

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou

Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques

Département d'agronomie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention du diplôme de Master en Sciences Alimentaires

Option: Agro-alimentaire et contrôle de qualité

Thème

Effet des probiotiques et prébiotiques sur les infections virales

Travail réalisé par :

M^{elle} KHELILI Dihia

Proposé et dirigé par :

M^r AMROUCHE T.

Devant le jury :

Présidente :	M ^{me} REMANE Y.	Maitre assistante A	UMMTO
Examinatrice :	M ^{me} BENTAYEB S.	Maitre assistante A	UMMTO
Promoteur :	M ^r AMROUCHE T.	Professeur	UMMTO

2019 /2020

Remerciements

Avant tout, je remercie DIEU tout puissant de m'avoir aidé et ma donné la santé, le courage, la volonté et la patience de réaliser ce modeste travail.

Mes sincères remerciements à M^r AMROUCHE T pour avoir proposé le sujet et accepter de m'encadrer et orienter tout au long de mon travail avec ses judicieux conseils et sa constante disponibilité, c'est grâce à sa compétence et indulgence que ce travail a pu être réalisé.

Je remercie aussi M^{me} REMANE Y d'avoir accepté la présidence du jury de mon travail. Je lui exprime mes profondes reconnaissances pour son aide précieuse.

Je tiens à exprimer aussi mes remerciements à M^{me} BENTAYEB S pour avoir accepté de juger ce travail.

DEDICACES

J'ai l'honneur de dédier ce modeste travail

A mes parents

A ma famille

Et à mes amis

DIHIA

Liste des abréviations

AGCC : acides gras à courte chaîne

AGCS : acides gras à chaîne saturé

BSH : hydrolase du sel biliaire

CMH: molécule du complexe d'histocompatibilité

EFSA : l'autorité européenne de sécurité des aliments

FAO : l'organisation pour l'alimentation et l'agriculture

FDA : Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux

GALT: tissu lymphoïdes associés au tube digestif

GRAS : généralement reconnue comme sûr

HCMV: cytomégalovirus humain

HIV: virus immunodéficience humaine

HPIV: virus para influenza humain

HSV: virus herpès simplex

IAV: alpha influenza virus

IBV: beta influenza virus

IMC : indice de masse corporelle

ISAPP : association scientifique international des probiotiques et prébiotiques

IVRS: infections viral respiratoire sévère

MALT: tissu lymphoïdes associés au muqueuse

OMS : organisation mondiale de la santé

PAV: pneumonie associée au ventilateur

PBMC : cellules mononucléaires périphériques sanguins

pDc : cellules dendritiques plasmacytoïde

pH: potentiel hydrogène

SARS COV-2: syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2

SCI : syndrome de colon irritable

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue

SIDA :Syndrome d'Immuno-Déficiencie Acquise

TIG: tractus gastro-intestinal

UFC :unité formant colonie

ZIKV: zika virus

Liste des figures

Figure 1 : <i>Bifidobacterium adolescentis</i>	8
Figure 2 : <i>Enterococcus faecalis</i>	9
Figure 3 : <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10
Figure 4 : <i>Bacillus coagulans</i>	11
Figure 5 : <i>Saccharomyces Cerevisiae</i>	12
Figure 6 : Mécanisme d'action exercée par des bactéries probiotiques	13
Figure 7 : Représentation schématique de la production de probiotiques pour les compléments alimentaires et les applications laitières	17
Figure 8 : Sources et production des principaux prébiotiques, y compris les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS).....	30
Figure 9 : Réponse immunitaire contre un agent pathogène	43
Figure 10 : Mécanisme induits par les probiotiques pour stimuler le système immunitaire.....	45

Liste des tableaux

Tableau I : Principales bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives	7
Tableau II : Fonction du microbiote	14
Tableau III : Evolution des changements dans les définitions scientifiques du terme Prébiotique	22
Tableau IV : Aliments riche en prébiotiques	25
Tableau V : Avantages proposés des Prébiotiques pour l'immunité et la santé des hôtes	29
Tableau VI : Principales cellules de système immunitaire inné et adaptatif	36
Tableau VII : Maladie virale courante.....	37
Tableau VIII : Efficacité clinique de certaines bactéries lactiques majeures pour les maladies infectieuses	48

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre I : Probiotiques

1- Historique	3
2- Définition des probiotiques	3
3- Critères de sélection d'un probiotique	4
3-1- Résistance aux acides et sels biliaires	5
3-2- Activité de l'hydrolase du sel biliaire (BSH)	5
3-3- Innocuité de la souche	5
3-4- Adhésion à la muqueuse intestinale.....	6
3-5- Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes	6
4- Principales bactéries utilisées comme probiotiques	7
4-1- Bifidobactéries	8
4-2- Coques	8
4-3- Lactobacillus	9
4-4- Bacillus	10
4-5- Levures	11
5- Mécanisme d'action des probiotiques	12
6- Fonction du microbiote	13
7- Effets thérapeutiques des probiotiques	14
7-1- Intolérance au lactose	14
7-2- Obésité	15
7-3- Fournir d'énergie et des nutriments	15
7-4 - Syndrome du côlon irritable (SCI)	15

7-5- Prévention et traitement des diarrhées	16
7-6- l'effet hypocholestérolémiant	16
8- Consommation des probiotiques	16
9- Production des probiotiques	17
9-1- Conservation des souches	17
9-2- Inoculum industriel	18
9-3 - Fermentation	18
9-4- Centrifugation	18
9-5- Ajout des solutions stabilisatrices	18
9-6- Lyophilisation.....	18
9-6-1- Congélation	18
9-6-2- Sublimation	19
9-6-3- Désorption	19
10- Inconvénients d'utilisation des probiotiques	19

Chapitre II : Prébiotiques

1- Définition des Prébiotiques.....	21
2- Critères de sélection des prébiotiques	23
3- Les prébiotiques les plus commun	23
3-1- Fructanes	23
3-1-1- Inuline	24
3-1-2- Fructo-oligosaccharide	24
3-2- Galacto –oligosaccharides	24
4- Mécanisme d'action des prébiotiques	25
4-1- Inhibition de l'adhérence des pathogènes	25
4-2- Augmentation de l'absorption des minéraux	26

4-3- Rôle dans la régulation des lipides	26
4-4- Influence de l'appétit	26
4- 5- Modulation du système immunitaire	26
4-6- Production des métabolites	27
4-7- Croissance accrue des bactéries bénéfiques	28
5- Production des prébiotiques	30
5-1- Synthèse par voie enzymatique du FOS et GOS	30
5-1-1- Synthèse enzymatique du FOS.....	30
5-1-2- Synthèse enzymatique du GOS	31
5-2- Techniques d'hydrolyse des polysaccharides	31
6- Inconvénient d'utilisation des prébiotiques	31

Chapitre III : Réponse immunitaire contre l'infection virale

1-Système immunitaire	33
1-1- Système immunitaire et nutrition	33
1-2- Définition du système immunitaire	33
1-3- Réponse immunitaire innée	34
1-3-1- Cellules du système immunitaire inné	34
1-3-2- Médiateurs solubles.....	34
1-4- Immunité adaptative	35
1-4-1- Cellules du système immunitaire acquis	35
1-4-2- Immunité à médiation cellulaire	37
1-4-3- Immunité humorale	37
2- Infections virales	37
2 -1- Définition du virus	37
2-2- Différentes infections virales	38

2 -2-1- Coronavirus	38
2-2-2- Rotavirus	39
2-2-3- Parainfluenza virus	39
2-2-4- Zika virus	39
2 -2-5- Adénovirus	40
2-2-6- Entérovirus	40
2-2-7- Rhinovirus	41
2-2-8- Influenza virus	41
2-2-9- Herpès virus	41
2-2-10- CMV	42
2-2-11- HIV	42
3- Réponse immunitaire contre un virus	42

Chapitre IV : Probiotiques et immunité antivirale

1- Probiotiques et système immunitaire	44
2- Mécanismes d'immunostimulation des probiotiques	44
3-Effet des probiotiques sur les infections respiratoires virales sévères	46
3-1- Traitement des infections virales par certains probiotiques	48
3-1-1- Lactobacillus rhamnosus (LGG)	49
3-1-2- L. lactis JCM 5805	49
3-1-3- Bifidobacterium BB-12	50
3-1-4- Escherichia coli Nissle	50
4- Effet des probiotiques sur la réponse immunitaire contre le virus Covid -19	51
Conclusion	53

Références bibliographiques

Introduction

Introduction

Les probiotiques, aliments fonctionnels apparus dans nos officines assez récemment, bien que leur origine date de plus d'un demi-siècle, suscitent un intérêt grandissant chez les consommateurs soucieux de leur santé ou patients attirés par la médecine alternative.

Actuellement, avec l'apparition de nouvelles épidémies virales et l'intérêt croissant des consommateurs et des industriels pour les soins personnels, notre compréhension de la relation entre la santé et l'alimentation s'est renforcée (**Dimitris et Robert, 2009**).

Selon, l'OMS et la FAO, les probiotiques sont des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà de l'effet nutritionnel premiers, ils peuvent être des bactéries ou des levures (**Guarner et al., 2011**).

Il faut mentionner que l'alimentation humaine constitue la principale source d'énergie pour la croissance du microbiote, la flore microbienne colonisant notre corps. A ce titre, les glucides non digestibles peuvent fortement modifier la composition et la fonction du microbiote intestinal. Une partie de la flore intestinale fermente ces substances alimentaires non digestibles appelées prébiotiques et stimulent la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte.

De nos jours, avec l'apparition du changement climatique, notamment le réchauffement de la planète et l'augmentation des déplacements géographiques des personnes et des marchandises, le nombre d'espèces de virus pathogènes et de zones touchées a augmenté. Par conséquent, le risque d'infection virale est devenu un problème critique. Un virus pathogène représentatif, le virus de la grippe, subit parfois un processus de mutation discontinu. En conséquence, l'efficacité des vaccins contre le virus de la grippe peut être moindre et les risques de pandémie deviennent majeurs (**Kanauchi, 2018**).

Les probiotiques agissent à la fois sur le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis et ont la capacité de réduire la gravité des infections dans les voies gastro-intestinales et les voies respiratoires supérieures. Sachant que 70% des cellules immunitaires sont dans l'intestin. Prendre soin de son système digestif, c'est renforcer son système immunitaire.

Grace à l'évolution des connaissances sur les virus, les chercheurs ont découvert l'impact du microbiote intestinal sur le système immunitaire pour lutter contre les attaques virales dans

Introduction

chaque organe y compris les poumons, mais leur mécanisme d'action n'est pas encore clairement établi. Pour cela des études cliniques ont été réalisées sur un échantillon de personnes adultes et enfants pour décrire l'efficacité de certaines bactéries lactiques majeures sur les maladies infectieuses (**Davani et al., 2019**) .

L'objectif de cette recherche bibliographique est de présenter l'intérêt préventif et thérapeutique des probiotiques et établir le lien entre les probiotiques, système immunitaire et les infections d'origine virale.

L'évolution des technologies offre actuellement des outils numériques permettant de réaliser des recherches. Cette recherche bibliographique a été effectuée en consultant des ouvrages publiés, des documents, des articles et des revues scientifiques spécialisées traitant des probiotiques, des prébiotiques, de l'immunité et des aliments fonctionnels disponible sur les plateformes correspondant à : Mendeley, Pubmed, Zlibrary et Google Scholar.

Chapitre I
Probiotiques

1- Historique

L'histoire des probiotiques est aussi ancienne que l'histoire de l'humanité. Bien avant la prise de conscience des microorganismes probiotiques, les produits fermentés, tels que la bière, le pain, le vin, le kéfir, les kumis et le fromage, étaient très fréquemment utilisés à des fins thérapeutiques (**Ozen et Dinleyici ,2014**).

Le concept de probiotique a été développé au fil des décennies. En 1899, Henry Tissier a isolé des bifidobactéries dans les selles de nourrissons allaités, il a découvert qu'elles étaient un composant prédominant de la flore intestinale chez les humains en bonne santé et ensuite il a recommandé l'administration de bifidobactéries aux nourrissons atteints de diarrhée (**Tissier ,1907**). Au début du XX^{ème} siècle, le scientifique russe Ilya Ilyich Metchnikoff a établi un lien entre la santé et la longévité des paysans bulgares et leur forte ingestion de yaourt contenant de grandes quantités d'espèces de *Lactobacillus* (**Gogineni et al., 2013**).

En 1965 Lily Stiwel définit les probiotiques comme étant des substances sécrétées par un organisme qui stimulent la croissance d'un autre. Par la suite, Parcker décrit le probiotique comme des organismes et substances qui contribuent à l'équilibre microbien intestinal (**Shokryzdan et al., 2017**). Plus tard, Roy Fuller met l'accent sur le fait important de la viabilité des probiotiques dans l'organisme en 1989 (**Bultel ,2017**).

Selon **Gogineni et al 2013** l'utilisation actuelle du terme probiotique a été proposée par Roy Fuller qui a supprimé "autres substances" de la définition et a défini les probiotiques comme "des compléments alimentaires microbiens vivants qui ont un effet bénéfique sur l'animal en améliorant son équilibre microbien intestinal.

2- Définition des probiotiques

Le mot probiotique (du latin pro ; du grec bios signifiant littéralement pour la vie) a été introduit par le scientifique allemand Werner Kollath en 1953 pour désigner les substances actives qui sont essentielles pour un développement sain de la vie (**Gasbarrini et al., 2016**). Toutefois ce n'est que début de XX^{ème} siècle que des chercheurs ont suggéré que la flore intestinale pouvait être modifiée par des bactéries bénéfiques remplaçant les microbes nocifs.

En 2002, l'organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO : Food Agriculture Organisation Of the United Nation) et organisation mondiale de la santé (OMS) ont défini les probiotiques comme étant des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte au-delà de l'effet nutritionnel primaires, ils peuvent être des bactéries ou des levures (**Guarner et al., 2011**).

Un vrai probiotique doit être sain, d'origine humaine, sans aucun vecteur qui peut transférer la résistance à l'antibiotique et les facteurs toxiques ainsi il doit avoir une bonne capacité pour survivre sous la condition intestinale (**Plaza –Dias et al., 2019**).

Les premières applications des probiotiques dans les pathologies gastro-intestinales ont concerné par exemple les infections liées à *Clostridium difficile*. L'intérêt des probiotiques est croissant comme le montre les nombreuses publications qui décrivent leurs intérêts dans de futures applications médicales.

Les probiotiques concernent différentes espèces bactériennes, mais on rencontre le plus souvent des bactéries à gram positif qui sont les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. D'autres espèces peuvent être utilisées comme des souches appartenant aux *streptocoques*, *entérocoques* ou encore des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli*, de même que des levures comme *Saccharomyces boulardii* (**Butel, 2014**).

3- Critères de sélection d'un probiotique

Chaque souche bactérienne doit avoir des propriétés particulières pour être considérée comme probiotique potentielle. Selon les directives suggérées par la FAO/ OMS chaque souche probiotique potentielle doit être correctement identifiée, suivie de divers tests in vitro pour étudier ses propriétés fonctionnelles (**FAO, 2002**).

Pour pouvoir exercer leur(s) effet(s) biologique(s), les probiotiques, ingérés oralement, doivent atteindre l'intestin grêle et le colon vivants et en quantité suffisante. Cela suppose qu'ils puissent résister à un certain nombre de barrières physiologiques, parmi lesquelles la sécrétion d'acide gastrique, les acides biliaires, les peptides antimicrobiens du mucus et ceux sécrétés par certaines cellules intestinales (immunoglobulines A sécrétoires, lactoferrine, lysozyme, etc.), en particulier par les cellules de Paneth (defensines) (**Piquet et al., 2007**).

FAO/OMS a fourni une liste de tests de dépistage et la caractérisation de souches probiotiques potentielles dont les suivants :(**Shokryzdan et al., 2017**)

3-1- Résistance aux acides et sels biliaires :

Pour assurer ses fonction optimales après ingestion, le probiotique doit supporter l'action de deux barrières biologiques principales qui sont l'acidité gastrique et la bile sécrété dans le duodénum. La sécrétion acide gastrique constitue un facteur de défense majeur contre la colonisation du tube digestif par des bactéries pathogènes ou non. Cependant, la résistance à l'acide diffère fortement entre micro-organismes et certains survivent totalement ou partiellement à leur passage dans l'estomac (**Flourié et Nancey ,2007**).

Par conséquent, la tolérance aux acides et à la bile est un besoin absolu d'une souche probiotique et l'un des critères de sélection important. La tolérance est non seulement nécessaire à la survie mais aussi à la colonisation facile de GIT (**Koll et al., 2008**).

3-2- Activité de l'hydrolase du sel biliaire (BSH)

Les acides biliaires sont synthétisés dans le foie ils sont stockés et concentrés dans la vésicule biliaire dans l'intestin grêle pour améliorer l'absorption et l'ingestion des graisses alimentaires. Les sels biliaires sont connus par leur effet inhibiteur sur la croissance des bactéries à gram négatif et à gram positif. Certains souches probiotiques ont la capacité de produire du BSH et l'hydrolyse des sels biliaires et semble être un mécanisme de défense de la souche bactérienne contre les sels biliaires.

Une activité du BSH a été détectée dans les espèces suivantes : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Clostridium* et *Bacteroides spp*.

