firmicutes :

Les Firmicutes sont des bactéries à gram positif. Elles représentent habituellement plus de la moitié des micro-organismes de la flore.

Ce phylum comporte 3 classes de bactéries :

- la classe I des Clostridia qui contient les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*,
- la classe II des Mollicutes contenant les bactéries du genre *Mycoplasma*,
- la classe III des Bacilli contenant les genres *Listeria*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Streptococcus* (Eckburg et al., 2005).

- le phylum des Bacteroidetes :

Ce phylum représente jusqu'à 30% de la population bactérienne.

On y retrouve notamment les bactéries du genre Bacteroides qui sont des bactéries sous forme de bacille gram négatif anaérobie et le genre Prevotella (Suau et *al.*, 1999; Eckburg et *al.*, 2005).

- le phylum des Actinobacteria :

Les Actinobacteria représentent en général moins de 10% de la population du microbiote.

Ce sont des bactéries gram positif, notamment des genres Actinomyces, Mycobacterium ou Bifidobacterium.

On trouve également des bactéries du phylum des Proteobacteria, contenant l'ordre des Entérobacterales qui sont des bactéries anaérobies facultatives que l'on retrouve en faible quantité (Rigottier-Gois et *al.*, 2003; Eckburg et *al.*, 2005).

Tableau I. La Composition du microbiote intestinal

<i>Phylum</i>	<i>Groupe</i>	<i>Genre et/ou espèces</i>	<i>Partition (%)</i>	<i>Source</i>
Firmicutes (bactéries à Gram +)	<i>Eubacterium rectale</i> <i>Clostridium coccoïdes</i>	* <i>Eubacterium</i> * <i>Clostridium</i> , * <i>Ruminococcus</i> * <i>Butyrovibrio</i>	14 à 31	Frans et <i>al.</i> (1998).
	<i>Clostridium leptum</i>	* <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , * <i>Ruminococcus albus</i> * <i>R. flavefaciens</i> ,	16 à 22	Sghir et <i>al.</i> (2000).
<u>Bactéroïdes</u>		* <i>Bacteroides</i> , * <i>Prevotella</i> * <i>Porphyromonas</i>	9 à 42	Rigottier-Gois et <i>al.</i> (2003)
<u>Actinobacteria</u>	<u>Bifidobactéries</u>		0,7 à 10	Seksik et <i>al.</i> (2003).
	<u>Collinsella-Atopobium</u>		0,3 à 3,7	Jansen et <i>al.</i> (1999).

I.5. Mise en place de la flore

Le nouveau-né est stérile *in utero* et la colonisation bactérienne débute dès l'accouchement avec une flore simple à partir des flores de sa mère et de l'environnement proche. Sa mise en place va commencer selon l'exposition aux micro-organismes d'origine maternelle, avec un contact beaucoup plus élevé lors d'un accouchement par voie basse que lors d'une césarienne, ainsi que d'origine environnementale selon le lieu de naissance et le contact avec l'équipe médicale (Campeotto et *al.*, 2007).

Chez l'enfant à terme, les premières bactéries implantées sont des organismes aérobies-anaérobies facultatifs : les entérobactéries (principalement l'espèce *E. coli*), les entérocoques et les staphylocoques. Ces premières bactéries vont rapidement consommer l'oxygène contenu dans la lumière intestinale, permettant l'implantation des genres anaérobies stricts (*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides*) ainsi que celle des Lactobacilles, microaérophiles (Ducluzeau, 1993).

D'après Mitsuoka (1996), le nouveau-né est continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées des adultes. Une flore complexe et stable, qui se rapproche de celle de l'adulte, propre à chaque individu, semble être obtenue entre les âges de 2 à 4 ans. Si la microflore intestinale se stabilise assez tôt dans la vie, il est couramment admis, bien qu'assez mal démontré jusqu'ici, que la composition de la flore se modifie chez les sujets âgés avec :

- Diminution notable des bifidobactéries qui deviennent sous-dominantes (Conrads, G., & Lütticken, R. 1992).
- Une augmentation des entérobactéries et des bactéries lactiques qui deviennent dominantes ;
- Une augmentation de clostridies.

I.6. Répartition topographique des espèces intestinales

La répartition de la flore varie selon les segments du tube digestif, du point de vue microbiologique, comme le montre la figure 3, l'environnement gastro-intestinal comprend trois régions principales qui offrent des conditions très différentes pour la survie des différents microorganismes (Ebel, 2012).

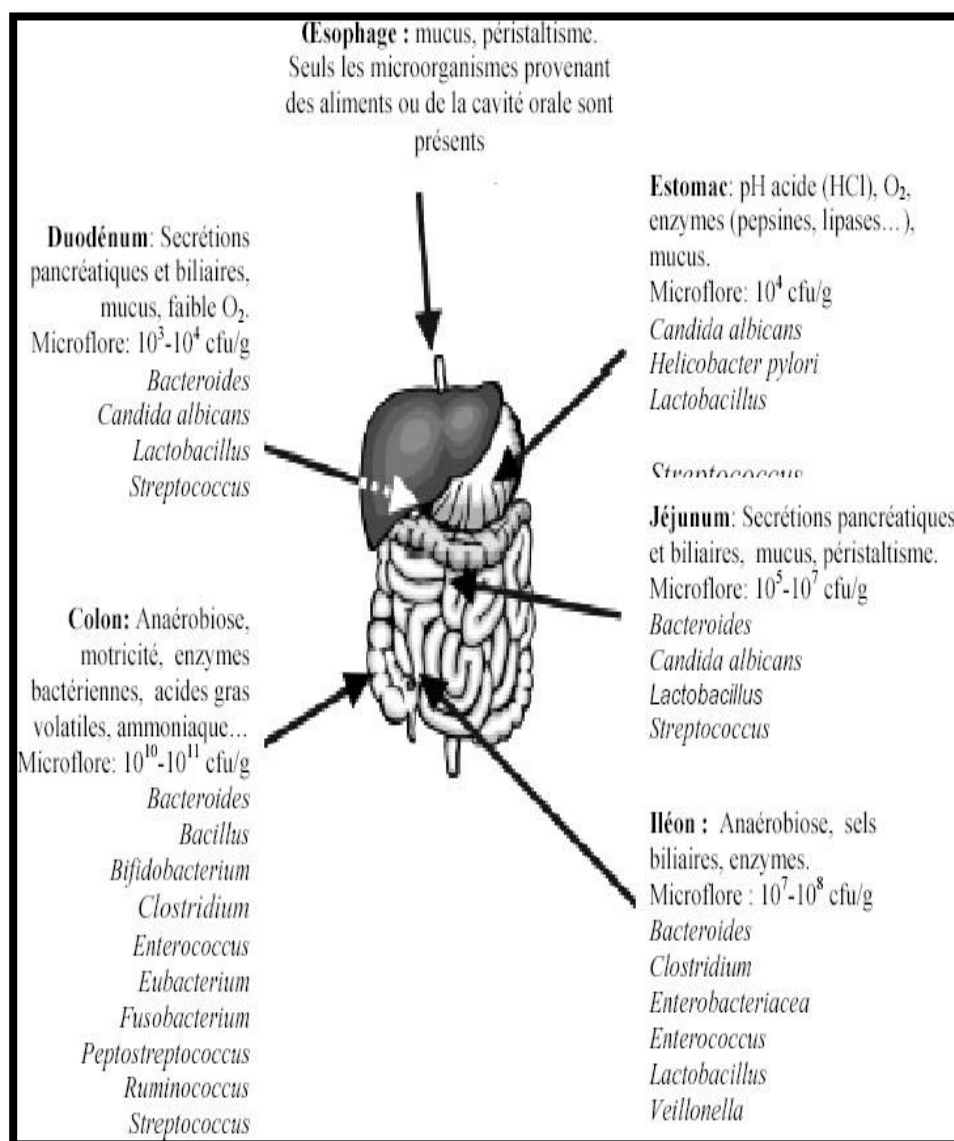


Figure 3 : Les microflores des différents compartiments de l'appareil digestif de l'homme (Ouwehand et Vesterlund, 2003).

- **Au niveau de l'estomac :** La prolifération microbienne est fortement réduite (inférieure à 10³ 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. (Goulet, 2009).

•**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 Bifidobactéries, les Bactéroïdes et les Clostridies. Il y a peu de bactéries (aérobies) dans l'intestin grêle où elles ne jouent pratiquement aucun rôle (Gournier-Chateau, 1994; Dacosta, 2001).

•**Au niveau du colon** : 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).

I.6.1-Diversité du microbiote intestinal du colon

Le microbiote intestinal colique constitue un écosystème complexe composé de plusieurs centaines d'espèces, sous-espèces et biotypes bactériens. La majorité de ces bactéries est anaérobie stricte (Conway, 1995), certains microorganismes sont présents en plus grand nombre que d'autres. Il est estimé qu'un ensemble d'environ 40 espèces représente 99 % de la microflore bactérienne (Macfarlane et Macfarlane, 1997).

Le microbiote intestinal se trouve dans le côlon sous deux états, l'état planctonique où les populations bactériennes évoluent de façon libre et isolée dans l'environnement colique et un état sessile où les bactéries sont fixées à des particules alimentaires ou au mucus intestinal formant alors un biofilm (Macfarlane et *al.*, 1990 ; Probert et Gibson, 2002).

L'analyse de sa composition en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) fait ressortir l'existence de composantes récurrentes, retrouvées chez tous les individus. Les principaux composants de la flore du colon ainsi que leurs effets sur l'hôte sont présentés dans la figure 4.

