



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITÉ MOHAMMED V  
DE RABAT  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 036

# Probiotiques et prebiotiques : impact sur le microbiote intestinal et sante humaine

## THESE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2023*

PAR

**Madame Yousra BEROIGUI**

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Prébiotiques; Probiotiques; Microflore intestinale; Santé humaine

**Membres du Jury :**

**Monsieur Younes RAHALI**

Professeur de Pharmacie Galénique

**Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie

**Madame Hafida NAOUI**

Professeur de Parasitologie et Mycologie

**Madame Hakima KABBAJ**

Professeur de Microbiologie

**Madame Maryem IKEN**

Professeur de Parasitologie et Mycologie

**Président du jury**

**Directeur de thèse**

**Juge**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ  
الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ ﴾ ﴿٣٢﴾

[سُورَةُ الْبَقَرَةِ: ٣٢]

صِدْقَ اللَّهِ الْعَظِيمِ



### DOYENS HONORAIRES :

- 1962 \_ 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ  
1969 \_ 1974: Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 \_ 1981: Professeur Bachir LAZRAC  
1981 \_ 1989: Professeur Taieb CHKILI  
1989 \_ 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 \_ 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 \_ 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI  
2013 \_ 2022: Professeur Mohamed ADNAOUI

### ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines*  
*Professeur Amal THIMOU*
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*  
*Professeur Younes RAHALI*
- *Secrétaire Général*  
*Mr. Mohamed KARRA*

### SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*  
*Mr. Abdellah KHALED*
- *Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOU*
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*  
*Mr. Najib MOUNIR*
- *Chef du service des Finances*  
*Mr. Rachid BENNIS*
- *Chef du Service Informatique*  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers Rabat  
Pharmacologie Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat  
Pharmacologie- Dir. Centre Anti Poison et de Pharmacovigilance

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUADA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS Rabat  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V Rabat*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie *Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat*  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique <u><i>Directeur Hôp. d'Enfants Rabat</i></u>
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie -
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale <u><i>Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat</i></u>
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique - <u><i>Doyen de la FMPR</i></u>
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie *Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès*  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie *V-D chargé Aff Acad. Est.*  
Chirurgie Générale *Directeur de l' ERPPLM*

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie *Directeur HM Avicenne-Marrakech*  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif\*

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*  
Pédiatrie  
Cardiologie

Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrie  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Noureddine

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*  
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*  
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*  
Médecine Aéronautique

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'UM6SS*  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie

Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\* Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\* Toxicologie

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur Médecine du Travail

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah Chirurgie Thoracique  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed\* Traumatologie- Orthopédie  
Pr. BOUCHIKH Mohammed Chirurgie Thoracique  
Pr. EL KABBAJ Driss\* Néphrologie  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\* Biochimie-Chimie  
Pr. HARDIZI Houyam Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pr. HASSANI Amale\* Pédiatrie  
Pr. HERRAK Laila Pneumologie  
Pr. JEAIDI Anass\* Hématologie Biologique  
Pr. KOUACH Jaouad\* Génécologie-Obstétrique  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE  
Pr. SEKKACH Youssef\* Médecine Interne  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia Génécologie-Obstétrique

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\* Pédiatrie  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila Médecine Légale  
Pr. BEKKALI Hicham\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. BOUABDELLAH Mounya Biochimie-Chimie  
Pr. DERRAJI Soufiane\* Pharmacie Clinique  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali Anatomie  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\* Anesthésie-Réanimation  
Pr. EL MARJANY Mohammed\* Radiothérapie  
Pr. FEJJAL Nawfal Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Pr. JAHIDI Mohamed\* OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE  
Pr. LAKHAL Zouhair\* Cardiologie  
Pr. OUDGHIRI NEZHA Anesthésie-Réanimation  
Pr. RAMI Mohamed Chirurgie pédiatrique  
Pr. SABIR Maria Psychiatrie  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\* Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

**AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem Dermatologie  
Pr. TAHIRI Latifa Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

## **NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUJI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNIENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

## **NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

### PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

**Le Doyen**



## A ALLAH

*Au tout puissant, qui m'a guidé et tracé mon chemin, à qui je dois la force et la patience d'accomplir ce travail et de devenir ce que je suis. Louanges et remerciements pour votre miséricorde et clémence, pour les roses et pour les épines.*

### A mes chers parents :

#### Maitre Driss Beroiqui et Saloua Chafai

*A celui qui m'a offert la vie et le bonheur sans prêter attention au sien, à celui qui a usé de sa santé pour mon éducation et mon bien-être, à celui qui a interminablement sacrifié, à celui qui a toujours été présent envers tout et contre tout, à celui sans qui rien de cela n'aurait été possible, à un père aussi digne de son titre... Je te dédie le fruit de tous tes efforts et j'en profite pour t'exprimer mon éternelle reconnaissance en espérant avoir été à la hauteur de ta confiance et des espérances que tu as fondé en moi. Maman, à tes prières sans limites qui ont couvert mon chemin et à ta bienveillance je ne saurais dire équitablement merci. Qu'ALLAH vous préserve et vous procure une longue vie à mes côtés.*

#### A mon cher Docteur Achiq Omar

*Papi ! Mon guide à chaque fois que j'ai du mal à voir ou mon chemin se dirige, mais pas que... Il est très difficile pour moi de nommer une seule personne « papa » alors que dieu m'a gratifié en m'accordant deux. Pour l'affection dont tu m'as emplié depuis toute petite, pour chaque souvenir d'enfance, pour ta joie qui dépassait la mienne, pour tes innombrables va-et-vient, pour ta disponibilité quelque soient les circonstances, pour ta bonté inégalable... je ne pourrai assez dire merci. Je me rappelle de chaque détail de ce parcours, du jour où tu m'as accompagné pour passer le concours, de l'instant où tu as été le premier à savoir que je l'ai réussi, de toutes les situations dans lesquelles tu n'as ménagé aucun effort pour assurer mon confort ou pour résoudre mes moindres soucis. Si cette carrière aussi noble qu'elle soit a pu m'attirer, c'est grâce à ton succès et à ton profil de pharmacien exemplaire auquel je resterai éternellement admiratrice et enthousiaste. Je te dédie cet humble travail en témoignage de mon intarissable reconnaissance.*

#### A ma chère Docteur Chafai Zakia

*Mami ! Quoiqu'il soit inconcevable pour moi de te résumer en quelques mots, je te dirai tout d'abord que tu es une grâce divine, une perle rare, une bénédiction ! La plus dure des épreuves était simple à tes côtés. Tu étais l'unique à poser la bonne question quand les mots faisaient défaut, ma confidente avec qui j'ai tout partagé, celle qui reconfortait mon âme lorsque l'angoisse l'inondait, mon brin d'énergie, ma base et mes repères. C'est auprès de toi que le « plus tard » devenait moins inquiétant, et c'est à travers ton sage discours que je retrouvais ma force et ma sérénité d'esprit.*

*Merci Docteur de m'avoir ardemment ouvert votre pharmacie, de m'avoir révélé autant de secrets et pour tout ce que vous m'avez appris.*

*J'aurai aimé écrire davantage, mais les mots ne suffiront pas pour broser le portrait d'un être aussi parfait. Je t'aime Mami infiniment et éternellement.*

#### A la mémoire de mon oncle Chafai Mohammed Younes

*A toi qui n'a jamais manqué de me demander à chaque rencontre « il te restait combien ? » j'aurai tant aimé t'avoir ce jour à mes côtés mais la vie n'est pas toujours clémente. Je voudrai te dire qu'aucune épreuve ne saura effacer les souvenirs que j'ai accumulés, toi qui m'as tant valorisé, protégé et gâté ; et que même en ton absence, ta joie, tes paroles et tes gestes généreux continuent de vivre et ton cœur indulgent ne s'est point arrêté. Je ne cesserai de prier pour toi. Paix à ton âme dans son éternel paradis.*

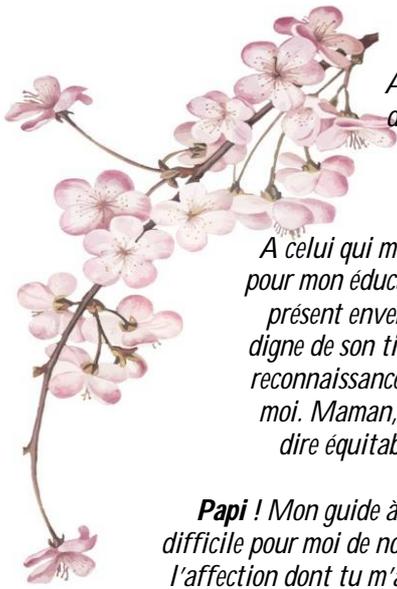
#### A mes grands-parents Ihadj Mohamed Lemfadel Chafai et Ihajja Fatiha Guennoun

#### A tout proche à qui mon succès tient à cœur

#### A mes sœurs et frère :

*Je ne peux vous classer ni vous prioriser.*

*Marwa, merci d'être la sœur exemplaire à mes yeux, par ta créativité, ton humour, ton attention bien que tu sois la cadette. Merci de m'avoir sauvé quand je n'en pouvais plus, je suis sûre que par ta grandeur d'esprit, là où tu entreprennes tu réussiras. De prometteurs horizons t'attendent et je te souhaite toute la force et le courage pour accomplir le meilleur.*





**Aya**, une âme sans pareille. En ta présence, la vie est plus joyeuse ; toi qui sait bien faire du pénible une banalité. Merci de m'avoir aidé à finaliser ce travail, de m'avoir toujours compris et de ne m'avoir jamais laissé tomber. Tu es l'exemple de celle sur laquelle on peut toujours compter, la bonne humeur et la quiétude d'esprit s'invitent là où tu es, qu'ALLAH préserve l'étincelle qui brille en toi !

**Deyae**, ma petite enfance et la première victime de mes caprices. A deux ans d'écart, tu étais là pour bâtir ce lien intangible d'amour et de compassion, un fil d'or pour la vie. Nulle personne ne vaut ta place, à toi ma première compagne de jeux et de complots, puis celle qui a grandi, qui m'a soutenu malgré la distance, qui a pleuré quand j'ai pleuré et puis qui a toujours su relativiser. A ce stade, nous voilà partager un bel acte du destin, à toi notre future pharmacienne, je promets d'être là, jusqu'au bout, jusqu'à la fin... A toi qui porte aussi merveilleusement ton nom, je t'aime ma dodo, au-delà des mots. A ma chère et future collègue **Imane Bounjam**. Tu es la preuve que la consanguinité ne définit guère la famille. Merci de dégager autant d'amour, quelques rencontres ont suffi pour attester de ta belle âme et ta générosité d'esprit, que ce travail soit l'expression de mes sincères souhaits de succès et de bonheur que tu mérites amplement.

**A Kenza, à Oussama...**

**A tout proche à qui mon succès tient à cœur  
A ma chère Docteur Nada Mouffakir**

Je ne cesserai de me demander ce que tu fais en rentrant chez toi pour gaspiller autant de temps. Ce qui est certain, c'est que pratiquement et sur le terrain, sans toi je ne serai rien et je pèse mes mots. Durant six longues années déjà, tout ce que nous avons réalisé a été fait par nous deux. J'aurai aimé même noter là-dessus ton nom près du mien. Merci de m'avoir sauvé la vie de mille et une façons, d'avoir toujours trouvé le bon côté à mes défauts, d'avoir patienté à mes longs discours, me m'avoir côtoyé comme un soldat à la guerre, de m'avoir toujours dit « je vais réfléchir » pour ne jamais me dire non... J'espère qu'aussi bonne que tu sois, la vie sera toujours juste envers toi. Merci à toi, le plus précieux cadeau de ce parcours, une sœur de cœur, tu es et tu resteras mon soyeux koala et l'unique de tous les temps.

**A Ghita Abououbaida  
A Docteur Fatima zahra Tijani**

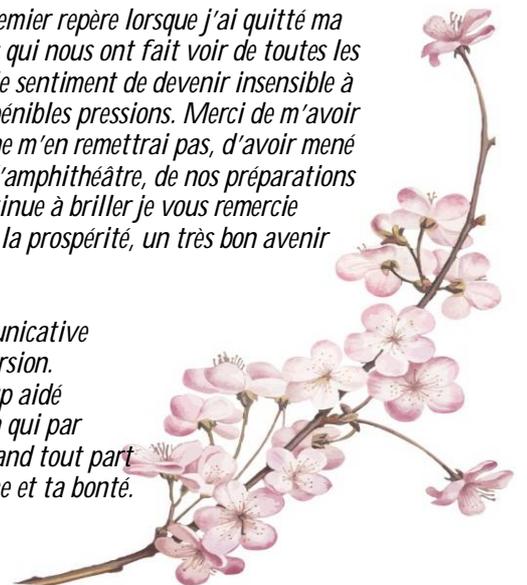
Vous êtes l'une des plus précieuses richesses que je détiens. Vous êtes mon enfance, mon adolescence, vous êtes ce que peu de personnes savent ce que ça signifie. Merci de revenir toujours au point où on était, merci d'avoir entretenu ce que l'épreuve du temps aurait pu briser, merci de me faire vivre ce beau sentiment. Pour tout dire, je vous aime.

**A mes chères amies et collègues  
Docteur Meryem el Bouchibti,**

**Docteur Aziza el hanche et Docteur Zainab Douider.** Vous étiez mon premier repère lorsque j'ai quitté ma ville, puis celles qui m'ont ouvert les bras pendant six interminables années qui nous ont fait voir de toutes les couleurs, malgré tous les hauts et les bas. C'est avec vous que j'ai partagé le sentiment de devenir insensible à ce qui arrive, d'aller au bout de soi-même et de tenir le coup face aux plus pénibles pressions. Merci de m'avoir toujours écouté, de m'avoir toujours rassurée à l'instant où j'ai cru que je ne m'en remettrais pas, d'avoir mené toutes ensemble ce combat et de l'avoir fini en beauté. Pour les souvenirs d'amphithéâtre, de nos préparations aux cafés, de nos nuits blanches à la maison, de notre amitié qui continue à briller je vous remercie tant et à la fin de ce chapitre, je vous souhaiterai tout le bonheur, toute la prospérité, un très bon avenir et une belle continuité !

**A ma chère coach Rahima el aouadi**

Je ne pourrai suffisamment te remercier pour ton énergie communicative qui a fait en une si courte période de moi une plus sereine version. Ton expertise, ton sourire et ta bonne humeur m'ont beaucoup aidé à dénouer mes blocages et à surmonter mon anxiété. Une coach qui par sa passion et sa vitalité sait parfaitement redonner goût à la vie quand tout part de travers. Tu continueras à marquer tant de vies par ton dynamisme et ta bonté. Je te souhaite une longue vie et beaucoup de succès !







*A notre maître et président de thèse :*

*Monsieur Rahali Younes*

*Professeur de Pharmacie Galénique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat et Chef de service de la Pharmacie à l'Institut National d'Oncologie Sidi Mohammed Ben Abdellah*

*Nous vous adressons nos plus sincères remerciements pour l'attention et l'intérêt que vous accordez à notre travail et nous sommes profondément honorés par votre présidence de notre jury. Nous sommes fort et véritablement reconnaissants cher Professeur du savoir, de l'enseignement et des qualités que vous avez pris le soin de nous transmettre durant ce parcours.*

*Veillez, cher maître, trouver dans ce modeste ouvrage l'assurance de mon profond respect.*

*A notre maître et Directeur de thèse :*

*Monsieur Lmimouni Badre Eddine*

*Professeur de Parasitologie à la Faculté de Médecine et Pharmacie de Rabat et Chef de service de Parasitologie à L'Hôpital Militaire d'instructions Mohamed V*

*Ce fût un privilège de bénéficier tout d'abord de votre enseignement et puis de votre encadrement instructif durant l'élaboration de ce travail. Permettez- moi de vous exprimer ma reconnaissance envers votre assistance pertinente, vos conseils avisés et pour le temps que vous avez consacré pour m'accueillir et m'écouter malgré tous vos engagements professionnels.*

*Veillez, cher Professeur, trouver dans ce modeste travail ma haute considération et ma profonde gratitude.*





*A notre maître et juge de thèse :*

*Madame Naoui Hafida*

*Médecin biologiste au laboratoire de Parasitologie Mycologie à L'Hôpital Militaire d'instructions  
Mohamed V*

*Nous vous remercions de la spontanéité et de l'amabilité exemplaire dont vous avez fait preuve en acceptant de juger notre travail. C'est un grand privilège de vous compter parmi les membres de notre jury et votre honorable assistance ne peut que solliciter notre admiration à votre haute personnalité. Puisse cet humble ouvrage témoigner de l'estime et du respect qu'on vous porte.*

*A notre maître et juge de thèse :*

*Madame Kabbaj Hakima*

*Professeur de microbiologie et Médecin biologiste au laboratoire central de virologie du Centre  
Hospitalier Ibn Sina de Rabat*

*Nous vous remercions de la spontanéité et de l'amabilité exemplaire dont vous avez fait preuve en acceptant de juger notre travail. C'est un grand privilège de vous compter parmi les membres de notre jury et votre honorable assistance ne peut que solliciter notre admiration à votre haute personnalité. Puisse cet humble ouvrage témoigner de l'estime et du respect qu'on vous porte.*

*A notre maître et juge de thèse :*

*Madame Iken Maryem*

*Professeur agrégé et Médecin au laboratoire de Parasitologie- Mycologie Médicale à L'Hôpital  
Militaire d'instructions Mohamed V*

*Nous vous remercions de la spontanéité et de l'amabilité exemplaire dont vous avez fait preuve en acceptant de juger notre travail. C'est un grand privilège de vous compter parmi les membres de notre jury et votre honorable assistance ne peut que solliciter notre admiration à votre haute personnalité. Puisse cet humble ouvrage témoigner de l'estime et du respect qu'on vous porte.*





***Liste des abréviations***

# Abréviations

<b>ACTH</b>	: Hormone adrénocorticotrope
<b>AGCC</b>	: Acide gras à chaîne courte
<b>AHR</b>	: Récepteur d'aryl hydrocarbène
<b>ALC</b>	: Acide linoléique conjugué
<b>BL</b>	: Bactérie lactique
<b>BSH</b>	: Bile Salt Hydrolase
<b>CRH</b>	: l'hormone de libération de la corticotropine
<b>DIM</b>	: 3,30-diindolylméthane
<b>DT2</b>	: Diabète type 2
<b>EFFCA</b>	: Association européenne de l'alimentation humaine et animale
<b>EPS</b>	: Exopolysaccharides
<b>F6PPK</b>	: Fructose-6-phosphate phosphokétolase
<b>FAO</b>	: L'Organisation pour l'alimentation et l'agriculture
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FIL</b>	: Fédération internationale du lait
<b>FOS</b>	: Fructooligosaccharides
<b>GOS</b>	: GalactooligosaccharideS
<b>HH</b>	: Hypothalamo-hypophysaire
<b>I3C</b>	: l'indole-3-carbinol
<b>LDL</b>	: Lipoprotéine de basse densité
<b>NASH</b>	: la stéatohépatite non alcoolique
<b>NIH</b>	: National institutes for health
<b>Nrf2</b>	: Nuclear factor erythroid 2 related factor
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé

**RM** : Régime méditerranéen  
**RSG** : Régime sans gluten  
**T-COL** : Cholestérol total  
**TG** : Triglycérides  
**TMA** : Triméthylamine  
**TMAO** : Oxyde de triméthylamine



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Prébiotiques et Comportement métabolique (modifié) .....	25
<b>Figure 2</b> :Exemples de prébiotiques et leurs sources alimentaires .....	27
<b>Figure 3</b> : Les Bifidobactéries probiotiques usuelles .....	34
<b>Figure 4</b> : Mode d'action des probiotiques au niveau de la cavité buccale .....	53
<b>Figure 5</b> : Les actions probiotiques sur la santé.....	65
<b>Figure 6</b> : Pourcentage des participants Hommes et Femmes .....	80
<b>Figure 7</b> : Réponse à la question « A votre avis, les prébiotiques sont présents dans : ».....	82
<b>Figure 8</b> : Pourcentage de consommation de quelques probiotiques naturels .....	83
<b>Figure 9</b> : Fréquence de conseil de quelques probiotiques à l'officine .....	84
<b>Figure 10</b> : Réponse à la question « Selon vous, dans quelle(s) situation(s) ces probiotiques peuvent-ils être bons/efficaces? » .....	85

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Effets préventifs et thérapeutiques de l'ALC et mécanisme d'action [44] (modifié).....	15
<b>Tableau 2</b> : Les espèces probiotiques (bactéries/levures) usuelles et leurs effets cliniquement prouvés .....	42
<b>Tableau 3</b> : Quelques agents antimicrobiens générés par les bactéries lactiques et leur spectre d'action .....	46
<b>Tableau 4</b> : Quelques types de bactériocines et leur application thérapeutique .....	47
<b>Tableau 5</b> : Exemples de probiotiques alimentaires commercialisés et leur contenu .....	72
<b>Tableau 6</b> : Exemples de médicament et suppléments probiotiques/symbiotiques actuellement disponibles sur le marché marocain.....	73
<b>Tableau 7</b> : Nombre et pourcentage de réponses aux questions : Vous a-t-on déjà conseillé un complément probiotique en pharmacie ? Faites-vous attention à la composition du produit ? Croyez-vous qu'ils sont vraiment utiles ? .....	81
<b>Tableau 8</b> : Nombre et pourcentage de réponses à la question : Parmi les propositions suivantes, à votre avis lesquels réfèrent à des probiotiques ?.....	82