Les Lactobacilles et bifidobacteria sont couramment utilisés comme souches probiotiques, tandis que les *Bacteroides*, *Clostridium* et *Enterococcus spp* sont également des habitants commensaux du tractus gastro-intestinal (**Begley et al., 2006**).

3-3- Innocuité de la souche

Une souche probiotique doit respecter le statut «GRAS » pour « Generally Recognized As Safe » elle ne doit pas être mutagène. (**Delzenne, 2013**) Elles doivent être dénuées de pathogénicité. Un autre risque soulevé par l'utilisation des probiotiques est le transfert de gènes de résistance aux antibiotiques des souches probiotiques vers les micro-organismes du microbiote commensal.

Parmi les bactéries probiotiques contiennent des gènes de résistance aux antibiotiques : les bactéries lactiques et le genre bifidobacterium, ces gènes peuvent être transférés par différents mécanismes à d'autres bactéries de même espèce ou non. Le transfert de ces gènes de résistance a été montré possible vers les bactéries gram positives et gram négatives et peut donc se faire dans le tube digestif lors de l'ingestion de ces souches probiotiques (**Butel, 2014**).

3-4- Adhésion à la muqueuse intestinale

La capacité d'un probiotique à s'adhérer aux cellules épithéliales intestinales est un autre facteur important pour la sélection d'un microorganisme probiotique. Il existe plusieurs bienfaits pour la sélection de souches probiotiques adhésives dont le traitement de la diarrhée à rotavirus et également pour la stimulation du système immunitaire.

3-5- Activité antimicrobienne contre les bactéries potentiellement pathogènes

Certains lactobacilles et bifidobactéries peuvent produire des peptides antimicrobiens, appelés bactériocines qui empêchent la prolifération de certains agents pathogènes. Les bactériocines sont des petites molécules composées de 30 à 60 acides aminés. Elles sont classées en 04 principaux types en fonction de leur structure primaire, de leur poids moléculaire et de leurs caractéristiques génétiques (**Shokryzdan et al., 2017**).

4 - Principales bactéries utilisées comme probiotiques

Les souches bactériennes *Bifidobacteria spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus spp.*, certaines souches d'*Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* et la levure *Saccharomyces boulardii* ont été particulièrement étudiées dans différents modèles animaux (tableau I).

Tableau I : Principales bactéries utilisées comme probiotiques dans les pathologies digestives (Girardin et Frossard, 2012).

<p>Bifidobacterium</p> <p>B. animalis subsp.animalis</p> <p>B. animalis subsp. lactis</p> <p>B. bifidum breve</p> <p>B. bulgaris</p> <p>B. infantis</p> <p>B. longum</p>	<p>Bacillus</p> <p>B. coagulans</p>
	<p>Saccharomyces</p> <p>S. boulardii</p>
	<p>Escherichia</p> <p>E. coli strain (nissle 1917)</p>
	<p>Streptococcus</p> <p>S. salivarius subsp. thermophilus</p>
	<p>Enterococcus</p> <p>E. faecium</p> <p>E. faecalis</p>
	<p>Lactobacillus</p> <p>L. acidophilus</p> <p>L.delbrueckii subsp. bulgaricus</p> <p>L. casel</p> <p>L. farciminis</p> <p>L. rhamnosus GG</p> <p>L. gasseri</p> <p>L. johnsonii</p> <p>L. paracasel</p> <p>L. plantarum</p> <p>L. reutri</p> <p>L. salivarius</p>

4-1- Bifidobactéries

Les bifidobactéries ont été isolées et décrites pour la première fois par Henry Tissier à la fin de XIX^{ème} siècle, il a observé en abondance une bactérie sous forme de Y dans les fèces d'enfants nourris au sein et absente chez ceux nourris au biberon (Tissier, 1900).

Ces bactéries sont des bâtonnets gram positif anaérobies et non sporulant, le genre se compose plus de 50 espèces dont seulement 10 se trouvent chez l'homme. Chez les nourrissons allaités, les bifidobactéries constituent plus de 80 % du microbiote intestinal.

La répartition des espèces est différente chez les nourrissons et les adultes ; *Bifidobacterium adolescents* (figure1) et *bifidobactérium longum subsp* sont les principales espèces de bifidobactéries dans les flores intestinales adultes et *bifidobacterium longum subsp. infantis* et *bifidobacterium breve* sont l'espèce prédominante dans le tractus intestinal des nourrissons (Esaïassen et al., 2017).

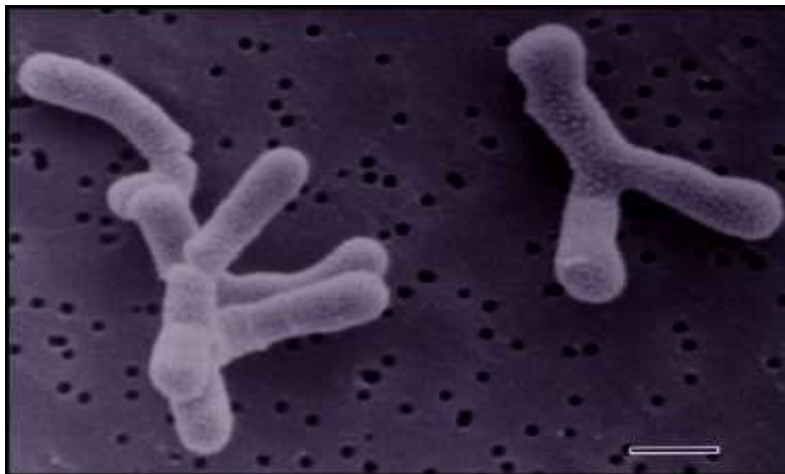


Figure1 : *Bifidobacterium adolescents*.

4-2- Coques

Les coques sont des bactéries en forme de sphère généralement groupés ou en chaînettes et sont représentées par les streptocoques et les entérocoques et dont certaines espèces sont utilisées dans des probiotiques tels que *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecalis* (figure 2) ou *E.faecium* notamment (Domitille, 2018).

➤ Les entérocoques

Les entérocoques sont des bactéries lactiques utilisées depuis des siècles dans la transformation des aliments, ces microorganismes sont des cocci gram positif anaérobie facultatif non mobile. Le genre entérocoque produit une grande variété de bactériocines dénommés entérocoques, ces derniers luttent contre les bactéries gram négatives, les champignons et les levures. Il a été rapporté que certaines souches d'*E.mundtii* peuvent inhiber certains virus. Les chercheurs expliquent cet effet sur la propagation du virus HSV (virus herpès simplex) par une inhibition de la synthèse des glycoprotéines, le mécanisme impliqué dans l'activité antivirale n'est pas bien connu mais il pourrait avoir une aggrégation des particules virales ou un blocage de leurs sites récepteurs (Aguilar –galvez ,2012).

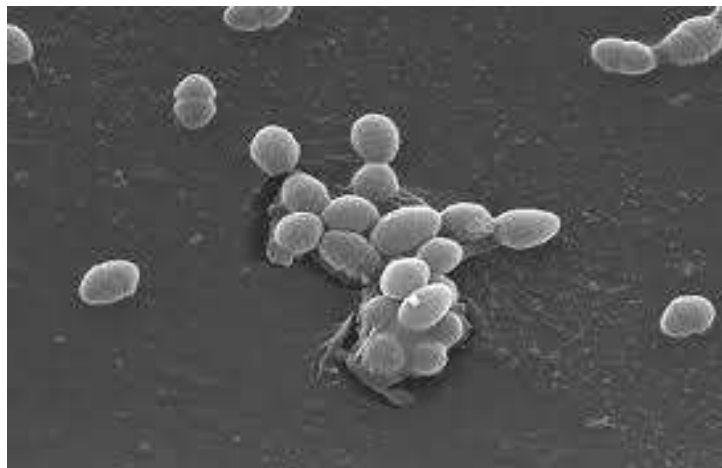


Figure 2 : *Enterococcus faecalis*

4-3- Lactobacillus

Lactobacillus sont un composant important du microbiote des humains et d'autres mammifères où elles sont présentes dans les voies respiratoires, le tractus gastro-intestinal (TGI) et les voies génitales (O'Callaghan et W. O'Toole ,2011). Ces bactéries sont des bâtonnets de culture anaérobies ,gram positif , non sporulés , appartient au phylum Firmicutes , classe Bacilli , ordre des lactobacilla et famille des lactobacillus (Goldstein et al.,2015), leur conditions de croissance optimale se situe à un ph de 5,5 à 5,8 dans un environnement nutritionnel complexe d'acides aminés , de peptides, de vitamines ,de minéraux , d'acide gras et de glucide . Les LAB en particulier les lactobacillus sont les microorganismes les plus couramment utilisés parce qu'ils respectent le statut Gras

« generally recognized as safe » (figure 3) (Shokryzdan et al., 2017). Elle est composée de plus de 170 espèces et 17 sous espèces parmi eux *Lactobacillus acidophilus* qui est naturellement présent dans tractus gastro- intestinal et la bouche des humains et des animaux (Goldstein et al., 2015).

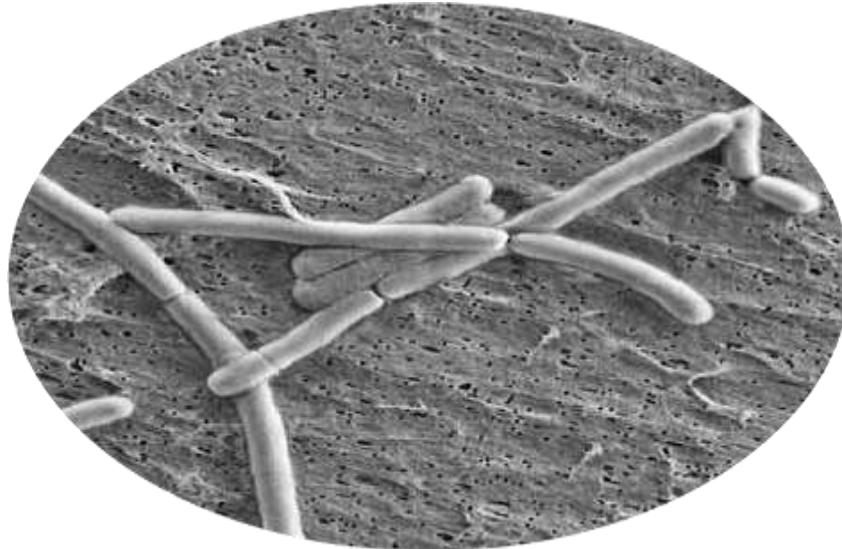


Figure 3 : *Lactobacillus rhamnosus GG*

4-4- Bacillus

Le *Bacillus coagulans* est une bactérie probiotique à Gram positif, anaérobie facultative, non pathogène, sporulée, productrices d'acides lactique. Ce probiotique a été déclaré sûr par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) et figure sur la liste des produits généralement reconnus comme sûrs (GRAS) (figure 4).

Bacillus coagulans (*B. coagulans*) a récemment attiré l'attention des chercheurs et des fabricants de produits alimentaires, car il présente des caractéristiques des deux genres *Bacillus* et *Lactobacillus* (Konuray et Erginkaya, 2018).

En raison de son excellente stabilité, elle a été largement utilisée en médecine, dans l'industrie alimentaire et chimique. Des études récentes ont montré que *B. coagulans* a des effets thérapeutiques sur les maladies intestinales, telles que la diarrhée aiguë, le syndrome du côlon irritable, la diarrhée liée aux antibiotiques, la constipation et la colite, grâce à la modulation

de la composition du microbiote, de l'immunité de l'hôte et du métabolisme (Mu et Cong, 2019).



Figure 4: *Bacillus coagulans*

4-5- Levures

Saccharomyces Cerevisiae est utilisée dans de nombreux pays comme agent préventif et thérapeutique pour les diarrhées et autres troubles gastro-intestinaux causés par l'administration d'agents antimicrobiens. Cette levure possède de nombreuses propriétés qui en font un agent probiotique potentiel, c'est-à-dire qu'elle survit au transit dans le tube digestif, sa température optimale est de 37 °C, elle inhibe la croissance d'un certain nombre d'agents pathogènes microbiens (Czerucka et al., 2007).

Cette souche a été découverte pour la première fois par le biologiste Henri Boulard en Indochine en 1923. Il en isola une levure à laquelle il donna son nom et la commercialisa sous le nom commercial d'Ultra-levure® (figure 5) (McFarland, 2015).



Figure 5 : *Saccharomyces Cerevisiae*

Ultra – levure est non toxique et non pathogène qui a été utilisé comme agent préventif et thérapeutique pour le traitement de diverses maladies diarrhéiques, de la colite et de la maladie de Chron. Mcfarland et Bernasconi (1993) ont documenté que les données pharmacocinétiques démontrent que *S. boulardii* est bien adapté comme agent de traitement dans la thérapie de la diarrhée chez l’homme (**Zamora –Vega et al, 2012**).

5-Mécanisme d’action des probiotiques

Les probiotiques sont bien connus pour renforcer l'immunité des humains en les protégeant contre les agents pathogènes gastro-intestinaux. Les mécanismes d'action par lesquels ils exercent leurs effets bénéfiques sur l'hôte comprennent donc la sécrétion de substances antimicrobiennes, l'exclusion compétitive des sites d'adhésion et des sources nutritionnelles, l'amélioration de la fonction de barrière intestinale et l'immunomodulation (figure 6) (**Ashaolu, 2020**).

Les probiotiques affectent l'écosystème intestinal en stimulant les mécanismes immunitaires, en produisant des produits métaboliques tels les acides gras à chaîne courte (figure 6) et en communiquant avec les cellules hôtes par des signaux chimiques. Ces mécanismes peuvent induire un antagonisme envers des pathogènes potentiels, améliorer l'environnement intestinal, renforcer la barrière intestinale, diminuer l'inflammation et renforcer la réponse immune. On pense que ces phénomènes induisent la plupart des effets positifs, y compris la réduction de l'incidence et de la sévérité des diarrhées. Il s'agit là de l'utilisation la plus largement reconnue des probiotiques (**Guarner et al., 2011**).

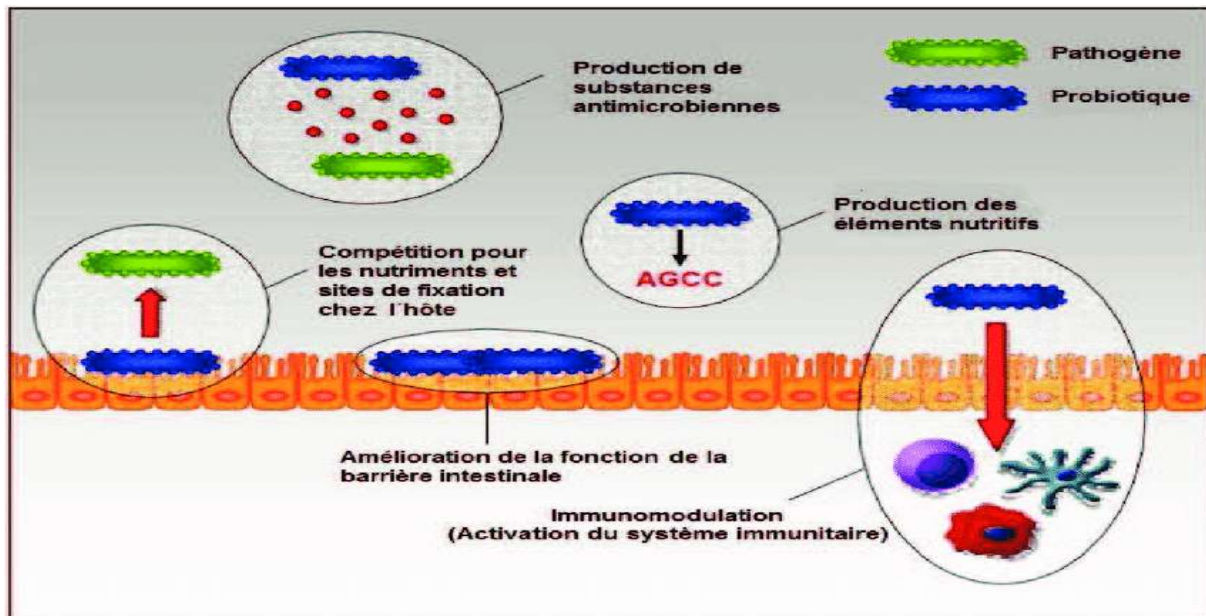


Figure 6 : Mécanisme d'action exercée par des bactéries probiotiques

6- Fonction du microbiote

Le microbiote intestinal est constitué de billions de micro-organismes et de milliers d'espèces bactériennes qui ont des fonctions spécifiques dans le métabolisme des nutriments de l'hôte, le métabolisme des médicaments, le maintien de l'intégrité structurale de la barrière muqueuse intestinale, l'immunomodulation et la protection contre les agents pathogènes (tableau II).