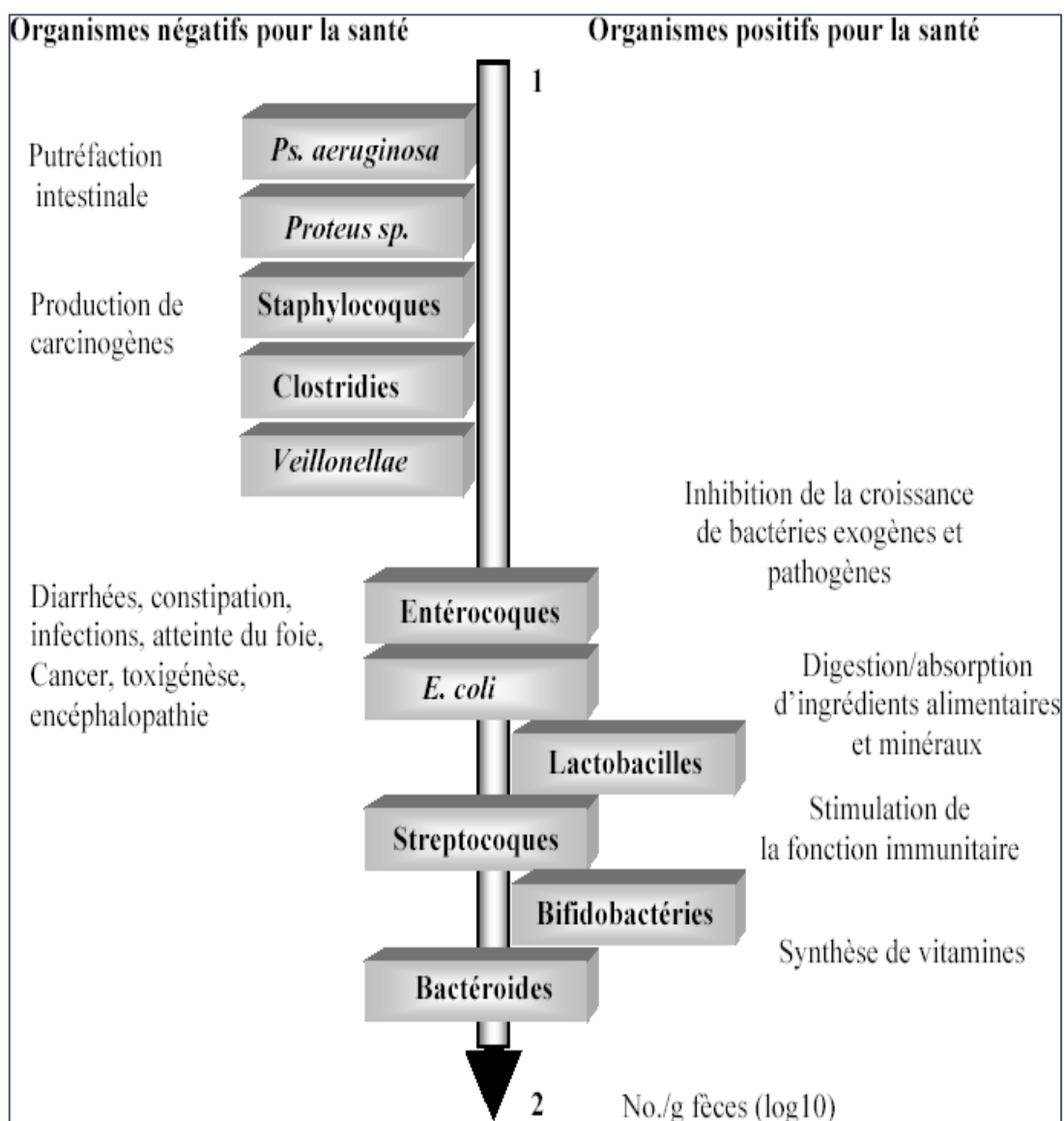


Figure 4 : Vue générale sur la microflore du colon humain (Gibson et Roberfroid, 1995).

I.7. Les facteurs influençant la flore

La composition et les fonctions de la microflore du tractus gastro-intestinal sont influencées par divers facteurs liés au changement des conditions physiologiques de l'hôte (âge, état de santé,...), de la composition du régime alimentaire, des paramètres physico-chimiques (le pH intestinal, la motricité...) et des circonstances environnementales (contamination par les pathogènes, antibiothérapie, chimiothérapie, climat, stress, hygiène...) (Mitsuoka, 1989 ; Hopkins et al., 2002). Les facteurs majeurs influençant la microflore gastro-intestinale sont résumés dans le tableau II.

Tableau II. Les principaux facteurs influençant la composition et la fonction de la microflore intestinale (Holzapfel et *al.*, 1998).

Facteurs liés à l'hôte	Facteurs microbiens
- pH, sécrétions (immunoglobulines, bile, sels, enzymes)	- adhésion
- mobilité (péristaltisme)	- motilité
- physiologie (variable selon les compartiments)	- flexibilité nutritionnelle
- cellules détachées, mucines, exsudats de tissu	- Spores, capsules, enzymes, composants Antimicrobiens
	- temps de génération

I.7.1. Le mode d'accouchement

L'implantation de la flore est différente entre les nouveau-nés nés par césarienne et ceux nés par voie basse (Rutayisire et *al.*, 2016). Les enfants nés par césarienne ne rencontrent pas en premier lieu les bactéries de leur mère à cause des conditions d'hygiène strictes de la césarienne. Ils seront d'abord en contact avec les bactéries de leur environnement, c'est-à-dire celles contenues dans l'air et au contact du personnel soignant. Quel que soit le mode d'accouchement, les premières bactéries implantées sont toujours les anaérobies facultatifs (Entérobactérie, Entérocoques, Staphylocoques), mais la flore anaérobie stricte s'implante beaucoup plus tardivement pour les enfants nés par césarienne (jusqu'à six mois de retard pour le genre *Bacteroides*).

I.7.2. Facteurs liés à l'individu

Une étude sur des jumeaux monozygotes a montré que la composition du microbiote serait en partie due à notre génétique. Les personnes partageant le même environnement et vivant dans des conditions de vie semblables présentaient un microbiote similaire mais génétiquement moins proche (cas des frères et sœurs) (Fond et *al.*, 2015).

I.7.3. Le terme de naissance

Chez les nouveau-nés prématurés, il existe un retard de colonisation important par rapport aux enfants nés à terme ainsi qu'une colonisation par un nombre plus réduit d'espèces bactériennes. Le retard de colonisation est surtout marqué pour la flore anaérobie (*Bifidobacterium* et *Bacteroides*) alors que la flore aérobie (*Entérobactéries*, *Entérocoques*, *Staphylocoques*) colonise assez rapidement le prématuré. On peut expliquer en partie ce retard d'implantation par le fait que ces enfants sont plus fréquemment nés par césarienne, sont rapidement séparés de leur mère et placés dans un environnement de soins intensifs très aseptisé et souvent soumis à une antibiothérapie à large spectre (Westerbeek et al., 2006).

I.7.4. L'environnement

L'exposition de l'enfant aux bactéries présentes dans l'environnement joue un rôle important dans le développement de sa flore intestinale. L'enfant est exposé à un nombre faible des micro-organismes en vue des règles strictes d'hygiène établies dans les maternités ce qui entraîne une colonisation retardée par les Bactéroïdètes et par les *Bifidobacterium* (Campeotto et al., 2007). Un environnement de type ferme et en présence d'animaux lors de l'enfance favorise la diversité du microbiote (Penders et al., 2006).

I.7.5. L'alimentation

I.7.5.1. Lait maternel et lait infantile

La composition du lait maternel est naturellement riche en bactéries commensales (*Staphylocoques*, *Streptocoques* et *Bifidobactéries*). Les nourrissons allaités au sein présentent un microbiote riche en ces bactéries par rapport à *Escherichia coli* et *Clostridium difficile*. La composition du lait infantile est proche de celle du lait maternel mais les enfants qui se nourrissent par ce type possèdent un microbiote complexe avec la présence d'une faible quantité des Bifidobactéries et une domination des Bactéroïdes, *Clostridium* et *Staphylococcus* (Frayssinhes, 2017).

I.7.5.2. L'alimentation de l'adulte

La composition initiale du microbiote tend vers la disparition en fin et à mesure de la variation dans l'alimentation et la flore intestinale devient plus complexe et stable vers l'âge de 2-4 ans avec une augmentation en *Bacteroides*, *Enterocoques*, et *Streptocoques* (Yatsunenko et al., 2012).

I.8. L'usage de l'antibiothérapie

L'antibiothérapie administrée à la mère per partum peut aussi influencer l'implantation de la flore du nouveau-né. Notamment lors de l'antibioprophylaxie per partum de l'infection néonatale à streptocoque du groupe B. Des études ont montré d'une part une augmentation des infections néonatales à germes résistants à l'antibiotique, d'autre part une modification de l'implantation de la flore chez le nouveau-né avec diminution de la colonisation par les genres *Bifidobacterium* et *Clostridium*. Cette modification de la flore pourrait être responsable d'une altération de l'effet barrière favorisant la colonisation par des micro-organismes résistants (Campeotto et al., 2007).

I.9. Les fonction du microbiote

Le microbiote intestinal assure de nombreuses fonctions physiologiques et bénéfiques à l'hôte (figure 5) :

Le microbiote intestinal

100 000 milliards de bactéries vivant dans l'intestin

Fonctions :

- digestive
- métabolique
- immunitaire
- neurologique

Propre à chaque individu :

160 espèces de bactéries environ par individu
La moitié se retrouve d'une personne à l'autre

15 à 20 espèces en charge des fonctions essentielles du microbiote

Sources : CNRS, Inra

Participant à

- ➔ Assimilation des nutriments
- ➔ Synthèse de vitamines
- ➔ Absorption des acides gras, calcium, magnésium, etc.

Déséquilibres du microbiote peuvent être des facteurs favorisant :

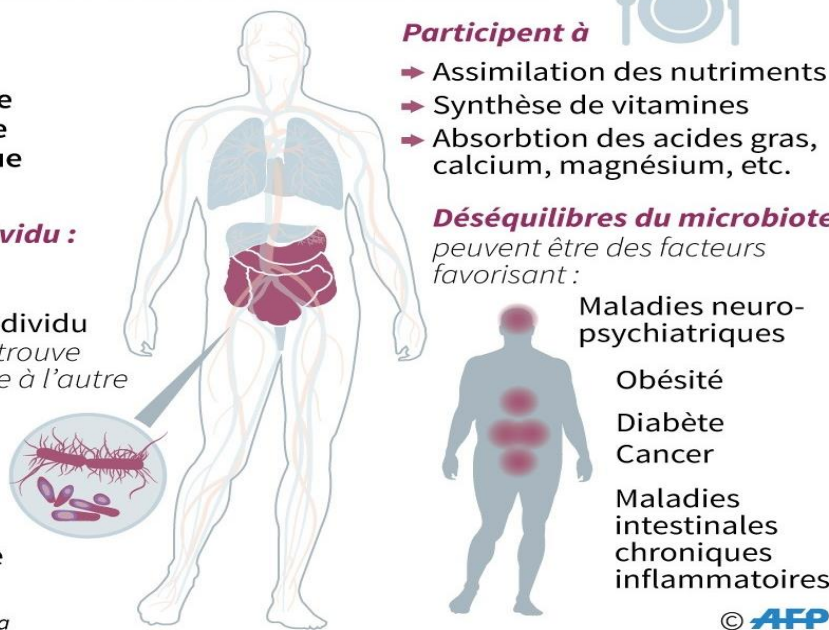
Maladies neuro-psychiatriques

Obésité

Diabète

Cancer

Maladies intestinales chroniques inflammatoires



© AFP

Figure 5: Les fonctions du microbiote intestinal (<https://www.la-croix.com/Microbiote-avenir-medecine-trouvait-intestin-2017-10-19-1300885550>).

I.9.1. Fonction de barrière et protection

La flore intestinale sert comme barrière de protection pour l'hôte lors d'une prolifération en quantité des bactéries pathogènes ou opportunistes. La perméabilité de la barrière intestinale peut être modifiée par les bactéries en réduisant les jonctions entre les cellules épithéliales pour but de limiter le passage des éléments dans la circulation sanguine. En outre, la capacité de produire des molécules essentielles pour la protection et l'hydratation de la muqueuse intestinale, telle que les mucines MUC 2 par des bactéries comme l'espèce *Lactobacillus plantarum* qui permet une reconstitution rapide du tissu épithélial (Delzenne et Cani, 2008 ; Termaroli et Backhed, 2012 ; CDU-HGE, 2014; Gailhard et Balard, 2015).