<b>I. INTRODUCTION</b> .....	2
<b>II. LE MICROBIOTE INTESTINAL</b> .....	5
1) Le microbiote : une pièce d'identité authentique.....	5
2) La microflore intestinale et diversité bactérienne.....	5
3) Le microbiote et facteurs de déséquilibre.....	6
4) Techniques et modalités d'étude du microbiote intestinal .....	7
5) Analyse du microbiote intestinal à travers l'âge.....	8
5.1) Implantation lors de la période intra-utérine, évolution chez le nouveau-né, durant la petite enfance et l'enfance .....	8
5.2) Le microbiote colique de l'adulte sain .....	10
5.3) Le microbiote intestinal des personnes âgées .....	10
6) Rôles du microbiote .....	11
6.1) Effet sur le système immunitaire .....	12
6.2) Effets sur les autres systèmes de l'organisme.....	13
6.3) Métabolites et produits élaborés par le microbiote intestinal .....	13
6.3.1) Dérivé acide gras oméga 6 : Acide linoléique conjugué (ALC).....	14
6.3.2) Acides gras à chaîne courte (AGCC) .....	15
6.3.3) Produits du métabolisme phénolique.....	16
6.3.4) Substances organiques indispensables : Vitamines .....	17
6.3.5) Le hydroxy-2-éthyl-triméthylazanium : Choline.....	17
6.3.6) Microbiote et métabolisme des acides biliaires.....	18
7) L'impact des régimes alimentaires sur le microbiote intestinal.....	18
7.1) Régime occidental et microbiote intestinal.....	19
7.2) Régime végétarien et microbiote intestinal .....	19

7.3) Régime sans gluten et microbiote intestinal .....	19
7.4) Régime méditerranéen et microbiote intestinal .....	20
<b>III. LES PROBIOTIQUES, PREBIOTIQUES ET SYMBIOTIQUES .....</b>	<b>22</b>
1) Probiotiques .....	22
2) Prébiotiques .....	24
3) Symbiotiques .....	27
4) Les micro-organismes probiotiques .....	28
4.1) Espèces de Lactobacillus.....	29
4.2) Espèces de Bifidobacterium .....	33
4.3) Espèces de Streptococcus .....	36
4.3.1) Espèces de Lactococcus.....	37
4.3.2) Espèces d'Enterococcus.....	38
4.4) Espèces de Carnobacterium .....	39
4.5) Espèces de Pediococcus .....	40
4.6) Espèces de Saccharomyces .....	41
5) Principe de fonctionnement des prébiotiques et probiotiques .....	44
5.1) Principe de fixation à la surface intestinale .....	44
5.2) Un effet anti-infectieux .....	44
5.3) Renforcement de la barrière immunitaire .....	48
5.4) Un effet anti-cancéreux et antimutagène .....	48
5.5) Effet hypocholestérolémiant .....	49
6) Les utilisations potentielles des probiotiques et des prébiotiques en santé humaine .....	49
6.1) Part dans la prise en charge des pathologies hépatiques.....	49
6.2) Part dans la prise en charge des atteintes urogénitales .....	51
6.3) Intérêt dans les maladies bucco-dentaires .....	52

6.4) Part dans la prise en charge des maladies gastro-intestinales .....	54
6.5) Intérêt pour les allergies .....	61
6.6) Intérêt pour la santé cardiovasculaire .....	62
6.7) Part dans la prise en charge du cancer .....	63
6.8) Intérêt pour la santé féminine .....	63
6.9) Probiotiques et infections au SARS-CoV-2. ....	64
<b>IV. SOURCES PROBIOTIQUES NATURELLES ET PRODUITS OFFICINAUX .....</b>	<b>68</b>
1) Sources probiotiques naturelles .....	68
1.1) Yaourts probiotiques .....	68
1.2) Kéfir .....	69
1.3) Koumis .....	71
1.4) Fromages probiotiques .....	71
2) Probiotiques à l'officine .....	73
3) Questionnaire .....	76
<b>V. PROBIOTIQUES : INNOCUTE ET SECURITE D'EMPLOI.....</b>	<b>88</b>
1) Probiotiques et profil de sécurité .....	88
2) Probiotiques et interactions médicamenteuses .....	88
3) Contre-indications .....	89
<b>VI. PROBIOTIQUES ET PREBIOTIQUES : CONSEILS DU PHARMACIEN.....</b>	<b>91</b>
<b>VII. CONCLUSION .....</b>	<b>94</b>
<b>RESUMES .....</b>	<b>95</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>99</b>



## I. INTRODUCTION

Bien qu'elles soient estimées en centaines de milliards, les cellules humaines en réalité ne forment pas la catégorie majeure des cellules du corps humain. Une communauté différente vit en nous et partage notre organisme. C'est ce que l'on désigne par le terme « microbiote », des trillions de microorganismes vivants en nous et sur nous et que l'on pourra nommer en fonction de la région où il se trouve : microbiote buccal, microbiote vaginal, microbiote cutané, etc. Le microbiote intestinal est donc celui qui occupe dans notre système digestif. Dominés par les bactéries, les microorganismes intestinaux digèrent ce que nous mangeons, régulent notre appétit, notre immunité, contrôlent notre métabolisme, influencent notre humeur et même nos gènes. La santé cardiaque, le développement osseux et la santé cérébrale sont aussi concernés. Autrement dit, si ces microorganismes performant aussi efficacement qu'elles le devraient, notre corps poursuivre son fonctionnement optimal. Cependant, l'altération de leur équilibre est une véritable menace pour la santé en général. Ces microorganismes sont qualifiés de « **probiotiques** ».

En comparant les temps anciens au monde d'aujourd'hui, nous pouvons noter que la diversité microbienne au sein des intestins diminue progressivement de génération en génération en raison de la révolution industrielle, du développement des conditions d'hygiène, de la consommation élevée d'aliments transformés, d'antibiotiques, d'aliments transformés et autres. Compte tenu de toutes ces évolutions, il est désormais nécessaire de renforcer son apport en souches probiotiques pour pouvoir maintenir leur densité intestinale au niveau approprié qui leur permettra de remplir au mieux leurs activités. D'une autre part, nous pouvons soutenir leur épanouissement et leur prolifération par une consommation de fibres et de composés que l'on dénomme « **prébiotiques** ». L'homme ne les digère pas certes, ce sont des éléments à visée nutritionnelle destinés aux microorganismes non entéropathogènes et stimulateurs de leur croissance.

Les probiotiques et les prébiotiques, naturels qu'ils soient ou en compléments sont donc la clé d'un microbiote équilibré et l'équilibre du microbiote est la clé du bien-être physique et mentale et d'une bonne santé. Plus explicitement, lorsque le microbiote est stable et en bon état, nous pouvons contrôler la fatigue, l'anxiété, les maux de tête, la dépression, l'excès de poids, les douleurs articulaires/musculaires, la fréquence des infections, l'acné, l'eczéma et autres troubles de santé.

En outre, les bactéries lactiques qui sont les probiotiques les plus courants revêtent une grande importance dans le domaine industriel et en particulier dans l'industrie laitière. Elles produisent entre autres un ensemble de métabolites acides et antimicrobiens bio-préservateurs et forment une excellente alternative aux additifs chimiques.

Mon objectif de rédaction de ce travail en ce sujet est d'éclaircir les concepts « probiotiques » et « prébiotiques », leurs propriétés, leurs mécanismes d'action, leurs domaines d'efficacité, leur effets et leur profil de sécurité ; ceci après avoir abordé sous différents aspects les dernières données actuelles sur le microbiote intestinal. Un questionnaire a été aussi établi dans l'optique d'évaluer le niveau de connaissance d'individus adultes sur les pro/prébiotiques et le statut de consommation de ces produits dans les aliments naturels ou sous forme de compléments alimentaires.



## **II. LE MICROBIOTE INTESTINAL**

### **1) Le microbiote : une pièce d'identité authentique**

Naturellement et aussitôt après la naissance, le corps humain est colonisé par une diversité de micro-organismes (des bactéries au premier plan, et puis quelques virus, champignons et protozoaires). Actuellement, nous identifions ces communautés microbiennes en tant que « microbiote ». Ce vaste écosystème comptabilisé en centaines de billions partage en effet notre organisme à l'état sain dans une dimension symbiotique. Ceci a mené les scientifiques à décrire le corps humain comme un « super-organisme ». Il faut également noter qu'un tiers de la composition du microbiote serait similaire chez tous les individus, tandis que les deux tiers qui restent vont varier d'une personne à une autre. Autrement dit, le microbiote témoigne des spécificités de chacun de nous et dévoile qui nous sommes tout comme une pièce d'identité [1].

Chez les mammifères, la communauté microbienne la plus impressionnante est abritée par les intestins. C'est ce qu'on appelle « le microbiote intestinal ». Son contenu et sa densité peuvent cependant varier au fil des années sous l'influence de l'âge de l'individu [2], de son environnement, de ses habitudes alimentaires [3], de l'antibiothérapie [4] et bien d'autres facteurs.

### **2) La microflore intestinale et diversité bactérienne**

Les trillions de microorganismes qui colonisent nos intestins font du microbiote une communauté écologique très complexe. La plus grande partie est représentée par des bactéries dont celles qui colonisent le tube digestif en permanence et d'autres de manière transitoire. Les bactéries constamment présentes sont dites « symbiotiques » et participent au bon fonctionnement de l'organisme dans un bénéfice réciproque. Certaines sont toutefois « pathobiontes » ou « opportunistes », potentiellement pathogènes, en attente d'une quelconque modification environnementale ou dans la génétique de l'hôte pour provoquer une maladie. Les bactéries transitoires, en revanche, peuvent être fatalement pathogènes sans pour autant résider longtemps dans l'intestin[5],[6].

Chez l'individu sain, 90% des microorganismes bactériens intestinaux sont répartis entre deux phyla : les Firmicutes et les Bacteroidetes. Les autres branches présentes sont les Actinobactéries, Verrucomicrobia et les Protéobactéries[7].

Les Firmicutes (51%) sont des souches à Gram positif pour la plupart, qualifiées de groupe « à faible GC ». Les bactéries à Gram positif et à teneur élevée en GC dans l'ADN sont plutôt les Actinobactéries.

Les *Bacteroidetes* (48%) sont des souches à Gram négatif composées de trois classes principales, à savoir les *Bacteroides*, *Flavobacteria* et les *Sphingobacteria*. Les *Bacteroides* peuvent être menaçantes et sont même comptées parmi les agents les plus infectieux chez l'homme.

L'équilibre intestinal est conditionné par un bon rapport Firmicutes/Bacteroidetes.

Le 1% qui reste est composé de *Bifidobactéries* ( qui est un genre d'*Actinobactéries*), de *Protéobactéries*, *Fusobactéries*, *Spirochètes*, *Verrucomicrobia* et de *Lentisphères* [7].

Il faut aussi noter que le microbiote du gros intestin (côlon) est moins complexe que celui de l'intestin grêle. Dans le côlon, la majorité des bactéries sont anaérobies tandis que dans l'intestin grêle, la plupart sont aérobies ou anaérobies facultatives tout comme les *Lactobacilles*, les *Staphylocoques*, les *Streptocoques*, les *Entérocoques*, *Esherichia coli* et *Klebsiella* [8].

### **3) Le microbiote et facteurs de déséquilibre**

Le contenu du microbiote intestinal peut-être affecté par divers paramètres car c'est un microbiote qui interagit avec son environnement. Ainsi, la voie de naissance, l'âge, le sexe, la modification des conditions environnementales (pH, température, statut red/ox), les habitudes alimentaires, les médicaments utilisés, le mode de vie, etc. , tous sont des facteurs qui influencent la composition de notre flore intestinale[9],[10].

L'antibiothérapie a été associée à « une dysbiose » prouvée par de nombreuses études. C'est que les antibiotiques, éventuellement ceux à large spectre, nuisent à la santé intestinale en attaquant aussi bien les microorganismes pathogènes que les bactéries bénéfiques. Par

conséquent cela favorise la prolifération des pathogènes opportunistes tel le *Clostridium difficile*. A titre d'exemple, l'utilisation prolongée des macrolides provoque une diminution d'Actinobactéries (des Bifidobactéries en particulier) et des Firmicutes (surtout des lactobacilles) au profit d'une augmentation dans les espèces de Bacteroidetes et de Protéobactéries. Néanmoins, d'autres études ont démontré l'existence d'antibiotiques qui contribuent à l'eubiose plutôt qu'à une dysbiose : c'est le cas de la nitrofurantoïne pour laquelle on a signalé une augmentation de l'abondance d'Actinobactéries et de Bifidobactéries spp après administration[11],[12].

Mis à part les antibiotiques, d'autres médicaments peuvent provoquer une dysbiose tel les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) et les médicaments anti-inflammatoires.

L'activité physique est également au service du microbiote intestinal. Elle occasionne des variations physiologiques et homéostatiques en faveur d'un plus grand nombre d'espèces de Bifidobacterium et de Lactobacillus spp. De même, un microbiote sain affecterait positivement les performances physiques [13],[14].

#### **4) Techniques et modalités d'étude du microbiote intestinal**

Afin d'identifier les microorganismes hébergés dans le tube digestif de par le genre, l'espèce, la souche, deux catégories de méthodes peuvent être adoptées : la méthode de culture et les méthodes moléculaires indépendantes de la culture.

La méthode de culture permet, comme son nom l'indique, de cultiver et détecter les souches vivantes. Or, la flore intestinale comprend des milliards de bactéries (nécessité d'une énorme surface d'étude) dont des microorganismes strictement anaérobies ne pouvant être cultivés *in vitro*. D'où l'intérêt des méthodes moléculaires avec le séquençage du gène de l'ARNr 16S bactérien comme approche principale. On peut également avoir recours à l'hybridation de l'ADN et à la PCR ( réaction de polymérisation en chaîne)[15].

Ainsi, au fur et à mesure que des méthodes de séquençage ont commencé à être utilisées, on a découvert que la structure génétique du microbiote intestinal était faite de 150 fois plus de gènes que celle du génome humain et avec des caractéristiques très complexes[16]. Cela a conduit les *National Institutes for Health (NIH)* américains à créer en

2008 le « **Microbiome Human Project** » (MPH), la plus grande étude de microbiome à ce jour. Ce travail a permis d'établir une banque de données métagénomiques de référence à travers l'analyse d'échantillons prélevés de différentes parties du corps de 300 adultes en bonne santé (voies respiratoires, peau, cavité buccale, tractus gastro-intestinal et vagin)[17].

La métagénomique est donc une approche globale d'étude du microbiome et un outil efficace pour examiner la diversité microbienne, caractériser les gènes sans passer par l'étape de culture. C'est une révolution biotechnologique qui a ouvert la voie à d'énormes progrès médicaux.

## **5) Analyse du microbiote intestinal à travers l'âge**

### **5.1) Implantation lors de la période intra-utérine, évolution chez le nouveau-né, durant la petite enfance et l'enfance**

On a longtemps estimé que l'utérus était stérile, que le fœtus se développait dans un environnement aseptique et que son premier contact avec les microorganismes se faisait au moment de l'accouchement[18]. Cependant, le placenta, le liquide amniotique, le sang du cordon ombilical et le méconium sont tous colonisés par des germes principalement non pathogènes :

✚ Le microbiote placentaire est riche en Firmicutes, Tenericutes, Protéobactéries, Bacteroidetes et Fusobacterium[19].

✚ Le liquide amniotique est dominé par des espèces d'Ureaplasma, Streptococcus, Mycoplasma, Fusobacterium, Bacteroides et Prevotella [19].

Ainsi, le microbiote intestinal du nouveau-né commence à se forger bien avant sa naissance. Généralement instable et très dynamique, il poursuit son développement tout au long des 2-3 années suivantes. Vers l'âge de 3 ans, ce microbiote devient en grande partie similaire à celui d'un adulte, relativement stable et moins variable [20].

Pour le cas des prématurés, une étude a observé qu'en comparaison avec des bébés nés à terme, leur flore intestinale était moins riche en bactéries symbiotiques (Bifidobacterium, Bacteroides) et par contre dominée par des bactéries anaérobies facultatives (Entérobactéries) et des bactéries pathogènes (type Clostridium difficile, Klebsiella pneumoniae) [21].

Le contenu du microbiote intestinal d'un nourrisson est impacté par plusieurs facteurs : tout d'abord, le régime alimentaire de sa mère avant/pendant la grossesse, sa voie de naissance (par voie basse/par césarienne), l'alimentation au lait maternel/artificiel, la prise d'antibiotiques.... Si le régime de la maman s'avère malsain, le microbiote de son bébé sera évidemment défectueux. D'une autre part, il a été constaté que les bébés nés par voie basse (c'est-à-dire vaginale) acquièrent un microbiote similaire au microbiote vaginal de leur mère (donc riche en *Lactobacillus* et puis en *Prevotella*). Cependant, la césarienne offre au bébé un microbiote moins diversifié et dominé plutôt par des espèces du microbiote cutané (*Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Propionibacterium*)[22],[23].

L'impact de l'alimentation est aussi crucial : un allaitement exclusif au lait maternel procure au nourrisson une flore avec des proportions assez élevées en Bifidobactéries et en Lactobacilles. Cependant, ceux qui ne reçoivent que du lait artificiel auront des espèces de *Bacteroides*, *Clostridium* et d'entérobactéries en plus grande abondance. Pour limiter un peu ces différences, les préparations lactées ont subi ces derniers temps une modification par l'ajout des prébiotiques [24].

Après le sevrage et au début de la diversification alimentaire, l'introduction de glucides et de nutriments plus complexes permettent à l'enfant de commencer le développement d'un microbiote de type adulte[24].

Il faut aussi mentionner qu'une antibiothérapie chez le nouveau-né nuira sans doute à ses bactéries intestinales. On observera donc une diminution du taux des Bifidobactéries au profit d'une prolifération de Protéobactéries [25].

Bien que le microbiote intestinal devienne relativement stable après les trois premières années de la vie, cela n'empêche pas la survenue de changements causés par les habitudes alimentaires ou encore par le niveau de développement de la zone où l'enfant grandit. Une étude associe l'urbanisation à la réduction de la diversité microbienne et à une perte de sa richesse[26]. Par conséquent, la prévalence de l'atopie, des allergies et des maladies inflammatoires de l'intestin chez l'enfant ne cesse d'augmenter dans les pays industrialisés car la maturation de son système immunitaire est affectée et ne peut stimuler les cellules T ou activer la réponse adaptative. En outre, l'obésité maternelle et/ou infantile est un facteur déterminant aussi dans le développement du microbiote durant l'enfance. Un poids excessif réduit le taux de Bifidobactéries et augmente celui des Staphylocoques[27].

## 5.2) Le microbiote colique de l'adulte sain

Le microbiote intestinal de l'adulte est assez complexe vu la diversité de taxons microbiens et du grand nombre de bactéries que l'on peut retrouver (aérobies, anaérobies facultatives et anaérobies obligatoires). Néanmoins, chez l'adulte en bonne santé, **90%** des espèces sont des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes*. Les autres phyla que l'on peut retrouver sont les *Actinobactéries*, les *Protéobactéries*, les *Verrucomicrobia* et les *Fusobacteria*[28].

Un projet soutenu par la commission européenne dit **MetaHIT** (METAGenomics of the Human Intestinal Tract) conçu pour explorer les correspondances possibles entre les gènes des microorganismes de la flore intestinale, les phénotypes humains et les différentes pathologies a permis de répartir cette flore en trois entérotypes (selon les bactéries et leurs fonctions). Les moteurs du **1<sup>er</sup> entérotipe** sont des *Bacteroides* avec un fort potentiel saccharolytique car ces bactéries puisent leur énergie en 1<sup>er</sup> lieu de la fermentation des hydrates de carbonnes et des protéines. Le **2<sup>ème</sup> entérotipe** comprend principalement les *Prevotella* qui peuvent agir en synergie avec le *Desulfovibrio* pour décomposer les glycoprotéines de la mucine. Enfin, le **3<sup>ème</sup> entérotipe** est celui riche en *Ruminococcus* ( qui appartiennent aux Firmicutes) et en *Akkermansia*, dont les espèces sont dotées d'un large potentiel de dégradation de la mucine [29].

## 5.3) Le microbiote intestinal des personnes âgées

Il est évident que le microbiote intestinal subisse avec l'âge certaines modifications. Ceci n'est pas uniquement le résultat du vieillissement, il y'a bien d'autres paramètres qui s'ajoutent pour contribuer à ce changement[30].

Les personnes âgées deviennent plus vulnérables aux agents pathogènes dans la mesure où, dans leur flore intestinale, on observe une diminution du taux des *Firmicutes*, des *Bifidobactéries*, des espèces du *Clostridium cluster XIV* (reconnu comme producteur de butyrate), du *Faecalibacterium prausnitzii* (producteur de butyrate et également de métabolites anti-inflammatoires protégeant l'intestin contre une éventuelle inflammation) contre un nombre plus élevé d'*Entérobactéries* et *Bacteroidetes* [30].

La difficulté à mâcher, à avaler, la xérostomie, les problèmes dentaires, la diminution de la motilité intestinale et le ralentissement du transit ; tous sont des facteurs qui influencent les préférences alimentaires du sujet âgé, chose qui affecte à son tour la composition de sa flore intestinale [30].

D'une autre part, l'incrimination des AINS dans la diminution de certaines espèces du groupe *Clostridium cluster XIV (Roseburia et Ruminococcus)* chez les sujets âgés a bien été signalée dans une étude par comparaison à d'autres qui ne prennent pas ces médicaments anti-inflammatoires[30].

Finalement, l'introduction des prébiotiques dans le régime alimentaire des personnes âgées s'est montrée bénéfique dans l'augmentation du nombre de Bifidobactéries et de Lactobacilles et favorable pour une production plus importante du butyrate. L'inuline par exemple est un prébiotique reconnu pour améliorer la digestion et combattre la constipation [31].