Tableau II : Fonction du microbiote. (Brusaferro *et al.*, 2018)

Fonction	Explication
la production de métabolites	La fermentation des glucides complexes entraîne la production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), qui sont impliqués dans de nombreux processus cellulaires et voies métaboliques, dans l'amélioration de la fonction de barrière intestinale et dans la régulation du système immunitaire et des réponses inflammatoire
Production de vitamines	Les microbiotes synthétisent les vitamines essentielles que les humains ne peuvent pas produire (par exemple, la vitamine B12, la vitamine K) ; un dérèglement entraîne des pathologies métaboliques telles que l'obésité et le diabète de type 2.
Influence sur l'homéostasie épithéliale	Les microbiotes favorisent l'intégrité épithéliale en influençant le renouvellement des cellules épithéliales et en modulant les propriétés du mucus.
Développement du système immunitaire	Les défenses de la muqueuse intestinale et le système immunitaire systémique sont tous deux modulés par le microbiote, ce qui permet une meilleure protection contre les infections et contre les maladies inflammatoire.
Influence sur la colonisation des agents pathogènes	Les microbiotes sont en concurrence avec les agents pathogènes pour les sites de fixation et les nutriments, et ils produisent des substances antimicrobiennes.

7- Effets thérapeutiques des probiotiques

7-1- Intolérance au lactose

Une grande partie de la population mondiale présente de faibles niveaux de l'enzyme β -galactosidase (lactase) dans la muqueuse de l'intestin grêle. Ces personnes souffrent de symptômes d'intolérance lorsque le lait (lactose) est présent dans leur alimentation. Il existe de bonnes preuves scientifiques de l'atténuation des symptômes d'intolérance au lactose par la

consommation de yaourt, de lait fermenté et les produits contenant des bactéries lactiques. On pense qu'elles confèrent des effets bénéfiques en fournissant l'activité galactosidase qui améliore la tolérance et la digestibilité du lactose (**Sánchez et al., 2017**).

En 1984, L'équipe de Levitt (Minneapolis) publia la première étude démontrant que le yoghourt permettait à des malabsorbeurs de lactose de le digérer dans le grêle. Ainsi les ferments vivants du yoghourt compensent un déficit fonctionnel enzymatique (**Antoine, 2009**).

7-2- Obésité

La prise de poids à long terme (plus de 10 ans) chez l'homme est en corrélation avec une faible diversité de microbiote, et cela est dû à une faible consommation de fibres alimentaires. La dysbiose des microbiotes intestinaux favorise probablement l'obésité induite par l'alimentation et les complications métaboliques (**Valdez et al., 2018**).

Plusieurs études ont montré que la composition du microbiote intestinal chez les individus obèses peut être significativement différente de celle des individus pauvres, les bactéries peuvent exercer un rôle fondamental dans la modulation du métabolisme énergétique, et la modifications de la composition du microbiote intestinal peut être associé à des augmentations ou des réductions du poids corporel et de l'indice de masse corporelle (IMC) (**Brusaferro et al., 2018**).

7-3- Fournir d'énergie et des nutriments

Le microbiote intestinal fournit de l'énergie et des nutriments à l'hôte. Les bactéries commensales humaines, telles que *Bifidobacterium*, peut synthétiser et fournir des vitamines telles que la vitamine K et les vitamines B hydrosolubles. Les bactéries intestinales fournissent également des acides gras à chaîne courte (AGCC) en fermentant de l'amidon résistant ou des glucides indigestes (fibres alimentaires) (**Nschida et al., 2018**).

7-4 - Syndrome du côlon irritable (SCI)

Le SCI se caractérise par une gêne ou une douleur abdominale et une altération de la fonction intestinale. Bien que les causes du SCI ne soient pas complètement comprises, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent le rôle potentiel du microbiote intestinal dans sa physiopathologie et la génération de symptômes. Différentes études d'intervention

probiotique ont été réalisées ces dernières années et bien que les résultats suggèrent qu'il y a un avantage à utiliser des probiotiques pour soulager le SCI (**Richie et al., 2012**).

7-5- Prévention et traitement des diarrhées

Les probiotiques sont de plus en plus utilisés pour la prévention et le traitement de la diarrhée plus chez les enfants que chez les adultes. Dans une méta-analyse récente, l'administration de LGG aux enfants hospitalisés a révélé le potentiel de réduire l'incidence globale des diarrhées associée aux soins de santé, y compris la gastro-entérite à rotavirus. De même, une supplémentation en bifidobactéries aux nourrissons ont évité de manière significative l'incidence de la diarrhée et l'apparition de maladies nosocomiales (**Guarino et al., 2015**).

7-6- L'effet hypocholestérolémiant

Des études montrent qu'une consommation régulière de probiotiques et levures module le métabolisme des lipides et diminue le taux de cholestérolémie. Mann & Spoerry (1974) ont été les premiers chercheurs à rapporter l'effet hypocholestérolémiant de la consommation régulière de lait fermenté par *Lactobacillus acidophilus* chez les membres des tribus Massai (**Reis et al., 2017**).

8- Consommation des probiotiques

Un grand nombre d'organismes viables sont nécessaires pour exercer un effet probiotique dans le produit alimentaire. Il est supposé qu'une substance active doit contenir au moins 10⁵ ufc/g et les aliments probiotiques doivent être consommés de manière à obtenir un effet bénéfique (**Sarao et Arora, 2015**).

Ces dernières années, la mise en œuvre de la politique en matière d'alimentation saine a été l'une des tendances importante dans le maintien de la santé, la prévention des maladies, la restauration de fonctions perturbées du corps et la longévité active de l'homme (**Reshetnik et Utochkina, 2013**).

Les critères scientifiques indispensables à une démonstration convaincante d'un effet fonctionnel spécifique demandent que l'ingrédient/aliment étudié soit identifié, qu'il soit consommé par des volontaires dans des quantités usuelles lors d'études randomisées et contrôlées, et que cette consommation améliore significativement soit une fonction, soit un

marqueur pertinent, Cette rigueur scientifique a permis d'apporter des confirmations avérées de l'hypothèse de Metchnikoff : il est possible, par la consommation de ferments vivants d'améliorer des fonctions de l'hôte (**Antoine, 2009**).

L'utilisation de ces ferments vivants dit probiotiques à base de microorganismes vivants issus de la microflore humaine normale est un élément important du concept de nutrition saine de la population et l'un des moyens les plus efficaces de prévenir les troubles du tractus gastro-intestinal humain et de traiter ainsi les troubles des systèmes digestif (**Reshetnik et Utochkina, 2013**).

9- Production des probiotiques

Les procédés de fabrication des probiotiques (LAB et bifidobactérie) pour les compléments alimentaires et les applications laitières ont en commun les étapes suivantes, comme la montre la figure 7.

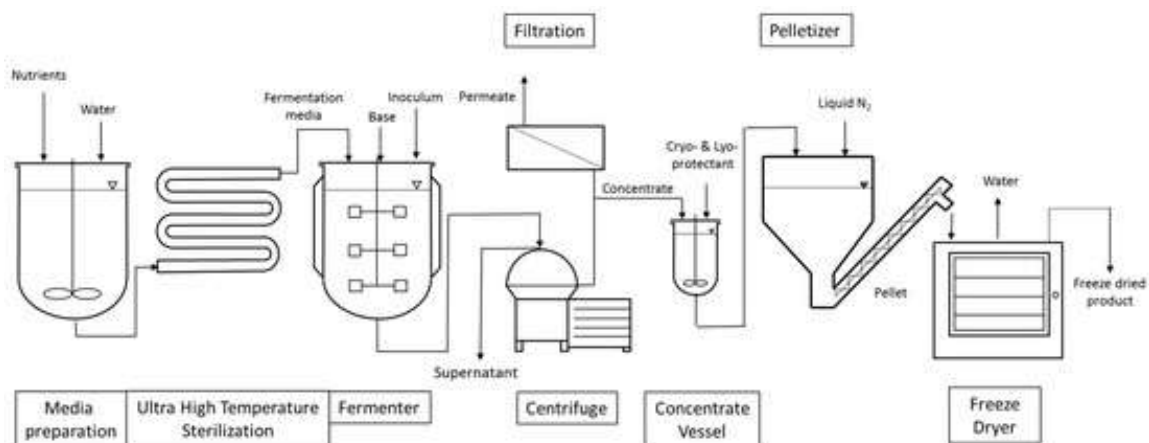


Figure 7 : Représentation schématique de la production de probiotiques pour les compléments alimentaires et les applications laitières (**Fenster et al., 2019**).

9-1- Conservation des souches

Le stock de semences congelées, qui a été soigneusement préparé pour être constitué d'une seule souche pure est vérifiée pour être exempt de contaminants par des tests de contrôle de qualité (QC) (**Fenster et al., 2019**).

9-2 - Inoculum industriel

L'échantillon contenant les semences est introduit dans un milieu de culture adapté traité thermiquement est constitué d'eau, de source d'azote, d'hydrates de carbone, de sels et de nutriment nécessaire pour la croissance.

9-3- Fermentation

Inoculum est transférer dans la cuve de fermentation principale pour la croissance, ou les conditions de croissance sont surveillées en permanence.

9-4- Centrifugation :

Une fois la fermentation dans la cuve principale terminée, les cellules sont séparées de milieu de culture par centrifugation.

9-5- Ajout des solutions stabilisatrices

Des cryoprotecteurs et des lyoprotecteurs sont introduites au concentrée pour protéger les cellules contre les blessures pendant la lyophilisation. Les cryoprotecteurs et les lyoprotecteurs les plus utilisés sont les glucides et peptides (**Fenster et al., 2019**).

9-6 - Lyophilisation

La lyophilisation est le procédé le plus efficace pour la stabilisation de cultures probiotiques, en réduisant l'activité de l'eau à des valeurs inférieures à 0,2, elle permet un stockage à long terme. C'est l'unique méthode qui permet de conserver des principes actifs thermosensibles à l'état sec et elle est de plus en plus utilisée dans l'industrie alimentaire pour la conservation de ferments lactiques (**Fonsecca et al., 2015**).

L'opération se déroule en trois étapes, la congélation, la sublimation (séchage primaire) et la désorption (séchage secondaire).

9-6-1 Congélation

Peut s'effectuer par différentes méthodes :(**Toulemonde , 2009**)

- la congélation par ventilation (projection d'air refroidi...)
- la congélation par contact (azote, plaques refroidies et réchauffées successivement...)

- la congélation mixte par ventilation et contact
- la congélation par immersion

9-6-2 Sublimation

Une fois la congélation terminée, la sublimation commence. Durant cette étape, on impose une pression dans la chambre suffisamment faible et l'on apporte de l'énergie au système afin de faire subir à la glace un changement d'état directement de l'état solide (glace) à l'état gazeux. Les vapeurs d'eau ainsi formées sont transportées et éliminées par condensation (**Verlhac, 2019**).

9-6-3 Désorption

La plus grande partie de l'eau a disparu du produit, mais il en reste une quantité importante fixée sur la surface interne présentée par le produit sec. Cette eau absorbée, sur le produit finement poreux, doit être éliminée car elle serait nuisible à la bonne conservation du produit lyophilisé. Cette étape de la lyophilisation correspond à une désorption isotherme durant laquelle l'eau est éliminée du produit sous forme moléculaire et ceci à pression et températures constantes (**Toulemonde, 2009**).

10- Inconvénients d'utilisation des probiotiques

Selon **Sanders et al (2014)**, le principal facteur de risque dans les applications sûres des microorganismes probiotiques est le manque de connaissances sur leur activité.

En général, les bactéries probiotiques ont un effet bénéfique sur le système digestif, mais dans certains cas, elles peuvent faciliter la translocation ou provoquer elles-mêmes des infections (bactériémie, septicémie) en particulier chez les patients présentant une immunodéficience importante (VIH, cancer, greffe), une malnutrition sévère ou une barrière épithéliale intestinale incompétente (**Tsai et al., 2019**). Des résultats d'essai clinique obtenu avec une souche de probiotique dans une population ne peuvent pas être automatiquement généralisés à d'autres souches ou à d'autres populations (**Zawistowska –Rojek et Tyski, 2018**).

En outre, les différences d'activité d'une seule souche ou d'un mélange de souches de différentes espèces ou même de différents genres doivent également être prises en compte avant l'utilisation de probiotiques chez l'homme (**Sanders et al., 2014**).

Des méta analyses démontre que les probiotiques ne sont pas efficaces pour la pancréatite aigue ou la maladie de Crohn (**Wilkins et Sequio, 2017**).

Selon un rapport de 2002 publié conjointement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture que les probiotiques peuvent théoriquement être responsables de quatre types d'effets secondaires :(**Doron et Snyderman, 2015**)

1. Les infections systémiques.
2. Activités métaboliques délétères.
3. Stimulation immunitaire excessive chez les personnes sensibles.
4. Transfert de gènes.

Chapitre II
Prébiotiques

1-Définition des prébiotiques

Le concept des prébiotiques est plus récent que celui des probiotiques et il a été proposé pour la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid. Le terme prébiotique est défini comme un ingrédient alimentaire non digestible qui a un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, qui peut améliorer la santé de l'hôte (tableau II) (**Zamora-Vega et al., 2012**).

Les prébiotiques encouragent la prolifération des bactéries bénéfiques qui résident déjà dans la TIG et peuvent provoquer des changements plus importants que les probiotiques dans l'abondance des bactéries commensales qui confèrent des bienfaits à la santé (**Buddington, 2009**).

La compréhension du microbiote intestinal et des avancées technologiques tels que la métagénomique, la nutrigénomique et la métatranscriptomique ont précisé les subtilités et la délicatesse de cette définition. L'Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (ISAPP) à Londres (Royaume-Uni), a défini un prébiotique comme un substrat qui est sélectivement utilisé par les micro-organismes hôtes conférant un bénéfice pour la santé". Cela s'est produit en 2016, et c'est la définition la plus récente (**Ashaolu, 2020**).

Les prébiotiques les plus couramment utilisés sont les substrats glucidiques comme les fibres alimentaires avec la capacité de promouvoir les composants de la microflore intestinale normale qui peut apporter un bénéfice pour la santé de l'hôte. Ce groupe comprend certains composants alimentaires résistants à l'hydrolyse des enzymes digestives et qui ne sont pas absorbés dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal, y compris l'intestin grêle. Ces composés doivent atteindre le gros intestin, où se trouve le microbiote et stimulent la croissance de certains microorganismes bénéfiques dans l'intestin (**Roberfroid, 2002**).

Tableau III : Evolution des changements dans les définitions scientifiques du terme Prébiotique (Carlson *et al.*, 2018).

Année	Définition
1995	Un ingrédient alimentaire non digestible qui affecte bénéfiquement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte.
2003	Substances non digestibles qui ont un effet physiologique bénéfique sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance ou l'activité favorable d'un nombre limité de bactéries indigène
2004	Un ingrédient fermenté sélectivement qui permet des changements spécifique, tant dans la composition et/ou l'activité de la microflore gastro-intestinale qui confère bienfaits, le bien-être et la santé de l'hôte.
2007	Un ingrédient fermenté sélectivement qui permet des changements spécifique, à la fois dans la composition et/ou l'activité de la microflore gastro-intestinale, qui confèrent bienfaits au bien-être et à la santé de l'hôte
2008	Un composant alimentaire non viable qui confère des bienfaits pour la santé de l'hôte associée à la modulation du microbiote.
2010	Un ingrédient fermenté sélectivement qui entraîne des changements dans la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant ainsi bienfaits à la santé de l'hôte
2015	Composé non digestible qui, par sa métabolisation par des micro-organismes dans l'intestin, module la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, conférant ainsi un effet physiologique bénéfique à l'hôte.

2- Critères de sélection des prébiotiques

Les critères suivants sont utilisés pour classer un composé comme prébiotique.

- Le premier critère suppose que les prébiotiques ne sont pas digérés (ou seulement partiellement digérés) dans les segments supérieurs du tube digestif. En conséquence, ils atteignent le côlon, où ils sont fermentés sélectivement par des bactéries potentiellement bénéfique.
- un prébiotique doit être capable de résister aux conditions de transformation des aliments et rester inchangé, non dégradé ou chimiquement inaltéré et disponible pour le métabolisme bactérien dans l'intestin (**Markowiak, 2017**).
- il doit être résistant au pH acide de l'estomac.
- ne peut pas être hydrolysé par des enzymes de mammifères.
- ne doit pas non plus être absorbé dans le tractus gastro-intestinal.
- il peut être fermenté par un microbiote intestinal et la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales peuvent être stimulées de manière sélective par ce composé et ce processus améliore la santé de l'hôte (**Davani-Davari, 2019**).

3- Les prébiotiques les plus commun

Les prébiotiques sont généralement des glucides alimentaires (hydrates de Carbone de divers structure moléculaires). Les deux principaux glucides qui répondent aux critères des prébiotiques sont de type inuline fructanes et les galacto-oligosaccharides (GOS), bien que de nombreux d'autres classes font l'objet d'une enquête (**Wilson et Bridgette, 2017**).

3-1- Fructanes

Cette catégorie comprend l'inuline et le fructo-oligosaccharide ou oligofructose .Les fructanes peuvent être trouvés comme composants naturels dans le miel, les fruits, les légumes et céréales tels que le topinambour, la banane, la chicorée, l'oignon, le poireau, l'ail, seigle, orge, yacon et salsifis. Pour la plupart de ces sources, les plages de concentration sont les suivantes entre 0,3 et 6 %. Pour la chicorée et le salsifis, elles sont comprises entre 5 et 10 %, tandis que dans le cas du topinambour et du yacon, ils peuvent atteindre jusqu'à 20% (tableau IV).