Des molécules antimicrobiennes (bactériocines, acide lactique) sont également synthétisées par les bactéries en induisant une compétition avec les espèces pathogènes ou bien en inhibant le point d'ancrage des sites d'adhérence épithéliales, ainsi qu'une compétition sur les besoins nutritionnels (Gailhard et Balard, 2015).

I.9.2.Fonction métabolique

I.9.2.1. Synthèse des molécules indispensables

•Synthèse des vitamines

La flore intestinale est constituée de bactéries responsables de la synthèse de plusieurs vitamines qui ont un rôle important à l'échelle cellulaire telle que le facteur de la coagulation sanguine (vit K), la thiamine (vit B1), la biotine (vit B8), l'acide folique (vit B9) et la cobalamine (vit B12) (Descoins, 2017).

• Synthèse des neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs) sont des molécules chimiques qui assurent la transmission de l'influx nerveux au niveau des synapses. Les bactéries de cette flore fournissent également une synthèse des neurotransmetteurs similaires à celles de notre tissu épithélial qui peut agir sur le système SNC par les voies de communication entre le microbiote intestinal et le cerveau (Descoins, 2017).

I.9.2.2. Métabolisme digestif

•Métabolisme des glucides

Le microbiote intestinal participe à la dégradation des glucides ingérés par l'individu en transformant les polysides en métabolites de fermentation par plusieurs étapes. Les bactéries fibrolytiques synthétisent des enzymes qui assurent l'hydrolyse des polymères glucidiques contenus dans les fibres végétales en fragments de petite taille (oses et oligosides) comme première étape qui ne peut pas être effectuée par les cellules humaines. Deuxièmement, les bactéries glycolytiques transforment les glucides en pyruvate par glycolyse puis, ce dernier sera transformé en acides gras à chaîne courte comme l'acétate, le propionate et le butyrate qui sert comme source d'énergie pour les cellules épithéliales du colon en favorisant leur renouvellement rapide et en stimulant les échanges d'eau et des minéraux (Descoins, 2017).

•Métabolisme des protéines

L'activité enzymatique de certaines bactéries (protéase, désaminase, transaminase) au niveau du colon intervient dans la dégradation des protéines en petits peptides hydrolysées par une activité protéasique. Ces derniers seront transformés en acides aminés qui seront utilisés à leur tour comme source d'énergie ou source d'azote par les bactéries qui n'utilisent pas les glucides lors de la fermentation. Les produits issus de la désamination des acides aminés sont les acides gras à chaînes courtes (AGCC) et l'ammoniaque. L'ammoniaque est considéré comme élément toxique donc il sera rapidement absorbé et transformé en urée au niveau du foie puis, sera éliminé dans les urines (Descoins, 2017 ; Frayssinhes, 2017).

•Métabolisme des lipides

Les acides gras non absorbés au niveau de l'intestin grêle seront transformés à l'aide des bactéries coliques par différents types de réactions (hydrolyse, hydroxylation, oxydation et réduction). Le coprostanol non absorbable est le produit issu du métabolisme de 70% du cholestérol par le microbiote, et sera éliminé dans les fèces. L'étude de Gerard et *al.* (2007) a montré le rôle d'une souche proche de l'espèce *Bacteroides dorei* dans le métabolisme du cholestérol, quoique, les espèces bactériennes responsables du métabolisme de cette molécule restent peu connues (Veiga et *al.*, 2005).

•Métabolisme des gaz

L'hydrogène est produit en quantité importante dans le colon lors du processus de la fermentation bactérienne. Bien que, les bactéries hydrogénotrophes transforment une quantité importante de l'hydrogène, ce dernier est également éliminé vers le milieu extérieur par voie pulmonaire ou par émission de gaz rectaux. Le méthane peut être produit par le biais des bactéries méthanogènes comme les *Archaea* et par des bactéries sulfato-réductrices comme les *Desulfovibrio* (Descoins, 2017).

I.9.3.Fonction immunitaire

Les avancées récentes dans la connaissance du fonctionnement du système immunitaire au niveau de la muqueuse intestinale ont permis l'élaboration du concept d'immuno-nutrition, qui correspond à l'interaction physiologique de l'hôte avec la microflore intestinale, facteur déterminant dans la maturation du système immunitaire, et dans laquelle des aliments ou facteurs nutritifs, comme les oligosaccharides (OS) prébiotiques jouent un rôle important. Les OS du lait de femme ont des effets sur le développement de la flore bifidogène et sur l'immunité, dans les infections, l'inflammation et l'allergie. Certaines formules du lait infantile enrichies en OS sont efficaces chez les nourrissons qui ne peuvent être nourris au sein. La maturation- régulation du système immunitaire digestif est une étape-clé pendant les premiers mois de vie du nourrisson. Plusieurs études ont suggéré que ce processus de maturation du système immunitaire est largement influencé par des facteurs exogènes, notamment de nature microbienne. Elle se fait dès les premières heures de vie, moment où le tube digestif, initialement stérile, est colonisé par différentes bactéries, selon le mode d'accouchement, l'environnement bactérien et le mode d'alimentation (Elsevier Masson, 2007).

I.10.Le syndrome de l'intestin irritable

L'une des maladies digestives fonctionnelles la plus fréquente est le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou également appelé colopathie fonctionnelle, cette pathologie est dite fonctionnelle vu qu'elle n'est pas caractérisée par des causes organiques à l'origine des troubles ou des lésions visibles à l'imagerie médicale mais elle permet d'expliquer la communication entre le microbiote et le cerveau lors du stress. Elle est traduite par une hypersensibilité viscérale ainsi qu'une perturbation de la motricité digestive associée à une diarrhée, une constipation ou les deux en même temps ce qui influence la qualité de vie des individus atteints (Pellissier et *al.*, 2008). Une modification de la composition et de l'activité du microbiote intestinal y compris une activation de l'immunité avec une inflammation chronique de bas grade, une augmentation de la perméabilité intestinale et une perturbation de l'axe microbiote intestin-cerveau sont observées au cours de cette maladie (Descoins, 2017).

I.11. La dysbiose

La dysbiose est un déséquilibre quantitatif et qualitatif dans la diversité microbienne intestinale par le biais de plusieurs facteurs. Ce déséquilibre est la cause principale de certaines pathologies telles que l'obésité, le syndrome métabolique, le syndrome de l'intestin irritable, les maladies inflammatoires intestinales, les maladies auto-immunes, le cancer colorectal et hépatique, ainsi que les troubles psychiatriques dont la dépression et les troubles du spectre autistique (TSA), etc (Mondor *et al.*, 2013).

Dans un microbiote équilibré, Sampson *et al.* (2016) ont rapporté une abondante expression de l'alpha-synucléine qui est une protéine importante dans le cerveau humain qui se trouve dans l'extrémité des neurones (au niveau des terminaisons pré synaptiques). La présence d'une dysbiose chez les patients atteints des troubles neuro dégénératifs peut influencer l'état de la maladie probablement en affectant la communication neuronale (Grasset et Burcelin, 2019).

I.12. Interactions hôte – microbiote dans l'intestin

Homéostasie intestinale

L'homéostasie se définit comme la capacité de l'organisme à maintenir un état de stabilité relative entre les différentes composantes de son milieu interne et ce malgré les variations constantes de l'environnement externe. Le microbiote intestinal est composé de nombreux micro-organismes qui sont tolérés par le système immunitaire intestinal et qui vivent en synergie avec leur hôte. Ce microbiote peut être considéré comme un organe à part entière ayant co-évolué avec son hôte pour parvenir à une relation symbiotique menant à l'homéostasie physiologique. L'hôte fournit un environnement riche en nutriments que les bactéries commensales utilisent pour effectuer leurs fonctions telles que la production de certaines vitamines, la digestion de polysaccharides complexes grâce à des activités enzymatiques non présentes chez l'hôte et la mise en place d'un système immunitaire efficace. Les bactéries de la flore intestinale favorisent la mise en place des défenses immunitaires innées et adaptatives. Mais le système immunitaire intestinal doit maintenir en permanence un état de tolérance vis-à-vis de la flore tout en étant capable d'induire des réponses immunes pro-inflammatoires protectrices contre les pathogènes gastro-intestinaux. Le maintien d'un tel équilibre repose sur l'existence de mécanismes de régulation garantissant une réactivité réduite du système immunitaire intestinal vis-à-vis des bactéries commensales inoffensives (Sonnenberg *et al.* 2011; Sawa, Lochner *et al.* 2011; Sonnenberg, Monticelli *et al.* 2012).

Chapitre II:
**PROBIOTIQUES ET
MICROFLORE
INTESTINALE**

II.1.Les probiotiques

II.1.1. Définition et historique

Depuis l'antiquité, les hommes consomment des aliments fermentés, dont on sait maintenant que les effets bénéfiques sont en partie dus aux micro-organismes probiotiques. L'observation originale du rôle positif joué par quelques bactéries sélectionnées est attribuée à Elie Metchnikoff (figure 06), prix Nobel de physiologie et de médecine en 1908, qui a suggéré que "la dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments rend possible l'adoption de mesures pour modifier la flore dans nos corps et remplacer les microbes dangereux par des microbes utiles" (Metchnikoff, 1908).

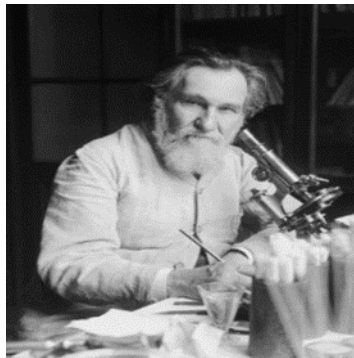


Figure 06 : Elie Metchnikoff

En 1965, Lilly et Stilwell, dans la revue *Science*, définissent les probiotiques comme des substances produites par des microorganismes capables de stimuler la croissance d'autres microorganismes (EM Consult, 2007).

En 1989, Fuller souligne la nature microbienne des probiotiques en redéfinissant le terme comme un « complément nutritionnel microbien vivant qui a un effet positif sur l'animal hôte en améliorant son équilibre intestinal » (FAO/OMS, 2001).

En 1992, Havenaar et Huis in't Veit affinent un tout petit peu plus le terme en « une culture viable composée d'une ou d'un mélange de bactéries qui, lorsqu'elle est appliquée à l'animal ou à l'homme, exerce un effet bénéfique sur l'hôte en améliorant les propriétés de la flore indigène. » (Havenaar, 1992).

Aussi en 1998, Guarner et Schaafsma précisent que les probiotiques sont « des microorganismes vivants, qui lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (Guarner et Schaafsma, 1998).

Nous pouvons tirer de toutes ces définitions que les probiotiques sont un concept positif vivant, améliorant le microbiote intestinal, si la concentration consommée est optimale.