## **6) Rôles du microbiote**

Environ un tiers des molécules présentes dans la circulation sanguine proviennent du microbiote intestinal. En effet, notre flore est capable de produire divers composés impliqués considérablement dans la régulation de l'activité d'autres organes, dont le cerveau. Il a été démontré que nos bactéries intestinales synthétisent un certain nombre de molécules neuroactives qui modulent le fonctionnement cérébral ; comme l'acétylcholine (ACh), l'histamine, la 5-hydroxytryptamine (5-HT) (sérotonine), l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), la dopamine, la noradrénaline ainsi que l'agmatine, un neurotransmetteur récemment décrit [32-34]. Il existe donc une interconnexion constante entre le système nerveux central (SNC) et le système nerveux entérique (SNE) par l'aide du système nerveux végétatif/autonome (SNA) : le cerveau envoie des messages neuronaux, l'intestin libère des messages hormonaux et puis il y'a les cytokines diffusées par les cellules immunitaires de la muqueuse digestive. L'axe baptisé « cerveau-intestin-microbiote » (ACIM) présente aujourd'hui un potentiel considérable non seulement pour traiter des troubles gastro-intestinaux, mais aussi pour prendre en charge un large éventail de pathologies neurologiques et psychiatriques (dépression, anxiété, sclérose en plaques, Parkinson, gestion de la douleur ...) [34]

Parmi les autres principaux métabolites microbiens on trouve des acides gras à courte chaîne (AGCC), des acides aminés (AA), l'acide linoléique conjugué (ALC), des substances vitaminiques, etc. Leurs bienfaits sont nombreux dont certains qui seront détaillés par la suite : régulation des processus de base (digestion, péristaltisme), activité anti-inflammatoire, anti-oxydante, sources d'énergie....

### **6.1) Effet sur le système immunitaire**

Les microorganismes de la flore intestinale jouent un rôle clé dans la programmation du système immunitaire dès le premier âge. Inversement, la réponse immunitaire a également un effet sur le microbiote. L'impact est donc bidirectionnel et son équilibre est primordial pour être en bonne santé.

Tout d'abord, les immunoglobulines A (IgA) contenues dans le lait maternel ingéré par le nouveau-né contribueront à la sélection des bactéries qui vont coloniser son tractus digestif [35]. Ensuite, un microbiote intestinal sain assurera le fonctionnement régulier du système immunitaire en général et le développement du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) en particulier. Il intervient dans la régulation de la réponse des lymphocytes T auxiliaires en induisant des stimuli pour produire des cytokines qui vont renforcer la fonction des cellules T. L'acide butyrique et l'acide propionique sont également des métabolites microbiens (*des Lactobacilles et des Bifidobactéries*) qui jouent un rôle important dans cette régulation [36].

L'exemple type pour illustrer le caractère nécessaire du microbiote intestinal pour développer son immunité est celui d'une expérience réalisée par Hansen et al. où des souris élevées dans des conditions stériles en période postnatale, dont l'intestin ne contient aucun germe, ont reçu par gavage oral un contenu microbien sans pathogènes produit par des procédés conventionnels. On a constaté ainsi une nette amélioration des fonctions immunitaires (au niveau des lymphocytes T, des cellules NK...) par rapport à la période précédente[37].

On peut dire donc que la barrière intestinale protectrice qui neutralise les agents pathogènes et conserve les bactéries commensales est essentiellement le résultat d'une association entre une immunité solide et un microbiote sain diversifié.

## 6.2) Effets sur les autres systèmes de l'organisme

En plus de former un solide rempart contre les pathogènes et une pierre angulaire du développement du système immunitaire, notre microbiote intestinal remplit d'autres fonctions majeures que ce soit pour assurer la maturation du système digestif, pour la régulation du métabolisme énergétique, le métabolisme des xénobiotiques, le comportement humain, etc. Évidemment, tous les microorganismes n'ont pas le même effet, mais en voici quelques exemples :

- ✓ Le *Bifidobacterium infantis* produit des AGCC qui impactent favorablement le mouvement péristaltique du tractus intestinal. D'un autre côté, c'est un acteur dans la communication intestin - cerveau dans la mesure où il normalise la réponse de l'axe HH (hypothalamo-hypophysaire) à la CRH (l'hormone de libération de la corticotropine) qui enclenche la synthèse de l'ACTH, ce qui régule l'état de stress et influence le comportement humain [24].
- ✓ Le *Bacteroides thetaiotaomicron* intervient dans la conjugaison de l'acide linoléique et dans le métabolisme lipidique [24].
- ✓ *Oxalobacter formigenes* intervient dans le métabolisme de certains médicaments (ex : l'oxalate d'escitalopram) en détournant l'usage de l'oxalate dans le corps vers son propre métabolisme. Il faut rappeler que l'oxalate est incriminé dans la genèse des calculs rénaux par formation de cristaux d'oxalate de calcium [24].
- ✓ La stéatose hépatique non alcoolique liée au surpoids fait partie des maladies hépatiques dont la pathogenèse implique un état altéré du microbiote intestinal. C'est qu'il existe une liaison intime à la fois fonctionnelle et anatomique entre l'intestin et le foie et donc la santé du foie dépendra du bon état du microbiote intestinal[38].

## 6.3) Métabolites et produits élaborés par le microbiote intestinal

Les AGCC, les acides biliaires, les dérivés phénoliques, la choline, les vitamines... tous sont des composés faisant partie intégrante de la physiologie humaine dans ses différents aspects. En réalité, la production ou la transformation de ces métabolites par le corps est une

capacité qui lui est principalement accordée par le microbiote intestinal. Autrement dit, c'est grâce à ces microorganismes que l'homme peut fabriquer ces éléments responsables d'une communication intelligente entre les différents organes. Cette synthèse est aussi largement dépendante du régime alimentaire[39].

### **6.3.1) Dérivé acide gras oméga 6 : Acide linoléique conjugué (ALC)**

L'acide linoléique conjugué (CLA) est un isomère de l'acide linoléique qui lui est un acide gras essentiel. Les *Bifidobactéries*, *Lactobacilles*, *Entérocoques*, *Lactocoques* et *Propionibacterium* sont tous des bactéries capables de garantir la conversion de cet acide gras en ALC. Ses bienfaits sur la santé dépassent le territoire intestinal pour atteindre le système immunitaire, les problèmes cardiaques, le tissu musculaire, etc.[4].

Il a été démontré que l'ALC entrave la formation des tumeurs en protégeant le système immunitaire contre les effets néfastes des radicaux libres et des cytokines inflammatoires[40]. Il est capable d'induire l'apoptose des cellules cancéreuses et détient des propriétés antioxydantes aussi efficaces que celles de la vitamine E d'où son pouvoir anti-carcinogène[41].

Parallèlement, l'ALC réduit significativement le taux des lipoprotéines de basse densité (LDL), du cholestérol total (T-COL) et des triglycérides (TG), d'où son effet hypocholestérolémiant, antiathérogène et préventif des maladies cardiovasculaires [42].

L'ALC est aussi important pour le développement des muscles, la réduction de la graisse corporelle et pour combattre l'obésité. Il faut aussi noter que grâce à sa régulation de l'homéostasie du glucose et sa réduction de la résistance à l'insuline, l'ALC est efficace contre le diabète en particulier le type 2[43].

**Tableau 1** : Effets préventifs et thérapeutiques de l'ALC et mécanisme d'action [44] (modifié)

Effet	Mécanisme d'action
Effet anti-carcinogène	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Induction de l'apoptose des cellules cancéreuses</li><li>➤ Inhibition des métastases / de la croissance des cellules cancéreuses</li><li>➤ Inhibition de l'angiogenèse tumorale</li></ul>
Prévention les pathologies cardiovasculaires et effet hypocholestérolémiant	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Diminution du cholestérol total plasmatique</li><li>➤ Diminution du taux des triglycérides (TG)</li><li>➤ Diminution du taux du cholestérol LDL</li><li>➤ Augmentation de la concentration des lipoprotéines de haute densité HDL</li></ul>
Anti-obésité	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Réduction du stockage des graisses</li></ul>
Effet immuno-régulateur	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Protection contre les effets néfastes des radicaux libres et inhibition de la production des cytokines inflammatoires</li><li>➤ Développement des défenses immunitaires</li></ul>

### 6.3.2) Acides gras à chaîne courte (AGCC)

La fermentation bactérienne dans le côlon de composants alimentaires non digestibles (ex fibres alimentaires) aboutit à la production d'importants métabolites du microbiote intestinal tel le butyrate, l'isobutyrate, le propionate, l'acétate, le valérate qui représentent tous donc des AGCC. En dehors de leur utilisation directe en qualité de substrats énergétiques, ces métabolites sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la régulation de l'apport et du métabolisme énergétique, la stimulation du transit intestinal, le freinage de croissance des agents pathogènes en acidifiant sur place la lumière colique ce qui permet de contrôler le pH colique et la composition du microbiote intestinal [45].

Le *Clostridium*, *Roseburia* et les *Eubactéries* sont les principaux producteurs de butyrate. Ce composé est d'une part une source d'énergie pour les cellules de l'épithélium colique, et d'une autre part un acteur efficace dans la réduction du stress oxydatif, de la carcinogénèse (en particulier le cancer colorectal), de l'inflammation ( en supprimant la production du TNF- $\alpha$  et de l'IL-6 comme médiateurs pro-inflammatoires et en augmentant la synthèse de l'IL-10 qui est par contre une cytokine anti-inflammatoire)[46], et dans le renforcement de la barrière intestinale ( en régulant l'expression génomique de la mucine ce qui augmente sa synthèse au niveau du côlon )[47]. En outre, le butyrate contrôle la migration et l'activité des polynucléaires neutrophiles, inhibe la voie de signalisation NF- $\kappa$ B dans les macrophages d'où son implication dans l'homéostasie immunitaire[48]. Le butyrate intervient aussi dans le contrôle de l'appétit et du comportement alimentaire à travers son augmentation de synthèse de l'hormone de satiété dite « leptine » en principe par les cellules adipeuses [49].

L'acétate et le propionate sont d'autres AGCC en fait exploités par les tissus périphériques comme substrats pour la lipogénèse (synthèse des lipides) ou encore par le foie pour la gluconéogénèse[50].

### **6.3.3) Produits du métabolisme phénolique**

La prolifération d'espèces bactériennes probiotiques tel le *Bifidobacterium* et le *Lactobacillus* peut être favorisée par une consommation régulière d'aliments riches en composés phénoliques comme le thé noir ou vert, le café, les bananes, les raisins, les myrtilles, etc. Leurs propriétés prébiotiques leur permettent donc de moduler le microbiote intestinal et limiter la croissance des pathogènes [51].

Cependant, notre intestin ne peut absorber que 5 à 10% de notre apport total alimentaire en polyphénols et ce après une éventuelle déconjugaison. Les 90 à 95% qui restent seront pris en charge par des espèces bactériennes intestinales tel le *Bacteroides distasonis* et l'*Enterococcus casseliflavus* pour les biotransformer ou les bioactiver[52]. A titre d'exemple, les polyphénols végétaux tels les lignanes, les isoflavones et les tanins ellagiques donnent lieu après leur conversion par le microbiote intestinal à des produits qui peuvent se lier aux récepteurs des œstrogènes et reconnus comme étant des phytoestrogènes (ex équol , entérolignanes....). Ces produits bioactifs protègent contre le cancer du sein et de la prostate à un pourcentage variant d'un individu à l'autre, selon la biodiversité et la richesse du microbiote qui conditionne cette capacité de conversion [53].

Un autre exemple est celui du sulforaphane, un agent anti-cancéreux potentiel que l'on obtient suite à la conversion des glucosinolates des légumes crucifères consommés grâce à la myrosinase, une enzyme produite par le microbiote. Par ailleurs, les légumes crucifères (navet, chou-fleur, brocoli,...) sont une principale source alimentaire de l'I3C (l'indole-3-carbinol) qui, exposé à l'acidité gastrique, se voit transformé en DIM (3,30-diindolylméthane)[54]. Le DIM à son tour est un métabolite capable d'activer puissamment le Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2 related factor), qui protège l'épithélium intestinal contre le stress oxydant mais aussi l'AhR : le récepteur d'aryl hydrocarbure. L'AhR quant à lui est activé par des dérivés indoles obtenus via la transformation du tryptophane par certaines bactéries intestinales. Cet AhR est d'une importance considérable pour l'homéostasie immunitaire et pour la réparation épithéliale car, en tant que récepteur présent sur les cellules de l'épithélium intestinal et sur les cellules immunitaires, il va réguler la production de l'IL-22 influencer la différenciation des cellules T [55],[56].

L'interaction mutuelle entre les bactéries coliques et des composés phénoliques est donc essentielle à l'équilibre de la santé intestinale et générale.

#### **6.3.4) Substances organiques indispensables : Vitamines**

Certaines bactéries du microbiote intestinal (*ex Bifidobacterium*) sont d'excellents fournisseurs de vitamines pour l'humain, en particulier la vitamine K qui intervient dans le processus de coagulation sanguine et aussi quelques vitamines du groupe B comme la thiamine, la biotine, riboflavine, cobalamine, l'acide nicotinique, etc. En effet, c'est en réponse à leur propre besoin métabolique que nos microorganismes synthétisent ces substances qui par la même occasion sont reconnus comme vitamines indispensables pour le fonctionnement du corps humain.[57]

#### **6.3.5) Le hydroxy-2-éthyl-triméthylazanium : Choline**

Bien qu'elle soit synthétisée en petite quantité par l'organisme, la consommation d'aliments comme le jaune d'œuf, le poisson, les graisses animales... reste la principale source de nos besoins en choline. Ce nutriment essentiel impacte profondément le fonctionnement cérébral et hépatique à travers ses divers rôles métaboliques [58]. Nos

microorganismes intestinaux assurent la conversion de la choline en triméthylamine (TMA) qui sera par la suite oxydée dans le foie pour former l'oxyde de triméthylamine (TMAO). Cependant, l'augmentation des taux plasmatiques du TMAO a été corrélée à travers plusieurs études à la promotion des risques d'accidents cardiovasculaires et incriminé aussi dans plusieurs pathologies tel le diabète type 2, l'insuffisance rénale et le cancer[59].

### **6.3.6) Microbiote et métabolisme des acides biliaires**

Générés dans le foie à partir du cholestérol et une fois conjugués (à la taurine ou à la glycine), les acides biliaires constituent d'excellents émulsifiants libérés après un repas pour améliorer la digestion des graisses alimentaires et assurer l'absorption des vitamines liposolubles. 95% de ces catabolites sont réabsorbés par les entérocytes puis acheminés par le foie, tandis que les 5% restants demeurent dans l'intestin pour être excrétés avec les matières fécales[60]. A ce niveau, certaines bactéries intestinales détiennent une enzyme à activité hydrolase (BSH) qui va intervenir pour déconjuguer ces acides biliaires. Par conséquent, un AB biliaire non conjugué ne peut être utile pour émulsifier les graisses, et d'une autre part, il est moins efficacement réabsorbé par l'intestin. Ceci induit une mobilisation supplémentaire du cholestérol dans le foie pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et aide ainsi à la réduction du taux de cholestérol sérique[61].

La modulation donc de l'activité de la BSH peut être efficace pour prévenir et traiter l'obésité ou encore le syndrome métabolique. D'ailleurs, les bactéries intestinales qui sécrètent cette enzyme comme les lactobacilles ont suscité un grand intérêt en tant que probiotiques hypocholestérolémiant[61].

## **7) L'impact des régimes alimentaires sur le microbiote intestinal**

Le régime alimentaire est l'un des plus importants facteurs qui déterminent la santé du microbiote intestinal. Sa teneur en glucides, en lipides, en protéines et sa composition en fruits et en légumes affectent significativement le nombre et la diversité des espèces bactériennes utiles ou nocives. Les modifications sont d'autant plus remarquables et rapides que si le changement du régime est radical. On estime d'ailleurs que le mode alimentaire est responsable de **57%** des transformations du microbiote intestinal contre **12%** pour les

facteurs génétiques[62]. Il existe ainsi divers types de régimes dont la popularité a augmenté ces derniers temps : le régime végétarien, le régime sans gluten, le régime méditerranéen, etc. et chacun aura son propre impact sur l'organisme et sur l'homéostasie intestinale.

### **7.1) Régime occidental et microbiote intestinal**

Les comportements alimentaires malsains sont à la base du régime dit occidental. La consommation effrénée de mets raffinés, de viande rouge, de confiseries, l'absence de la qualité nutritionnelle, la pauvreté en fibres, en vitamines et le grignotage dominant largement les habitudes alimentaires limitant la part de l'activité physique et des micronutriments essentiels. Par conséquent, on incrimine ce régime dans la transformation du microbiote intestinal vers un modèle pathologique ( diminution considérable des espèces de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium*) et on l'associe fortement à l'obésité, au diabète, aux maladies métaboliques et cardiovasculaires car ce régime est promoteur de l'inflammation.[63]

### **7.2) Régime végétarien et microbiote intestinal**

A l'inverse du régime occidental, le recours au régime végétarien est une option qui garantit au sujet un système microbien plus stable, plus diversifié, avec une abondance des espèces protectrices (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Ruminococcus*, *E. rectale*, etc.), des espèces qui produisent le butyrate (ex *Faecalibacterium prausnitzii*) contre une plus faible proportion de bactéries origines de l'inflammation (ex *Enterobacter cloacae* et *Escherichia coli*). Ceci revient au fait que les aliments végétaux exclusivement autorisés dans ce modèle alimentaire (thé, café, baies, légumes tels les artichauts, les olives et les asperges...) sont des produits riches en polyphénols et en fibres dont la fermentation donne des métabolites (dont des AGCC) régulateurs des fonctions intestinales et immunitaires. Cependant, le rejet de consommation de produits laitiers ou de tout produit animal peut engendrer des carences nuisant à l'équilibre alimentaire.[64]

### **7.3) Régime sans gluten et microbiote intestinal**

Les personnes atteintes de maladie cœliaque ou manifestant une hypersensibilité au gluten se voient attribués un régime retirant cette protéine de leur alimentation quotidienne en tant que traitement. Cependant, plusieurs individus en bonne santé choisissent de nos jours

d'adhérer à cette diète en accusant le gluten d'être ennemi pour la santé, mauvais pour la digestion et que son élimination promettra une perte de poids et une réduction du risque de futures pathologies digestives. Ceci n'est pas clairement prouvé et manque de pertinence scientifique.

Si le régime sans gluten (RSG) améliore l'écosystème intestinal altéré par le gluten chez les individus à maladies cœliaques, le type de régime peut toutefois avoir un effet différent chez les personnes en bonne santé. On a constaté dans une étude que pendant 30 jours durant lesquels 10 participants en bonne santé ont été soumis à un RSG, les bonnes bactéries comme le *Bifidobacterium* et le *Lactobacillus* ont diminué au profit d'une prolifération d'*E.coli* et d'autres espèces pathogènes. Ceci est expliqué par le faible apport en polysaccharides qui sont la principale source d'énergie pour les bactéries commensales du côlon.[65]

#### **7.4) Régime méditerranéen et microbiote intestinal**

Le schéma nutritionnel du régime méditerranéen est assurément équilibré dans la mesure où il allie la variété alimentaire et le plaisir de manger. Les aliments à la base de cette diète sont concentrés en fibres, en antioxydants et en composés bioactifs qui promouvraient la santé et limiteraient l'inflammation à l'origine du cancer, des maladies cardiovasculaires, du DT2, du syndrome métabolique et des maladies neurodégénératives. La consommation des bonnes graisses contenues dans l'huile d'olive et l'éviction des graisses trans, des produits carnés et industriels aide à maintenir un microbiote intestinal bon et diversifié dominé par les *Lactobacilles*, des *Bifidobactéries* et des microorganismes produisant des AGCC avec un taux plus faible de souches nocives comme le *Clostridium*.

En somme, le RM est une option santé pour contrecarrer l'obésité et diminuer le taux de morbi-mortalité lié au mode de vie et à l'alimentation.[66]



### III. LES PROBIOTIQUES, PREBIOTIQUES ET SYMBIOTIQUES

#### 1) Probiotiques :

Bien avant que l'existence des micro-organismes ne soit connue, les cultures antiques et les anciens peuples consommaient quotidiennement des produits fermentés comme le Kéfir, le Koumis, le vin, le fromage et la bière à des fins à la fois nutritionnelles et thérapeutiques. En effet, pour faire durer plus longtemps le lait obtenu de leurs animaux, ces gens utilisaient des moyens de conservation comme des bouteilles faites de cuir ou de l'estomac du même animal. C'est certainement à ce niveau que le contact avec les bactéries et levures s'est opéré pour donner lieu à ces produits fermentés[67].

Voici qu'il y'a plus d'un siècle que le lauréat russe du prix Nobel, *Elie Metchnikoff*, a essayé de dégager le lien entre la longévité des campagnes bulgares et leur consommation de yaourt. Il a pu mettre au point ainsi l'existence dans ce produit d'une bactérie qu'il a qualifié de « bacille bulgare » et qui n'est rien d'autre que le *Lactobacillus bulgaricus*. Metchnikoff a signalé par la suite la possibilité de substituer la flore intestinale protéolytique (ex *Clostridium*) à l'origine d'un auto-empoisonnement intestinal (par production d'indoles, d'ammoniac, et d'autres substances toxiques pour l'hôte) par une flore de bactéries lactiques plutôt bénéfique qui fermentera les glucides au lieu d'hydrolyser les protéines digérés[67].

Cependant, l'identification scientifique de ces micro-organismes n'a été possible que vers le début du 20<sup>ème</sup> siècle. Henry Tissier, un pédiatre de l'institut Pasteur a pu donc isoler vers l'année 1899 le *Bifidobacterium* dans les excréments d'un nouveau-né. Cette bactérie était éventuellement présente en abondance dans la flore intestinale des bébés nourris au sein et s'est avéré protectrice contre la diarrhée[68]. Les recherches n'ont cessé d'augmenter par la suite pour étudier l'incroyable diversité de notre microflore naturelle.