3-1-1- Inuline

L'inuline est un polysaccharide, polymère de fructose, appartient à une classe de glucides appelés fructanes, la majorité de l'inuline disponible dans le commerce aujourd'hui est extraite des racines de chicorée (Tableau IV).

Selon **Wilson et Bridgette (2017)**, une supplémentation en fructanes de type inuline augmente la croissance de bifidobactérie chez les humains en bonne santé.

Les fructanes de type inuline sont aujourd'hui de plus en plus utilisés dans les aliments, et plus particulièrement dans la fabrication d'aliments fonctionnels, en raison de leurs avantages nutritionnels. Ils ont des effets physiologiques, métaboliques, hormonaux et immunologiques variés, étant bénéfique pour la santé et le bien-être de l'hôte. L'origine de ces effets réside dans leur fermentation par le microbiote endogène du tractus intestinal inférieur et dans l'effet "prébiotique" caractéristique. Ils ne sont pas digérés, ni absorbés, dans le tractus gastro-intestinal supérieur (**Boscher, 2009**).

3-1-2 - Fructo-oligosaccharide

Les fructo-oligosaccharides sont composés de polymères de fructose qui peuvent être générés commercialement soit par hydrolyse de l'inuline soit par conversion enzymatique du saccharose ou du lactose (**Ricke, 2015**).

3-2- Galacto –oligosaccharides

Le GOS est l'un des prébiotiques les plus étudiés et son effet prébiotique a été prouvé. Actuellement, cet effet prébiotique est défini comme la stimulation sélective de la croissance de bifidobactérie dans les communautés microbiennes complexes qui existent dans le gros intestin. Bifidobactérie et les lactobacilles sont reconnus comme des organismes promoteurs de la santé et sont largement utilisés comme probiotiques (**Vulevic, 2009**).

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

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

4- Mécanisme d'action des prébiotiques

4-1- Inhibition de l'adhérence des pathogènes

Les prébiotiques ont une influence très importante sur la capacité d'adhésion des bactéries pathogènes où ils vont limiter leurs sites de liaison et renforcer la barrière épithéliale par une augmentation de la production de la mucine constitutive du mucus (Delgado, 2011). Ainsi La production d'acides acétiques sous forme de métabolites de bifidobactéries dans les cellules épithéliales intestinales peut prévenir l'infection intestinale entérohémorragique par *Escherichia coli* O157.

L'efficacité des prébiotiques pour renforcer le système immunitaire en fonction de l'âge a été étudiée dans des systèmes modèles ont été utilisés pour tester in vitro la défense des prébiotiques contre les agents pathogènes par l'inhibition de la croissance des agents pathogènes via la diminution du pH intestinal lors de la production d'acides organiques le cadre d'une étude humaine de dix semaines, au cours de laquelle des personnes âgées ont été nourries quotidiennement avec du GOS, et il a été découvert que leurs cellules immunitaires

fonctionnent comme des cellules tueuses naturelles et que leur activités phagocytaires ont augmenté (Ashaolu,2020).

4-2- Augmentation de l'absorption des minéraux

L'un des effets importants des prébiotiques sur la physiologie des mammifères est leur capacité à améliorer l'absorption du calcium, du magnésium, du fer et du zinc, et l'amélioration de la minéralisation osseuse qui en découle. Bien que les études humaines aient été limitées et à petite échelle, cela pourrait être bénéfique pour prévenir l'ostéoporose, une maladie commune et souvent douloureuse, ainsi que pour éviter l'anémie liée au régime alimentaire et améliorer l'absorption des micronutriments afin d'éviter les états de malnutrition (Macfarlane et Steed, 2009).

Certaines études dans lesquelles de jeunes adolescents consommaient un mélange de FOS et d'inuline ou de GOS, l'absorption et la minéralisation du calcium dans l'os étaient considérablement augmentées, réduisant ainsi les risques associés à l'ostéoporose à un âge plus avancé.

4-3- Rôle dans la régulation des lipides

Selon Vulevic(2009), Plusieurs études animales ont montré que l'administration de prébiotiques, à savoir l'inuline ou les produits laitiers contenant les oligosaccharides est efficaces pour abaisser le taux de cholestérol sanguin.

4-4- Influence de l'appétit

La consommation de Prébiotiques influence l'appétit où elle provoque la sensation de la faim, une perte de poids et une amélioration de la tolérance au glucose

4- 5- Modulation du système immunitaire

Les FOS et plusieurs autres prébiotiques provoquent une augmentation du nombre de lymphocytes et/ou de leucocytes dans les tissus lymphoïdes associés au tube digestif (GALT) et dans le sang périphérique (Markowiak, 2017).

En modifiant la composition des espèces de bactéries TIG à l'aide de probiotiques et de prébiotiques, il est possible de moduler les fonctions immunitaires entériques, améliorant ainsi la résistance aux pathogènes TIG et à d'autres problèmes de santé. Utilisation des

probiotiques et des prébiotiques pour gérer l'écosystème du tractus gastro-intestinal (Charalampopoulos et Rastall2009).

Il est important de noter que les réponses du système immunitaire entérique peuvent être transférées au circuit systémique, ce qui renforce la résistance aux infections systémiques (Buddington *et al.*, 2009).

Bien que les mécanismes exacts qui influencent le système immunitaire soient inconnus, il est probable que les métabolites, y compris les AGCS, résultent de la fermentation de prébiotiques influencent la réponse immunitaire. Il a été démontré que le butyrate, en particulier, influence les macrophages, les cellules T et les cellules dendritiques (Schley *et al.*,2002 ; Frei *et al.*, 2015).

4-6- Production des métabolites

Les prébiotiques sont capable de réguler l'action des enzymes lipogènes hépatiques en les influençant à la production accrue d'acides gras à chaîne courte (AGCC), tels que l'acide propionique (Markowiak, 2017).

Les métabolites dont les AGCC (<6C) qui sont formés par la fermentation indirecte de composés sélectifs ont été corrélés avec de nombreux avantages pour la santé humaine.

L'acétate, le propionate et le butyrate représentent 90 à 95 % de tous les AGCC produits dans le côlon. L'acétate ressemble à plus de la moitié des AGCC détectées dans les matières fécales humaines et constitue une source privilégiée d'énergie métabolisable pour les muscles (Carlson *et al.*,2018).

Actuellement, il a été prouvé que notre régime alimentaire affecte les bactéries colonisatrices et le microbiote intestinal en établissant un schéma entre les espèces bactériennes utiles et inutilisables. Lorsqu'elles sont fermentées, les fibres produisent un métabolite du microbiote ou AGCS, qui peut avoir ses propres effets bénéfiques sur la santé et préserver l'homéostasie et la fonction du métabolisme, ainsi que des effets anti-inflammatoires profonds grâce à l'ajustement du développement et des performances de préparation (Yousefi *et al.*,2019).

4-7- Croissance accrue des bactéries bénéfiques

Les prébiotiques encouragent la prolifération des bactéries bénéfiques déjà présentes dans la TIG et peuvent provoquer des changements plus importants que les probiotiques dans l'abondance des bactéries commensales qui confèrent des bienfaits à la santé.

Les interactions entre les apports alimentaires, les bactéries résidentes et la santé sont particulièrement évidentes pendant la petite enfance et peuvent avoir de profondes conséquences sur la santé (**Buddington, 2009**).

Les prébiotiques stimulent la croissance des probiotiques, principalement des bifidobactéries, mais aussi des lactobacilles. Ces derniers vont donc augmenter en nombre au niveau colique, la fermentation est un processus pouvant expliquer cette croissance importante. Ce phénomène de croissance sera différent en fonction de la nature d'oligosaccharides (linéaire ou ramifié). En effet, alors que les bifidobactéries utiliseront des hydrates de carbone avec un faible degré de polymérisation, d'autres comme les Bacteroides préféreront des oligosaccharides très polymérisés (**Burgum, 2014**).

Tableau V : Avantages proposés des Prébiotiques pour l'immunité et la santé des hôtes (Shokryazdan et al.,2016). Les prébiotiques ont plusieurs effets bénéfiques sur les animaux et humains. Comme l'indique le tableau V, l'un des principaux effets bénéfiques du prébiotique est la stimulation du système immunitaire. Il existe un intérêt croissant pour la modulation du système immunitaire à l'aide de prébiotiques, tant chez l'homme que chez l'animal que cet effet soit direct ou indirect.

Effets des Prébiotiques	Mécanisme d'action
<p>Changement dans la composition et la population de la microflore intestinale</p> <p>Accroître la production de produits de fermentation par la microflore intestinale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - sélective des membres bénéfiques de la microflore intestinale ayant une activité immunomodulatrice (tels que les bifidobactéries et les lactobacilles) - Inhibition de l'adhésion épithéliale et de l'invasion des microbes pathogènes - Accroître la production de vitamines, de bactériocines et d'autres composés antimicrobiens. Le butyrate, le propionate, l'acétate et le pyruvate sont capables de modifier avantageusement l'expression des cytokines et d'améliorer l'immunité
<p>Simulation de la fonction de la barrière intestinale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Amélioration de la perméabilité intestinale - Augmentation de la production de mucus
<p>Simulation directe du système immunitaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des cytokines anti-inflammatoires - Diminution des cytokines pro-inflammatoires - Effets bénéfiques sur le GALT et le système immunitaire des muqueuses - Augmentation des Ig des muqueuses, modifier l'expression des cytokines et des lymphocytes, augmenter les IgA sécrétoires
<p>Améliorer l'absorption des nutriments</p>	<p>Améliorer le développement de l'intestin grêle Augmenter la hauteur des villosités</p>

5- Production de prébiotiques

Les composés prébiotiques sont des glucides provenant de trois sources :

- Extraction à partir de matières premières végétales : fructo-oligosaccharide (oignon, topinambour,...) ; α -galacto-oligosaccharides (soja, haricot,...).
- Hydrolyse enzymatique ou chimique de polysaccharides d'origine végétale : fructo-oligosaccharide (chicorée, agave,...)
- Synthèse enzymatique à partir de saccharose (fructo-oligosaccharide, α -gluco-oligosaccharides, β -gluco-oligosaccharides) ou de lactose (β -galacto-oligosaccharides) (Monsan et Lepargneur ,2013).

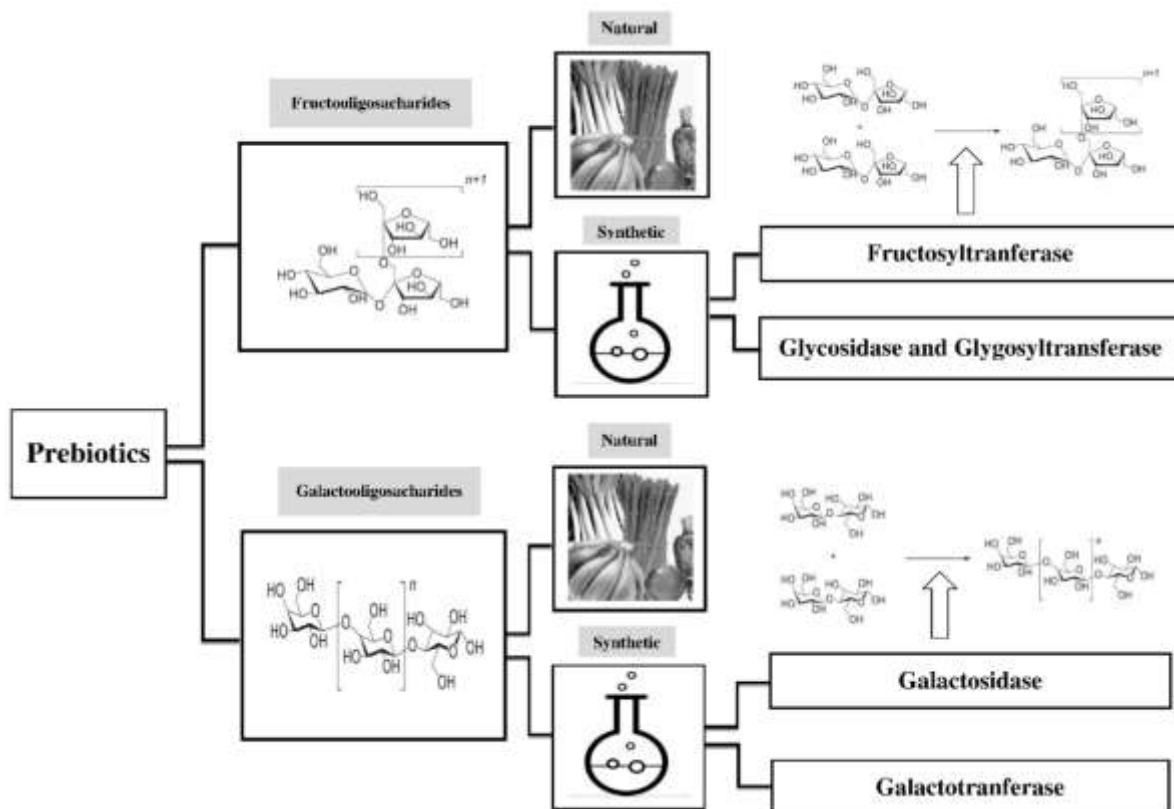


Figure 8 : Sources et production des principaux prébiotiques, y compris les fructo-oligosaccharides (FOS) et les galacto-oligosaccharides (GOS). Les prébiotiques sont présents en faible concentration dans l'alimentation humaine. Comme ils ont un rôle crucial dans le maintien de la santé, ils sont fabriqués à grande échelle industrielle (Davani- Davari et al.,2019).

5-1- Synthèse par voie enzymatique du FOS et GOS

5-1-1- Synthèse enzymatique du FOS

Selon Davani- Davari et al (2019), les FOS peuvent être synthétisés chimiquement en utilisant la glycosidase et la glycosyl-transférase (figure 8), La fructosyl-transférase produit des FOS à partir du saccharose en transférant une à trois molécules de fructose. Plusieurs

micro-organismes sont porteurs de fructosyl-transférase, tels que *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp., *Aureobasidium* sp., *Penicillium* sp., *Arthrobacter* sp., *Zymomonas mobilis*, *Bacillus macerans*, *Candida*, *Kluyveromyces*, et *Saccharomyces cerevisiae*. Parmi ces micro-organismes, *Aspergillus niger* et *Aureobasidium pullulans* sont principalement utilisés dans l'industrie.

5-1-2- Synthèse enzymatique du GOS

Les SGO ont d'abord été synthétisés chimiquement par déplacement nucléophile et électrophile, mais cette méthode est actuellement considérée comme non rentable à l'échelle industrielle. Les enzymes clés pour la formation des GOS sont la galactosyl-transférase et les galactosidase (figure 8) β -Galactosidases proviennent de différentes sources, telles que *Aspergillus oryzae*, *Bifidobacteria* et *Lactobacilli*.

Les enzymes appartenant au groupe des hydrolases de polysaccharides ou des lyases de polysaccharides pourrait aider principalement lors de l'extraction et la purification des composés biologiques actifs, outre l'élucidation des compositions des polysaccharides et oligosaccharides des algues marines (Courtois, 2009 ; De bora Gurpilhares et al., 2018).

5-2- Techniques d'hydrolyse des polysaccharides

Certaines techniques ont été développées afin d'hydrolyser les PS à longue chaîne en oligosaccharides. Ceux-ci ont été examinés et expliqués par Courtois. Parmi ces techniques, la dégradation thermique, la radiolyse par la lumière UV ou l'irradiation γ , l'irradiation par micro-ondes, la dépolymérisation des radicaux libres et d'autres procédures comprennent l'hydrolyse par des acides concentrés ou dilués, comme l'acide phosphorique, et l'hydrolyse enzymatique (Courtois, 2009 ; De Jesus Raposo et al., 2016).

6- Inconvénient d'utilisation des prébiotiques

On suppose que les prébiotiques ne présentent pas d'effets secondaires graves ou potentiellement mortels. Les enzymes intestinales ne peuvent pas dégrader les oligosaccharides et les polysaccharides. Ils sont transportés vers le côlon pour être fermentés par le microbiote intestinal. Par conséquent, les receveurs de prébiotiques peuvent présenter une diarrhée osmotique, des ballonnements, des crampes et des flatulences. Outre la longueur de la chaîne, la dose de prébiotiques peut affecter son profil de sécurité. Notant qu'une dose

quotidienne de 2,5 à 10 g de prébiotiques est nécessaire pour exercer leurs fonctions bénéfiques sur la santé humaine, la plupart des produits de prébiotiques sur le marché ont des doses de 1,5 à 5 g par portion (**Svensson et Hakansson, 2014**).

Chapitre III

*Réponse immunitaire
contre l'infection virale*

1- Système immunitaire

Les débuts de l'immunologie moderne sont généralement attribués à Louis Pasteur et Robert Koch. Pasteur a suggéré que la maladie était causée par des germes, et Robert Koch a confirmé ce concept en 1891.

Ces toutes premières observations ont été fondamentales pour la première identification et caractérisation précoce du système immunitaire mais aussi a orienté toutes les définitions ultérieures vers un mécanisme de défense contre l'invasion des microorganismes **(Sattler, 2017)**.

Le système immunitaire agit pour protéger l'hôte contre les maladies infectieuses, y compris les bactéries, les virus, les champignons et les parasites qui existent dans l'environnement. Il est un système complexe impliquant diverses cellules réparties dans de nombreux endroits dans le corps et se déplaçant entre ces endroits dans la lymphe et le sang.