En 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé se penche sur le sujet afin d'officialiser la définition. Les probiotiques sont donc définis comme « organismes vivants (appelés bactéries ou ferments) qui, ingérés en quantité suffisante, procurent un bénéfice sur la santé de l'hôte» (AFSSA, 2005).

Parmi les genres bactériens couramment utilisés, on retrouve *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et *Enterococcus*, ainsi que des levures telles que *Saccharomyces boulardii*. (FAO/WHO, 2002).

Il existe 4 grands groupes de probiotique (Robin et al.,2001)



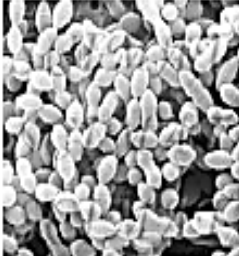
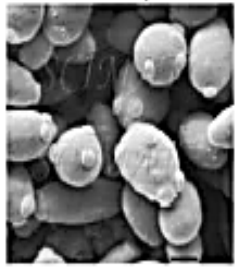
Espèces de lactobacilles	Espèces de bifidobactéries	Autres bactéries lactiques	Microorganismes « non-lactiques »
			
<p><i>Lactobacillus bulgaricus</i></p>	<p><i>Bifidobacterium breve</i></p>	<p><i>Streptococcus thermophilus</i></p>	<p><i>Saccharomyces</i> s sp.</p>
<p><i>L. acidophilus</i> La5 (Chr Hansen) <i>L. acidophilus</i> NCFM (Danisco) <i>L. casei</i> Shirota (Yakult) <i>L. casei</i> DN-114 001 (Danone) <i>L. reuteri</i> ATCC 55730 (Biogaia) <i>L. delbrueckii subsp. bulgaricus</i> 2038 (Meiji Milk) <i>L. gasseri</i> K7 (ALP) <i>L. johnsonii</i> La1 (Nestlé) <i>L. paracasei</i> CRL431 (Chr. Hansen) <i>L. paracasei</i> F19 (Medipharm) <i>L. plantarum</i> 299V (Probi AB) <i>L. rhamnosus</i> GG (Valio) <i>L. crispatus</i> <i>L. gallinarum</i></p>	<p><i>B. longum</i> BB536 (Morinaga) <i>B. breve</i> Yakult (Yakult) <i>B. lactis</i> Bb 12 (Chr. Hansen) <i>B. lactis</i> HN019 (Danisco) <i>B. animalis</i> DNI 73010 (Danone) <i>B. infantis</i> 35264 (Procter & Gamble)</p>	<p><i>S. thermophilus</i> 1131 (Meiji Milk) <i>E. faecalis</i> Symbioflor (Symbiofarm) <i>E. faecium</i> SF68 (Cerbios) <i>P. acidilactici</i> Bactocell® (Lallemand)</p>	<p><i>S. boulardii</i> Ultra-levure® (Biocodex) <i>S. cerevisiae</i> <i>E. coli</i> Nissle 1917 (Ardeypharm) <i>B. subtilis</i> <i>B. cereus</i></p>

Figure 07 : Principales espèces utilisées comme probiotiques et exemples des souches commercialisées (Robin et al.,2001).

II.1.2. Propriétés et critères de sélection des souches probiotiques

Pour être sélectionnées en tant que probiotiques chez l’Homme, les souches microbiennes doivent posséder certaines propriétés fonctionnelles, sécuritaires et technologiques (FAO/WHO, 2002). Ces propriétés sont propres à chaque souche et ne peuvent pas être extrapolées d’une souche à l’autre même au sein d’une seule espèce (Dunne et *al.*, 2001). Les différents critères de sélection sont résumés dans le tableau III.

Le critère de survie demeure essentiel dans la sélection des probiotiques qui doivent parvenir vivantes au site de leur action, à savoir l’intestin, et donc résister aux différents mécanismes de défense de l’hôte étant donné que les bactéries sont administrées par voie orale (Millette, 2008). Ainsi, pour garantir leur survie pendant le passage du tractus digestif, les probiotiques sont premièrement criblés pour leur tolérance au pH acide et à la bile. L’adhésion des bactéries probiotiques aux tractus digestif leur permet de produire durablement des molécules bénéfiques pour l’hôte, mais permet également l’exclusion des pathogènes et une immuno-stimulation (Servin, 2004). Les microorganismes potentiellement probiotiques doivent donc être sélectionnés selon différents critères qui sont décrits dans le tableau IV.

Tableau III : Différents critères de sélection des probiotiques (FAO/WHO, 2002)

<p>Critères de sécurité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Historique de non pathogénicité (GRAS) • Souche d’origine humaine ou alimentaire • Souche caractérisée par des méthodes phénotypiques et génotypiques • Souche déposée dans une collection de culture internationale • Aucune possibilité de transmission de gènes de résistance aux antibiotiques • Pas de deshydroxylation des sels biliaires
<p>Critères Fonctionnels</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tolérance à l’acidité • Tolérance à la bile • Antagonisme vis-à-vis des pathogènes et production de substances antimicrobiennes • Adhésion à diverses lignées de cellules intestinales et/ou au

	<p>mucus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stimulation du système immunitaire
Critères Technologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilité au cours des procédés de production et dans le produit fini • Conservation des propriétés probiotiques après production.

Tableau IV: critères de sélections utilisés aux laboratoires pour le screening des probiotiques (Nousiainen , 2004)

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

II.1.3. Classement des probiotiques

Selon le rapport de la FAO/WHO (2002), pour qu'une espèce bactérienne soit reconnue comme étant probiotique, il faut désigner le genre, l'espèce et la souche car les effets probiotiques sont spécifiques à la souche microbienne. Le probiotique doit porter un nom reconnu scientifiquement et son identification doit être effectuée à l'aide de méthodes récentes et valides combinant les tests phénotypiques et génotypiques. Les probiotiques sont principalement représentés par quatre grands groupes classés dans le tableau V.

Tableau V : Microorganismes employés comme probiotiques chez l’homme et chez les animaux d’élevage Dacosta, (2001)

<i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i>	Bactéries lactiques ou pseudo lactiques	Bactéries non lactiques et moisissures
<i>Lb. bulgaricus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>Lb. brevis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>Lb. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Thermophiles</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Lb. casei</i>	<i>B. breve</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>Lb. cellobisus</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Lactococcus lactis</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<i>Lb. cripatus</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	<i>Aspergillus oryzae</i>
<i>Lb. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>Lb. gallinarum</i>	<i>B. thermophilus</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	
<i>Lb. gasseri</i>			
<i>Lb. johnsonii</i>			
<i>Lb. lactis</i>			
<i>Lb. paracasei</i>			
<i>Lb. plantarum</i>			
<i>Lb. reuteri</i>			
<i>Lb. salivarius</i>			

II.1.4. Guide pour l’évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire

Récemment, un groupe de travail de l’Organisation des Nations Unies pour l’Alimentation et l’Agriculture et l’Organisanon Mondiale de la Santé a défini les étapes à suivre pour l’évaluation de l’efficacité des souches probiotiques en utilisation alimentaire (FAO/OMS, 2002). Cette action était rendue nécessaire afin d’encadrer au niveau international le nombre croissant d’études réalisées avec d’éventuelles souches probiotiques. La figure 08 présente les principaux points à évaluer.

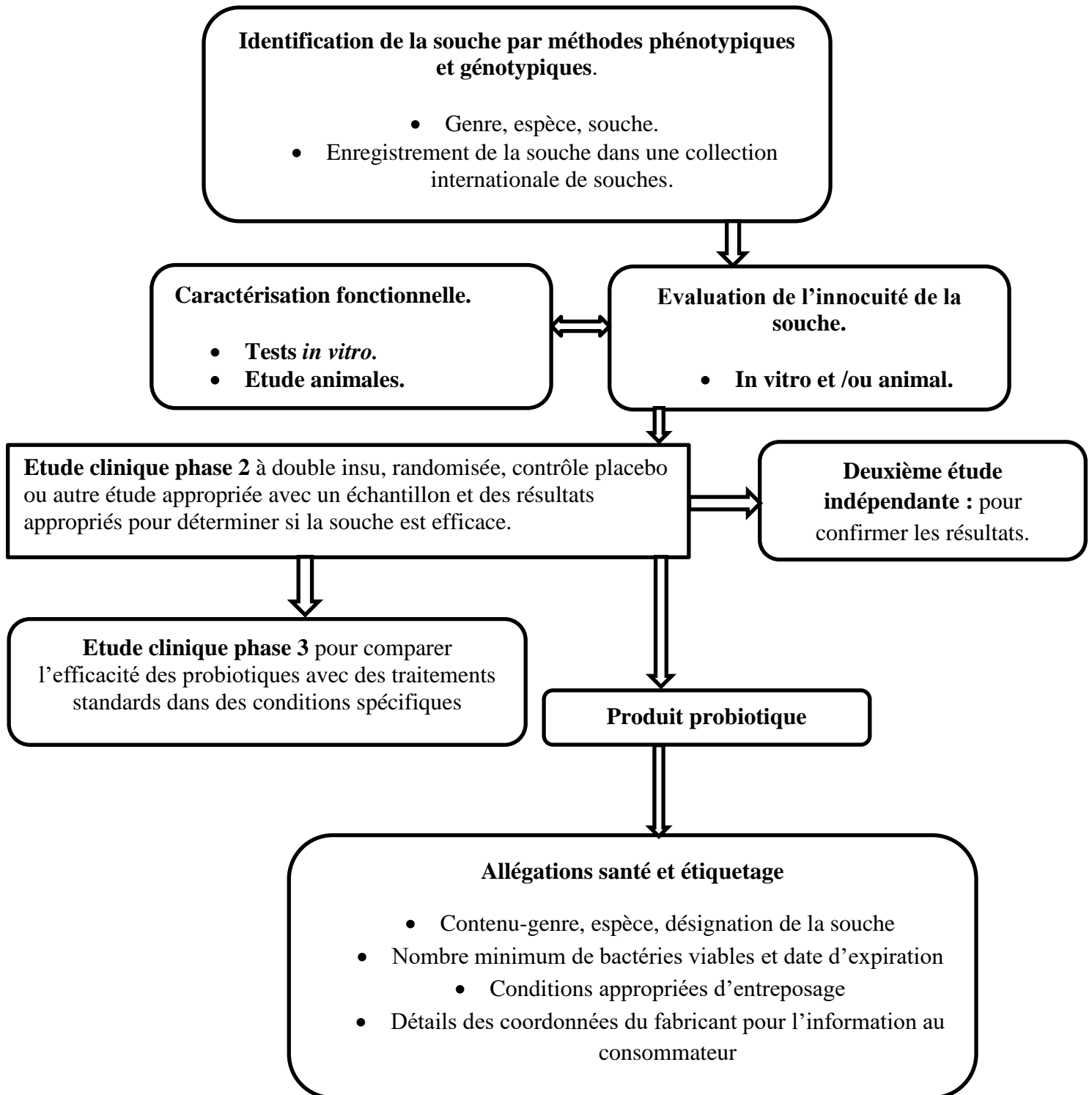


Figure 08: Guide pour l'évaluation des probiotiques en utilisation alimentaire (FAO/OMS, 2002).