Le concept « **probiotique** » a été initialement conçu vers les années 1950 par Werner Kollath [69]. Ce terme est dérivé de deux mots grecs, "pro" et "biota", et qui signifient "pour la vie", inversement aux antibiotiques. En 1989, une première définition de ce produit a été établie par Roy Fuller en le qualifiant de « microbes vivants qui affectent la santé humaine en améliorant l'équilibre intestinal »[70]. Une autre définition a été mise au point par les experts

internationaux de la FAO et l'OMS en 2001 qui exige que, pour être probiotique, le microorganisme doit remplir trois principaux critères : le caractère vivant, le caractère bénéfique scientifiquement prouvé et l'administration en quantité adéquate[71].

De nos jours, les probiotiques sont utilisées dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies, notamment gastro-intestinales, infectieuses, inflammatoires, etc. La plupart sont des bactéries à Gram positif, catalase négative, non sporulées, non flagellées et immobiles. Les plus courants sont le *Lactobacillus* et le *Bifidobacterium*. On les trouve dans les produits fermentés (yaourt, kéfir, pain au levain...), dans les aliments probiotiques (ex cornichons, olives...), en supplément dans la margarine, les jus de fruits... ou bien sous forme de gélules médicamenteuses ou de compléments probiotiques. On doit aussi noter que, pour remplir leurs fonctions, ces bactéries doivent tolérer la forte acidité et conserver leur vitalité lors de leur passage dans l'estomac et le duodénum. Ces critères d'inclusion d'un microorganisme dans la série des probiotiques peuvent être énumérés comme suit [72] :

- ✚ Doit être inoffensif et propre à la consommation humaine.
- ✚ Doit être capable d'adhérer aux cellules intestinales humaines, de les coloniser et proliférer en peu de temps.
- ✚ Doit produire des substances antimicrobiennes (ex le peroxyde d'hydrogène, le diacétyl, les bactériocines) et des acides organiques pour empêcher les microorganismes pathogènes de se loger dans le tube digestif.
- ✚ Doit rester vivant malgré le faible pH du tube digestif supérieur et résister aux sels biliaires lors de son passage dans l'intestin grêle (la bile risque d'affecter les lipides et les AG de la paroi bactérienne).
- ✚ Doit être toléré par le système immunitaire et capable de stimuler une production d'anticorps pour le renforcer.
- ✚ Ne doit pas porter un gène de résistance aux antibiotiques transférable.

Pour protéger les consommateurs contre l'utilisation détournée et abusive du concept « probiotique » dans des produits qui ne remplissent pas les conditions nécessaires, les normes ci-dessus sont contrôlées par des lignes directrices établies par des organisations telles que la FAO, l'OMS, la FIL (Fédération internationale du lait), l'EFFCA (Association européenne de l'alimentation humaine et animale).

Suite à la signalisation de cas d'infections chez les immunodéprimés, il arrive de déconseiller les probiotiques en cas de déficience du système immunitaire.

## 2) Prébiotiques :

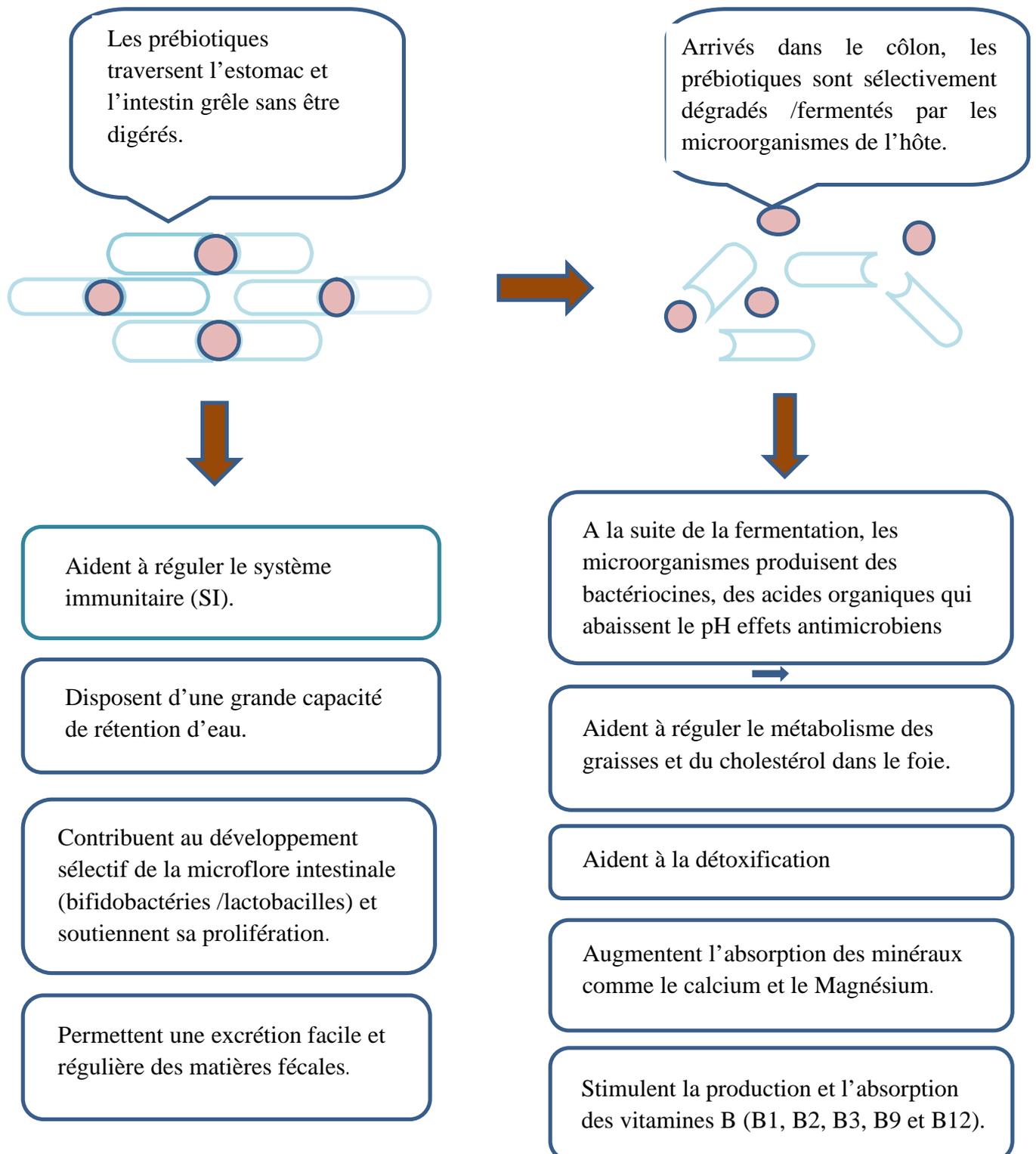
La notion de « **prébiotiques** » a été introduite plus récemment en 1995 par Gibson et Roberfroid pour désigner des composés qui ne peuvent être digérés par l'hôte mais qui ont un grand potentiel pour moduler le microbiote intestinal, de par sa composition et son activité métabolique [73].

Les prébiotiques peuvent être des fibres ou des glucides complexes qui ne sont pas destinés à fournir de l'énergie aux cellules du corps humain, mais plutôt à être fermentés de manière sélective par des microorganismes coliques bénéfiques à l'organisme. Cependant, les fibres alimentaires ne sont pas tous des prébiotiques[74].

On peut classer les substances prébiotiques en fonction du nombre de monomères liés qui les composent : des disaccharides, des oligosaccharides avec un nombre significatif (FOS, GOS, IMO, XOS, TOS, SBOS) et des polysaccharides comme l'inuline, la cellulose, la pectine, etc. [75].

Les prébiotiques sont contenus naturellement dans les aliments que nous pouvons consommer de manière quotidienne comme les fruits (tomates, bananes, fraises...) les légumes (asperges, oignons, légumes verts...) les plantes comestibles, céréales (avoine, orge, blé...). Il existe aussi des prébiotiques artificiels comme le lactulose ; et dans les deux cas (naturel ou artificiel), ces substances peuvent être ajoutées aux préparations alimentaires pour une meilleure valeur nutritionnelle [75].

Néanmoins, il existe des principes de base pour l'admission d'un composé comme étant prébiotique. Tout d'abord, il ne doit pas être hydrolysé ou digéré dans les parties supérieures du tube digestif. Ensuite, il doit être apte à la fermentation et la métabolisation de manière sélective par la microflore colique, stimuler la croissance des bactéries probiotiques et améliorer le bien-être de l'hôte. Enfin, la substance prébiotique doit être capable de supporter les divers traitements que peuvent subir les aliments/produits et garder sa structure intacte[76].



**Figure 1 :** Prébiotiques et Comportement métabolique [77] (modifié)

Les *Bifidobactéries* et les *Lactobacilles* sont les principales bactéries commensales ciblées par les prébiotiques. En fermentant ces substances, nos microorganismes produisent des AGCC (ex l'acide acétique, l'acide butyrique, l'acide propionique) qui vont abaisser le pH du côlon et inhiber donc la reproduction des espèces pathogènes. Ces métabolites acides contribuent également à la régénération de la paroi intestinale et au renforcement de cette barrière. D'une autre part, les prébiotiques favorisent l'absorption du calcium et du magnésium [78], améliorent le taux d'insuline sérique et le contrôle de la glycémie, préviennent la constipation et/ou la diarrhée et activent le système immunologique. C'est la raison pour laquelle l'introduction des prébiotiques dans notre alimentation quotidienne procure des avantages précieux pour la santé. Le **lactulose** par exemple a été signalé depuis 1959 par Mayerhofer et Petuely comme laxatif idéal pour les enfants et puis commercialisé pour la première fois aux Pays-Bas sous forme de médicament dit Duphalac [79]. Il fut également autorisé des années plus tard pour le traitement des infections à Salmonella et comme traitement standard de l'encéphalopathie hépatique. L'**inuline** et l'**oligofructose** sont deux autres exemples de prébiotiques qui ont été associés à la prévention du carcinome colorectal, à l'accélération du catabolisme des lipides et à la réduction du taux sanguin des LDL [75].

Voici quelques prébiotiques et leurs sources alimentaires :

Galacto-oligosaccharides (GOS)	• Lait ( humain/devache)
Xylooligosaccharides	• Fruits, légumes, miel et son de blé
Fructooligosaccharides	• Asperge, sucre de canne, ail, chichorée, oignons, blé, miel, bananes, tomates, • Seigle, orge
Maltooligosaccharides Isomaltooligosaccharides	• Amidon
Arabinoxylan-oligosaccharides	• Son de blé
Isomaltulose	• Miel, sucre de canne
Raffinose	• Graines de lentilles, de pois chiche et d'haricots
Palatinose	• Sacharose
Lactulose, Lactosucrose, Lactose	• Lait
Oligosaccharides de soja	• Soja
Arabinoxylan-oligosaccharides	• Fécule de pomme de terre

**Figure 2** :Exemples de prébiotiques et leurs sources alimentaires [75]

### 3) Symbiotiques :

Appropriement combinés, les probiotiques et les prébiotiques s'associent d'une manière synergique pour donner lieu à une nouvelle formule dite « **symbiotique** ». Cette composition microbiologique viable est aujourd'hui à la base de la commercialisation de compléments alimentaires divers. Les plus couramment utilisés combinent des souches de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ou *Saccharomyces boulardii* avec des oligosaccharides tels que FOS, GOS ou l'inuline. L'avantage de cette association réside dans le fait que les élément prébiotiques constituent un milieu sélectif pour la souche probiotique et lui garantissent une meilleure tolérance des conditions environnementales (pH, température...) lors de son transit dans le tube digestif et facilite par la suite son inoculation dans le côlon[75],[80].

L'aspect bénéfique des symbiotiques pour l'homme n'est pas limité à la modulation du microbiote intestinal seulement, mais couvre également d'autres fonctions notamment hépatique (en aidant le foie à mieux tenir face à une cirrhose), immunitaire ou encore préventive d'une infection nosocomiale en post-chirurgie[75].

#### 4) Les micro-organismes probiotiques :

L'application du terme probiotique à un microorganisme n'est pas le fruit du hasard. Evidemment, la sélection de ces bactéries et/ou levures impose un ensemble de critères comme la stabilité génétique, la sécurité, la résistance aux enzymes digestives, au pH gastrique, aux sels biliaires et la conservation de sa viabilité jusqu'à la limite de validité du produit. Les principales espèces utilisées à cet effet sont donc les *Bifidobactéries*, les *Lactobacilles*, le *Streptococcus* et le *Saccharomyces boulardii*. La caractéristique des trois premiers est leur appartenance commune au groupe des bactéries lactiques (BL) qui fermentent les glucides alimentaires pour donner majoritairement de l'acide lactique ; mais aussi d'autres substances selon les caractéristiques du genre et de l'espèce (l'acide acétique, le CO<sub>2</sub>, l'alcool...)[81].

Ces BL peuvent se présenter en aspect de bacilles ou de coccobacilles, sous une forme non sporulée, à Gram positif, à catalase négative, capables de survivre en milieu dépourvu de dioxygène et avec un rapport guanine + cytosine (G + C) inférieur à 55 % au niveau de l'ADN [82]. « Généralement reconnues comme sûres » ou *GRAS*, tel est le terme approuvé par la FDA pour qualifier ces bactéries[82].

Le sujet sain héberge en grande abondance des BL dans son système respiratoire, génital et intestinal. Elles figurent aussi dans la nature et repoussent les attaques microbiennes que peuvent subir les denrées alimentaires ; un effet garanti par les acides et les métabolites qu'elles synthétisent et qui ont un pouvoir létal sur les agents pathogènes[83].

Outre les bactéries lactiques, d'autres micro-organismes sont utilisés comme probiotiques tels le *Bacillus*, l'*Enterococcus*, le *Pediococcus*, le *Leuconostoque* et l'*Aspergillus*. Ils diffèrent les uns des autres par leurs propriétés, leur mécanisme d'action et leur sensibilité aux antibiotiques également.

Les micro-organismes probiotiques couramment utilisés seront détaillés par la suite.

#### 4.1) Espèces de *Lactobacillus*:

La production industrielle à présent du vin, de la bière et des produits fermentés de nature végétale ou animale (lait, fromage, viandes...) repose sur leur inoculation par des cultures de départ (cultures starter), le plus couramment faite de bactéries lactiques et plus particulièrement de Lactobacilles. A part cette application, les espèces du genre *Lactobacillus* sont considérablement présentes sur le sol, dans les plantes et chez l'homme évidemment. Elles font partie intégrante de sa flore buccale, oropharyngée, intestinale, génito-urinaire et vaginale.

Il s'agit de bâtonnets ou de coccobacilles uniques ou disposées en chaînes, non sporogènes, d'une longueur allant de 10 à 30  $\mu$  et d'une épaisseur de 0,7 à 2  $\mu$ . De très rares souches peuvent se déplacer sinon ce genre est généralement immobile. Selon leur capacité à utiliser l'oxygène, certains lactobacilles sont microaérophiles et d'autres sont anaérobies. C'est également des bactéries à Gram (+), à catalase (-), dont la croissance requière une température de croissance entre 5 et 55°C, un pH optimal de 5,5 à 5,8, des substances nutritives comme les acides aminés, les peptides, les sels, les vitamines et tout ce qu'elles peuvent fermenter.

Par ailleurs, c'est sur la base du type de fermentation que l'on peut subdiviser le genre *Lactobacillus* en trois grands groupes : *Betabacterium*, *Streptobacterium* et *Thermobacterium*. Les espèces hétérofermentaires obligatoires, c'est-à-dire dont la fermentation des hexoses produit non seulement de l'acide lactique, mais aussi d'autres acides organiques comme l'acide acétique, avec l'alcool éthylique et le CO<sub>2</sub>, appartiendront à la catégorie des *Betabacterium*. Les lactobacilles hétérofermentaires facultatives ou homofermentaires figureront conformément à leur température de croissance optimale soit dans le groupe des *Streptobacterium* ou *Thermobacterium*. En effet, le groupe des *Streptobacterium* allie les lactobacilles hétérofermentaires facultatives qui se développent à 15°C, et dont la plupart convertit les hexoses, les gluconates et les pentoses exclusivement en acide lactique, exception faite de certaines souches qui peuvent donner aussi de l'acide acétique et de l'éthanol. Le groupe *Thermobacterium* est donc celui des lactobacilles strictement homofermentaires, qui se développent à 45°C et qui ne peuvent fermenter que les hexoses (non les pentoses ni les gluconates) donnant uniquement lieu, comme leur nom l'indique, à de l'acide lactique[84].

Le genre *Lactobacillus* comprend beaucoup plus d'une cinquantaine d'espèces. Les plus fréquentes sont *L. acidophilus*, *L. jensenii*, *L. minutus*, *L. catenaferme*, *L. fermentum* et seules quelques-unes sont utilisées dans la production de probiotiques.

***Lactobacillus acidophilus*** est une espèce bactérienne lactique très utilisée comme culture starter dans les procédés de fermentation du lait en yaourt ou en autres produits laitiers probiotiques. Son histoire remonte aux années 1900 où elle a été isolée initialement par le scientifique allemand Ernst Moro dans des selles d'enfants. Cette bactérie fut nommée tout d'abord «*Thermobacterium intestinale*» par Whinter en 1936 avant que Hansen et Mocquot ne lui attribuent le nom de *Lactobacillus acidophilus* en 1970. C'est parce qu'il s'agit d'une espèce résistante au stress acide et qui peut sûrement traverser le segment supérieur du tractus digestif afin d'atteindre au final le côlon et s'intégrer avec la microflore indigène.

A travers les essais cliniques contrôlés et à la lumière des données disponibles, *L. acidophilus* s'est avéré inoffensif et a rarement été associé à des infections gastro-intestinales. On l'utilise d'ailleurs depuis des années pour remédier à diverses maladies intestinales en tant que GRAS, avec comme exemple dans l'*Acidophiline*, un type de yaourt à boire en Russie et qui porte en réalité le nom d'une substance antimicrobienne produite par le *L. acidophilus* et employé dans le traitement de l'entérocolite[85].

***Lactobacillus brevis*** est une autre espèce de lactobacilles dont la consommation a été associée à de multiples vertus comme la bonne humeur, une gencive plus saine et une meilleure santé cardiovasculaire. Cette bactérie est reconnue aussi pour son soutien de l'activité immunitaire des sujets âgés, son aide à la prise en charge des diarrhées infantiles et peut même renforcer l'activité des antibiotiques.

*Lactobacillus brevis* en principe fait partie du microbiote buccal et intestinal humain, mais on peut l'isoler dans divers environnements naturels, dans les céréales, dans les aliments et les produits fermentés. Ses métabolites sont pour la grande partie composés d'acide lactique et d'éthanol (c'est une bactérie hétérofermentaire obligatoire), et elle est aussi impliquée dans la synthèse des «*Dextrans*». Ce sont des EPS (exopolysaccharides) qui participent à la formation des biofilms bactériens[86].

*Lactobacillus casei* est un ferment probiotique très présent dans les produits laitiers et un incontournable « camarade » de l'humain qui colonise sa bouche, son intestin et son vagin. Mis à part son utilisation dans l'industrie laitière (en particulier de deux variétés grandement productrices d'acide lactique : *Lactobacillus paracasei* et *Lactobacillus rhamnosus*), le *Lactobacillus casei* peut aider à soigner diverses pathologies mineurs ou majeures allant de la dermatite atopique jusqu'à la prise en charge du cancer.

Il a été signalé que le *L.paracasei* détient une activité significative contre *l'Helicobacter pylori* d'où son utilisation comme traitement d'appoint contre ce type d'infection. Par ailleurs, l'efficacité de cette espèce sur le cancer du côlon a été démontrée par la diminution du volume tumoral dans une étude où des souris ont reçu du *L.casei* pour une durée de deux semaines. Le mécanisme n'est pas entièrement compris, mais on admet que ce probiotique induit l'apoptose des cellules cancéreuses. Cette approche est certainement attrayante pour améliorer la prise en charge des patients cancéreux[87].

*Lactobacillus fermentum* est l'une des principales composantes du microbiote humain qui a suscité l'attention par ses propriétés potentielles bénéfiques pour l'homme. En plus d'être hétérofermentative, cette souche est capable de produire plusieurs substances anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antioxydantes puissantes comme le **glutathion**. Quarante-six adultes en bonne santé ont été randomisés dans le cadre d'une démarche expérimentale en double aveugle où les participants ont reçu tout au long de 70 jours soit un supplément de *L.fermentum*, soit un placebo[88]. Une certaine diminution du mauvais cholestérol a été rapporté avec la prise du probiotique. Le *L.fermentum* est un agent hypocholestérolémiant efficace dans la mesure où il est capable de mimer les effets de la Cholestyramine et d'assimiler de grandes quantités de cholestérol alimentaire selon une série d'investigations. D'une autre part, *L.fermentum* aide au traitement des infections urogénitales féminines et à combattre les infections de l'intestin en stimulant et en renforçant le système immunitaire[89].

*Lactobacillus plantarum* est une souche bactérienne probiotique dont le nom fait référence à l'environnement végétal. En effet, ce microorganisme est très présent dans la nature, sur les plantes et dans une variété de denrées fermentées.

*L.plantarum* est donc un remède de la nature au service de la flore intestinale, du système immunitaire et de la santé en général. Grâce à ses propriétés structurales fortement adhésives, cette bactérie « colle » à la paroi intestinale et combat l'installation des souches pathogènes. Par conséquent, l'équilibre du microbiote est maintenu et le risque d'inflammation est écarté. D'autres valeurs sont prêtées à cette bactérie comme sa promotion de perte de poids, son amélioration des performances sportives et son impact stimulateur de la mémoire.