Le système immunitaire fonctionne en fournissant une barrière d'exclusion, en identifiant, en éliminant les agents pathogènes et en conservant une mémoire des rencontres immunologiques **(Calder, 2013)**.

1-1- Système immunitaire et nutrition

Les cellules du système immunitaire sont capables d'utiliser le glucose, les acides aminés et les acides gras comme combustibles pour la production d'énergie. Une bonne nutrition crée un environnement dans lequel le système immunitaire est capable de répondre de manière appropriée à une de l'enjeu, quelle que soit la nature de l'enjeu **(Calder, 1995)**.

Des études ont montrés que de nombreux facteurs, tels que la malnutrition, les carences en micronutriments et l'allaitement sont impliqués dans la moindre efficacité des vaccins entériques dans les pays pauvres **(Kandasamy et al., 2016)**.

1-2- Définition du système immunitaire

L'immunité correspond à l'ensemble des mécanismes biologiques qui permettent à un organisme de maintenir son intégrité. Le système immunitaire est composé d'un ensemble de cellules et de molécules qui assurent la défense de l'organisme lorsqu'il perçoit une menace **(Kimzey et al., 1976)**.

Celle-ci peut être externe lorsqu'il s'agit de substances étrangères ou d'agents infectieux, comme les microorganismes pathogènes ; ou interne, lorsque les propres constituants de l'organisme s'altèrent, comme les cellules tumorales. Pour ce faire, il doit apprendre à reconnaître et à tolérer ce qui lui appartient, le Soi, et à reconnaître et à rejeter ce qui lui est étranger, le Non Soi (**Gaignier, 2014**).

Le système immunitaire peut être considéré comme un système multicouche, comprenant trois grands mécanismes de défense : des barrières externes, notamment physiques (peau, épithéliums ciliés, muqueuses) et chimiques (enzymes destructrices dans les sécrétions, acides gastriques, larme, salive, transpiration) ; des réponses immunitaires innées et adaptatives (**Moser et Leo, 2010**) déterminées par la vitesse et la spécificité de la réaction.

1-3- Réponse immunitaire innée

L'immunité innée appelée aussi immunité non spécifique ou naturelle est une succession de réponses simples et immédiates qui permettent d'éliminer rapidement des agresseurs extérieurs.

Cette réponse "immédiate" repose sur la digestion (phagocytose) instantanée des "intrus" dans le cadre d'une intense réponse inflammatoire de défense.

Plusieurs mécanismes interviennent au cours de cette réponse : barrières physiques et chimiques (**Hato et al., 2015**).

1-3-1- Cellules du système immunitaire inné

Les monocytes (macrophages et cellules dendritiques) et les granulocytes sont composés de trois types cellulaires (neutrophiles, éosinophiles et basophiles) (tableau V) représentant 60 à 70% des leucocytes sanguins qui assurent la défense immédiate de l'hôte (**Gaboriau-Routhiau et Cerf-Bensoussan, 2016**). Les cellules immunitaires innées sont généralement issues de la moelle osseuse et résident dans le sang et les tissus.

1-3-2- Médiateurs solubles

Ils ont pour fonction d'attirer puis d'activer les cellules de l'immunité innée sur le site de l'infection ou de participer directement à l'élimination du pathogène. Il s'agit de chimiokines, de cytokines (**Parkin et Cohen, 2001**).

➤ **Chimiokines**

Les chimiokines sont des membres particuliers de la famille des cytokines qui jouent un rôle clé dans la migration des leucocytes, les chimiokines sont produites par la plupart des cellules lors de la stimulation par des cytokines pro-inflammatoires ou des produits bactériens et les récepteurs de chimiokines se trouvent sur tous les leucocytes (**Cyster ,1999**).

➤ **Cytokines**

Sont des messagers de faible poids moléculaire sécrétés par une cellule pour modifier son comportement ou celui d'une autre cellule. Les cytokines envoient des signaux intracellulaires en se liant à des récepteurs spécifiques à la surface des cellules. Ils sont produites par pratiquement toutes les cellules et ont une grande variété de fonctions. ces molécules affectent l'activation, la division, l'apoptose ou le mouvement des cellules. Les cytokines produites par les leucocytes et ayant des effets principalement sur d'autres globules blancs sont appelées interleukines (**Parkin et Cohen, 2001 ; Gaignier , 2014**).

1-4- Immunité adaptative

L'immunité adaptative constitue une deuxième ligne de défense, souvent à un stade ultérieur de l'infection. Cette réponse immunitaire est caractérisée par un très grand nombre de molécules et de cellules effectrices, capables de reconnaître et d'éliminer virtuellement tout pathogène connu (**Murielet Oberdan, 2010**).

La réponse adaptative a une mémoire, de sorte que l'exposition ultérieure entraîne une réponse plus vigoureuse et plus rapide, mais pas immédiate (**Parkin et Cohen, 2001**).

1-4-1- Cellules du système immunitaire acquis

Les cellules T et B (tableau VI), elles se différencient à partir des cellules progénitrices lymphoïdes dans la moelle osseuse ; la maturation des lymphocytes B à lieu dans la moelle osseuse tandis que les lymphocytes T immatures quittent la moelle osseuse et terminent leur maturation dans le thymus (la moelle osseuse et le thymus sont les organes immunitaires primaires). Après leur maturation dans ces sites primaires, les cellules T et B vont résider dans le tissu lymphatique et, à ce titre, elles sont souvent appelées lymphocytes. Ces sites de résidence des lymphocytes sont connus comme les organes immunitaires secondaires, et ils comprennent les ganglions lymphatiques, la rate, les plaques de Peyer,

l'appendice, les amygdales, les adénoïdes et d'autres tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). Le transport des cellules immunitaires dans l'organisme se fait à la fois dans le sang et dans la lymphe (**Bordin et Davis., 2017**).

Tableau VI : Principales cellules de système immunitaire inné et adaptatif

	Les cellules immunitaires	Leurs fonctions
d'origines myéloïdes	Les macrophages	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose • Présentation des Ag dans les organes lymphoïdes • Sécrétions des cytokines
	Les cellules dendritiques	<ul style="list-style-type: none"> • Attrape les Ag par phagocytose et les présente dans les organes lymphoïdes • Phagocytoses des agents microbiens • Sécrétions des cytokines
	Les neutrophiles	<ul style="list-style-type: none"> • Phagocytose et activation des mécanismes anti microbien • Sécrétion d'enzymes et de cytokines
	Les éosinophiles	<ul style="list-style-type: none"> • Destructions des parasites
d'origine lymphoïde	Les lymphocytes B	<ul style="list-style-type: none"> • Sécrétions d'anticorps • Présentation d'Ag • Sécrétions de cytokines
	Les lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> • Coopérative avec les LB • Effet cytotoxique sur les cellules infectées et tumorales exprimant des Ag

1-4-2- Immunité à médiation cellulaire

Selon Moser et Leo (2010), la défense contre ces microbes intracellulaires et extracellulaires est appelée immunité à médiation cellulaire car elle est assurée par des cellules, appelées lymphocytes T

➤ Lymphocytes CD4+

Les cellules T CD4+ effectrices (cellules T auxiliaires) produisent des protéines appelées cytokines qui activent les lymphocytes B, les macrophages et d'autres types de cellules, assurant ainsi la fonction auxiliaire de cette lignée

➤ Lymphocytes CD8+

Les lymphocytes T CD8+ sont appelés lymphocytes T cytotoxiques (CTL) parce qu'ils tuent les cellules abritant des microbes intracellulaires.

1-4-3- Immunité humorale

L'immunité humorale est médiée par des protéines appelées anticorps, qui sont produites par des cellules appelées lymphocytes B active ou plasmocyte. Les anticorps sécrétés pénètrent dans la circulation et les fluides muqueux, et ils neutralisent les microbes qui sont par la suite éliminé par phagocytoses (Abbas et al., 2019).

2-Infections virales

2 -1- Définition du virus

Un virus est un petit agent infectieux qui se multiplie uniquement à l'intérieur des organismes vivants dont le matériel génétique est soit l'ARN ou l'ADN (Koopmans et al., 2017).

Un virus dont le matériel génétique est constitué d'ARN est appelé un virus à ARN, tandis que celui dont le matériel génétique est constitué d'ADN est appelé un virus à ADN. (Lodish, 2000). Les virus qui peuvent infecter et se répliquer dans les cellules humaines et provoquer des maladies sont appelés virus pathogènes (Artika et al., 2020).

Les virus sont les entités biologiques de plus en plus reconnus comme une cause majeure de morbidité. Ils peuvent entraîner de multiples complications au niveau du système

organique. Les systèmes les plus fréquemment touchés sont les systèmes respiratoire, gastro-intestinal, neurologique, cutané et muqueux, qui peuvent tous conduire à une septicémie (Kayingo, 2019).

2-2- Différentes infections virales

Tableau VII : Maladie virale courante (Kayingo, 2019).

Virus	Caractéristiques cliniques
Adénovirus	Maladies respiratoire, neurologique, oculaire
Ebola	Hémorragie
Coronavirus	Maladie grave des voies respiratoires supérieures
Entérovirus	Les septicémies, la méningite et l'encéphalite
Influenza virus	Symptômes des voies respiratoires supérieures, fièvre, myalgie, arthralgie, maux de tête, toux, pneumonie
HIV	Insuffisance respiratoire aiguë, pneumonie, septicémie
Herpès virus (HSV)	Voies respiratoires, pneumonie, muqueuses, organes génitaux, conjonctivite, encéphalite
Zika virus	Fièvre, éruptions cutanées, douleurs articulaires, conjonctivite, septicémie, méningo-encéphalite,
Parainfluenza	Maladies respiratoires
Rotavirus	Diarrhée chez les enfants
Rhinovirus	Symptômes respiratoires graves
Cytomégalovirus (CMV)	Maladies de type septique

2 -2-1- Coronavirus

Tyrell et Bynoe ont isolé le premier coronavirus humain en 1965 dans les voies respiratoires d'un patient se plaignant d'un rhume (Jahangir *et al.*, 2020).

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae dans l'ordre des Nidovirales. La couronne représente des pics en forme de couronne sur la surface extérieure du virus ; c'est pourquoi on l'a appelée coronavirus. Les coronavirus sont de taille minuscule (65-125 nm de diamètre) et contiennent un ARN monocaténaire comme matériel nucléaire. Les sous-groupes de la famille des coronavirus sont les coronavirus alpha (α), bêta (β), gamma (γ) et delta (δ) (Sherren *et al.*, 2020).

Récemment, fin 2019, Wuhan, un centre d'affaires émergent de Chine, a connu une épidémie d'un nouveau coronavirus qui a tué plus de 1 800 personnes et en a infecté plus de

70 000 autres au cours des cinquante premiers jours de l'épidémie. Ce virus serait membre du groupe de coronavirus β . Le nouveau virus a été nommé coronavirus de Wuhan ou coronavirus 2019 (2019-nCov) par les chercheurs chinois. Le Comité international de taxonomie de virus (ICTV) a nommé le virus comme SARS-CoV-2 et la maladie comme COVID-19 (WHO, 2020).

2-2-2- Rotavirus

Le rotavirus (RV) est un virus responsable de gastroentérites chez les enfants (tableau VII), on estime qu'il est à l'origine de 480 000 décès d'enfants de moins de cinq ans dans les pays en développement. L'efficacité des vaccins RV disponibles est faible dans les pays en développement par rapport aux pays développés. De nombreux facteurs, tels que la malnutrition, les carences en micronutriments et l'allaitement sont impliqués dans la moindre efficacité des vaccins entériques dans les pays pauvres.

Ainsi, la composition du microbiote ou de certains membres des communautés microbiennes commensales joue un rôle important dans la modulation des infections virales et l'immunité de l'hôte aux agents pathogènes et aux vaccins (Kandasamy *et al.*, 2016).

2-2-3- Parainfluenza virus

Les virus parainfluenza étaient découverts à la fin des années 1950. Ces virus sont de taille moyenne à ARN appartiennent à la famille des Paramyxoviridae, qui est un vaste groupe de virus à croissance rapide qui provoquent des maladies humaines et vétérinaires importantes.

Il existe maintenant deux genres de HPIV, le virus respiratoire (tableau VII) (HPIV-1 et HPIV-3) sont les principales causes d'infections des voies respiratoires inférieures chez les nourrissons, les jeunes les enfants, les personnes immunodéprimées, les malades chroniques et les personnes âgées et Rubulavirus (HPIV-2 et HPIV-4) (Henrickson, 2003).

2-2-4- Zika virus

Le virus Zika est un Arbovirus découvert pour la première fois en 1947 à partir de la forêt de l'Ouganda nommée Zika. Après un an, elle a également été isolée d'une espèce de

moustique *Aedes africanus*. Le ZIKV s'est largement répandu en Asie du Sud-Est et L'Afrique.

Ce virus appartient au genre *Flavivirus* et à la famille des *Flaviviridae* qui comprend 52 autres espèces virales sous forme sphérique avec un génome de l'ARN.

Après une période d'incubation de 2-3 jours, les symptômes commencent généralement par un léger mal de tête, suivi d'une éruption cutanée, la fièvre, les douleurs articulaires et d'autres manifestations comme diarrhée, constipation et douleurs abdominales (tableau VII) (**Javed et al., 2018**).

2-2-5- Adénovirus

Les ADV humains sont des virus nus de 80-110 nm, appartiennent à la famille des *adenoviridae* et au genre *mastadenovirus*. Il existe 51 sérotypes d'ADV identifiés par séroneutralisation et classés en six espèces de A à F, sur la base de propriétés structurales ou biologiques (**Freyth, 2006**).

Les adénovirus humains ont été isolés pour la première fois en 1953. Elle comprenait deux genres : les mastadénovirus (infectant les mammifères dont l'homme) et les aviadénovirus (infectant les oiseaux).

Ces virus sont responsables d'infections respiratoires (tableau VII), de gastroentérites, de conjonctivites, d'infections fébriles chez les jeunes enfants et de pharyngites. Les infections sont le plus souvent banales chez les immunocompétents mais peuvent être graves chez le patient immunodéprimé (**Feghoul et le Goff, 2012**).

2-2-6- Entérovirus

Le genre entérovirus fait partie de la famille des *Picornaviridae* [« pico » pour petit et « rna » pour acide ribonucléique (ARN)] qui sont les plus petits virus à ARN actuellement connus de 22 à 30 nm de diamètre. Ils provoquent une grande variété de symptômes cliniques, allant de légères infections respiratoires à des maladies invasives telles que la méningite encéphalite (tableau VII). Selon Andréoletti, les entérovirus sont capables de conserver leur pouvoir infectieux dans un environnement non physiologique.

Le virus pénètre dans l'organisme par voie oropharyngée ou par voie digestive après l'ingestion d'aliments ou d'eau souillés. Cependant, les entérovirus peuvent contaminer leur hôte par voie aérienne, mais également par voie parentérale (transfusion de produits sanguins) ou par voie transplacentaire (contamination maternofœtale) (**Brouwer *et al.*, 2018 ; Andréoletti, 2010**).

2-2-7- Rhinovirus

Les rhinovirus sont la cause principale du rhume et la maladie infectieuse aiguë la plus courante chez l'homme. En outre, 80 % des exacerbations de l'asthme chez les enfants d'âge scolaire et la moitié de toutes les exacerbations de l'asthme chez les adultes sont associées à une infection virale des voies respiratoires supérieures (tableau VII), et la majorité des virus sont des RV (**Yomaya *et al.*, 2003**).

2-2-8- Influenza virus

Les IAV sont des virus à ARN et appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae, IAV peuvent provoquer des maladies respiratoires aiguës graves avec un taux d'attaque annuel de 5 à 10 % chez les adultes et de 20 à 30 % chez les enfants. Les symptômes typiques sont les suivantes apparitions de fièvre, de douleurs musculaires, de maux de tête et l'épuisement (tableau VII).

Il existe trois types de virus influenza infectant l'homme : Alpha-influenza virus (virus de la grippe A), Beta-influenza virus (virus de la grippe B), Gamma-influenza virus (virus de la grippe C). Le nombre total élevé de cas signifie que la grippe saisonnière, principalement causée par l'IAV et l'IBV, tue généralement 290 000 personnes-650 000 par an au niveau mondial. Les pandémies d'IAV peuvent être plus graves. La "grande grippe" de 1918 a tué environ 1 sur 30 de la population mondiale en 18 mois. (**Henrickson, 2003 ; Hutchinson, 2018**)

2-2-9- Herpès virus

Les herpès virus sont parmi les plus grands virus de la nature, il existe huit types d'herpès virus dont deux sont des virus herpès simplex (HSV)

Le virus herpès simplex (HSV) est une espèce de virus, appartenant à la famille des Herpesviridae, sous-famille des Alphaherpesvirinae, genre Simplexvirus. responsable de l'apparition de vésicules fébriles caractéristiques qui normalement affecte la peau du visage (lèvres, narines) ; il est aussi appelé herpès simplex labial qui provoque le plus souvent des infections buccales (HSV 1), la deuxième forme est une infection génitale, également connue sous le nom d'herpès génital (HSV 2) (tableau VII) (**Crimi et al., 2019**).