II.2.1. Bactéries lactiques

Les bactéries lactiques ont été utilisées par l'homme depuis l'antiquité pour fabriquer des aliments fermentés. Cette fermentation améliore la conservation et modifie la saveur originale des aliments. En effet, leur production d'acide lactique permet d'acidifier le substrat et donc d'inhiber la prolifération de germes et pathogènes ou d'agents indésirables provoquant des modifications organoleptiques (Penaud, 2006). En 1857, grâce à Louis Pasteur et ses travaux sur la fermentation on établira un lien entre les bactéries et la fermentation lactique. De plus en 1873 Lister obtient la première culture bactérienne pure de *Lactococcus lactis*. Eli Metchnikoff, chercheur à l'institut Pasteur et prix Nobel en 1908 identifie deux bactéries bienfaites : *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus*, dans ses recherches sur les microorganismes (Rubio, et al., 2014).

De nos jours les bactéries lactiques représentent le deuxième plus grand marché de biomasse, après les levures. Essentiellement utilisées lors d'applications dans l'industrie alimentaire, et aussi dans l'industrie chimique et acquière depuis quelques années, un rôle croissant en santé humaine et animale (Streit, 2008). Ils constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres caractérisés par leur capacité à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. La fermentation est dite homolactique lorsque l'acide lactique est le seul métabolite formé ou hétérolactique, lorsque d'autres composés (éthanol, dioxyde de carbone, acides organiques volatils) sont produits en plus de l'acide acétique. Selon le mode de fermentation obligatoire ou préférentielle, on parle de bactéries homo fermentaires et hétéro fermentaires. Les bactéries lactiques incluent les Genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* *Pediococcus*.

Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles, uniquement capables de fermentation en aérobiose ou en anaérobiose. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN montre une hétérogénéité des espèces constituant ces genres. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries (Piquepaille, 2013).

II.2.1.1. Les lactobacilles

Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei* (figure 09) et *L. rhamnosus*. En effet ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales. Elles font partie du phylum des Firmicutes, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes. Le genre *Lactobacillus* regroupe à ce jour plus de cent espèces, largement répandues dans les règnes, humain, animal et végétal. Elles sont caractérisées par leur hétérogénéité : le % GC varie de 32 à 53 %. De par leur variété, elles sont présentes dans des milieux très différents (laits fermentés comme le kéfir ou le yakultjaponais, végétaux fermentés comme la choucroute, l'ensilage ou le vin, les viandes fraîche ou fermentées, le tube digestif de l'homme et des animaux), (Felis et Dellaglio, 2007).



Figure 09: *Lactobacillus casei* (Corrieu, 2008).

II.2.1.2 Coques

Les bactéries lactiques des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus* *Pediococcus* et *Leuconostoc* sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades. Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des Firmicutes, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*. Les streptocoques appartiennent en majorité au genre *Streptococcus*, qui comprend essentiellement des espèces d'origine humaine ou animale. Certaines sont pathogènes et ne sont donc pas utilisées comme probiotiques, mais d'autres sont saprophytes de la cavité orale ou de l'intestin de l'Homme.

L'espèce *Streptococcus thermophilus* (Figure10) largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS et est utilisée dans certains produits probiotiques (Piquepaille, 2013). Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers. Les espèces *Enterococcus faecalis* et *E. faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. De plus *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* est utilisée pour ses effets probiotiques (Guiraud, 2003).

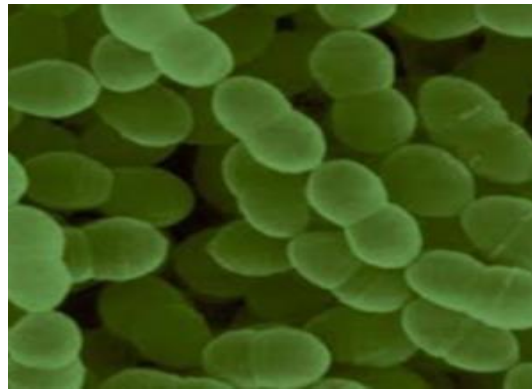


Figure 10: *Streptococcus thermophilus* (Corrieu, 2008).

II.2.1.3. Bifidobacteries

Les bifidobactéries ont été observées pour la première fois en 1900 par Tissier dans des selles d'enfants. Anciennement classé dans les lactobacilles sous le nom de *Lactobacillus bifidus*, le genre *Bifidobacterium* se différencie des autres bactéries lactiques par leur % GC élevé (de 55 à 67%) et par la présence d'une enzyme, la fructose-6-phosphatase, qui leur permet de fermenter les glucides en produisant plus d'acide acétique que d'acide lactique et de faibles quantités d'acides organiques et d'éthanol (Felis et Dellaglio, 2007).

Les bifidobactéries appartiennent au phylum et à la classe des Actinobacteria, à la sous-classe des Actinobacteridae, à l'ordre des Bifidobacteriales et à la famille des Bifidobacteriaceae.

On distingue aujourd'hui plus de trente espèces. Ce sont des bacilles de forme irrégulière, isolés ou en chaînes et présentant généralement des protubérances, des bifurcations ou des extrémités spatulées (Sutra et al., 1998).

Les *Bifidobacterium* sont d'origine humaine ou animale. On les trouve également en grandes quantités dans les eaux résiduaires. Chez l'homme, ce sont des commensaux de la bouche, des bronches, du vagin et surtout de l'intestin. Ils colonisent par voie orale, à partir de la flore vaginale ou fécale maternelle, le tube digestif des nourrissons entre le deuxième et le cinquième jour après la naissance et deviennent dominants. Leur implantation est favorisée par l'allaitement maternel. La population de *Bifidobacterium* diminue ensuite avec l'âge chez les adultes, mais constitue le microbiote dominant tout au long de la vie. Les espèces de *Bifidobacterium* (figure 11) varient également selon l'âge : le côlon des enfants présente essentiellement les espèces *B. infantis*, *B. breve*, *B. bifidum* et *B. longum* ; alors que les espèces qui dominent chez les adultes sont *B. Longum* et *B. adolescentis* (Gournier-Chateau *et al.*, 1994).



Figure 11: *bifidobacterium spp* (Green, 2003).

II.2.2. Bacteries non lactiques

D'autres bactéries, dont le métabolisme est différent des précédentes, font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Ils s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* (Izzaraguir, 2009).



Figure 12: *Escherichia coli* (Nissle, 1917)

II.2.3. Levures

Les levures sont des champignons unicellulaires capables de se multiplier par bourgeonnement ou scissiparité. Leur classification est très complexe et basée sur des caractères morphologiques et biochimiques.

Il existe beaucoup de genres de levures ; parmi les plus connues, on a le genre *Candida* qui possède un pouvoir pathogène chez l'homme et qui est responsable des mycoses de type candidoses et le genre *Saccharomyces* (levure de bière ou levure de boulanger). En générale les levures ne sont pas utilisées comme microorganismes probiotiques du fait de ne pas répondre aux normes établis par la FAO/OMS. La seule exception connue à ce jour est l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*, et particulièrement sa sous-espèce *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* (Juliana et al. 2014).

II.2.3.1. *Saccharomyces cerevisiae*

La levure *S. cerevisiae* est utilisée par l'homme depuis des millénaires pour des applications traditionnelles telles que la production de vin, de bière et de pain, cette levure est aussi largement utilisée comme "usine cellulaire" pour différentes applications, comme la production de protéines recombinantes d'intérêt pharmaceutique, de divers produits chimiques et plus récemment pour la production de bioéthanol. Le marché des produits dérivés des fermentations est aujourd'hui en pleine expansion (Celtoo, 2011). Depuis plus d'une dizaine d'années *S. cerevisiae* a été remarquée pour son effet bénéfique sur les fonctions digestives donc, reconnue comme probiotique (Marden, 2007).

Cependant, la majorité des souches de cette espèce ne sont pas couramment utilisées comme probiotiques car elles respectent moins les normes adéquates. Par contre, une souche particulière se distingue des autres au niveau du rendement de croissance et de la résistance aux contraintes thermiques et acides du système digestif (Juliana, et al. 2004).

II.2.3.2. *Saccharomyces boulardii*

Saccharomyces cerevisiae var. *boulardii* est une levure très particulière du fait d'être la seule levure qui respecte le concept de probiotique parfaitement (Villarruel, 2007). L'histoire de *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* est singulière à bien des égards. Elle remonte au début des années 1920 lorsque le Docteur Henri Boulard, microbiologiste de formation, se rend en Indochine, mandaté par un groupement français de brasseurs qui souhaite produire de la bière sur place.

Les souches de *S. cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, donc totalement inadaptées au climat des

tropiques. Il convenait dès lors de trouver une souche se développant à une température beaucoup plus élevée.

Séjournant au Vietnam, le Docteur Boulard apprend qu'une population locale utilise une décoction d'écorces de litchis à des fins anti-diarrhéiques. L'analyse microbiologique de cette préparation a alors permis d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à une température de 37°C, soit la température du corps humain. De retour en France, le Docteur Boulard brevète sa découverte et lui associe son nom. IL la commercialise sous forme d'ampoules buvables sous le nom <l'Ultra-levure, comme médicament anti-diarrhéique (« ultra » parce que *S. cerevisiae* var. *boulardii* a une température de croissance optimale « ultra-haute » par rapport aux souches utilisées en brasserie ou en boulangerie) (Goulet, 2009).

Ce médicament est cédé dans les années 1950 à un industriel, François Vallet, qui s'associe à un pharmacien, Michel Hublot, pour fonder le laboratoire Biocodex qui, depuis, diffuse le médicament dans plus de quatre-vingts pays. La maîtrise technologique du laboratoire permis, dès 1962, la lyophilisation du filtrat de *S. cerevisiae* var. *boulardii*, assurant ainsi une stabilité du produit dans le temps (Goulet, 2009).



Figure 13: *saccharomyces 'boulardii'* (Rampal, 1996)

S. cerevisiae var. *boulardii* présente des propriétés physico-chimiques assez intéressantes, y compris:

- Des effets trophiques, anti-sécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale ;
- Une stimulation du système immunitaire de l'hôte, notamment la stimulation de la production d'IgA et la modulation de la signalisation cellulaire de l'hôte ;
- Des effets spécifiques sur les bactéries entéropathogènes, en particulier par son activité protéolytique et par l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales.

En plus, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température et au pH acide de l'estomac (Ezzaraguir, 2015).

II.3. Effets et mode d'action des microorganismes probiotiques

Même si de nombreuses souches probiotiques sont aujourd'hui sur le marché, la communauté scientifique et les consommateurs demeurent souvent septiques quant à leurs effets bénéfiques pour la santé, et pour cause, le manque réel de fondement scientifique, l'ignorance des mécanismes mis en jeu dans les effets observés, ainsi que des allégations non confirmées, ont entretenu ces doutes légitimes. Néanmoins, devant l'enjeu économique, se sont multipliées ces dernières années des études cliniques enfin sérieuses, menées chez l'animal ou l'Homme, qui ont montré des effets bénéfiques précis de certains probiotiques sur des symptômes cliniques donnés (Rocha et *al.*, 2009). La figure 14 illustre la diversité des effets bénéfiques et les mécanismes d'actions.