L'efficacité du traitement et de la prévention de divers problèmes de santé comme le SCI (syndrome du côlon irritable), l'anxiété, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète ou encore l'eczéma peut être évidemment renforcée par la prise de ce probiotique. A titre d'exemple, selon un essai clinique mené en 2015, la consommation quotidienne du lait de soja contenant du *L.plantarum* par des patients atteints de DT2 a nettement diminué leur tension artérielle, un effet non obtenu chez les patients diabétiques qui n'ont pris que le lait de soja [90]. D'une autre part, *L.plantarum* peut avoir un réel impact dans la prise en charge des troubles neuropsychiatriques, notamment l'anxiété. Cet effet a été démontré par l'administration de ce probiotique à des souris sans germes (GF) ce qui a significativement augmenté leur taux de sérotonine et de dopamine et a atténué par conséquent leur symptômes d'anxiété [91]. La supplémentation en *L.plantarum* peut-être aussi bénéfique contre la dermatite (eczéma) atopique chez les enfants. La revue médicale *PAI (Pediatric Allergy and Immunology)* a publié en 2012 une étude qui a révélé à son terme (après 12 semaines) un soulagement concret des symptômes de dermatite atopique chez les enfants qui ont reçu du *L.plantarum* en supplément deux fois par jour en comparaison avec ceux qui n'ont reçu que le placebo[92].

***Lactobacillus reuteri*** est une souche qui a été reclassifiée en 1960 comme espèce à part entière par le microbiologiste *Gerhard Reuter*, au qui elle doit son nom d'ailleurs. En effet, cette bactérie fut considérée à tort pendant des années comme membre des *Lactobacillus fermentum* [93].

Les oiseaux et les mammifères abritent naturellement cette espèce dans leurs intestins. Molin et al. ont pu également l'isoler en 1953 dans de la viande et du lait[94]. En principe, l'homme héberge aussi cette bactérie sauf qu'elle n'est pas présente chez tous les individus. Ceci est probablement dû au mode de vie actuel et au recours abusif aux antibiotiques.

L'application thérapeutique du *L.reuteri* est une nouvelle stratégie relativement sûre contre diverses affections. Grâce à son profil de sécurité et de tolérance, cette bactérie est utilisée aussi bien chez les enfants que chez les adultes pour réduire l'inconfort intestinal, soulager les coliques[95] et préserver le microbiote des microorganismes nuisibles. C'est parce qu'elle est capable de produire divers substances antimicrobiennes comme la reutéine, reutéricine et la reutéricycline[96]. Par ailleurs, la prise orale de *L.reuteri* contribue spectaculairement à la lutte contre les infections, contre les caries[97] (prise en chewing-gum), contre la gingivite[98] et d'autres maladies inflammatoires thérapeutiquement ciblées par cette espèce.

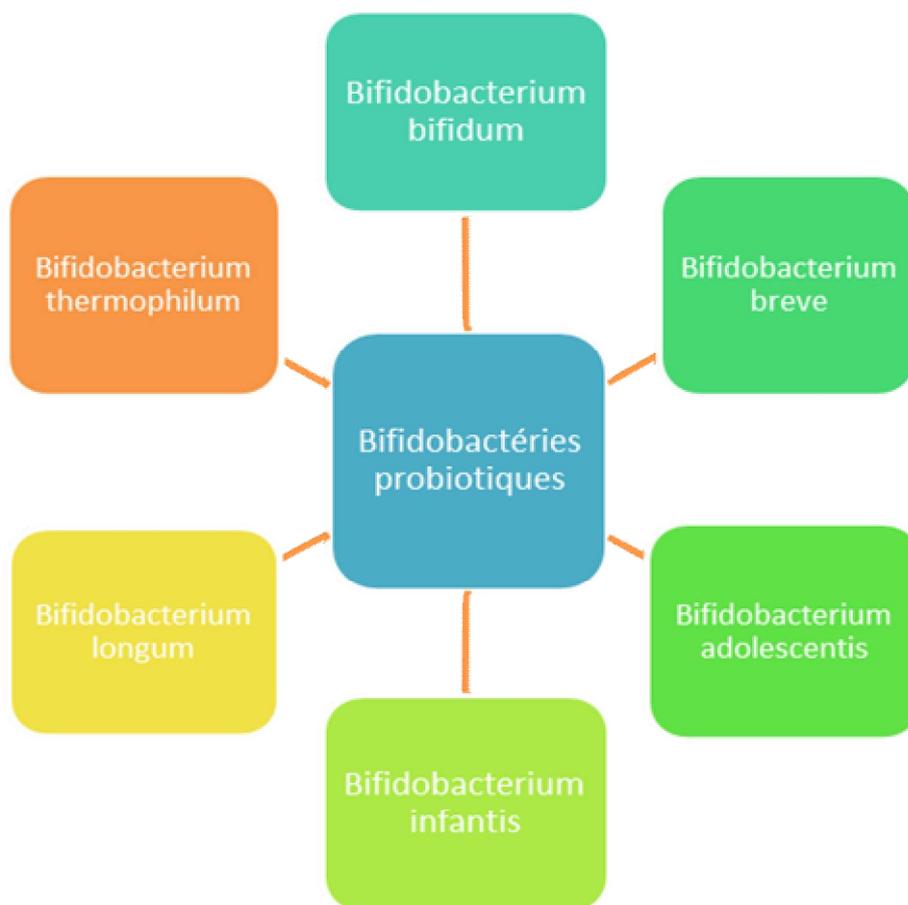
**Lactobacillus rhamnosus** est un BL composante naturelle du microbiote, qui se greffe à la paroi gastro-intestinale et capable de supporter des basses valeurs de pH. La souche la plus étudiée est le *L.rhamnosus GG*, par référence au nom de famille des chercheurs qu'ils l'ont découvert : *Sherwood Gorbach et Barry Goldin*[99]. Cette bactérie est désormais très employée dans la fabrication des produits laitiers pour nourrissons et enfants (laits probiotiques) suite à la démonstration de ses multiples bienfaits pour la santé[100]. Une consommation de *L.rhamnosus* contribuerait entre autres à la réduction de la gastro-entérite aiguë et lutterait contre les infections à *E. coli* et à *Klebsiella pneumoniae*[101]. En 1999, Tiina Mattila-Sandholm reporta l'efficacité du *L.rhamnosus* dans la prévention et le traitement des diarrhées à Rotavirus et à la Clostridium difficile, aussi que sa contribution effective au renforcement du système immunitaire[102].

#### **4.2) Espèces de Bifidobacterium :**

L'historique du genre *Bifidobacterium* est assez particulier dans la mesure où, pendant plusieurs années, ses espèces ont été rattachées au genre *Lactobacillus* en raison d'une série de similitude entre les deux. On admettait au départ que la présence des bifidobactéries se limitait au tractus intestinal des nourrissons allaités au sein, car c'est au niveau de leurs fèces

qu'elles ont été isolées pour la première fois sous le nom de «*Bacillus bifidus communis*»[103]. Après les études se sont enchaînées pour confirmer leur présence chez l'adulte et chez les animaux aussi.

Le nom du *Bacillus bifidus communis* a régulièrement été modifié au fil des années (*Bacterium bifidus*, puis *Lactobacillus bifidus*...). En 1967, *De Vries et Stouthamer* signalèrent que les bifidobactéries disposent d'une enzyme clé dite «*fructose-6- phosphate phosphokétolase* » ou le *F6PPk* [104]qui fut un marqueur taxonomique permettant de classer le *Bifidobacterium* en 1974 comme genre distinct et à part entière [105]. La classification actuelle attribue donc le bifidus à la famille des *Bifidobacteriaceae*, à l'ordre des *Bifidobacteriales* et à la classe des *Actinobacteria*.



**Figure 3** : Les Bifidobactéries probiotiques usuelles

D'un point de vue structural, la plupart des bifidobactéries s'apparentent à des bâtonnets en Y ou en V; cependant un pléomorphisme est envisageable si les conditions de croissance sont défavorables. Etant anaérobies à la base, ces microorganismes peuvent parfois, à des degrés différents selon l'espèce, tolérer une présence d'oxygène dans le milieu. C'est un genre positif à la coloration de Gram, négatif à la catalase, aussi immobile et non sporulé[68].

Les bifidobactéries peuvent aisément proliférer dans un pH de 6,5 à 7 et à une température entre 36°C et 38°C, avec quelques espèces qui favorisent les hautes températures (ex 49,5°C pour le *B.thermacidophilum*) ou les milieux froids (ex 4°C pour le *B. psychraerophilum*). D'une autre part, c'est un type de microorganisme sollicitant pour son épanouissement des facteurs dits « bifidogènes » qui sont à la base en fait de la conception des prébiotiques [68]. Il s'agit de sucres aminés comme la N-acétyl glucosamine ou des glucides comme les fructooligosaccharides et le lactulose.

Les acides organiques (l'acide lactique et l'acide acétique) sont les métabolites les plus marquants des bifidobactéries. Pour ce faire, elles empruntent à l'aide de leur enzyme clé F6PPK une piste métabolique particulière pour fermenter les hexoses : la voie du fructose-6-phosphate et non la voie du glucose-6-phosphate utilisée en général par les lactobacilles[68]. Ces acides promouvoient le péristaltisme, harmonisent le transit du chyme et optimisent la quantité d'eau nécessaire pour une progression facile des selles dans le côlon prévenant ainsi une éventuelle diarrhée ou constipation.

L'intérêt probiotique des bifidobactéries ne se limite pas à la santé digestive et les exemples sont multiples :

- ✚ La **Bifidine** et la **Bifidocine** sont des bactériocines synthétisées par le *B.bifidum* et qui ont un effet *anti-Micrococcus*, *anti-Listeria*, *anti-Staphylacoccus*, *anti-Bacillus*, *anti-Leuconostoc*, et *anti-Enterococcus*[106].
- ✚ Les bifidobactéries aident les sujets à déficit en  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -gal) à mieux tolérer le lactose car elles parviennent à sécréter elles-mêmes cette enzyme dans l'intestin grêle[107].

- ✚ Elles sont aussi un excellent fournisseur d'acide folique, d'acide nicotinique, et d'autres vitamines telle la vitamine B1, B2, B6 et B12 pour l'organisme[108].
- ✚ Certaines bifidobactéries aident à combattre l'hypercholestérolémie[109] (en assimilant ce lipide d'où une chute de son taux sérique) et l'hyperammoniémie en utilisant l'ammoniaque comme source d'azote pour leur métabolisme à elles[110].
- ✚ Elles optimisent la défense contre les attaques étrangères en poussant l'immunité à produire davantage de macrophages et d'anticorps.
- ✚ Elles préviennent divers types de cancer (du côlon, du rein et du sein) en inhibant ou en diminuant l'activité de la "2-amino-3-méthyl imidazole quinoline" (IQ), une enzyme incriminée dans ces pathologies malignes[111].

### 4.3) Espèces de Streptococcus :

Les espèces du genre Streptococcus sont des Gram (+), de morphologie ronde ou ovale, capables de former des chaînes typiquement courtes ou longues (15 à 80 cocci). Ils ne possèdent généralement pas de capsules, ne sont ni mobiles ni sporulés et peuvent se développer aussi bien en présence qu'en absence d'oxygène, optimalement à 37°C. Cependant, les streptocoques ne résistent pas à la chaleur, et d'une autre part peuvent supporter la sécheresse.

En 1930, Rebecca Lancefield a instauré un regroupement des streptocoques en se basant sur leurs antigènes glucidiques dominants. Ces groupes ont été nommés « groupes Lancefield » et classés de A à V[112] . D'un point de vue génétique, suite au séquençage de l'ARN 16S, les streptocoques ont été divisés en 3 groupes distincts [113] :

- ✓ Streptococcus stricto sensu
- ✓ Enterococcus
- ✓ Lactococcus (streptocoques lactiques)

Le genre Streptococcus comprend des espèces commensales du tube digestif (*S. faecalis*, *S. faecium*), des bactéries de cultures starter (*S. cremoris* et *S. lactis*) mais également des espèces pathogènes (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* et *S. agalactiae*).

Le *S.thermophilus*, auparavant classé comme sous espèce de *S.salivarius* par Farrow et Collins (*Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*), a finalement pu être démontré comme espèce à part entière grâce à Schleifer qui s'est basé sur des recherches relatives à l'hybridation ADN-ADN. *S.thermophilus* est ainsi l'unique espèce de ce genre à être employée dans la fermentation de produits alimentaires ; à savoir les fromages à pâte ferme d'origine suisse ou italienne ( Parmigiano, Gruyère, Emmental...), les yaourts, les produits laitiers pasteurisés et le lait d'ailleurs qui est son principal foyer [114].

#### 4.3.1) Espèces de *Lactococcus*:

*Lactococcus* est une nouvelle lignée qui en 1985 a vu le jour après la division du genre *Streptococcus* grâce aux études de Schleifer sur les acides nucléiques de ces streptocoques dit lactiques [115]. Le nombre d'espèces de ce genre est assez important bien qu'elles ne soient pas très connues :

- *Lc. garvieae* responsable de zoonoses à savoir de mastites chez les vaches et les bovins laitiers[116].
- *Lc.piscium*, isolé dans le saumon ( « piscium » veut dire « poisson » d'ailleurs) [116].
- *Lc. raffinolactis* retrouvé dans le lait cru non pasteurisé [116].
- *Lc. lactis*, espèce économiquement importante. Cette espèce comprend plusieurs sous espèces dont seules de *Lc. lactis subsp. lactis*, *Lc. lactis subsp. cremoris* et *Lc. lactis subsp. lactis biovar. diacetylactis* sont employées dans l'industrie laitière pour la production de produits laitiers fermentés comme étant des cultures de départ. Elles sont capables d'augmenter la saveur et la valeur nutritionnelle du fromage, de la crème, du beurre....

*Lc. lactis subsp. lactis biovar. diacetylactis* est une bactérie lactique capable d'utiliser le citrate contenu dans le lait à une quantité moyenne de 1750 mg/l. Ce citrate est en effet un précurseur de composés aromatiques. Par conséquent, ce micro-organisme produit du CO<sub>2</sub> et du diacétyle qui est à l'origine de l'arôme retrouvée dans le beurre. Les autres bactéries lactiques ne peuvent métaboliser ce citrate [117].

Mis à part leur importance dans la fermentation lactique et dans le processus de production industriel, les lactocoques sont connus pour leur synthèse de bactériocines, en particulier la nisine produite par le *Lc.lactis* et qui détient un pouvoir inhibiteur sur le *Clostridium botulinum* et sur les bactéries à Gram + [118].

#### 4.3.2) Espèces d'Enterococcus:

Grace à la biologie moléculaire, des streptocoques du groupe D dérivant de matières fécales ont été évalués comme nouvelle lignée : celle des Enterococcus.

Reconnu pour la première fois en 1899 par *Thiercelin*, le genre Enterococcus fut nommé ainsi pour faire référence à son origine intestinale. L'aptitude pathogène de ce micro-organisme a été identifiée la même année par *MacCallum* et *Hastings* après l'avoir isolé chez un patient victime d'endocardite mortelle. On lui a ainsi fourni le nom d'*Enterococcus faecalis*. Cependant, en 1906, *Andrewes* et *Holder* renommèrent cette bactérie « *Streptococcus faecalis* » car ils admettaient l'existence de liens non négligeables entre celle-ci et le genre Streptococcus [119].

Le principal hôte des entérocoques est l'intestin humain et animal. Ils sont également isolés dans des légumes, des plantes et des insectes.

Les espèces de ce genre sont : *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. malodoratus*, *E. avium*, *E. casseliflavus*, *E. durans*, *E. mundtii*, *E. gallinarum* et *E. hirae* [120]. Enterococcus est un agent pathogène nosocomial responsable d'infections graves telles les endocardites, les bactériémies, les septicémies et les infections urinaires. En revanche, ces bactéries sont capables de produire des bactériocines (bactériocine, cytolysine, entérochine) contre *Listeria*. Leur importance découle de leur potentiel industriel, en particulier pour deux espèces : *E. faecalis* et *E. faecium*[121],[122]. Ces dernières sont très utilisées en tant que cultures starters à côté de certaines bactéries lactiques dans la fabrication et la fermentation de produits laitiers et carnés (fromage, saucisses....). Les microbiologistes de l'alimentation et de l'hygiène alimentaire l'utilisent comme indicateur de sécurité alimentaire et de possible contamination fécale. Ceci est dû à la résistance des entérocoques à la chaleur et à la congélation ; ce qui permet d'évaluer l'efficacité des différents traitements thermiques appliqués aux produits alimentaires pour la destruction des micro-organismes altérant les aliments et prolonger leur conservation [123].

D'autre part, diverses préparations probiotiques commercialisées sur le marché contenant ces deux espèces sont couramment utilisées pour le traitement de la gastro-entérite chez l'homme et les animaux ou tout simplement pour aider au maintien de l'équilibre du microbiote entérique [124]. *E. faecium* est reconnu aussi pour son effet probiotique pour traiter la diarrhée réduire l'absorption intestinale du cholestérol chez l'homme [125]

#### 4.4) Espèces de *Carnobacterium* :

Faisant naturellement partie du microbiote intestinal des poissons et souvent détectées dans la viande de bœuf et de volaille emballées sous vide et stockées à froid, les carnobactéries résultent en effet d'une reclassification de certaines lactobacilles qui étaient incapables de se développer sur une gélose acétate [126].

*Carnobacterium* a été proposé ainsi comme nouveau genre de bactéries lactiques par Collins et al. en 1987. Il regroupe des espèces psychotrophes capables de se multiplier à de basses températures (0°C) et à un pH optimal variant entre 6 à 7,4 selon la souche. Il s'agit de *C. gallinarum*, *C. alterfunditum*, *C. inhibens*, *C. viridans*, *C. mobile*, *C. funditum*, *C. divergens* et *C. piscicola*. Ce sont des bactéries en bâtonnets à Gram positif, catalase négative, anaérobie aéro-tolérantes, produisant largement de l'acide lactique L(+) à partir du glucose sans pour autant être aussi hétérofermentaires et aussi acidifiantes que les lactobacilles (les carnobactéries sont peu acidifiantes). Selon Collins et al. ce nouveau genre présente trois principaux traits permettant de le différencier du genre *Lactobacillus* :

- ✓ Défaut de croissance sur gélose acétate,
- ✓ Les acides gras constituant la membrane sont représentés plutôt par l'acide oléique à la place de l'acide cis vaccénique,
- ✓ Le peptidoglycane de la paroi cellulaire contient majoritairement de l'acide méso-diaminopimélique [126].

Le *C. maltaromaticum* présent dans le lait et le fromage convertit la leucine en métabolites responsables de l'arôme malté de ces produits. D'autre part, les carnobactéries sont capables de produire des bactériocines (carnocine, carnobactériocine, pisciocine....) d'où leur intérêt dans la bio préservation des aliments, notamment des fruits de mer, en

exerçant un effet bactéricide limitant le développement de micro-organismes indésirables. C'est la raison pour laquelle les carnobactéries ont largement été étudiées pour leur propriétés bio conservatrices de produits naturels, notamment qu'il s'agit d'une bactérie lactique et que les bactéries lactiques sont identifiées comme étant GRAS[127].

#### 4.5) Espèces de *Pediococcus* :

Peter Claussen est un botaniste allemand qui, en 1903, a été le premier à utiliser le nom *Pediococcus* pour des bactéries qu'il a trouvé dans une bière au goût altéré. Il s'agit d'un genre de bactéries lactiques non entourées de capsules, non sporulées, immobiles, sous forme sphérique simple ou le plus souvent disposées en tétrades. Elles sont négatives à la catalase et à l'oxydase et peuvent se développer à la fois en présence et en absence d'oxygène. Leur métabolisme se base sur la fermentation de plusieurs hydrates de carbone et produisent ainsi de l'acide lactique. Elles sont cependant homofermentaires et peuvent tolérer des concentrations élevées de sels.[128]

De nombreuses espèces ont été identifiées : *P. inopinatus*, *P. pentosaceus*, *P. siamensis* et *P. stilesi*, *P. parvulus*, *P. acidilactici*, *P. argentinus*, *P. damnosus*, *P. cellicola*, *P. claussenii*.

Productrices de bactériocines, ces bactéries sont très utiles pour la conservation des aliments (telle la viande). D'ailleurs, elles sont largement connues dans l'industrie alimentaire. Par exemple, *P. acidilactici*, *P. pentosaceus* sont très utilisées comme cultures starters dans la production de saucisses et de fromages. On les sélectionne aussi pour la fermentation des céréales (ex du millet fermenté au Soudan), des légumes verts, de la choucroute, des olives et cornichons. *P. halophilus* est aussi utilisé dans la production du soja [129].

En revanche, les *Pediococcus* produisent du diacétyle qui, dans une boisson alcoolisée telle que le vin ou la bière, serait responsable d'une détérioration de leur qualité en raison de son arôme intense qui entraîne de mauvaises odeurs et saveurs[130].

#### 4.6) Espèces de *Saccharomyces* :

Appartenant au règne fongique, le genre *Saccharomyces* contient en lui-même une grande variété de levures. Certaines espèces sont d'une importance considérable dans l'industrie alimentaire. Leur capacité à fermenter les hydrates de carbone, à former l'alcool et le CO<sub>2</sub> est l'une de leurs caractéristiques fondamentales. Elles peuvent aussi assimiler le raffinose mais restent incapables à utiliser le nitrate[131].