2-2-10- CMV

Le cytomégalovirus humain (HCMV) infecte la plupart dans le monde, généralement sans produire de symptômes, les méthodes de diagnostic plus modernes révèlent que le HCMV est une infection (tableau VII) opportuniste courante chez le fœtus, chez les receveur d'allogreffe, chez les patients ayant subi une greffe de moelle osseuse et chez les patients atteints du sida (**Griffiths et al.,2015**).

2-2-11- HIV

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus qui provoque le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), apparu dans L'Afrique dans la première moitié du XX^{ème} siècle .Isolats du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont actuellement regroupés en deux types, le VIH type 1(VIH-1) et VIH type 2 (VIH-2).

HIV attaque les cellules de système immunitaire qui aide le corps à combattre les infections, ce qui rend une personne plus vulnérable à d'autre infection et maladies (tableau VII) (**Fanales-Belasio et al.,2010**).

3- Réponse immunitaire contre un virus

Dans le cas d'une infection virale, les anticorps reconnaissent et neutralisent le virus libre, les lymphocytes T cytotoxique CLT détruisent les cellules infectées par le virus .

Les lymphocytes T reconnaissent l'antigène par leur récepteur de surface ou TCR. Ce récepteur ne reconnaissent pas l'antigène natif, mais un fragment peptidique dérivé de l'antigène, de 8 à 12 acides aminés appelé épiptope T, complexé à une molécule du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes T cytotoxiques portent à leur surface les marqueurs de différenciations CD8 ou CD4 et leur activité est restreinte par les molécules du complexe majeur d'histocomptabilité de classe I ou de classe II, respectivement (figure 9).

La grande majorité des effecteurs cytotoxiques sont des lymphocytes TCD8+. Les lymphocytes T CD4+ sécrètent des cytokines et aident à la production d'anticorps par les lymphocytes B et à l'induction de la réponse cytotoxique des lymphocytes T CD8+ (figure 9).

Lors de la synthèse des protéines virales dans la cellule, une partie va entrer dans le cycle de dégradation des protéines cellulaires par le complexe du protéasome. Les peptides issus de cette dégradation sont présentés en surface par les molécules de classe I du CMH. Après reconnaissance spécifique par leur TcR, les effecteurs CD8+ sécrètent des cytokines

Les CLT lysent la cellule infectée par libération de granules lytiques qui vont générer des canaux dans la membrane de la cellule cible (Ayad, 1989 ; Rivier, 2000).

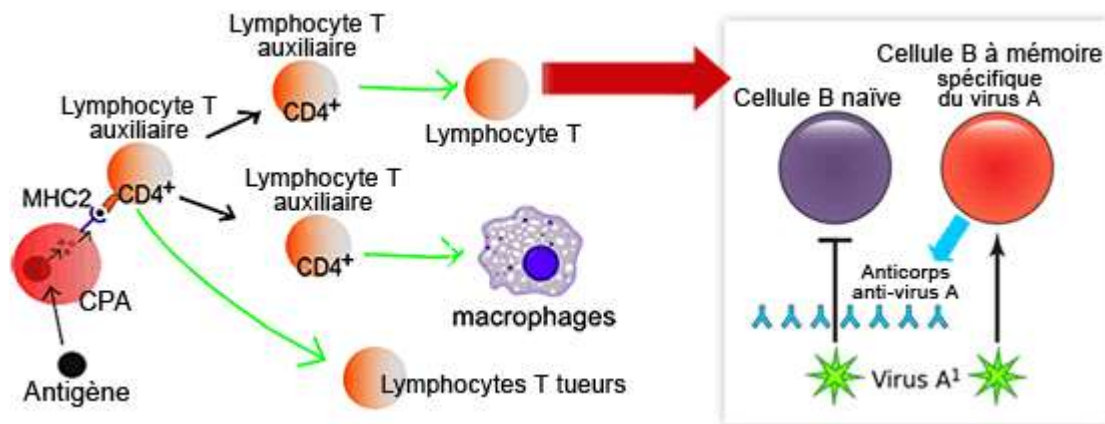


Figure 9 : Réponse immunitaire contre un agent pathogène

Chapitre IV
Probiotiques et
immunité antivirale

1- Probiotiques et système immunitaire

Il est de plus en plus reconnu que les interactions immunitaires-microbiote de l'hôte fonctionnent pendant une période critique au début de la vie, ce qui peut avoir des impacts durables sur le système immunitaire contribuant à l'homéostasie immunitaire et à la susceptibilité aux maladies infectieuses et inflammatoire plus tard dans la vie (**Zheng et al., 2020**).

Les effets bénéfiques des probiotiques ont été largement utilisés pour améliorer la santé de l'hôte et pour traiter différentes pathologies infectieuses et non infectieuses dans des modèles animaux. À savoir, la protection contre les infections, le soulagement des symptômes du côlon irritable, la prévention du cancer, la diminution de la réponse inflammatoire intestinale et la prévention des allergies. Chez l'homme, bien que les probiotiques aient montré des résultats encourageants dans plusieurs conditions de santé comme le diabète, les pathogènes multirésistants aux médicaments, le syndrome du côlon irritable, des recherches exhaustives sont encore nécessaires pour intégrer les probiotiques dans la santé humaine, la nutrition et la régulation de différentes anomalies (**Galdeano et al., 2019**).

Les probiotiques agissent à la fois sur le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis et ont la capacité de réduire la gravité des infections dans les voies gastro-intestinales et les voies respiratoires supérieures (**Kanauchi, 2018**).

2- Mécanismes d'immunostimulation des probiotiques

L'une des plus importantes propriétés requises pour une souche probiotique potentielle est la capacité de se coller aux cellules épithéliales. À cet égard, **Galdeano et al (2004)** ont démontré à l'aide d'un microscope électronique que deux micro-organismes probiotiques, *L. casei* CRL 431 et *L. paracasei* CNCM I-1518, adhèrent aux cellules épithéliales intestinales (CEI) par l'intermédiaire des récepteurs Toll (TLR) et assurent la médiation de la stimulation immunitaire.

Parmi les effets résultant de l'interaction des probiotiques avec les CEI on cite la modulation de la production de cytokines par les cellules épithéliales, l'augmentation de la sécrétion de mucine, l'augmentation de l'activité de la phagocytose et des cellules NK, l'activation des cellules T et des cellules T tueuses naturelles (NKT), la stimulation de la

production d'IgA. Étant donné que chaque effet est spécifique à une souche, une action est spécifique à certaine souche bactérien (Yousefi *et al.*, 2019).

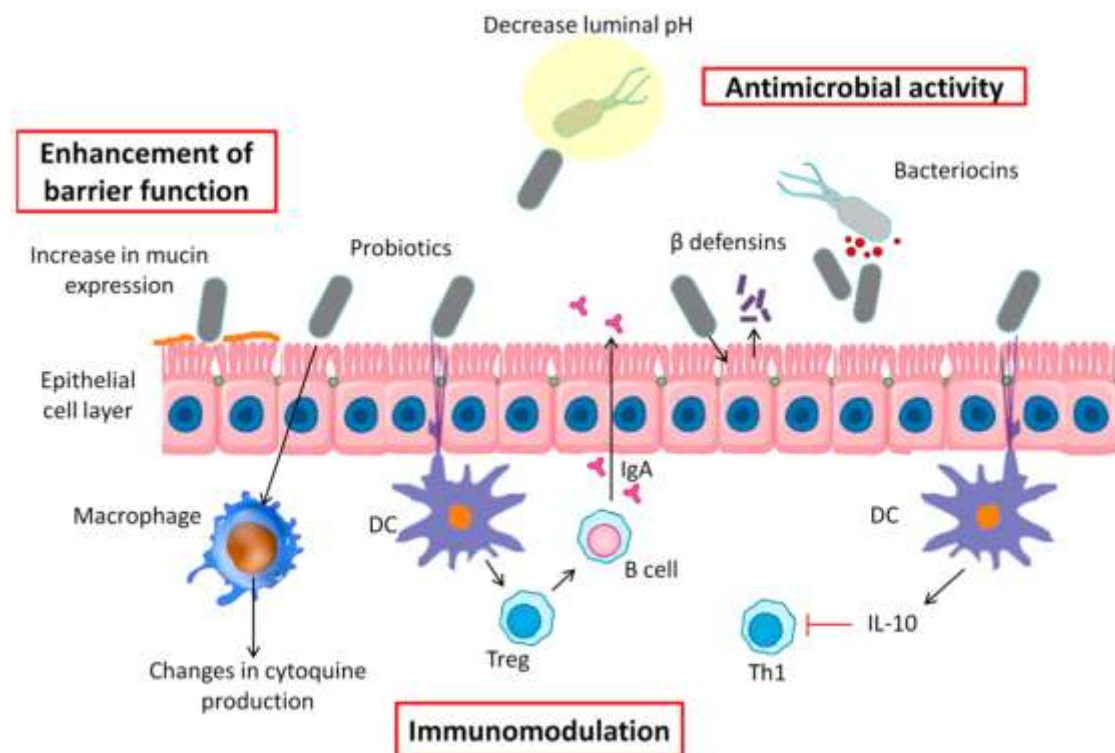


Figure10 : Mécanisme induits par les probiotiques pour stimuler le système immunitaire

Récemment, **Cazorla et al (2018)** ont observé une augmentation des cellules de Paneth de l'intestin grêle par l'administration orale de probiotiques. Ces cellules épithéliales sont responsable de la sécrétion de divers peptides antimicrobiens comme le lysozymes (**Sankran-Walters et al., 2017**). En conséquence, une augmentation de l'activité antimicrobienne des fluides intestinaux qui conduisent à une dégradation des bactéries a été observée en utilisant la microscopie.

En outre, une étude de **Li et al (2016)** a révélé que les probiotiques provoquaient des changements dans la composition du microbiote intestinal en faveur de bactéries bénéfiques spécifiques. Ces bactéries sont connues pour produire des métabolites anti-inflammatoires, et favorisé la différenciation des cellules T régulatrices dans l'intestin.

Lc-plasma, également connu sous le nom de *Lactococcus lactis* subsp. *Lactis* JCM 5805) stimule le pDC. Récemment, il a été signalé que les pDC participent également aux réponses immunitaires spécifiques à l'antigène en activant diverses cellules immunitaires

telles que les cellules T et les cellules B. Des études suggèrent que les pDC induisent des réponses immunitaires anti-tumorales ou antivirales spécifiques à l'antigène (**Suzuki et al., 2018**).

Une étude comparative de six souches probiotiques des genres lactobacilles et bifidobactéries a montré une activation équipotente des cellules T et des cellules tueuses naturelles (NK). Il y avait une différence dans l'activation des cytokines entre les deux genres : Les souches de lactobacilles ont activé les cytokines T helper alors que les souches bifidobactériennes avaient un effet anti-inflammatoire (**Kalabalik et Özden, 2018**).

3- Effet des probiotiques sur les infections respiratoires virales sévères

Tout comme dans le tractus gastro-intestinal les déséquilibre du microbiote semblent jouer un rôle important dans la susceptibilité aux infections. Plusieurs études et méta-analyses ont montré que les probiotiques peuvent être efficaces dans la prévention des IVRS en réduisant le risque de divers symptômes de IVRS, inhibe et exclut des agents pathogènes des voies respiratoires supérieures et empêche leur dispersion dans d'autres niches ainsi en provoquant une forte réponse immunitaire contre les envahisseurs des voies respiratoires cela se fait en renforçant l'activité phagocytaires et en augmentant la production de cellules TH1 et de cytokines (**GERRITSEN, 2016**).

Selon les mêmes auteurs, Winlove a développé le Winlove 381 respiratoire pour offrir une alternative naturelle à la prévention des IVRS, composé de souches probiotiques suivantes : *Streptococcus oralis* 89a, *Lactobacillus rhamnosus* LB21, *Lactobacillus rhamnosus* WGG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* W12, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* W51, et *Lactococcus lactis* W19, ces souches ont été à la formulation pour leur capacité in vitro à inhiber les pathogènes liées aux IVRS et pour améliorer encore la fonction de renforcement du système immunitaire par l'induction des cellules TH1 et la production de cytokines qui favorisent à leur rôle l'activation des macrophages, et la prolifération des lymphocytes T cytotoxiques entraînant la phagocytoses et la destructions des agents pathogènes microbiens.

Park et al (2013) affirme que des prétraitements des souris avec *lactobacillus plantarum* DK119 isolée de "Kimchi", aliment coréen à base de légumes fermentés a été suggéré comme étant une souche prometteuse comme probiotique présentait des efficacités

protectrices différentielles avec un taux de survie de 0 à 100 % contre l'infection par le virus de la grippe selon les voies de l'administration (oral ou intranasal) et selon la dose.

Une étude sur l'étendue de l'utilisation des probiotiques dans les hôpitaux a révélé que 96 % des 145 hôpitaux inclus dans l'étude utilisaient des probiotiques dans 2,6 % des hospitalisations. L'utilisation de probiotiques dans les hôpitaux a été multipliée par 2,9 entre 2006 et 2012.

Les patients gravement malades subissent plusieurs modifications de la microflore intestinale en raison des hormones de stress, de la translocation bactérienne, de l'immunosuppression, de l'ischémie intestinale et de la prise d'antibiotiques. Les probiotiques peuvent minimiser la colonisation du tube digestif supérieur, améliorer la fonction de barrière de la muqueuse intestinale, diminuer l'hyperperméabilité intestinale, réguler la fonction immunitaire et réduire la translocation bactérienne, ce qui peut réduire le risque de pneumonie associée au ventilateur (PAV) chez les personnes gravement malades (**Kalabalik et Özdene, 2018**).

3-1- Traitement des infections virales par certains probiotiques

Tableau VIII: Efficacité clinique de certaines bactéries lactiques majeures contre les maladies infectieuses (Kanauchi, 2018).

Souches	Maladie ciblée	Sujets	Résultats
<i>Lactococcus lactis</i> JCM5805	Activité des pDC parmi les PBMC (cellules mononucléaires périphériques sanguines)	Sous-groupe de volontaires qui présentaient initialement une faible activité des Pdc	L. lactis JCM 5805 a activé les pDC parmi les PBMC
	Réponse immunitaire antivirale au virus de la grippe	Adultes en bonne santé	Augmentation significative des IgA de la sécrétaire dans la salive Prévention significative de la diminution de l'activité phagocytaire des neutrophiles pendant la saison froide
	Réponse immunitaire antivirale et condition physique	Des adultes en bonne santé étaient malade pendant la saison du hivernal	Augmentation significative de l'activation du pDC Diminution significative de l'incidence cumulée des jours de symptômes de type froid
<i>Bifidobacterium lactis</i> B94	Diarrhée aiguë à rotavirus	Enfants (5 mois à 5 ans) hospitalisés pour diarrhée à rotavirus	Diminution significative de la durée de la diarrhée
<i>saccharomyces boulardii</i>	Diarrhée aiguë à rotavirus	Enfants (1-23 mois) hospitalisés pour une diarrhée aiguë à rotavirus	Diminution significative de la durée de la diarrhée et de la fièvre
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	Gastro-entérite aiguë (positive pour le Rotavirus ou le Cryptosporidium)	Enfants de 6 à 5 ans atteints de gastro-entérite aiguë et positifs pour le Rotavirus ou le Cryptosporidium	Diminution significative des épisodes répétés de diarrhée à rotavirus. Amélioration de la fonction intestinale chez les enfants atteints de rotavirus et de gastro-entérite

3-1-1- *Lactobacillus rhamnosus* (LGG)

Les effets préventifs du LGG sur les infections expérimentales à rhinovirus (tableau VIII) chez des volontaires sains ont été évalués. Après l'ingestion de LGG pendant 6 mois, les sujets ont reçu une inoculation intranasale de rhinovirus. Le taux d'infection, la fréquence et la gravité des symptômes du rhume ont été évalués. La fréquence et la gravité des symptômes du rhume et le nombre de sujets infectés par le rhinovirus dans le groupe LGG étaient inférieurs à ceux du groupe de contrôle, bien que la différence entre les groupes n'ait pas été significative (**Kumpu et al., 2015**).

Lorsque le LGG a été administré pendant 4 semaines à des enfants souffrant de gastro-entérite et dont les selles étaient positives pour un rotavirus ou une espèce de *Cryptosporidium*, une augmentation significative des taux d'immunoglobulines IgG sériques après l'intervention a été observée chez les enfants atteints de diarrhée induite par le rotavirus qui ont reçu le LGG. Parmi les enfants atteints de diarrhée, ceux qui ont reçu du LGG ont montré une amélioration significative de la perméabilité intestinale (tableau VIII). Les mécanismes par lesquels les probiotiques exercent des effets immunomodulateurs ne sont pas complètement compris. Cependant, il a été démontré que le LGG modulait les réponses immunitaires innées et adaptatives, en particulier celles contre les agents pathogènes gastro-intestinaux, ce qui a entraîné une augmentation des taux sériques d'IgG et d'IgA sécrétoires ciblant les agents pathogènes entériques, y compris les rotavirus (**Sindhu et al., 2014**).

L'administration de *Lactobacillus rhamnosus GG* par voie orale a amélioré la perméabilité intestinale et a modulé la réponse inflammatoire et l'homéostasie de la rate et du côlon chez des souris atteintes de pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa*. Le mécanisme qui sous-tend sa protection renforce l'expression de la mucine intestinale, améliore la prolifération cellulaire et réduit l'expression des cytokines pro-inflammatoire (**Zhang et al., 2020**).