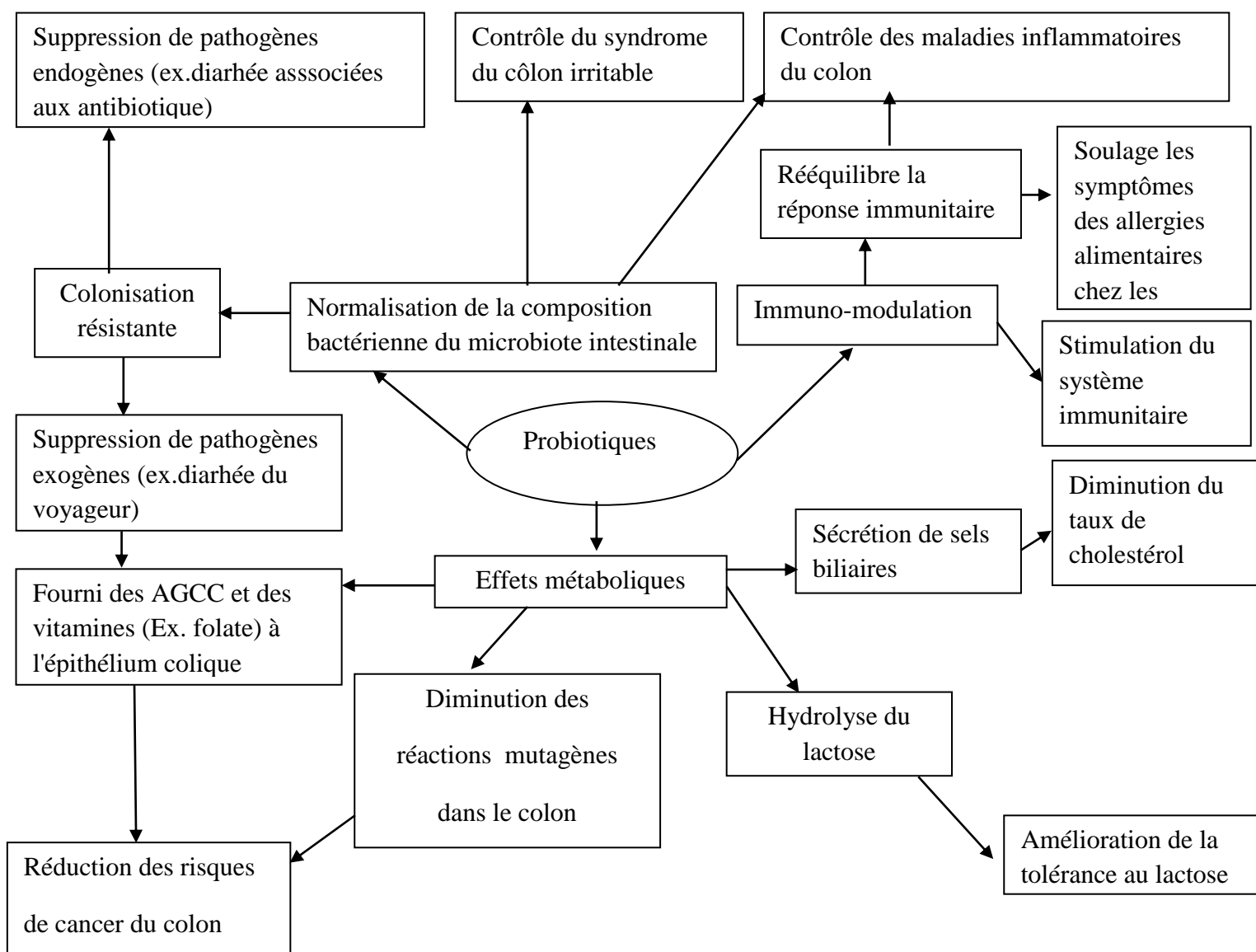


Figure 14: Les principaux effets bénéfiques et mécanismes d'actions attribués aux probiotiques (Pavez et al., 2006).

II.3.1. Directives pour l'évaluation des microorganismes probiotiques :

Afin d'évaluer les propriétés des probiotiques, la consultation a suggéré que les directives ci-après soient utilisées. Pour l'utilisation dans les aliments, les microorganismes probiotiques ne devraient pas seulement être capables de survivre au passage à travers le tractus gastro-intestinal mais aussi avoir la capacité de proliférer dans l'intestin. Cela signifie qu'ils doivent être résistants aux sucs gastriques et capables de se développer en présence de bile, ou être consommés dans un véhicule alimentaire qui leur permet de survivre au passage dans l'estomac et à l'exposition à la bile. Ce sont des bactéries Gram positif qui sont incluses principalement dans les deux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* (Holzapel et al., 1998; Klein et al., 1998).

II.3.2. Effets des probiotiques sur la santé humaine

II.3.2.1. Sur le tractus gastro-intestinal

II.3. 2.1.1. Protection contre les maladies inflammatoires du tube digestif

Lorsque le tube digestif est sain, l'individu tolère sa propre microflore, phénomène perdu au cours des maladies inflammatoires du tube digestif. Schultsz et al. (1999) et Dupont et al. (2000) ont mis en évidence une réduction des activités exoglycosidasiques (beta-galactosidase, N-acétyl-bêta-glucosaminidase, alpha- mannosidase) dans les selles de patients ayant une maladie de Crohn active. Cette diminution était corrélée à une baisse des *Bifidobacterium* dans la flore fécale. Ces travaux soulignent l'importance de la flore bifide en clinique et son interaction avec l'activité métabolique et le mucus.

II.3.2.1.2. Les probiotiques et les infections gastro-intestinales

Des études cliniques ont démontré que des infections gastrointestinales causées par *Helicobacter pylori*, la diarrhée du voyageur, diarrhée due aux rotavirus, diarrhée-associée aux antibiotiques comme celle causée par *Clostridium difficile*, peuvent être contrecarrées avec succès par l'utilisation de probiotiques (Mercenier et al., 2002 ; Turchet et al., 2003; Plummer et al ; 2004; Tursi et al.,2004 ; Wang et al., 2004).

II.3.2.1.3. Les probiotiques et la prévention du cancer du colon

Certaines études montrent que les bactéries probiotiques ont la propriété d'inhiber les processus conduisant à la formation du cancer du côlon chez l'homme. En effet, Matsumoto et Benno, (2004) ont mentionné que la consommation de yogourt contenant *Lactococcus lactis* réduit significativement la mutagénéicité dans l'intestin des volontaires.

II.3.2.1.4. Les probiotiques et la perméabilité intestinale

L'altération de la perméabilité intestinale (fonction-barrière) causée par une infection, toxine ou autre facteur favorise un transfert aberrant d'antigènes (y compris la microflore locale) à travers l'intestin en engendrant des réponses immunitaires inappropriées (réactions inflammatoires ou autoimmunes) (Baumgart et Dignass, 2002). Des études récentes ont montré que la consommation de probiotiques stabilise la fonction barrière de l'épithélium intestinal. Par exemple, Isolauri et al. (2004) ont démontré que *Lactobacillus GG* normalise le processus de perméabilité intestinale chez le rat. En outre, Rosenfeldt et al. (2004) a démontré que l'administration de probiotiques permet de stabiliser la fonction-barrière de l'intestin et de diminuer les symptômes gastro- intestinaux chez des enfants souffrant d'une dermatite atopique.

II.3.2.1.5. Les probiotiques et la motilité de l'intestin

La motilité intestinale joue un rôle important dans la réduction de la croissance des microorganismes pathogènes dans l'intestin. Les probiotiques pourraient avoir des effets positifs sur la motilité de l'intestin en réduisant le temps de transit des microorganismes pathogènes (Corthier, 2007).

II.3.3. Autres effets

L'ingestion quotidienne d'une quantité déterminée de bactéries lactiques permet avant tout de rééquilibrer et maintenir une flore intestinale normale en plus de :

- L'inhibition des bactéries pathogènes (Ballangue, 1993) ;
- Atténuation des problèmes d'intolérance au lactose (Saint Laurent, 2002)
- Stimulation du système immunitaire de l'hôte sans réaction inflammatoire ;
- Réduction de la teneur sérique en cholestérol (Dilmi-Bouras, 2006 ; Dilmi-Bouras *et al.*, 2007) ;
- Amélioration de la valeur nutritionnelle (Vignola, 2002).

Sans doute les conditions régnant au niveau du tube digestif représentées par l'acidité corrosive de l'estomac, la concentration élevée en sels biliaires dans le duodénum et la flore intestinale empêchent le passage des bactéries probiotiques qui possèdent une faible capacité de résister en face de ces barrières (Bouhnik, 1993; Desmazeaud, 1996; Dilmi - Bouras et Sadoun, 2002b) mais pour augmenter leur taux de survie, les probiotiques doivent être ingérés avec des vecteurs tel que les laits fermentés, les fromages, les yaourts, les boissons à base de lactosérum et les capsules de gélatine qui les protègent contre les barrières physiologiques (Saxelin *et al.*, 1995 ; Kailasapathy, 2002).

Conclusion

CONCLUSION

La flore intestinale exerce de nombreuses fonctions physiologiques souvent bénéfiques pour l'hôte, mais elle peut aussi se révéler délétère dans certaines diarrhées infectieuses ou post antibiotique, ou la maladie de Crohn. Cet écosystème complexe est modifié et augmente quantitativement lors des résections étendues de l'intestin grêle avec dans ce cas un effet direct positif pour le patient qui, ayant tout ou partie du côlon restant en continuité, bénéficiera d'une récupération énergétique des substrats mal absorbés par hyper fermentation colique. L'idée de modifier cet écosystème par des probiotiques semble donc très intéressante. Les connaissances acquises au cours des 20 dernières années, incitent cliniciens et chercheurs à pousser les investigations dans ce sens notamment, par l'utilisation d'outils moléculaires pour l'analyse de la flore intestinale, notamment, dans certaines pathologies digestives, pour permettre une meilleure compréhension des interactions flore-intestin.

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, produisent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Les mécanismes d'actions des probiotiques consistent essentiellement en la régulation de l'homéostasie du microbiote intestinale, le métabolisme des sels biliaires, le renforcement des barrières fonctionnelles épithéliales, et l'immuno-modulation. Par conséquent, les probiotiques exercent des effets bénéfiques considérables sur le système digestif de l'homme. Pour cette raison, ils sont de plus en plus utilisés dans l'industrie alimentaire et celui de la santé pour prévenir et traiter plusieurs dysfonctionnements. Les microorganismes utilisés comme probiotiques sont généralement les bactéries lactiques. Cela dit, les probiotiques incluent aussi des bactéries non lactiques telles que la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 et les bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *B. cereus*. Les levures quant à elles ne sont généralement pas considérées comme microorganismes probiotiques à l'exception de l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*, et particulièrement la sous-espèce *boulardii*. Cette levure se caractérise par sa capacité de résistance aux conditions de l'estomac contrairement aux autres levures.