Le genre *Saccharomyces* est très fréquent dans la nature, sur les légumes, les fruits et en particulier les raisins. *Saccharomyces cerevisiae* ; *Saccharomyces bayanus* et *Saccharomyces boulardii* sont les espèces les plus usitées et couramment isolées[131].

*Saccharomyces cerevisiae* est une levure eucaryote de structure unicellulaire, dotée d'une grande capacité de reproduction, d'une croissance rapide, résiste à la chaleur (jusqu'à 40°C), tolère les variations de pH et est capable de maintenir une activité enzymatique durable. Elle est très utilisée d'ailleurs comme levure de panification cela depuis la préhistoire. En fermentant les sucres simples de la pâte elle génère du CO<sub>2</sub> ce qui permet à la pâte de lever. *Saccharomyces cerevisiae* est également utilisé dans la production du vin et de la bière. En effet, la première suggestion de présence de levure dans la bière a été faite en 1680, et ce n'est qu'en 1837 que le nom de « *Saccharomyces* » lui a été attribué. Pasteur, quant à lui n'a donc pas fait la découverte des levures, mais a plutôt démontré leur implication dans la fermentation alcoolique dont il a démasqué le principe [132].

D'autre part, l'histoire de *Saccharomyces boulardii* remonte à l'année 1920 en Indochine française où vivait le biochimiste Henri Boulard. Celui-ci a aperçu que, pour traiter leur maux digestifs, la population de la région procédait à l'extraction d'une certaine substance à partir des mangoustans et des noix de litchi. En analysant cette substance dans son laboratoire, il finit par découvrir que c'était une levure. D'ailleurs le *S.boulardii* fut nommé ainsi par référence à ce monsieur[133].

De retour en France, Henri Boulard effectua plusieurs tests pour évaluer l'efficacité de cette levure sur les troubles digestifs, et en 1950, *S.boulardii* fut le premier probiotique à base de levure bénéfique désormais utilisé dans le monde entier[133].

*Saccharomyces boulardii* est donc utilisé pour la prévention et le traitement de la diarrhée, notamment celle associée à la prise d'antibiotique ou secondaire à une infection virale (ex : infection à rotavirus chez l'enfant). D'autre part, la prise orale de cette levure serait efficace pour limiter les effets d'un ulcère à *Helicobacter pylori*, traiter les problèmes digestifs, atténuer la douleur chez les patients souffrant de maladie de Crohn ou de syndrome du côlon irritable[134].

**Tableau 2** : Les espèces probiotiques (bactéries/levures) usuelles et leurs effets cliniquement prouvés [135]

Souche probiotique	Les effets cliniquement prouvés
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	Régule la composition de la microflore intestinale et module l'immunité.
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	Aide au traitement des diarrhées virales dont celles au rotavirus.
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFB 1748	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Empêche la survenue des diarrhées en post radiothérapie</li> <li>▪ C'est un remède à la constipation</li> <li>▪ Réduit l'activité enzymatique de la microflore fécale</li> </ul>
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Protège contre la Turista</li> <li>▪ Régule la composition de la microflore intestinale et module l'immunité.</li> </ul>
<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Se lie aux entérocytes, régule la composition de la microflore intestinale et module l'immunité.</li> <li>▪ Aide au traitement des infections à <i>Helicobacter pylori</i></li> </ul>
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Atténuent les signes d'intolérance au lactose
<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Régule la composition de la microflore intestinale et prévient les troubles qui suivent son déséquilibre</li> <li>▪ Réduit l'activité enzymatique de la microflore fécale</li> <li>▪ Protège du cancer de la vessie/prévient sa récurrence</li> </ul>

<i>Lactobacillus gasseri (ADH)</i>	Réduit l'activité enzymatique de la microflore fécale
<i>Lactobacillus reuteri</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Régule la composition de la microflore intestinale</li> <li>▪ Prolifère et colonise l'intestin</li> <li>▪ Traite les diarrhées à rotavirus</li> </ul>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Régule la composition de la microflore intestinale et module l'immunité.</li> </ul>
<i>Lactobacillus rhamnosus DR 10</i>	S'attache à la muqueuse, régule la composition de la microflore intestinale et module l'immunité.
<i>Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53013)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Soutient la prolifération des bifidobactéries.</li> <li>▪ Réduit le risque d'eczéma atopique chez les bébés.</li> <li>▪ Préviend les maladies atopiques et les diarrhées induites par les antibiotiques.</li> <li>▪ Réduit le risque de survenue des diarrhées à rotavirus et aide éventuellement à leur traitement.</li> <li>▪ Atténue les symptômes d'une fibrose kystique.</li> <li>▪ Baisse l'activité du <i>Streptococcus mutans</i>.</li> </ul>
<i>Escherichia coli NISSLE</i>	Aide à l'amélioration des MICI
<i>VSL#3 (mélange probiotique)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aide à l'amélioration des MICI et du syndrome du côlon irritable.</li> <li>▪ Préviend la pochite.</li> <li>▪ Préviend la survenue des diarrhées en post radiothérapie et aide à leur traitement.</li> </ul>
<i>Saccharomyces boulardii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aide au traitement de la colite à <i>Clostridium difficile</i>.</li> <li>▪ Préviend et traite les diarrhées induites par les antibiotiques.</li> </ul>

## **5) Principe de fonctionnement des prébiotiques et probiotiques**

Le rôle des micro-organismes probiotiques dans la restauration d'une flore intestinale altérée est d'une importance non négligeable. Ceci est capital pour éviter une inflammation systémique et le développement de maladies chroniques. Les mécanismes d'action potentiels de ces probiotiques sont nombreux. Ils peuvent être résumés dans leur activité antimicrobienne, leur adhésion compétitive à la muqueuse intestinale pour exclure celle des germes pathogènes, leur renforcement du système immunitaire et pas mal d'autres contributions au service de la santé générale.

### **5.1) Principe de fixation à la surface intestinale :**

Les micro-organismes probiotiques font office d'obstacle à la liaison des agents pathogènes aux cellules épithéliales. Pour ce faire, nos bactéries bénéfiques utilisent un procédé basé sur un principe de concurrence afin d'exclure ou de déplacer les espèces en question : d'une part, ils limitent leur capacité d'adhésion à la surface intestinale et d'autre part, ils rentrent en compétition avec eux pour les mêmes ressources alimentaires et énergétiques [136].

Les bactéries lactiques utilisent ainsi diverses structures de surface et un ensemble de forces passives et électrostatiques pour adhérer à l'épithélium intestinal [137]. Parallèlement, elles vont entraver la fixation des bactéries pathogènes par la production de bio surfactants ou en modifiant même la structure protéique du site de liaison [136].

De récentes publications rapportent que les probiotiques peuvent influencer la production et la composition du mucus, entre autres sa teneur en mucine via l'augmentation de l'expression du gène de celle-ci particulièrement par une souche de *Lactobacillus* [138].

### **5.2) Un effet anti-infectieux :**

Les probiotiques combattent les micro-organismes pathogènes via leur production d'agents antimicrobiens qui vont contrecarrer la croissance de ces derniers. Ce concept est intéressant vu l'émergence des résistances aux antibiotiques au fil du temps. Ces agents antimicrobiens sont représentés par le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, le CO<sub>2</sub>, la reutéline, le diacétyle, des peptides

tels les bactériocines et puis des acides organiques, dont 90% d'acide lactique et d'acide acétique. L'acide hippurique, l'acide urique ou encore l'acide citrique sont également produits quoiqu'en faible pourcentage [139].

L'acide lactique et l'acide acétique sont deux acides organiques faibles qui peuvent aisément traverser la bicouche lipidique de la membrane cellulaire sous une forme non dissociée. Cependant, le pH cytoplasmique c'est-à-dire à l'intérieur de la cellule reste plus élevé que le pH du milieu extracellulaire, ce qui amène les acides à se dissocier en ions (protons et anions chargés). Il en résulte une chute progressive du pH intracellulaire ce qui va entraîner la dénaturation des protéines cytoplasmiques, l'altération de l'ensemble du métabolisme de la cellule et par conséquent le micro-organisme perd sa vitalité [140].

Très répandus dans la nature, l'acide lactique et l'acide acétique sont largement utilisés dans le monde en tant qu'agents de conservations dans les produits laitiers (beurre, fromage,...), dans le pain, la bière...[140]. D'ailleurs, le vinaigre blanc doit son effet bactéricide sur les salmonelles à sa teneur en acide acétique.

D'une autre part, il a été constaté que des lactobacilles en particulier freinaient la croissance du *Staphylococcus aureus* et du *Pseudomonas* en raison de leur capacité à produire du peroxyde d'hydrogène, un oxydant très puissant [141],[142].

**Tableau 3:** Quelques agents antimicrobiens générés par les bactéries lactiques et leur spectre d'action [143]

Métabolite antimicrobien		Spectre d'action
Bactériocines (ex reutéline, nisine, acidoline, etc.)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certaines bactéries sporulées</li> <li>▪ Quelques bactéries lactiques</li> <li>▪ Certaines bactéries à gram positif</li> </ul>
Peroxyde d'hydrogène		Microorganismes pathogènes et ceux qui altèrent les aliments.
Enzymes	Lysozymes	Les bactéries indésirables à gram positif
	Système de lactoperoxydase (en présence du H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Microorganismes pathogènes et bactéries responsables de la dégradation du lait et des produits laitiers.
Acides organiques	Acide lactique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Certaines moisissures</li> <li>▪ Bactéries à gram négatif, bactéries putréfiantes</li> </ul>
	Acide acétique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Quelques levures et moisissures <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Les Clostridium</li> <li>▪ Bactéries putréfiantes</li> </ul> </li> </ul>
Molécules de bas poids moléculaire	Reutéline	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Large spectre antibactérien</li> <li>▪ Levures et moisissures</li> </ul>
	Diacétyle	Bactéries à gram négatif
	Acides gras	Bactéries diverses

Le terme « bactériocine » a été utilisé la 1<sup>ère</sup> fois en 1935 par Jacob [144]. La production des bactériocines est assez répandue chez les Streptocoques et les Lactobacilles. Dotés d'une nature protéique, ces métabolites antimicrobiens sont en effet synthétisés par les ribosomes de divers micro-organismes lactiques [145].

Selon Klaenhammer, on peut distinguer 4 catégories de bactériocines. La 1<sup>ère</sup> est dite « lantibiotiques » par référence à un acide aminé caractérisant les peptides de cette classe[146]. Ainsi, pour exercer leur effet bactériostatique, bactéricide ou bactériolytique, les bactériocines doivent tout d'abord trouver leur cible et s'y fixer. Il est important de signaler que cette cible a généralement une relation phylogénétique avec l'espèce qui a produit cette

toxine et contre laquelle elle est génétiquement immunisée. Une fois dans le cytoplasme, d'autres molécules de bactériocines sont sollicitées pour perforer la membrane. Il en résulte une évacuation du contenu cellulaire ce qui va freiner la croissance de la cible ou la détruire systématiquement[147].

**Tableau 4** : Quelques types de bactériocines et leur application thérapeutique [148]

Catégorie de Bactériocines	Application en santé humaine
<i>Lantibiotiques</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Lutte contre les caries dentaires</li> <li>➤ Régulation de la pression artérielle</li> <li>➤ Gestion de l'inflammation, des allergies</li> <li>➤ Traitement des infections cutanées, de l'herpès, des mastites</li> <li>➤ Traitement de l'ulcère (gastrique/duodéal)</li> </ul>
<i>Colicines</i>	Interviennent dans le traitement : <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ du syndrome hémolytique/urémique.</li> <li>➤ de la colite hémorragique</li> <li>➤ de l'infection urogénitale</li> </ul>
<i>Microsines</i>	Sont des agents antimicrobiens Interviennent dans le traitement de la salmonellose

A l'échelle industrielle, les bactériocines sont utilisées souvent pour préserver les aliments contre une éventuelle colonisation par des bactéries pathogènes. Des études faites sur les effets cliniques des lantibiotiques issus de bactéries lactiques ont rendu possible de nos jours l'utilisation de ces bactériocines en tant qu'anti-infectieux oraux et gastro-intestinaux [149]. Cependant, différentes sources confondent bactériocines et antibiotiques bien qu'il existe des différences entre les deux. Par exemple, les bactériocines proviennent d'une synthèse ribosomique et subissent une maturation par la suite. Une fois sécrétées, elles vont cibler des souches de la même espèce dont elles sont issues. Les antibiotiques en revanche sont des métabolites secondaires qui peuvent avoir un spectre large ou étroit sans pour autant détenir une sélectivité ou une préférence pour des espèces proches à la souche qui les sécrètent [150].

### **5.3) Renforcement de la barrière immunitaire :**

Certains probiotiques sont désormais reconnus pour leur capacité à moduler la fonction immunitaire aussi bien innée qu'adaptative. Il a été donc démontré que la consommation de probiotiques induit l'activation des mécanismes de défense endogène de l'hôte[151] : d'une part, dans le cadre de la réponse immunitaire non spécifique, une augmentation de la capacité phagocytaire des macrophages avec une activation des cellules NK (Natural killer) a été constaté. Des données affirment également une stimulation de production et de libération des cytokines anti-inflammatoires contre une diminution des cytokines pro-inflammatoires. D'une autre part, ces probiotiques affectent aussi divers aspects de l'immunité adaptative, dont l'augmentation de production d'anticorps tel les IgA sécrétoires, les IgM et les IgG.

Quant aux prébiotiques, leur rôle immunomodulateur passerait indirectement par les probiotiques. En stimulant la prolifération des bactéries bénéfiques dans le côlon, en particulier celle des Bifidobactéries et des lactobacilles, les prébiotiques ont donc non seulement un effet sur les fonctions immunitaires de la muqueuse intestinale mais aussi sur l'ensemble de la réponse immunitaire systémique [152].

### **5.4) Un effet anti-cancéreux et antimutagène :**

Certaines enzymes microbiennes présentes dans les selles telles l'uréase et la bêta-glucuronidase interviennent dans le déclenchement de l'activité métabolique de divers agents à effet mutagène et cancérigène. Selon Roberfroid, les bactéries probiotiques, plus spécifiquement les Bifidobactéries et les Lactobacilles, agissent en réduisant la quantité de ces enzymes dans les matières fécales[153]. Le mécanisme de cette activité n'est pas parfaitement connu, cependant on suppose la possibilité d'existence d'une liaison physique des mutagènes aux micro-organismes intestinaux [154]. En outre, il a été signalé en 1998 par *Shah et Lankaputhra* que des métabolites bactériens tel l'acide acétique tout d'abord et puis l'acide butyrique, l'acide lactique et l'acide pyruvique détenaient tous des propriétés antimutagènes[139]

En outre, des prébiotiques comme l'inuline et l'oligofructose ont la capacité d'accroître la masse et le poids des matières fécales à travers l'augmentation du volume liquidien dans le

côlon. Ceci est bénéfique dans la mesure où il existe une relation inverse entre le poids des selles et le risque de développer un cancer du côlon [155].

### **5.5) Effet hypocholestérolémiant :**

Le cholestérol constitue une substance lipidique qui remplit de nombreuses fonctions métaboliques dans l'organisme et donc indispensable à la vie humaine. Cependant, un taux élevé de ce corps gras est l'un des principaux facteurs de risque de maladies coronariennes et cardiovasculaires. Il est possible de réguler ce taux via un bon régime alimentaire, via une activité physique régulière et en dernière instance via des médicaments qui en revanche restent coûteux et présentent des effets indésirables potentiels non négligeables. De ce fait, le recours aux probiotiques pour réduire le taux sérique du cholestérol demeure une alternative intéressante.

A ce jour, de nombreuses études ont été menées sur ce sujet. Parmi les plus anciennes, un article publié par *George V. Mann et Spoerry* en 1974 qui affirme une baisse de cholestérolémie chez un groupe de personnes ayant reçu du lait fermenté pendant 21 jours. Ce lait devrait contenir un facteur qui a donné ce résultat[156]. Des expériences ultérieures ont démontré qu'à travers des mécanismes différents, certaines bactéries probiotiques arrivaient à moduler le taux du cholestérol sanguin. Il s'agit du *B.bifidum* et du *L.acidophilus* qui peuvent donc assimiler de manière significative le cholestérol alimentaire, garantir sa conversion en acides biliaires et faciliter son élimination[157].

## **6) Les utilisations potentielles des probiotiques et des prébiotiques en santé humaine**

### **6.1) Part dans la prise en charge des pathologies hépatiques**

L'utilisation des prébiotiques et des probiotiques dans la prise en charge des troubles hépatiques est une approche assez récente et fait l'objet de plusieurs études. Il a été démontré que le recours à une thérapie combinée de certains prébiotiques et probiotiques est efficace dans le traitement de divers maladies du foie à savoir l'encéphalopathie hépatique, la stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou même pour la prévention des infections post-opératoires hépatiques[158].

**L'encéphalopathie hépatique** est en effet une complication d'un foie cirrhotique qui ne peut plus remplir ses fonctions de synthèse et de détoxification. De ce fait, l'ammoniac en provenance de l'hydrolyse de l'urée par l'uréase des bactéries intestinales s'accumule dans le sang atteindre des concentrations élevées. Ceci entraîne un dérèglement du SNC allant de légers troubles mentaux l'intoxication sévère et le coma[159]. En 1966, grâce à Bircher, un prébiotique a prouvé sa pertinence dans le traitement de cette pathologie aussi efficacement que les traitements standards utilisés à ce jour : le lactulose[160]. L'association du lactose à des probiotiques, en particulier aux bifidobactéries est très recommandé. La fermentation de ces bactéries induit une diminution du pH dans la lumière intestinale. Par conséquent, la forme prédominante de l'ammoniac serait le  $\text{NH}_4^+$  (ion ammonium) non absorbée par l'intestin. Cela permet donc de baisser le taux sanguin d'ammoniac et d'améliorer l'état de santé du patient[161].

La **NASH (la stéatohépatite non alcoolique ou encore la maladie du foie gras)** est une pathologie caractérisée par l'accumulation de substances lipidiques dans les hépatocytes ce qui cause l'inflammation du foie. L'étiologie est multifactorielle avec l'obésité, le diabète insulino-résistant et le manque d'activité physique comme principaux facteurs incriminés. L'origine n'est pas donc la consommation importante d'alcool comme pour hépatopathie alcoolique SHA[162].

En outre, il est important de mentionner qu'un déséquilibre de la flore intestinale est également un facteur de risque de la NASH. Cet événement peut survenir notamment chez les patients obèses qui vont modifier leur régime alimentaire via une restriction calorique en matières grasses et en hydrates de carbone. En plus de la dysbiose, ceci induit une importante lipolyse et une hausse du débit d'AG vers le foie ce qui complique la stéatose d'autant plus que le régime soit sévère. Dans ce cas, une supplémentation en probiotiques s'est révélée efficace dans la régulation du métabolisme lipidique de ces patients et dans la modulation de leur flore intestinale. Ceci permet donc de renforcer la fonction hépatique et promet une amélioration significative des sujets atteints de NASH. Néanmoins, des recherches restent nécessaires pour mettre au clair davantage le mécanisme d'action de ces probiotiques[163],[164].

## 6.2) Part dans la prise en charge des atteintes urogénitales :

Tout comme le tractus gastro-intestinal, le vagin abrite une certaine flore où prédominent largement les lactobacilles. Ainsi, via leur activité métabolique, ces bactéries produisent de l'acide lactique qui acidifie le vagin et contribue à la diminution de son pH (généralement inférieur à 5)[165]. Cette acidité est en elle-même un obstacle à la prolifération des bactéries pathogènes. Cependant, l'équilibre de cette flore vaginale peut-être rompu notamment avec une diminution du taux de lactobacilles. Ceci est donc une opportunité aux agents nuisibles pour se multiplier et donner lieu à diverses infections vaginales : vaginite à *Candida*, vaginose bactérienne, SIDA, syndrome du choc toxique, condylomes.... Plusieurs facteurs peuvent perturber cet équilibre : l'âge, la grossesse, la ménopause, les médicaments (antifongiques, antibiotiques, pilules contraceptives...). Il faut aussi noter que chez la femme, en raison du voisinage anatomique étroit entre l'appareil génital et l'appareil urinaire, ces microorganismes pathogènes peuvent facilement atteindre ce dernier système et donner lieu à des infections urinaires.

La **candidose vaginale** par exemple est une mycose vaginale fréquente provoquée par une levure présente naturellement dans le vagin : *Candida albicans*. Elle sera à l'origine d'une inflammation, de brûlures, de picotements vaginaux et de divers autres symptômes. En 1994, *Berry DR. et Fitzsimmons* ont pu démontrer que, grâce à la production du peroxyde d'hydrogène, le *L.acidophilus* peut exercer un effet inhibiteur sur le *C.albicans*[166].

L'inflammation du vagin peut-être aussi d'origine bactérienne. C'est le cas de la **vaginose bactérienne** due au *Gardnerella vaginalis* et qui se caractérise par une forte odeur de poisson pourri[167]. Cette infection peut être évitée si le tractus vaginal maintient une population élevée en lactobacilles[168].

Un autre exemple est celui des **condylomes** dits aussi **verrues génitales**. L'agent qui y est incriminé est le papillomavirus humain (VPH). La gravité de cette infection peut même atteindre le stade du cancer du col utérin. *Klebanoff* et ses collaborateurs ont admis que, chez les femmes avec une microflore vaginale saine, le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formé par les bactéries lactiques (lactobacilles) était capable d'empêcher une éventuelle apparition de cellules cancéreuses[169]. D'une autre part, *E. coli*, *Chlamydia* et *Candida* sont les agents couramment responsables d'une infection urinaire. Dans ce cas l'établissement d'un soutien probiotique peut contrôler l'infection et aider à reconstituer l'équilibre de la flore[170].