3-1-2- *L. lactis* JCM 5805

Le mécanisme d'action du *L. lactis* JCM 5805 sur le système immunitaire dans les modèles de maladies infectieuses est étudié en introduisant des doses létales du virus parainfluenza chez des souris nourries avec le *L. lactis* JCM5805.

Jounai et al., (2015) affirme que *L. lactis* JCM 5805 a entraîné une forte résistance contre l'infection par le virus parainfluenza in vivo. En outre, il a été signalé que la production

d'IFN- α par des pDC stimulés par un virus augmentait sensiblement l'activité cytotoxique des cellules NK et l'activation directe des pDC par le JCM 5805 de *L. lactis* est le mécanisme le plus plausible pour l'inhibition de l'infection virale (**Kanauchi, 2018**).

3-1-3- Bifidobacterium BB-12

Plusieurs études ont démontré l'effet modulateur du BB-12® sur le système immunitaire induisant la maturation des cellules dendritiques dérivées de monocytes humains in vitro, de plus la prolifération des cellules mononucléaires du sang périphérique et l'expression des cytokines de l'IL-12 et du TNF- α à un degré élevé et de l'IL-10 à un faible degré.

Des études démontrent que La supplémentation des préparations pour nourrissons avec du BB-12® et du *S. thermophilus* TH-4® peut réduire l'incidence, la durée de la diarrhée aiguë et de l'excrétion de rotavirus chez les enfants hospitalisés.

Une étude a examiné l'effet du BB-12® et du LGG® sur la qualité de vie liée à la santé pendant les infections des voies respiratoires supérieures, cent quatre-vingt-dix-huit étudiants ont été randomisés. L'étude a évalué la manière dont les probiotiques affectent la durée du rhume, sa gravité et l'impact des symptômes sur la vie quotidienne. L'étude montre que le BB-12® et le LGG® raccourcissent la durée des rhumes et en minimisent la gravité pour les étudiants, et réduisent les jours d'école manqués (**Jungersen, 2014**).

En outre, il a été démontré que le *bifidobacterium longum* BB536, un probiotique multifonctionnel, soulage les maladies des voies respiratoires supérieures grâce à ses propriétés modulatrices du microbiote intestinal, par une étude randomisée en double aveugle sur des enfants Malaisiens d'âge préscolaire de 2 à 6 ans (**Zhang et al., 2020**).

3-1-4- Escherichia coli Nissle

L'EcN est largement utilisée pour traiter les troubles inflammatoires tels que la colite ulcéreuse chez l'homme. Les effets bénéfiques de l'EcN se traduisent par une amélioration de la fonction de barrière intestinale et une modération des troubles inflammatoires. En outre, comme d'autres probiotiques, l'EcN a des propriétés antimicrobiennes et immunomodulatrice, telles que l'inhibition de l'invasion des cellules épithéliales par des bactéries pathogènes, l'induction de la bêta-défensine dans les cellules épithéliales et la modulation de la prolifération des cellules T (**Kandasamy et al., 2016**).

4- Effet des probiotiques sur la réponse immunitaire contre le virus Covid -19

Il a été proposé de renforcer les réponses immunitaires pendant les stades d'incubation et les stades non graves de l'infection à Covid-19, afin d'éliminer le virus et d'empêcher la progression de la maladie vers les stades graves, ce qui est extrêmement important.

Les probiotiques stimulent le système immunitaire et induisent un réseau de signaux transmis par l'ensemble des bactéries ou par la structure de leur paroi cellulaire (**Galdeano et al. 2019**). Les probiotiques exercent leurs effets en renforçant et en maintenant l'intégrité de la jonction entre les entérocytes, de cette façon l'entrée de SARSCoV2 est réduite, ainsi que le risque de développer COVID-19 (**Baud et al., 2020**).

Les probiotiques capables d'aider à restaurer un microbiote déséquilibré et à maintenir l'homéostasie immunitaire intestinale. Les probiotiques ont également été définis comme des immunobiotiques, c'est-à-dire des micro-organismes qui possèdent la capacité d'améliorer la réponse immunitaire innée. Plus précisément, la capacité à moduler le système immunitaire inné est attribuée à des molécules membranaires de probiotiques qui peuvent communiquer et signaler avec les cellules épithéliales de l'intestin, exerçant ainsi l'effet probiotique (**Villena et al., 2008**).

Dans différents essais, il a été démontré que les probiotiques, tels que *L. rhamnosus* GG, peuvent contribuer à améliorer la barrière intestinale et pulmonaire et l'homéostasie, en augmentant les cellules T, améliorant la défense antivirale et diminuant les cytokines pro-inflammatoires dans les infections systémiques et respiratoires. Ces avantages immunomodulateurs sont particulièrement importants pour les personnes qui ont développé, ou risquent de développer, la COVID-19 (**Bottari et al., 2020**).

Le microbiote intestinal a un impact critique sur les réponses immunitaires systémiques, et les réponses immunitaires à des sites muqueux éloignés, y compris les poumons.

Il est également prouvé que les souches probiotiques modifient l'équilibre dynamique entre pro-inflammatoire et les cytokines immunorégulatrices qui permettent la clairance virale tout en minimisant les dommages causés aux poumons par la réponse immunitaire. Cela pourrait être particulièrement pertinent pour prévenir le SDRA, une complication majeure de la COVID-19 (**Baud et al., 2020**).

Le régime alimentaire, en particulier les fibres, qui augmente le niveau systémique des acides gras à chaîne courte, ou les probiotiques influencent la réponse immunitaire pulmonaire et ont donc un impact sur la progression des troubles respiratoires. Cela se fait à travers un système lymphatique mésentérique qui est une voie essentielle entre les poumons et l'intestin, par laquelle des bactéries intactes, leurs fragments ou métabolites (par exemple, les AGCC) peuvent se déplacer à travers la barrière intestinale, atteindre la circulation systémique et moduler la réponse immunitaire pulmonaire (**Enaud et al., 2020**).

En ce qui concerne le microbiote des voies respiratoires, des études ont montré que les bactéries jouent un rôle défensif crucial. Les probiotiques qui se sont déjà révélés efficaces contre d'autres infections virales des voies respiratoires supérieures peuvent être prometteurs pour le Covid-19 et des études sont actuellement en cours pour étudier ce point.

Conclusion

Conclusions

L'objectif de l'étude c'est percevoir l'intérêt thérapeutiques des probiotiques et établir le lien entre les probiotiques, système immunitaire et les infections d'origine viral.

Le microbiote intestinal regroupe l'ensemble des micro-organismes qui sont hébergés dans le tube digestif. Il est bien établi que cet écosystème complexe tient une place importante dans la santé humaine. Il est impliqué dans les fonctions métaboliques mais aussi dans la mise en place du système immunitaire, dans la lutte contre divers agents pathogènes. Le microbiote associé à son habitat est considéré comme un « deuxième cerveau ». En cas de dysbiose (perte de l'équilibre), on voit apparaître des pathologies intestinales comme les maladies chroniques inflammatoires, les troubles fonctionnels intestinaux, les gastro-entérites. Les chercheurs se sont alors posés la question de l'intérêt d'utiliser des microorganismes naturellement présents dans le microbiote pour rétablir cette dysbiose.

Les études disponibles dans les revues scientifiques sont de plus en plus nombreuses, sur les effets des probiotiques dans les différentes pathologies dont les maladies respiratoire. Malgré toutes ces publications, leurs mécanismes d'action n'est pas encore clairement établis et des études complémentaires doivent encore être faites. Actuellement, les indications reconnues sont le traitement de la gastro-entérite notamment chez l'enfant en complément de la réhydratation orale, la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques.

Les études en cours visant à établir une corrélation entre la présence de microorganismes particuliers et des maladies spécifiques fourniront des informations très utiles sur leurs relations avec le système immunitaire. L'efficacité et influences microbiennes sur le système immunitaire et des types de cellules spécifiques a été largement examinée. Tandis que des progrès considérables ont été réalisés dans l'analyse à grande échelle du microbiote intestinal commensal et de ses effets sur l'équilibre des forces pro-inflammatoires et anti-inflammatoires du système immunitaire, de nombreuses questions restent à résoudre.

Sur la base des preuves disponibles, les avantages possibles de l'administration de probiotiques dans le cadre de l'infection à Covid-19, peuvent être dus, principalement, à leurs effets sur l'immunité innée et adaptative.

L'axe intestin-poumons a émergé comme un axe spécifique avec des dialogues intenses entre l'intestin et les poumons, impliquant chaque compartiment de manière bidirectionnelle, avec des interactions à la fois microbiennes et immunitaires.

Conclusions

En perspectives, il serait intéressant de réaliser les points suivant :

- Réaliser un questionnaire à soumettre aux patients atteints de Covid-19 consommant les probiotiques et/ ou les prébiotiques pour suivre son évolution.
- Développer un aliment fonctionnel spécifique riche en prébiotiques et en probiotiques.

Références
Bibliographiques

Références bibliographiques

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S.** (2019). *Basic Immunology E-Book: Functions and Disorders of the Immune System*. Elsevier Health Sciences.
- Aguilar Galvez, A., Dubois Dauphin, R., Destain, J., Campos, D., & Thonart, P.** (2012). Les entérocoques: avantages et inconvénients en biotechnologie (synthèse bibliographique). *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*, 16(1), 67-76.
- Andréoletti, L.** (2010). Entérovirus. *Maladies infectieuses*, 8-056-A-10, 2010
Doi : 10.1016/S1166-8598(10)56488-3
- Antoine, J. M.** (2009). Fonctionnalité des aliments: un concept à redéfinir?. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(3), 113-116.
- Artika, I. M., Wiyatno, A., & Ma'roef, C. N.** (2020). Pathogenic viruses: Molecular detection and characterization. *Infection, Genetics and Evolution*, 81, 104215.
- Ashaolu, T. J.** (2020). Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110625.
- Baud, D., Agri, V. D., Gibson, G. R., Reid, G., & Giannoni, E.** (2020). Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic. *Frontiers in Public Health*, 8.
- Begley, M., Hill, C., & Gahan, C. G.** (2006). Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Applied and environmental microbiology*, 72(3), 1729-1738
- Bosscher, D.** (2009). Fructan prebiotics derived from inulin. *Prebiotics and probiotics science and technology*, 1, 163-206.
- Bottari, B., Castellone, V., & Neviani, E.** (2020). Probiotics and covid-19. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 1-7.
- Brodin, P., & Davis, M. M.** (2017). Human immune system variation. *Nature reviews immunology*, 17(1), 21.
- Brouwer, L., van der Sanden, S. M., Calis, J. C., Bruning, A. H., Wang, S., Wildenbeest, J. G., ... & Pajkrt, D.** (2018). High frequency of Polio-like Enterovirus C strains with differential clustering of CVA-13 and EV-C99 subgenotypes in a cohort of Malawian children. *Archives of virology*, 163(10), 2645-2653.
- Brusaferrro, A., Cozzali, R., Orabona, C., Biscarini, A., Farinelli, E., Cavalli, E., ... & Esposito, S.** (2018). Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity?. *Nutrients*, 10(11), 1613.
- Buddington, R.** (2009). Using probiotics and prebiotics to manage the gastrointestinal tract ecosystem. *Prebiotics and probiotics science and technology*, 1, 1-32.

Références bibliographiques

- Bultel, A.**(2017). Les probiotiques aujourd'hui : ou en est- on ? (thèse de doctorat, université de Lille2,France).<https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/b1c39013-f249-4bc7-8e78-10096fae46bc>
- Butel, M. J.** (2014). Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, 16(2), 33-43.
- Butel, M. J.** (2014). Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, 16(2), 33-43.
- Calder, P. C.** (1995). Fuel utilization by cells of the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 54(1), 65-82.
- Calder, P. C.** (2013). Feeding the immune system. *Proceedings of the Nutrition Society*, 72(3), 299-309.
- Carlson, J. L., Erickson, J. M., Lloyd, B. B., &Slavin, J. L.** (2018). Health effects and sources of prebiotics dietary fiber. *Current developments in nutrition*, 2(3), nzy005.
- Cazorla, S. I., Maldonado-Galdeano, C., Weill, R., De Paula, J., &Perdigón, G. D.** (2018). Oral administration of probiotics increases paneth cells and intestinal antimicrobial activity. *Frontiers in microbiology*, 9, 736.
- Charalampopoulos, D., &Rastall, R. A.** (Eds.). (2009). *Prebiotics and probiotics science and technology* (Vol. 1), 10. Springer Science & Business Media.
- Courtois, J.** (2009). Oligosaccharides from land plants and algae: production and applications in therapeutics and biotechnology. *Current Opinion in Microbiology*, 12(3), 261-273.
- Crimi, S., Fiorillo, L., Bianchi, A., D'Amico, C., Amoroso, G., Gorassini, F., ... & Campagna, P.** (2019). Herpes virus, oral clinical signs and QoL: Systematic review of recent data. *Viruses*, 11(5), 463.
- Cyster, J. G.** (1999). Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. *Science*, 286(5447), 2098-2102.
- Czerucka, D., Piche, T., &Rampal, P.** (2007). Yeast as probiotics–*Saccharomyces boulardii*. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(6), 767-778.
- Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., ... &Ghasemi, Y.** (2019). Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92.
- Delzenne, P. N.** (2013). Intérêt des approches prébiotiques et probiotiques dans le contrôle du métabolisme énergétique.
- De Jesus Raposo, M. F., De Morais, A. M. M. B., & De Morais, R. M. S. C.** (2016). Emergent sources of prebiotics: seaweeds and microalgae. *Marine drugs*, 14(2), 27.

Références bibliographiques

- Delgado, G. T. C., Tamashiro, W. M. D. S. C., Junior, M. R. M., Moreno, Y. M. F., & Pastore, G. M.** (2011). The putative effects of prebiotics as immunomodulatory agents. *Food Research International*, 44(10), 3167-3173.
- De BorbaGurpilhares, D., Cinelli, L. P., Simas, N. K., Pessoa Jr, A., & Sette, L. D.** (2019). Marine prebiotics: Polysaccharides and oligosaccharides obtained by using microbial enzymes. *Food chemistry*, 280, 175-186.
- Doron, S., & Snyderman, D. R.** (2015). Risk and safety of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(suppl_2), S129-S134.
- Enaud, R., Prevel, R., Ciarlo, E., Beaufils, F., Wieërs, G., Guery, B., & Delhaes, L.** (2020). The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 9.
- Esaiassen, E., Hjerde, E., Cavanagh, J. P., Simonsen, G. S., & Klingenberg, C.** (2017). Bifidobacterium bacteremia: clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity. *Journal of clinical microbiology*, 55(7), 2234-2248.
- F. A. O.** (2002). WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. *London, Ontario, Canada*, 30.
- Fanales-Belasio, E., Raimondo, M., Suligoj, B., & Buttò, S.** (2010). HIV virology and pathogenetic mechanisms of infection: a brief overview. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 46, 5-14.
- Feghoul, L., & Le Goff, J.** (2012). Les infections à adénovirus. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2012(447), 63-71.
- Fenster, K., Freeburg, B., Hollard, C., Wong, C., RønhaveLaursen, R., & Ouwehand, A. C.** (2019). The production and delivery of probiotics: A review of a practical approach. *Microorganisms*, 7(3), 83.
- Flourié, B., & Nancey, S.** (2007). Propriétés fonctionnelles des probiotiques. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 42, 38-44.
- Food and agriculture organization of the United Nations, world health organization. (2002). Guidelines for the evaluation of probiotics in food. *Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization Working Group Report*.
- Fonseca, F., Cenard, S., & Passot, S.** (2015). Freeze-drying of lactic acid bacteria. In *Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols* (pp. 477-488). Springer, New York, NY.
- Frei, R., Akdis, M., & O'Mahony, L.** (2015). Prebiotics, probiotics, synbiotics, and the immune system: experimental data and clinical evidence. *Current opinion in gastroenterology*, 31(2), 153-158.
- Freymuth, F.** (2006). Adénovirus. *EMC - Biologie médicale*;1(1):1-6 [Article 90-55-0005].