Le développement récent de la biologie moléculaire a permis lors de ces dernières années une étude beaucoup plus poussée du microbiote intestinal grâce au séquençage haut débit. Cet ensemble de micro-organismes est propre à chaque individu mais certaines espèces dominantes sont communes à tous pour assurer les fonctions essentielles de barrière, ainsi que des fonctions métaboliques et immunitaires. Le microbiote est en relation étroite avec les systèmes immunitaires innés et acquis de l'organisme et cet équilibre est primordial pour maintenir l'homéostasie intestinale.

Références bibliographiques

A

-Afssa. (2005) *Agence française de sécurité sanitaire des aliments Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'homme adulte.*

B

-Ballangue J., (1993). *Bifidobacteria and probiotic action. Lactic acid bacteria. Ed : Salminen, A and Von wright .*

-Barbut, Frédéric, et Francisca J., (2010). « *Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose* ». *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 17 (6): 511-20

-Baumgart D., C., et DIGNASS A. U., (2002). *Intestinal barrier function. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 5: 685-94.

-Benmoussa A., (2019). *Diversité des vésicules extracellulaires dans le lait bovin et leurs activités dans les maladies inflammatoires de l'intestin (Doctoral dissertation, Université Laval).*

-Bjorksten B., (2004). *Effects of intestinal microflora and the environment ²on the development of asthma and allergy. Springer Seminras in Immunopathology*, 25: 257-270.

-Blum S., Delneste Y., Alvarez S., Haller D., Perez P. F., Bode C.H. Hammes W. P., Pfeir A.M. A. et Schiffrin E. J., (1999). *Interactions between commensal bacteria and mucosal immunocompetent cells. International Dairy Journal*, 9: 63- 68.

-Bouhnik B.Y., (1993). *Survie et effets chez l'homme des bactéries ingérées dans les laits fermentés. Lait*, 73.

-Burcelin, R., S. Nicolas, et V., Blasco-Baque. (2016). « *Microbiotes et maladies métaboliques De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques* ». *médecine/sciences* 32 (11): 952-60.

C

-Campeotto, Florence, Anne-J., Waligora-Dupriet, F.Doucet-Populaire, N. Kalach, C.Dupont, et MJ Butel . (2007). « *Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né* ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 31 (5): 533-42.

-CDU-HGE (2014) « *Microbiote et immunité intestinale* ». Editions Elsevier-Masson -. Disponible sur : https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap13_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.

- Claude, J.-R., L. Domenjoud, E. Fattal, J. Guillemain, A. Guillouzo, S. Le Crom, A. Le Pape, S. Lerondel, P. Lescuyer, B. Maillere, F. Morel, M. Pallardy, C. Pineau, T. Rabilloud et R. Rahmani. (2011). « *CONCEPT PAPER : le séquençage à haut débit méthodes et enjeux en médecine, pharmacologie et toxicologie* ». Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0edd877424b6f7301df42c2aff2a9a5a.pdf
- Cinquin, C., F., (2005). *Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique in vitro avec cellules immobilisées.*
- Conrads, G., & Lütticken, R. (1992). *Nucleotide sequences of 16S rRNA encoding genes from Capnocytophaga ochracea ATCC 33596, Capnocytophaga sputigena ATCC 33612 and Capnocytophaga gingivalis ATCC 33624. Nucleic acids research*, 20(21), 5847.
- Conway C., (1995). *Microbial ecology of the human large intestine. In Gibson, G.R. and Macfarlane, G.T. (eds.), Human colonic bacteria : role in nutrition, physiology and pathology. CRC Press*, 1 - 24.
- Corrieu, G., & Luquet, F. M. (2008). *Bactéries lactiques. Tec et doc.*
- Corthier G., (2007). *Flore intestinale et santé : quels enjeux ? Unité d'Ecologie et Physiologie du Système Digestif, INRA, Domaine de Vilvert, 78352 Jouy en Josas Cedex*, 1-13

D

- Dacosta Y., (2001). *Probiotiques et prébiotiques en alimentation humaine. Ed : Techniques et Documentations. Lavoisier. Paris.*
- Desmazeaud M., (1996). *Les bactéries lactiques dans l'alimentation humaine: utilisation et innocuité. Cahier Agriculture*, 5: 331-343
- Debré, P. & Le Gall, J.Y. (2014). *Le microbiote intestinal. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* :198, 1667-1684.
- Delzenne, N. M., & Cani, P. D. (2008). *Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. médecine/sciences* : 24(5), 505-510
- Dilmi Bouras A., (2002) .*Survie de Streptococcus thermophilus et Lactobacillus bulgaricus et leur action sur le métabolisme du cholestérol. Thèse de doctorat d'état, INA, El Harrach, Alger.*
- Dilmi Bouras A., et Sadoun D., (2002). *Survie des ferments du yaourt dans le tube digestif du lapin. Lait*, 82(2).

- Dilmi Bouras A., (2006). *Assimilation in vitro of cholesterol by yogurt bacteria. Annals of agricultural and Environmental Medicine AAEM*, 13: 49-53.
- Dilmi Bouras A., Koïche M., et Tabti M., (2007). *The effect of Lactobacillus paracasei on the rabbit's cholesterolemia. African Journal of Biotechnology*, 6(24) : 2840- 2845.
- Descoins, L., (2017). *Microbiote et cerveau : corrélation avec les pathologies neurologiques et psychiatriques. Thèse du diplôme docteur en Pharmacie, France : Université Toulouse III Paul Sablier*, 86p.
- Ducluzeau, R., (1993). *Installation, équilibre et rôle de la flore microbienne chez le nouveau-né. In Annales de pédiatrie (Paris) (Vol. 40, No. 1, pp. 13-22).*
- Dunne, C., O'Mahony, L., Murphy, L., Thornton, G., Morrissey, D., O'Halloran, S., ... & Collins, J. K. (2001). *In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. The American journal of clinical nutrition*, 73(2), 386s-392s.
- Dupont I., Roy D. et Lapointe G., (2000). *Comparison of exopolysaccharide production by strains of Lactobacillus rhamnosus and Lactobacillus paracasei grown in chemically defined medium and milk. Journal of Applied Microbiology and Biotechnology*, 24: 251-255.
- Durand I., Keller J.M., Cherroret G., Colin S., Dauca m. et Lehr P.R.(1993). *Impact d'une intoxication aluminique postnatale précoce sur l'épithélium duodenal de Rat : Etudes en microscopie électronique à transmission et en microanalyse de rayons X. Bull. Acad. Soc. Lorr. Sciences*, 32, 3-19.

E

- Eckburg, P., B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M.,... & Relman, D. A. (2005). *Diversity of the human intestinal microbial flora. science*, 308(5728), 1635-1638.
- Ebel, B., (2012). *Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, Bifidobacterium bifidum, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz (Doctoral dissertation, Dijon).*
- Em Consult., (2007) *Prébiotiques, Probiotiques et Symbiotiques : Définitions. (E. Masson, Éd.) Cahiers de Nutrition et Diététique*, avril 42:7.
- E., Rutayisire , K., Huang, Y., Liu, et F., Tao. 2016. « *The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review* ». *BMC Gastroenterology* 16 (juillet): 86.
- Ezzaraguir N., (2015). *Probiotiques: application thérapeutiques et effets secondaires. 40-93*

F

- FAO/WHO, (2001)** *Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria*, Cordoba (Argentina).
- FAO/WHO, (2002)** *Working groupe. Guidelines for the Evaluation of probiotics in food*. London Ontario, Canada Ff:ftp fao.org.
- Felis G. E., Dellaglio F. (2007)** *Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria, Current issues in intestinal microbiology*. Septembre. 8: 4461.
- Fond, G., Chevalier, G., Eberl, G., & Leboyer, M. (2015)**. *The potential role of microbiota in major psychiatric disorders: Mechanisms, preclinical data, gastro-intestinal comorbidities and therapeutic options*. *Presse medicale* (Paris, France: 1983), 45(1), 7- 19. Doi:10.1016/j.lpm.2015.10.016.
- Frayssinhes, L. (2017)** *Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutiques*. Thèse du diplôme docteur en Pharmacie, France : Université Toulouse III Paul Sablier, 92p.

G

- Gaboriau-Routhiau, V., Rakotobe, S., Lecuyer, E., Mulder, I., Lan, A., Bridonneau, C., Rochet, V., Pisi, A., De Paepe, M., Brandi, G., Eberl, G., Snel, J., Kelly, D., and Cerf-Bensussan, N. (2009)**. *The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses*. *Immunity* 31, 677-89.
- Gailhard A. & Balard P. (2015)**. *Autour des probiotiques : l'équilibre intestinal*, France : Laboratoire Nutergia, 8p.
- Gérard, P., Lepercq, P., Leclerc, M., Gavini, F., Raibaud, P., Juste, C. (2007)**. *Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces*. *Applied and environmental microbiology*, 73(18), 5742-5749.
- Gibson G., R., et Roberfroid M. B., (1995)**. *Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics*. *Journal of Nutrition*, 125: 1401- 1412.
- Goulet O., (2009)**. *Un probiotique pas comme les autres : d'une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés*. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. Septembre. 22: 269-272.
- Gournier-Chateau N., Larpent J. P., Castillanos M. I. et Larpent J. L., (1994)**. *Les probiotiques en alimentation animale et humaine*. Ed : *Techniques et documentations*. Lavoisier, Paris, France. pp. 1-192.

-Grasset, E., & Burcelin, R. (2019). *The gut microbiota to the brain axis in the metabolic control. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20(4), 427-438. Doi:10.1007/s11154-019-09511-1.

-Guarner F., Schaafsma G. J., (1998) *Probiotics. International Journal of Food Microbiology*. 39:237-238.

-Guiraud J., (2003) *Microbiologie alimentaire*. Paris : Dunod. 651

H

-Holzapfel, W., H., & Schillinger, U. (2002). *Introduction to pre-and probiotics. Food Research International*, 35(2-3), 109-116.

-Holzapfel W. H., Haberer P., Snel J. et Schillinger U., (1998). *Overview of gut flora and Probiotiques. International Journal of Food Microbiology* 41(2).

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

I

-Isolauri e., Salminen S. et Ouwehand A. C., (2004). *Probiotics. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*, 18: 299-313.

J

-Jaglin, M. (2013). *Axe intestin-cerveau : effets de la production d'indole par le microbiote intestinal sur le système nerveux central*. Thèse du doctorat : *Biologie, France: Université Paris Sud*, 291p.

-JM.,Robin, Rouchy A., (2001). *Centre d'étude de développement et de la nutrithérapie des probiotiques 01*.