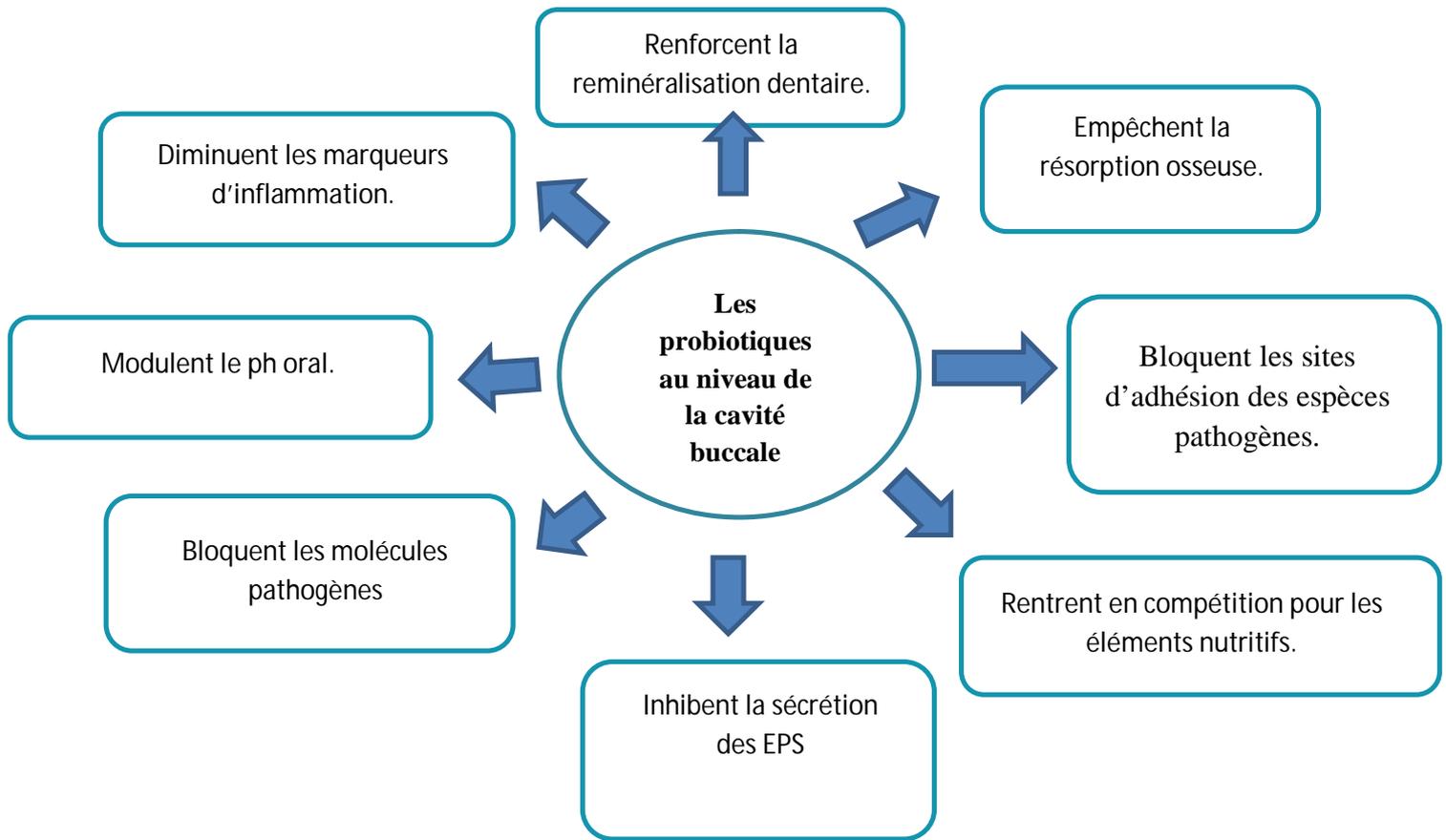
### 6.3) Intérêt dans les maladies bucco-dentaires :

Tout comme les intestins, notre bouche abrite un nombre astronomique de microorganismes (dont des virus, des bactéries, des champignons...). On parle ainsi d'un « *microbiome oral* » qui est au moins aussi complexe et riche que le microbiote intestinal et classé à ce terme en deuxième position après celui-ci[171].

Le potentiel des probiotiques dans la prise en charge préventive et curative des infections buccales a été soutenu par plusieurs études. A cette fin, les probiotiques développent divers mécanismes qui vont nuire à la croissance et au métabolisme des pathogènes buccaux. Entres autres, une sécrétion de peroxyde d'hydrogène, d'acides organiques, de bactériocines et de divers substrats antimicrobiens qui feront de la cavité buccale un environnement inadapté à la survie des espèces en question [172]. En outre, leur capacité d'adhérer à la surface buccale et de former un biofilm est également un axe principal du processus anti-infectieux[173].

Dès lors, la thérapie probiotique s'est révélée intéressante dans les stratégies préventives et curatives de la carie dentaire, la parodontite, la mauvaise haleine, les infections fongiques, les cancers de la bouche...

De par leur effet anti-cariogène, il a été démontré que des espèces de lactobacilles (*L.casei* et *L.rhamnosus*) sont capables de limiter la prolifération du *S.mutans* et du *S.sobrinus*, deux bactéries cariogènes présentes dans la salive et au niveau de la plaque dentaire[174]. Les changements microbiologiques au sein de la microflore buccale sont dus en effet à plusieurs facteurs qui vont initier et favoriser la progression de l'infection génératrice de déminéralisation et de **carie dentaire** (ex un mauvais nettoyage des dents, consommation accrue d'aliments sucrés : l'utilisation du sucre par les bactéries buccales résultent en la production d'acide qui déminéralise la dent...)[175]. C'est pour cette raison qu'on admet qu'une consommation régulière de probiotiques contenus dans le lait, le fromage, le yaourt, le chewing-gum ou les pastilles contribue à l'augmentation du pH oral, favorise la reminéralisation et prévient donc le problème des caries dentaires.



**Figure 4** : Mode d'action des probiotiques au niveau de la cavité buccale

Une plaque dentaire microbienne dysbiotique peut également nuire à la santé des gencives. La **parodontite** par exemple est une atteinte buccale qui résulte d'une inflammation chronique du parodonte donnant lieu ainsi à une résorption osseuse importante et à une récession gingivale. Les principaux parodontopathogènes incriminés sont le *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*.... Les lactobacilles probiotiques peuvent remédier à cette inflammation en complément de la thérapie parodontale. Dans une étude menée par *Mayanagi et al*, des comprimés probiotiques à *L.salivairius* ont été administré à des adultes souffrant de parodontite. Par conséquent, il a été observé que le *Porphyromonas gingivalis* et d'autres pathogènes buccaux similaires diminuaient au profit de l'augmentation du Lactobacillus. Ceci reflète l'efficacité des lactobacilles dans le maintien de l'équilibre microbien buccal et dans la prévention des infections[176].

La dysbiose peut avoir aussi comme étiologie une hyposialie, un port prolongé de prothèses dentaire, un diabète sucré, une anémie, une consommation d'antibiotiques à large spectre pendant une longue durée ou encore un système immunitaire affaibli (ex cas du VIH/SIDA/chimiothérapie...)[177]. Tous ces facteurs peuvent faciliter la propagation d'un champignon particulièrement adhésif et pathogène dans la muqueuse buccale (le *Candida albicans*) et augmenter le risque de développement d'une infection fongique : la **candidose buccale**. Pour mettre en évidence le rôle des probiotiques dans le contrôle de la prolifération de cette levure, une étude a été menée chez des personnes âgées qui représentent une tranche d'âge couramment exposée à ce type d'infection. Leur consommation quotidienne de 50 grammes de fromage probiotique, à la différence du fromage témoin a contribué en effet à la réduction du taux de levures salivaires et du risque d'hyposialie[178].

Les probiotiques ont également été étudiés pour leur effet protecteur du **cancer de la cavité buccale**. *L.plantarum*, une bactérie commensale du microbiote orale a fait l'objet d'une investigation pour révéler son potentiel inhibiteur des cellules cancéreuses dans la bouche et il a été effectivement déduit que ce probiotique est capable de contrôler le développement indésirable du cancer au sein du système buccal[179].

Finalement, l'**halitose** ou autrement dit la mauvaise haleine est un problème qui peut aussi potentiellement être traité par les probiotiques. Cette odeur nauséabonde qui émane de la cavité buccale est le résultat de plusieurs facteurs qui reposent tous sur le déséquilibre de la microflore commensale (augmentation de bactéries productrices de métabolites volatils soufrés)[180]. Vingt patients ayant ce trouble reçurent pour une durée de 14 jours des comprimés à *L.salivarius*. Il s'est avéré au terme de cette étude que ce probiotique a diminué de manière significative leur mauvaise haleine[181]. On peut expliquer ceci par la capacité des lactobacilles à réduire la libération des CSV issus de la décomposition des protéines salivaires et alimentaires par les bactéries anaérobies buccales[182].

#### **6.4) Part dans la prise en charge des maladies gastro-intestinales :**

Les probiotiques sont reconnus pour leurs bienfaits sur la constipation et/ou la diarrhée, mais peuvent aussi être utilisés en cas de maladies inflammatoires de l'intestin, d'intolérance au lactose, d'entérocolite nécrose et dans le cancer du côlon.

**L'infection à *Helicobacter pylori*** est une des pathologies gastriques les plus fréquentes dans le monde et sa dangerosité se concrétise dans sa faculté d'évolution vers un **cancer de l'estomac**. Différents schémas thérapeutiques ont été adoptés pour l'éradication de cette bactérie (la trithérapie standard, hybride, séquentielle, la quadrithérapie à base de bismuth...). Cependant, le taux de réussite des traitements antibiotiques a baissé avec le temps à des niveaux inacceptables [183], et ce pour des raisons multiples : augmentation de la virulence de la bactérie, induction de nausée, de goût métallique dans la bouche et d'autres effets indésirables qui incitent le patient à interrompre son traitement. Il s'en suit donc une augmentation de la résistance aux antibiotiques [184].

Selon les études les plus récentes, une supplémentation en probiotiques devrait être utilisée auprès de l'antibiothérapie pour renforcer le taux d'éradication de l'*H.pylori*[185]. De plus, le « *consensus de Toronto* » instauré en 2016 a fortement recommandé l'ajout systématique des probiotiques au traitement des infections à *H.pylori* dans l'optique de contrôler les effets indésirables et assurer l'efficacité de cette thérapie [186]. Ces probiotiques en effet peuvent combattre la prolifération de *H.pylori* par divers mécanismes. Tout d'abord, il faut savoir que cette bactérie arrive particulièrement à coloniser l'estomac grâce à sa sécrétion d'une enzyme clé : l'uréase. Cette enzyme l'aide à décomposer l'urée et à produire de l'ammoniaque qui annihile l'acidité de l'estomac. C'est ce qui assure sa survie et son adhésion à l'épithélium gastrique. Les probiotiques vont intervenir d'une part en produisant de l'acide lactique qui inhibe l'uréase, et puis du peroxyde d'hydrogène et des bactériocines aussi ; et d'une autre part, ils vont entrer en compétition avec l'*H.pylori* pour son adhésion aux cellules épithéliales gastriques [187]. C'est le cas du *Lactobacillus casei*, *L.acidophilus* et le *L.johnsonii*, trois bactéries probiotiques hautement résistantes à l'acidité gastrique[188]. Ces probiotiques aident aussi à réduire les effets indésirables du traitement et à surmonter la non-observance de celui-ci. Le *S.bouardii* par exemple est utilisé partout dans le monde tant pour réduire la diarrhée associée à la prise d'ATB que pour prévenir et/ou réduire la colonisation par l'*H.pylori* [189].

La **diarrhée** est un symptôme qui revient fréquemment lors des traitements ATB à large spectre. Elle peut être également induite par une radiothérapie ou à la suite d'un voyage dans un pays à faibles mesures d'hygiène. Diverses méta-analyses justifièrent scientifiquement l'utilité des probiotiques dans la prévention et le traitement de cette diarrhée. A titre d'exemple, l'évaluation de neuf études dans une récente méta-analyse confirma l'efficacité du *Saccharomyces boulardii* et du *Lactobacillus* dans la prévention de la diarrhée associée aux ATB, causée par le *C.difficile* ou inexplicée [190]. En 2005, *Kotowska et al.* réalisèrent un essai sur un groupe de 269 enfants infectés (dont l'âge varie entre 6 mois et 14 ans) et sous traitement antibiotique. Aléatoirement répartis en groupe expérimental/groupe témoin et en double insu, les enfants du groupe expérimental recevaient en plus de l'ATB une dose de 250 mg de *S.boulardii*, tandis que ceux du groupe témoin recevaient un placebo. Au terme de cette étude, le *S.boulardii* s'est avéré effectivement capable de réduire globalement le risque de diarrhée associée aux ATB du moment que, chez le groupe expérimental, la prévalence de celle-ci était bien plus faible par rapport au groupe témoin [191].

La diarrhée est également un effet secondaire très courant de la radiothérapie de l'abdomen ou au niveau de la région pelvienne chez les patients cancéreux. Une nouvelle formule probiotique puissante dite **VSL#3** combinant huit espèces probiotiques différentes (*L.casei*, *L.plantarum*, *L.acidophilus*, *L.delbrueckii*, *B.longum*, *B.breve*, *B.infantis*, et *Streptococcus salivarius subsp.thermophilus*) a été testé chez un groupe de patients sous radiothérapie du bassin. Parallèlement, un groupe témoin a reçu un placebo. Il s'est avéré ainsi que la fréquence de la diarrhée induite par la radiothérapie a significativement baissé chez les patients qui ont eu le VSL#3, comparé à ceux qui n'ont pris que le placebo[192].

La diarrhée peut être aussi constatée dans le cadre d'un voyage ou d'une activité touristique en tant que **diarrhée du voyageur**. En principe, elle est causée par une infection bactérienne (parfois virale ou parasitaire), suite à une hygiène alimentaire défectueuse (collations/ cuisine de rue, eau contaminée, buffets ouverts...) avec un risque net de déshydratation chez les enfants et chez les sujets âgés[193]. L'antibioprophylaxie est une option envisageable, néanmoins elle reste onéreuse et accentue le potentiel de développement des résistances. Quant aux probiotiques, le *Lactobacillus GG* et le *Saccharomyces boulardii*

ont prouvé en quelque sorte leur utilité dans la prévention de cette forme de diarrhée, cependant le bénéfice est modeste et les données restent limitées pour pouvoir établir un constat définitif. Le moyen le plus sûr est donc l'éducation des sujets à se protéger en respectant les simples mesures de propreté [194].

**L'intolérance au lactose** est un trouble du système digestif principalement dû à une « hypolactasie » qui signifie une diminution ou absence complète de l'activité de la lactase intestinale dite « *lactase-phloridzine hydrolase* » ou l'enzyme LPH chargée de l'hydrolyse du lactose et qui assure sa digestion. Par conséquent, le lactose indigeste provoque une hausse d'osmolarité au niveau de la lumière de l'intestin grêle d'où une excrétion excessive d'eau et d'électrolytes et donc une diarrhée osmotique importante[195]. Sur le plan clinique, à part les diarrhées aqueuses, le patient est confronté à de fortes douleurs abdominales, à des nausées, des vomissements, des ballonnements et à un excès de gaz. D'autres symptômes peuvent être observés tel les maux de tête, des vertiges, maux de gorge, aphtes... mais avec une fréquence moindre [196]. L'ensemble de ces signes résultent en effet de la fermentation du lactose non digéré par les bactéries du côlon ce qui donne lieu à des métabolites toxiques perturbant l'équilibre intestinal.

Il est indiqué que la consommation des probiotiques dans ce cas augmenterait la digestibilité du lactose. Entre autres, *L.delbrueckii* et le *S.thermophilus* contenus dans le yaourt améliorent la digestion du lactose grâce à leur possession de l'enzyme « *bêta-galactosidase* » (*lactase*)[197]. Le kéfir est également une boisson probiotique recommandée dans ce cas. Cependant, le lait et les produits laitiers non fermentés engendreraient l'ensemble des signes d'intolérance. Ces produits contiendront plus de lactose car il est non transformé en acide lactique à l'inverse des produits fermentés.

Lorsque les matières fécales progressent lentement dans le côlon, en étant sèches, dures, difficilement expulsées du rectum et à une fréquence inférieure à la normale, c'est ce qu'on appelle **une constipation**. Ce problème devient fréquent avec l'âge et constaté aussi chez les sujets qui ne consomment pas assez de fibres[198]. La supplémentation en probiotiques et en prébiotiques est une des options thérapeutiques préconisées pour diminuer efficacement la souffrance des personnes constipées.

Le *lactulose* est un prébiotique très employé pour ses vertus laxatives qu'il déploie simplement par le biais d'une hausse de pression osmotique dans la lumière digestive : puisqu'il n'est pas digéré, sa présence dans la lumière du tractus attire l'eau, augmente ainsi sa quantité dans le côlon et par conséquent la quantité des selles aussi[199]. Au même titre, les probiotiques du genre *Bifidobacterium* et diverses espèces de *Lactobacillus* (*L.casei*, *L.acidophilus* et le *Lactobacillus GG*) sont tous potentiellement bénéfiques en cas de constipation. Ils vont réinstaurer l'équilibre du microbiote et assurer la synthèse des métabolites qui vont accélérer le transit. Une étude a montré que la consommation régulière du lait fermenté a significativement baissé le temps de transit chez les sujets âgés qui y ont participé[200].

Le **syndrome du côlon irritable** est un type de désordre qui associe une altération de la motilité grêle et colique à une atteinte de la sensibilité entérique. Généralement, une dysbiose est aussi au rendez-vous. Sur le plan social, les individus sont confrontés à un véritable ennemi pour leur bien-être et leur productivité. Des crises de douleurs abdominales, récurrentes (au moins une fois par semaine sur une moyenne de trois à six mois, soulagées par une défécation), accompagnées de gaz, ballonnements, diarrhée et/ou constipation sont les principaux traits permettant de diagnostiquer cette maladie. Il paraît qu'un stress, une inflammation ou une modification du régime alimentaire sont les principaux facteurs qui concourent à la survenue de ces symptômes[201].

L'élaboration d'un traitement adapté à tous les patients dans le cas du syndrome du côlon irritable est difficile vu l'hétérogénéité des symptômes. Cependant, l'utilisation des probiotiques s'est révélée efficace pour les contrôler : en 2018, une méta-analyse publiée sur le *Journal Américain de Gastro-entérologie* affirme la contribution de produits probiotiques à base de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* dans l'apaisement des douleurs et l'atténuation d'autres symptômes chez un groupe de patients adultes[202]. En effet les probiotiques interviennent tout d'abord en régulant la flore intestinale pour prévenir la formation des gaz, puis en stimulant les cytokines qui vont inhiber l'inflammation et en renforçant l'immunité du patient[203].

Les **maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)** sont des pathologies qui à présent affectent davantage la population jeune. Il est à noter que la prédisposition génétique, la dysrégulation immunitaire et la perturbation du microbiote intestinal sont les trois principaux événements contributeurs à la déclaration ces maladies. Ensuite il y'a d'autres facteurs qui peuvent déclencher l'inflammation tel des infections gastro-intestinales récurrentes, l'utilisation irrationnelle des ATB dès le plus jeune âge, l'alimentation...bien que quelques fois l'étiologie demeure inconnue.

Quoique que le groupe des MICI soit hétérogène, sauf qu'ils se caractérisent tous par un pronostic chronique évoluant entre rechute et rémission avec des symptômes légers à sévères[204]. La maladie de Crohn, la pochite, la colite ulcéreuse font partie des MICI qui se manifestent de manière assez fréquente. On considère que les probiotiques sont efficaces dans la prévention des rechutes ou encore dans le maintien de la rémission des MICI bien que leur mécanisme ne soit pas totalement identifié [205].

Découverte initialement en 1932 par le médecin *Burrill Bernard Crohn* et ses collaborateurs, **la maladie de Crohn** est une MICI évolutive ; le côlon et l'iléon terminal étant les zones digestives les plus attaquées[206]. Avec le temps, plusieurs patients développent des complications (fistule, sténose, abcès...) qui peuvent requérir une intervention chirurgicale. Le tabagisme actif ou passif [207], l'antibiothérapie durant l'enfance [208], les AINS, l'aspirine, les contraceptifs oraux [209], etc. ont tous été répertoriés comme facteurs de risque de cette affection. Chez les sujets atteints de maladie de Crohn, une dysbiose remarquable est notée. De ce fait, après un traitement antibiotique, l'usage du *Saccharomyces boulardii* et la formule **VSL#3** (concentré probiotique de lactobacilles, de bifidobactéries et de streptocoques) a abouti à des résultats satisfaisant dans le maintien de la rémission à de la maladie de Crohn comme de la colite ulcéreuse [210], [211].

La **colite ulcéreuse (CU)** se caractérise comme son nom l'indique par l'inflammation de la paroi du côlon et par l'apparition de plaies ou d'ulcères donnant lieu à des saignements et des diarrhées [212]. L'avantage procuré par les probiotiques en cas de CU réside dans leur effet protecteur contre le cancer du côlon, l'une des complications les plus appréhendées et

craignées de cette pathologie. Ceci est assuré par leur pouvoir à augmenter la production du butyrate et d'autres substances qui diminuent le pH, agissent comme anti-inflammatoires, inhibent la croissance des pathogènes et stimulent l'apoptose des cellules anormales. Ces probiotiques interviennent aussi en neutralisant l'activité métabolique des bactéries cancérogènes et parviennent à se lier aux substances mutagènes [213].