Références bibliographiques

- Gaboriau-Routhiau, V., & Cerf-Bensussan, N.** (2016). Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*, 32(11), 961-967.
- Gaignier, F.** (2014). *Modulation de l'immunité adaptative murine par la micropesanteur simulée, l'hypergravité ou les stress chroniques ultra légers* (Doctoral dissertation).
- Galdeano, C. M., & Perdigon, G.** (2004). Role of viability of probiotic strains in their persistence in the gut and in mucosal immune stimulation. *Journal of Applied Microbiology*, 97(4), 673-681.
- Gasbarrini, G., Bonvicini, F., & Gramenzi, A.** (2016). Probiotics history. *Journal of clinical gastroenterology*, 50, S116-S119.
- Galdeano, C. M., Cazorla, S. I., Dumit, J. M. L., Vélez, E., & Perdigón, G.** (2019). Beneficial effects of probiotic consumption on the immune system. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 115-124.
- Gerritsen, C., & Ormel, G.** (2016). Probiotics to prevent upper respiratory tract infections. *Agro Food Ind Hi Tech*, 27, 1-4.
- Girardin, M., & Frossard, J. L.** (2012). Place des probiotiques dans le traitement des maladies inflammatoires intestinales. *Revue médicale suisse*, (352), 1674.
- Gogineni, V. K., Morrow, L. E., Gregory, P. J., & Malesker, M. A.** (2013). Probiotics: history and evolution. *J Anc Dis Prev Rem*, 1(107), 2.
- Goldstein, E. J., Tyrrell, K. L., & Citron, D. M.** (2015). Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities. *Clinical Infectious Diseases*, 60(suppl_2), S98-S107.
- Griffiths, P., Baraniak, I., & Reeves, M.** (2015). The pathogenesis of human cytomegalovirus. *The Journal of pathology*, 235(2), 288-297.
- Guarner, F., Khan, A. G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., ... & De Paula, J. A.** (2011). Probiotiques et prébiotiques. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*.
- Guarino, A., Guandalini, S., & Vecchio, A. L.** (2015). Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *Journal of clinical gastroenterology*, 49, S37-S45.
- Hato, T., & Dagher, P. C.** (2015). How the innate immune system senses trouble and causes trouble. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(8), 1459-1469.
- Henrickson, K. J.** (2003). Parainfluenza viruses. *Clinical microbiology reviews*, 16(2), 242-264.
- Hutchinson, E. C.** (2018). Influenza virus. *Trends in microbiology*, 26(9), 809-810.

Références bibliographiques

- Javed, F., Manzoor, K. N., Ali, M., Haq, I. U., Khan, A. A., Zaib, A., & Manzoor, S.** (2018). Zika virus: what we need to know?. *Journal of basic microbiology*, 58(1), 3-16.
- Jahangir, M. A., Muheem, A., & Rizvi, M. F.** (2020). Coronavirus (COVID-19): history, current knowledge and pipeline medications. *International Journal of Pharmaceutics & Pharmacology*, 4(1).
- Jounai, K., Sugimura, T., Ohshio, K., & Fujiwara, D.** (2015). Oral administration of *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* JCM5805 enhances lung immune response resulting in protection from murine parainfluenza virus infection. *PloS one*, 10(3), e0119055.
- Jungersen, M., Wind, A., Johansen, E., Christensen, J. E., Stuer-Lauridsen, B., & Eskesen, D.** (2014). The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12®. *Microorganisms*, 2(2), 92-110.
- Kalabalik, J., & Özdener, A. E.** (2018). The Role of Probiotics in Critically Ill Adult Patients with Pneumonia. *Int J Crit Care Emerg Med*, 4, 049.
- Kanauchi, O., Andoh, A., AbuBakar, S., & Yamamoto, N.** (2018). Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Current pharmaceutical design*, 24(6), 710-717.
- Kandasamy, S., Vlasova, A. N., Fischer, D., Kumar, A., Chattha, K. S., Rauf, A., ... & Saif, L. J.** (2016). Differential effects of *Escherichia coli* Nissle and *Lactobacillus rhamnosus* strain GG on human rotavirus binding, infection, and B cell immunity. *The Journal of Immunology*, 196(4), 1780-1789.
- Kayingo, G.** (2019). Bacteria and Viruses: The Bogeymen in the Intensive Care Unit. *Physician Assistant Clinics*, 4(2), 323.
- Kleessen, B., Schwarz, S., Boehm, A., Fuhrmann, H., Richter, A., Henle, T., & Krueger, M.** (2007). Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *British Journal of Nutrition*, 98(3), 540-549.
- Kimzey, S. L., Johnson, P. C., Ritzman, S. E., & Mengel, C. E.** (1976). Hematology and immunology studies: the second manned Skylab mission. *Aviation, space, and environmental medicine*, 47(4), 383.
- Koll, P., Mändar, R., Marcotte, H., Leibur, E., Mikelsaar, M., & Hammarström, L.** (2008). Characterization of oral lactobacilli as potential probiotics for oral health. *Oral microbiology and immunology*, 23(2), 139-147.
- Konuray, G., & Erginkaya, Z.** (2018). Potential use of *Bacillus coagulans* in the food industry. *Foods*, 7(6), 92.
- Koopmans, M., Bosch, A., & Le Guyader, S.** (2017). Viruses. In *Foodborne Diseases* (pp. 289-303). Academic Press.

Références bibliographiques

- Kumpu, M., Kekkonen, R. A., Korpela, R., Tynkkynen, S., Järvenpää, S., Kautiainen, H., ... & Winther, B.** (2015). Effect of live and inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG on experimentally induced rhinovirus colds: randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Beneficial microbes*, 6(5), 631-639.
- Lardeur, D.** (2018). L'intérêt des probiotiques dans certaines affections de la petite enfance. (Thèse doctorat, faculté de pharmacie, Université de Lille) <https://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/94dcff55-e97e-4bf7-8b71-eef199f559d7>.
- Li, J., Sung, C. Y. J., Lee, N., Ni, Y., Pihlajamäki, J., Panagiotou, G., & El-Nezami, H.** (2016). Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(9), E1306-E1315.
- Lodish, H.**, 2000. Virus: structure and function. In *Molecular Cell Biology*. 4th edition. WH Freeman, New York. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2147>
- Macfarlane, H. S. S.** (2009). Mechanisms of prebiotic impact on health. *Prebiotics and probiotics science and technology*, 1.
- Markowiak, P., & Śliżewska, K.** (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021.
- McFarland, L. V.** (2015). From yaks to yogurt: the history, development, and current use of probiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 60(suppl_2), S85-S90.
- Monsan, P., & Lepargneur, J. P.** (2013). Les prébiotiques N 3.
- Moser, M., & Leo, O.** (2010). Key concepts in immunology. *Vaccine*, 28, C2-C13.
- Mu, Y., & Cong, Y.** (2019). *Bacillus coagulans* and its applications in medicine. *Beneficial microbes*, 10(6), 679-688.
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A.** (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical journal of gastroenterology*, 11(1), 1-10.
- O'Callaghan, J., & O'Toole, P. W.** (2011). *Lactobacillus*: host-microbe relationships. In *Between Pathogenicity and Commensalism* (pp. 119-154). Springer, Berlin, Heidelberg
- Ozen, M., & Dinleyici, E. C.** (2015). The history of probiotics: the untold story. *Beneficial microbes*, 6(2), 159-165.
- Park, M. K., Vu, N. G. O., Kwon, Y. M., Lee, Y. T., Yoo, S., Cho, Y. H., ... & Moon, D. W.** (2013). *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PloS one*, 8(10), e75368.
- Parkin, J., & Cohen, B.** (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789.

Références bibliographiques

- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A.** (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition*, *10*(suppl_1), S49-S66.
- Piquet, M. A., Gloro, R., Justum, A. M., & Reimund, J. M.** (2007). Les probiotiques, des outils thérapeutiques pour moduler les effets biologiques de la flore intestinale: une introduction. *Obésité*, *2*(3), 227-233
- Reis, S. A., Conceição, L. L., Rosa, D. D., Siqueira, N. P., & Peluzio, M. C. G.** (2017). Mechanisms responsible for the hypocholesterolaemic effect of regular consumption of probiotics. *Nutrition research reviews*, *30*(1), 36.
- Reshetnik, E. I., & Utochkina, E. A.** (2013). Healthy food products with probiotic and prebiotic properties. *Foods and Raw materials*, *1*(1).
- Ricke, S. C.** (2015). Potential of fructooligosaccharide prebiotics in alternative and nonconventional poultry production systems. *Poultry Science*, *94*(6), 1411-1418.
- Rivière, Y., Buseyne, F., & Scott-Algara, D.** (2000). Tools for the quantification of antigen specific CD8+ T cell responses. *Virologie*, *4*(6), 463-71.
- Ritchie, M. L., & Romanuk, T. N.** (2012). A meta-analysis of probiotic efficacy for gastrointestinal diseases. *PloS one*, *7*(4), e34938.
- Roberfroid, M. B.** (2002). Functional foods: concepts and application to inulin and oligofructose. *British Journal of Nutrition*, *87*(S2), S139-S143.
- Sattler, S.** (2017). The role of the immune system beyond the fight against infection. In *The Immunology of Cardiovascular Homeostasis and Pathology* (pp. 3-14). Springer, Cham.
- Sánchez, B., Delgado, S., Blanco- Míguez, A., Lourenço, A., Gueimonde, M., & Margolles, A.** (2017). Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. *Molecular nutrition & food research*, *61*(1), 1600240.
- Sanders, M. E., Klaenhammer, T. R., Ouwehand, A. C., Pot, B., Johansen, E., Heimbach, J. T., ... & Pagé, N.** (2014). Effects of genetic, processing, or product formulation changes on efficacy and safety of probiotics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1309*(1), 1-18.
- Sarao, L. K., & Arora, M.** (2017). Probiotics, prebiotics, and microencapsulation: A review. *Critical reviews in food science and nutrition*, *57*(2), 344-371.
- Sankaran-Walters, S., Hart, R., & Dills, C.** (2017). Guardians of the gut: enteric defensins. *Frontiers in microbiology*, *8*, 647.
- Schley, P. D., & Field, C. J.** (2002). The immune-enhancing effects of dietary fibres and prebiotics. *British Journal of Nutrition*, *87*(S2), S221-S230.
- Sindhu, K. N., Sowmyanarayanan, T. V., Paul, A., Babji, S., Ajjampur, S. S., Priyadarshini, S., ... & Kang, G.** (2014). Immune response and intestinal permeability in

Références bibliographiques

children with acute gastroenteritis treated with *Lactobacillus rhamnosus* GG: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical infectious diseases*, 58(8), 1107-1115.

Shokryazdan, P., FaselehJahromi, M., Liang, J. B., & Ho, Y. W. (2017). Probiotics: from isolation to application. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(8), 666-676.

Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*.

Suzuki, H., Jounai, K., Ohshio, K., Fujii, T., & Fujiwara, D. (2018). Administration of plasmacytoid dendritic cell-stimulative lactic acid bacteria enhances antigen-specific immune responses. *Biochemical and biophysical research communications*, 503(3), 1315-1321.

Svensson, U. K., & Håkansson, J. (2014). Safety of food and beverages: Safety of probiotics and prebiotics.

Tissier, H. (1907). *Traitement des infections intestinales par la méthode de transformation de la flore bactérienne de l'intestin*

Tissier, H. (1900). *Recherches sur la flore intestinale des nourrissons:(état normal et pathologique)* (Doctoral dissertation).

TOULEMONDE, M. (2009) La Lyophilisation.

Tsai, Y. L., Lin, T. L., Chang, C. J., Wu, T. R., Lai, W. F., Lu, C. C., & Lai, H. C. (2019). Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *Journal of biomedical science*, 26(1), 1-8.

Valdes, A. M., Walter, J., Segal, E., & Spector, T. D. (2018). Role of the gut microbiota in nutrition and health. *Bmj*, 361.

Verlhac, P. (2019). *Étude et optimisation des cycles de lyophilisation d'une souche probiotique modèle* (Doctoral dissertation).

Villena, J., Medina, M., Vintiñi, E., & Alvarez, S. (2008). Stimulation of respiratory immunity by oral administration of *Lactococcus lactis*. *Canadian journal of microbiology*, 54(8), 630-638.

Vulevic, G. T. J. (2009). 7 Galacto-Oligosaccharide Prebiotics. *Prebiotics and Probiotics Science and Technology*, 1.

Wilson, B., & Whelan, K. (2017). Prebiotic inulin-type fructans and galacto- oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 32, 64-68.

Wilkins, T., & Sequoia, J. (2017). Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *American family physician*, 96(3), 170-178.

Références bibliographiques

World Health Organization. (2020). *Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020* (No. WHO/COVID-19/laboratory/2020.4). World Health Organization.

Yousefi, B., Eslami, M., Ghasemian, A., Kokhaei, P., SalekFarrokhi, A., &Darabi, N. (2019). Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *Journal of cellular physiology*, 234(6), 8008-8018.

Zawistowska-Rojek, A., &Tyski, S. (2018). Are probiotic really safe for humans?. *Polish Journal of Microbiology*, 67(3), 251.

Zamora-Vega, R., Montañez-Soto, J. L., Martínez-Flores, H. E., Flores-Magallón, R., Muñoz-Ruiz, C. V., Venegas-González, J., &Ariza Ortega, T. D. J. (2012). Effect of incorporating prebiotics in coating materials for the microencapsulation of *Sacharomycesboulardii*. *International journal of food sciences and nutrition*, 63(8), 930-935.

Zawistowska-Rojek, A., &Tyski, S. (2018). Are probiotic really safe for humans?. *Polish Journal of Microbiology*, 67(3), 251.

Zheng, D., Liwinski, T., &Elinav, E. (2020). Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research*, 1-15.

Résumé

Les probiotiques et les prébiotiques sont des outils de gestion de microbiote, qui sont devenue une approche populaire de plus en plus recommandé comme intervention thérapeutique. La flore intestinale tient une place très importante et une dysbiose de cette piste sérieuse est à l'origine de certaines maladies. La cible de nombreux probiotiques et prébiotiques est la prévention et le traitement des maladies infectieuses dans les voies gastro-intestinales et les voies respiratoires par la modulation de système immunitaire, synthèse des substances antimicrobiennes, productions des métabolites, amélioration de la fonction de la barrière intestinal. Récemment, des études montre qu'il existe une corrélation et un axe entre le GIT et d'autre organes de corps notamment les poumons; les réponses du système immunitaire entérique peuvent être transférées au circuit systémique, ce qui renforce la résistance aux infections systémiques. Des études ont été réalisées in vivo en introduisant différentes souches probiotiques et d'importants effets ont été observés dans l'amélioration des infections d'origine virales.

Mot clés : probiotique, prébiotique, système immunitaire, tractus gastro-intestinale, infections virales.

Abstract

Probiotics and prebiotics are microbiota management tools, which have become a popular approach increasingly recommended as a therapeutic intervention. The intestinal flora holds a very important place and a dysbiosis of this serious track is at the origin of some diseases. The target of many probiotics and prebiotics is the prevention and treatment of infectious diseases in the gastrointestinal tract and respiratory tract through modulation of the immune system, synthesis of antimicrobial substances, production of metabolites, improvement of the function of the intestinal barrier, etc. Recently, studies show that there is a correlation and an axis between the GIT and other body organs, especially the lungs; the responses of the enteric immune system can be transferred to the systemic circuit, which enhances the resistance to systemic infection. Studies have been performed in vivo by introducing different probiotic strains and significant effects have been observed on the amelioration of viral infections.

Key words: probiotic, prebiotic, immune system, gastrointestinal tract, viral infections.

ملخص

تعتبر البروبيوتيك والبريبايوتكس من أدوات إدارة الجراثيم ، والتي أصبحت نهجًا شائعًا يوصى به بشكل متزايد كتدخل علاجي. تحتل الجراثيم المعوية مكانًا مهمًا للغاية و عدم اتزان لهذا المسار هو أصل بعض الأمراض. الهدف من العديد من البروبيوتيك والبريبايوتكس هو الوقاية والعلاج من الأمراض المعدية في الجهاز الهضمي والجهاز التنفسي من خلال تعديل جهاز المناعة ، وتوليف المواد المضادة للميكروبات ، وإنتاج المستقلبات ، وتحسين وظيفة الحاجز المعوي ، الخ . أظهرت الدراسات مؤخرًا أن هناك ارتباطًا ومحورًا بين الجهاز الهضمي وأعضاء الجسم الأخرى ، وخاصة الرئتين. يمكن نقل استجابات جهاز المناعة المعوي إلى الدائرة الجهازية ، مما يعزز مقاومة العدوى الجهازية. تم إجراء دراسات في الجسم الحي عن طريق إدخال سلالات مختلفة من الكائنات الحية المجهرية ، وقد لوحظت آثار كبيرة على تحسين الالتهابات الفيروسية .

الكلمات المفتاحية: البروبيوتيك ، البريبوتيك ، الجهاز المناعي ، الجهاز الهضمي ، الالتهابات الفيروسية.

Agzul

Ibrubyutiken akked ibribyutiken d dduzan u ðebber n tibaktiriyānin yettilin deg izareman, uyalen tanṣṣahen asekhdem-nsen am usafar isehelayan aṭṭan. Tibaktiriyānin n yizrem tṭfenet amkan isseea azal machi d kera, mayla thiki khoussenet deg izareman yezmer ad yilli d sebba n waṭas n waṭṭanen. Iswi n ibrubyutiken d ibribyutiken d ahadar d udawi n waṭas n lehlakath ama deg ṣarman nagh deg idemaren n umedan , anecha idarud s usaedel n ugraw amassay af temḥaddit n tfekka n wumdan , ttemoudouned lḥaḡa thenaq amikrub dayen thetṭeawān asefreg (barrière) n yizrem. Drus aya, ṭayuri (les études) beyyned belli yella wassay gar izarman akked agman n tfekka n wemdan ladya idemaren. Tuttriwin n angraw amassay af temḥaddit n tfekka n wumdan deg ṣarman zemren ad aznen yer leḡwareh (organes) wiyad. Ṭayuri beyyned belli askchem n ibrubyutiken d amelil mgal tiwxam n virussen.

Awalen n tsura: ibrubyutiken, ibribyutiken, aggraw assay af temḥaddit n tfekka n wemdan (système immunitaire), izarman, tiwxam n virussen (infection virale).