-Juliana L., Fietto R., Raquel S., Araujo, Frederico N., Valadio, Luciano G., Fietto, Rogelio L., Brandio, Maria J., Neves, Fatima C.O., Gomes, Jacques R., Nicoli, Ieso M Castro (2004) *Molecular and physiological comparisons between Saccharomyces cerevisiae and Saccharomyces boulardii Canadian Journal of Microbiology*, 50 (8), 615-621, I0.1139/w04- 050.

K

-Kailasapathy K., (2002). *Microencapsulation of probiotic bacteria: technology and potential applications. Current Issues in Intestinal Microbiology*, 3: 39-48.

-Kim, B. S., Jeon, Y. S., & Chun, J. (2013). *Current status and future promise of the human microbiome. Pediatric gastroenterology, hepatology & nutrition*, 16(2), 71-79.

-**Kimse, M. (2009).** *caractérisation de l'écosystème caecal et santé digestive du lapin: contrôle nutritionnel et interaction avec la levure probiotique Saccharomyces cerevisiae* (Doctoral dissertation).

-**Krammer, H. J., Kämper, H., von Büнау, R., Zieseniss, E., Stange, C., Schlieger, F., ... & Schulze, J. (2006).** *Probiotic drug therapy with E. coli strain Nissle 1917 (EcN): results of a prospective study of the records of 3,807 patients. Zeitschrift fur Gastroenterologie, 44(8), 651-656.*

L

-**Łukaszewicz, M. (2012).** *Saccharomyces cerevisiae var. boulardii—Probiotic Yeast. In Probiotics. IntechOpen.*

M

-**Matsumoto M., et Benno Y., (2004).** *Consumption of Bifidobacterium lactis LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects. Mutation Research, 568: 147-153.*

-**Macfarlane G.T., HAY S., Macfarlane S., et Gibson G. R., (1990).** *Effect of different carbohydrates on growth, polysaccharidase and glycosidase production by Bacteroides ovatus, in batch and continuous culture. Journal of Applied Bacteriology, 68: 179- 187. 115.*

- **Macfarlane G. T. et Macfarlane S., (1997)** *Human colonic microbiota: ecology physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. American Journal of Gastroenterology, 222: S3-S9.*

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

-**MetaHIT consortium 2010.** *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature. Mar 4;464(7285):59-65. doi: 10.1038/nature08821.*

-**Metchnikoff E., (1908)** *Prolongation of life.* Putman, New York.

-**Millette, M., 2008.** *Étude de bactéries lactiques à potentiel probiotique et de leurs métabolites.* (Université du Québec): s.n.

-**Mitsuoka T., (1989).** *Microbes in the intestine. Ed. Yakult Honsha Co., Tokyo, Japan.*

-**Mondot, S., de Wouters, T., Doré, J., Lepage, P. (2013).** *The human gut microbiome and its dysfunctions. Digestive Diseases, 31(3-4), 278-285.*

-**Monticelli, L. A., Sonnenberg, G. F., Abt, M. C., Alenghat, T., Ziegler, C. G., Doering, T. A., . & Artis, D. (2011).** *Innate lymphoid cells promote lung-tissue homeostasis after infection with influenza virus. Nature immunology, 12(11), 1045-1054.*

-Muniz, Luciana R., Knosp C., et G Yeretssian. 2012. « *Intestinal Antimicrobial Peptides during Homeostasis, Infection, and Disease* ». *Frontiers in Immunology* 3: 310.

N

-Niess, J. H., Leithauser, F., Adler, G., and Reimann, J. (2008). *Commensal gut flora drives the expansion of proinflammatory CD4 T cells in the colonic lamina propria under normal and inflammatory conditions. J Immunol* 180, 559-68.

-Nousiainen, J., Javanainen, P., Setälä, J., & Wright, A. V. (2004). *Lactic acid bacteria as animal probiotics. Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects*, (Ed. 3), 547-580.

O

-O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). *The gut flora as a forgotten organ. EMBO reports*, 7(7), 688-693.

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

P

-Pavez S., Malik K., Ah Kang S., Kim H., (2006) *Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. J. Appl Microbiol* 100 : 1171-1185

-Penders, J., Thijs, C., Vink, C., Stelma, F. F., Snijders, B., Kummeling, I., Stobberingh, E. E. (2006). *Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics*, 118(2), 511-521. Doi: 10.1542/peds.2005-2824.

-Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N., Bonaz, B. (2010). *Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. Psychoneuroendocrinology*, 35(5), 653-662. Doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.10.004.

-Piquepaille C. (2013) *Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales* [Thèse]. Pharmacie. Limoge. 183

-Plummer S., Weaver M. A., Harris J. C., Dee P. et Hunter J., (2004). *Clostridium difficile pilot study: effects of probiotic supplementation on the incidence of C. difficile diarrhoea. International Microbiology*, 7: 59-62.

-Probert H. M. et Gibson G. R., (2002). *Bacterial biofilms in the human gastrointestinal tract. Current Issues Intestinal Microbiology*, 3: 23-27.

Q

- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., & Wang, J. (2010).** *A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. nature*, 464(7285), 59-65.
- Qin, Junjie, Ruiqiang L., Jeroen R., Arumugam M., Burgdorf KS., Manichanh C., et Nielsen TR.,. 2010.** « *A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing* ». *Nature* 464 (7285): 59-65.

R

- Rampal, P. (1996).** *Les levures: classification, propriétés, utilisations technologiques et thérapeutiques. Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 3(9), 185-186.
- RASTALL R. A., (2004).** *Bacteria in the gut: Friends and foes and how to alter the balance. Journal of Nutrition*, 134: 2022-2026.
- **Rigottier-Gois, L., L., Rochet, V., Garrec, N., Suau, A., & Doré, J. (2003).** *Enumeration of Bacteroides species in human faeces by fluorescent in situ hybridisation combined with flow cytometry using 16S rRNA probes. Systematic and applied microbiology*, 26(1), 110-118.
- Rigottier-Gois, L., Le Bourhis, A. G., Geneviève, G., Rochet, V., & Doré, J. (2003).** *Fluorescent hybridisation combined with flow cytometry and hybridisation of total RNA to analyse the composition of microbial communities in human faeces using 16S rRNA probes. FEMS microbiology ecology*, 43(2), 237-245.
- Rocha, J.D.B., Schlossmacher, M.G., Philpott, D.J., 2015.** *LRRK2 and Nod2 promote lysozyme sorting in Paneth cells. Nat. Immunol.* 16, 898–900. <https://doi.org/10.1038/ni.3255>
- Rolfe, R. D. (2000).** *The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. The Journal of nutrition*, 130(2), 396S-402S.
- Rosenfeldt V., Benfeldt E., Valerius N. H., Paerregaard A. et MICHAELSEN K. F., (2004).** *Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. Journal of Pediatrics*, 145: 612-616.
- Rubio, R., A., J., Martín, B. A. T. & Garriga, M., 2014.** *Characterization of lactic acid bacteria isolated from infant faeces as potential probiotic starter cultures for fermented sausages. Food microbiology*, Volume 38, pp. 303-311.

S

- Saint Laurent A., (2002).** *Les principes fondamentaux de gastro-entérologie : flore normale de l'intestin grêle* : 208-295.
- Sampson, T. R., Debelius, J. W., Thron, T., Janssen, S., Shastri, G. G., Ilhan, Z. E., Chesselet, M. F. (2016).** *Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease.* *Cell*, 167(6), 1469-1480. Doi: 10.1016/j.cell.2016.11.018.
- Sawa, S., Lochner, M., Satoh-Takayama, N., Dulauroy, S., Bérard, M., Kleinschek, M., & Eberl, G. (2011).** *RORyt+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota.* *Nature immunology*, 12(4), 320-326.
- Saxelin M., Pessi T. et Salminen S., (1995).** *Fecal recovery following oral administration of Lactobacillus strain GG (ATCC 53103) in gelatine capsules to healthy volunteers.* *International Journal of Food Microbiology*, 25: 199-203.
- Servin, A., 2004.** *Antagonistic activities of Lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens.* *FEMS Microbiol Rev.*, Volume 28, pp. 405-440.
- Sonnenberg, G. F., Monticelli, L. A., Alenghat, T., Fung, T. C., Hutnick, N. A., Kunisawa, J., & Artis, D. (2012).** *Innate lymphoid cells promote anatomical containment of lymphoid-resident commensal bacteria.* *Science*, 336(6086), 1321-1325.
- Streit F., (2008)** *(agro paris tech) influence des conditions de recolte et de concentration sur l'état physiologique et la cryotolerance de lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus cfl 1.*
- Sutra L., Federigbi M., Jouve J., (1998)** *Manuel de bactériologie alimentaire.* Paris: Polytechnica. 308.
- Suau,A., R., Bonnet, M., Sutren, J J .,Godon, G R., Gibson, M D. , Collins, J Dore, 1999,** *Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut: Appl.Environ.Microbiol., v. 65, p. 4799-4807.*

T

- Tremaroli, V., & Bäckhed, F., (2012).** *Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism.* *Nature*, 489(7415), 242-249.
- Turchet P., Laurenzano M., Auboiron S. et Antoine J. M., (2003).** *Effect of fermented milk containing the probiotic Lactobacillus casei DN-114001 on winter infections in free-living elderly subjects: a randomised, controlled pilot study.* *Journal of Nutrition and Health Aging*, 7: 75-77.
- Tursi A., Brandimarte G., Giorgetti g. M. et Modeo M. E.,(2004).** *Effect of Lactobacillus casei supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy*

after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Medical Science Monitor*, 10: 662-666.

V

-Vignola C. L., Michel J. C., Paquin P., Moinneau M., Pouliot M. et Simpson R., (2002)., *Sciences et technologie du lait : Transformation du lait. Ed : Techniques et Documentation Lavoisier.* 600 p.

-Veiga, P., Juste, C., Lepercq, P., Saunier, K., Béguet, F., Gérard, P. (2005). *Correlation between faecal microbial community structure and cholesterol-to-coprostanol conversion in the human gut. FEMS microbiology letters*, 242(1), 81-86.

-Villarruel, G., Rubio, D. M., Lopez, F., Cintoni, J., Gurevech, R., Romero, G., & Vandenplas, Y. (2007). *Saccharomyces boulardii in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. Acta Paediatrica*, 96(4), 538-541.

W

-Wallace, T. D., Bradley, S., Buckley, N. D., & Green-Johnson, J. M. (2003). *Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: effects on cytokine production. Journal of Food Protection*, 66(3), 466-472.

-Wang M. F., Lin H. C., Wang Y. Y. et HSU C. H., (2004). *Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. Pediatric Allergy and Immunology*, 15: 152-158.

-Westerbeek , Elisabeth A. M., Anemone van den Berg, Harrie N. Lafeber, Jan Knol, Willem P. F. Fetter, et Ruurd M. van Elburg. 2006. « *The Intestinal Bacterial Colonisation in Preterm Infants: A Review of the Literature* ». *Clinical Nutrition* 25 (3): 361-68.

Y

-Yatsunenکو, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Heath, A. C. (2012). *Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature*, 486(7402), 222-227. Doi: 10.1038/nature11053