Plus concrètement, le rendement des probiotiques dans la prise en charge de la CU peut être illustré par l'effet d'une souche bactérienne inoffensive dite « *Escherichia coli Nissle 1917 (EcN)* » rapportée comme étant thérapeutiquement équivalente à **l'acide 5-aminosalicylique** (5-ASA) ou **mésalazine**, le médicament de référence pour entretenir la guérison des patients victime d'une colite ulcéreuse. L'*EcN 1917* est dans ce cas bien placé pour assurer à la fois cicatrisation et la diminution des lésions et de la perméabilité colique [213].

La **pochite** est une maladie inflammatoire qui peut survenir en tant que complication post-opératoire d'une colectomie. L'inconfort pelvien, l'hyperthermie, des douleurs dans l'abdomen brutalement déclenchées par des crampes, l'incontinence et le besoin urgent de déféquer sont les principaux symptômes d'une pochite active [214]. Jusqu'à présent, le traitement de la pochite se fait au moyen de médicaments antibiotiques. Là aussi, l'incrimination d'une dysbiose dans la pathogenèse de cette maladie a suggéré l'utilisation du *VSL#3* à la fois pour prévenir et traiter la pochite [215].

L'**entérocolite nécrosante** (ECN) est une des inflammations les plus graves (se manifestant le plus souvent dans l'iléon) avec une incidence élevée chez les prématurés. Il s'agit d'une réaction disproportionnée du système immunitaire suite à l'exposition à un danger infectieux ou ischémique intestinal. Ceci va déclencher toute une cascade inflammatoire évoluant vers une nécrose. On constate qu'en plus de la naissance prématurée, d'autres facteurs peuvent être propices au développement d'ECN, à savoir un accouchement par césarienne et une alimentation au lait artificiel au détriment du lait maternel. L'intestin des nouveau-nés dans ce cas tend à avoir fortement tendance à être colonisé par des microorganismes pathogènes (ex. entérocoques, pseudomonas, salmonelles...) avec une moindre proportion de lactobacilles et de bifidobactéries, d'où un microbiote déséquilibré et en mauvaise santé [216],[217],[218].

Une quête a été lancée au sein d'une unité de soins intensifs néonataux (USIN) d'un hôpital de Bogota en Colombie dans un contexte où le taux maladie et de décès liés aux ECN était de loin le plus élevé chez les nouveau-nés. Il a été prévu désormais de supplémenter ces derniers quotidiennement de doses de *L.acidophilus* et de *B.infantis* à des fins prophylactiques. Au bout d'une année, les victimes d'ECN et le taux de mortalité qui y est lié ont régressé de 60% [219].

Dans une autre étude prospective réalisée au sein de la même unité au Taiwan, une baisse considérable a été noté pour l'incidence de l'ECN chez un groupe de nourrissons (prématurés et hypotrophes) supplémentés oralement en probiotiques (*Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus*) et préférentiellement allaités au sein, en comparaison avec un groupe témoin ( 4 bébés atteints/217 dans le groupe d'étude versus 14 bébés atteints/217 dans le groupe témoin) [220].

### 6.5) Intérêt pour les allergies :

La capacité des probiotiques à interagir avec le système immunitaire a incité les chercheurs à mesurer leur faculté à prévenir ou à traiter les cas d'allergies. Des retours positifs ont été enregistrés notamment chez les enfants et chez les nouveau-nés.

Les **allergies alimentaires** concernent des millions d'enfants avec un potentiel léthal (allergie aux œufs, au lait, au poisson, aux crustacés, etc.). La première étape du traitement consiste en la soustraction de l'aliment allergène (aussi bien dans les produits emballés), et pour éviter une carence quelconque en macro ou micronutriment(s), on peut compléter le régime par un aliment alternatif ou par des compléments alimentaires. Le soutien de la barrière intestinale par des probiotiques est également important en raison de la coopération fructueuse du microbiote dans la maturation du système immunitaire [221].

D'une autre part, il a été constaté que, chez les **enfants atopiques**, le taux de Bifidobactéries intestinales était faible contre un taux assez élevé de Clostridies. Leur consommation d'aliments probiotiques riches en *Lactobacillus rhamnosus GG* et en *Bifidobacterium lactis* a pour conséquence un contrôle plus rapide des signes allergiques que par le biais d'un traitement antiallergique standard seul [222]. De même, selon une autre étude, la consommation d'un mélange d'oligosaccharides prébiotiques par des nourrissons au

cours des six premiers mois de leur vie a considérablement réduit leurs souffrances liées à la **dermatite atopique**, un résultat qui peut être attribué à la capacité de ces prébiotiques à atténuer l'immunogénicité des allergènes qui provoquent les symptômes [223].

Le *Lactobacillus GG* est un allié efficace pour empêcher le développement tôt d'une maladie atopique chez les enfants à haut risque. Cela a été démontré dans une étude portant sur des femmes enceintes dont le partenaire ou le parent le plus proche était allergique. De manière aléatoire et en double insu, un groupe de participantes a reçu du *Lactobacillus GG* ainsi que leurs enfants après l'accouchement pendant 6 mois. Résultat : la fréquence des réactions allergiques dans le groupe probiotique était de deux fois inférieure à celle du groupe placebo [224].

### 6.6) Intérêt pour la santé cardiovasculaire :

Le risque des maladies cardiovasculaires est souvent associé à des taux élevés de cholestérol sérique. Les recherches sur les **effets hypocholestérolémiants** des bactéries probiotiques se sont considérablement multipliées après la publication de Mann, en 1974, d'un article qui affirme que la consommation du lait fermenté réduit les concentrations sanguines du cholestérol [225]. Il a été démontré que la supplémentation probiotique en *Lacidophilus* et en *Enterococcus faecalis* augmente le niveau d'acide arachidonique et l'activité de la « *delta-6-désaturase* » et abaisse le taux sanguin du cholestérol [226]. Les bifidobactéries, en particulier le *B.longum BB-46* contenu dans le yaourt simple et le yaourt au soja, peuvent exercer le même effet selon une autre étude menée chez les rats [227]. On admet que grâce à l'enzyme *BSH (Bile Salt Hydrolase)*, ces bifidobactéries (également des lactobacilles) décomposent les sels biliaires en acides gras libres et induisent une évacuation plus rapide des sels biliaires conjugués du tube digestif. Par conséquent, la concentration du cholestérol est aussi réduite [228].

Par ailleurs, les produits de fermentation de certaines bactéries probiotiques pourraient être utiles pour réduire la **pression artérielle**. Dans ce contexte, une trentaine de patients âgés hypertendus et sous traitement participèrent à une étude pour tester l'efficacité du *Karupisu* japonais, un lait fermenté au moyen du *Lactobacillus helveticus* et du *Saccharomyces cerevisiae*, sur la tension artérielle. Au bout de huit semaines, les membres du groupe traité par le lait probiotique signalèrent une baisse autant au niveau de la pression systolique (à 14,1

+/- 3,1 mm Hg) qu'au niveau de la pression diastolique (à 6,9 +/- 2,2 mm Hg). En revanche, le groupe placebo n'enregistra aucune modification dans ce sens [229] .

### **6.7) Part dans la prise en charge du cancer :**

Une flore colique équilibrée est essentielle pour prévenir le développement des tumeurs. Ce risque sera encore plus réduit avec la consommation de prébiotiques et grâce à des bactéries probiotiques (par exemple le *Lactobacillus acidophilus* +++) qui empêcheront la prolifération des agents impliqués dans la synthèse des substances cancérigènes (par exemple *les coliformes*) ou veilleront à l'inactivation de ces substances elles-mêmes [230].

Le lactulose, en tant que prébiotique, aide à défendre l'organisme contre **le cancer colorectal** ; un cancer d'une incidence importante dans les pays développés. Cette substance intervient sur le métabolisme de l'ammoniaque qui est à la fois un produit final de la fermentation colique des protéines et des acides aminés et une source d'azote pour les bactéries de l'intestin. Cependant, l'ammoniaque est potentiellement cancérigène ce qui fait que l'administration du lactulose soit utile pour diminuer le taux de ce produit toxique et réduire également la formation de la « 7 - $\alpha$  hydroxylase », enzyme qui intervient dans la formation d'acides biliaires secondaires incriminés dans la survenue du cancer colorectal [231]. Le lactulose est métabolisé par les bifidobactéries. Il en résulte de nombreux facteurs anti-tumoraux notamment préventifs de tumeurs intestinales [232]. Les lactobacilles ont aussi leur part antimutagène car ils se lient aux structures génératrices de mutations dans l'intestin, baissent les niveaux de l'enzyme *bêta-glucuronidase* et d'autres facteurs carcinogènes [233].

### **6.8) Intérêt pour la santé féminine :**

Une reproduction normale et une bonne santé sexuelle chez la femme sont étroitement liées à la santé de son microbiote intestinal et vaginal. Cependant, ces microbiotes peuvent subir divers changements durant la grossesse, la période de lactation, suite à une mauvaise alimentation, à une infection ou encore à une maladie complexe (par exemple le SOPK).

Le lien entre l'équilibre du microbiote intestinal, vaginal et le syndrome des ovaires polykystiques a été largement étudié ces derniers temps. De nombreuses femmes en âge de concevoir un enfant et à une période où elles devraient être hautement fertiles se trouvent confrontées à cette maladie chroniquement évolutive. Plusieurs études soutiennent le caractère

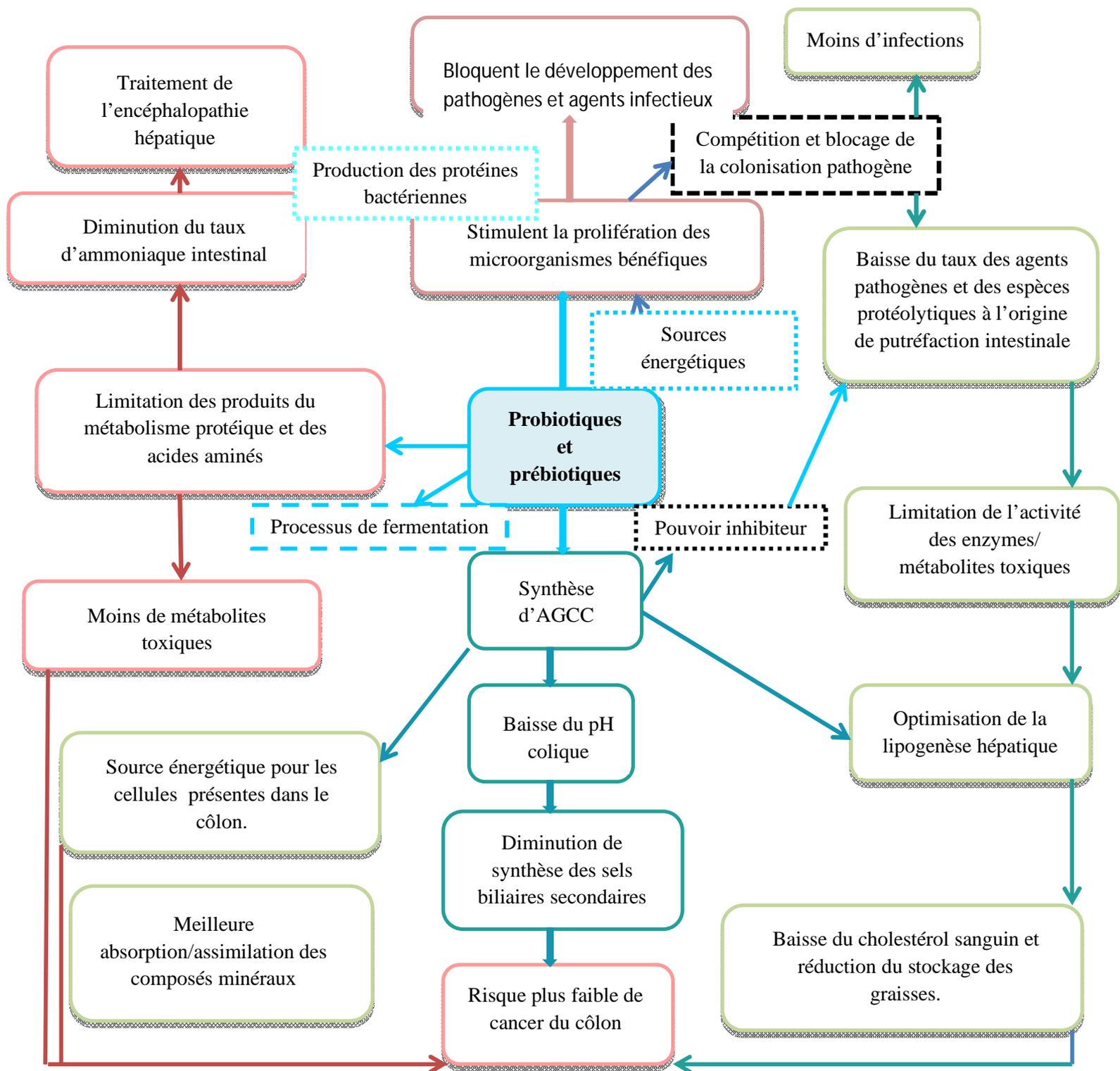
bénéfique des capsules probiotiques vaginales ou encore des formes probiotiques orales qui visent à renforcer la colonisation du vagin par les lactobacilles et à réguler la flore commensale. Leur utilisation à côté du traitement médicamenteux standard est fortement souhaitée [234].

La grossesse à son tour induit des changements multiples dans le corps et le microbiote maternel. Elle peut occasionner un diabète gestationnel, une prise de poids à une obésité et puis d'autres complications métaboliques. De nos jours, on peut constater que la prise des probiotiques et des prébiotiques est une coutume largement adoptée par les femmes enceintes et encore plus sous recommandation des professionnels de santé. Ces suppléments, à côté d'une alimentation adéquate et équilibrée, aident à freiner la prise de poids en promouvant la satiété [235]. C'est en outre un bon moyen pour maîtriser la glycémie et limiter le risque d'apparition d'un diabète gestationnel [236]. D'une autre part, la prise des compléments prébiotiques et probiotiques en phase d'allaitement serait en faveur d'un lait maternel à microflore riche et par conséquent une bonne santé du microbiote du nourrisson [237].

### **6.9) Probiotiques et infections au SARS-CoV-2. :**

Plusieurs essais et expérimentations animales ont été effectués ces dernières années pour évaluer l'impact des probiotiques sur les infections virales. De ce fait, dans le cadre des mesures prophylactiques du COVID-19, les probiotiques ont été recommandés pour leur capacité à moduler le système immunitaire et pour soutenir, via l'axe intestin-poumons, la restauration des tissus endommagés [238].

Les bactériocines sont parmi les toxines antimicrobiennes produites par les bifidobactéries et qui sont potentiellement utiles au traitement des atteintes au COVID-19. Les AGCC sont également des métabolites qui aident les patients à renforcer leur immunité et à combattre les complications du coronavirus. Au niveau des poumons, un autre métabolite probiotique, *le butyrate*, vient dynamiser la réponse immunitaire en induisant la prolifération des macrophages pulmonaires. Enfin, il faut noter que les probiotiques prennent part à la lutte contre les surinfections bactériennes et exercent aussi un ensemble d'effets anti-inflammatoires [239].



**Figure 5** : Les actions probiotiques sur la santé

En somme, les souches probiotiques préservent le bien-être de l'individu en lui fournissant les armes nécessaires pour se défendre : des enzymes (comme la galactosidase bactérienne qui atténue la souffrance des intolérants au lactose, l'hydrolase des sels biliaires (BSH ou Bile Salt Hydrolase) qui régule le taux du cholestérol sérique...), du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et d'autres substances antimicrobiennes qui réduisent la durée des diarrhées infectieuses, des infections urogénitales, etc. Elles régulent aussi son système immunitaire ce qui contrôle les allergies, augmentent la biodisponibilité (BD) de certains nutriments et leur capacité de synthèse par l'organisme, empêchent la transformation des procarcinogènes en carcinogènes actifs ce qui limite le risque de divers cancers d'organes, en particulier le cancer du côlon.



## IV. SOURCES PROBIOTIQUES NATURELLES ET PRODUITS OFFICINAUX :

### 1) Sources probiotiques naturelles :

#### 1.1) Yaourts probiotiques :

Présent depuis plus de 6000 années, le yaourt détient une place très importante dans l'alimentation saine, optimale et équilibrée. Son profil nutritionnel est riche en lipides, en protéines, en vitamines (B1, B2, B9 et B12), en minéraux (calcium, phosphore) et est également une source précieuse de probiotiques [240].

Le *Streptococcus thermophilus*, le *Lactobacillus bulgaricus*, le *L.casei subsp.rhamnosus*, le *Bifidobacterium longum* sont tous des souches que l'on inocule dans le lait sous une forme viable pour la production de yaourts probiotiques [241]. Au cours du processus de fermentation, les bactéries lactiques ajoutées au lait exercent une protéolyse de ses protéines (caséines/protéines du lactosérum) libérant ainsi des peptides biologiquement actifs. Ces peptides présentent des propriétés antimicrobiennes, immunomodulatrices, antioxydantes et antihypertensives [242]. Dans le cadre d'une étude menée par *Seppo et al.* , des sujets hypertendus furent répartis pour recevoir quotidiennement, pendant une durée de 5 mois à peu près, soit du lait fermenté par le *Lactobacillus helveticus* ou un substitut témoin. Ça a permis de conclure que le lait avait progressivement et à la longue un effet hypotenseur chez ceux qu'ils l'ont consommé régulièrement et que l'on attribue aux peptides bioactifs qu'il contient. Ces peptides ont la force d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine ce qui explique leur propriété antihypertensive [243]. De la même manière, une publication en 2009 confirma qu'une consommation de 300g /j de yaourt symbiotique (enrichi en bactéries lactiques et en oligofructose) peut aboutir au long terme à l'amélioration du profil lipidique sanguin notamment avec une augmentation du bon cholestérol HDL et une baisse du rapport LDL/HDL cholestérol [244].

## 1.2) Kéfir :

La popularité du Kéfir n'a cessé de croître ces dernières années. Jour après jour, ses bienfaits pour la santé humaine ont été vérifiés par des dizaines d'études. Désaltérante , légèrement acide et alcoolisée, le Kéfir est une boisson laitière fermentée en provenance d'une région à la frontière ouest-sud-ouest de la Russie et fut commercialisée pour la première fois à des fins médicinales en 1908 dans ce même pays [245]. On l'obtient à travers la fermentation de « *grains de kéfir* » soit avec du lait (de vache, de brebis ou autre) ou avec de l'eau. Les *grains de kéfir* qui ressemblent à des petits fleurons de chou-fleur contiennent un mélange de levures et de bactéries (lactiques et acétiques) vivant en symbiose et sont aussi formateurs de « *kéfiran* », une masse gélatineuse polysaccharidique [246]. D'ailleurs, le goût acide et particulier de ce breuvage lui est conféré par l'acide lactique, l'alcool, l'acide oxalique et d'autres composés formés par les microorganismes dedans [247]

Les bactéries que contiennent les *grains de kéfir* sont des lactobacilles (*L.bulgaricus*, *L.brevis*, *L.acidophilus*, *L.kefiri*, *L.casei*, *L.caucasicus*), des leuconostoques (*Leuconostoc dextranicum*), des streptocoques (*Streptococcus cremoris*), des bactéries acétiques (*Acetobacter aceti*, *Acetobacter rasens*). Quant aux levures, il y'a le *Saccharomyces cerevisiae*, *Kluyveromyces marxianus* (ou *Candida kefyr*) et le *Torulaspora delbrueckii* [248].Le kéfir puise donc ses effets bénéfiques des microorganismes qu'il contient, de leurs métabolites et des différents peptides qu'ils produisent. Cet ensemble de bactéries et de levures stimulent le système immunitaire et permet de développer une certaine résistance aux infections. Ils procurent aussi à cette boisson un effet antioxydant, anticancéreux, anti inflammatoire, réducteur de pression artérielle et régulateur de glycémie [246],[249].

D'une part, il y'a le *kéfiran* qui a démontré une activité anti-tumorale dose dépendante [250]. Les protéines qui comprennent des acides aminés soufrés ont présenté également un effet similaire. Une étude faite en 2011 par *Maalouf et al.* prouva que le kéfir est capable d'accélérer l'apoptose des lymphocytes T malins HTLV-1 négatifs et de bloquer leur prolifération [251]. En outre, selon *Vinderola et al.* , le kéfir peut activer le système immunitaire. Ce scientifique et ses collaborateurs réalisèrent en 2005 un travail de recherche pour détecter l'effet de la prise orale du kéfir sur la durée de la réaction immunitaire. Ils ont

déduit qu'effectivement après l'administration du kéfir, les macrophages péritonéaux et pulmonaires pouvaient inhiber plus efficacement l'activité des agents pathogènes [252]. Par ailleurs, le kéfir ouvre un grand espoir au traitement de la pathologie asthmatique, en particulier de l'asthme bronchique persistant dans la mesure où il peut réduire la sécrétion massive du mucus et peut baisser le taux des éosinophiles impliqués dans l'inflammation [253]. Le *kéfiran* à son tour peut bloquer la dégranulation mastocytaire ce qu'il le rend potentiellement efficace contre les atteintes allergiques. Des chercheurs ont admis que les fractions hydrosolubles du kéfir accroitraient l'entrée du glucose dans les cellules en lui conférant pour ce fait un effet régulateur de la glycémie [254]. De par son effet antimicrobien, il a été prouvé qu'à travers les différents métabolites de la fermentation, ce breuvage exerce un effet bactéricide sur un ensemble de microorganismes pathogènes (*Listeria monocytogenes*, *Yersenia*, *E. coli*, *Salmonelles*...). Le gel de kéfir étant aussi bien pour la cicatrisation des plaies [255].

Malgré leur déficit en enzyme « *lactase-phloridzine hydrolase* », les sujets intolérants au lactose se voient consommer plus aisément les produits contenant cette matière grâce au kéfir. C'est que la microflore de cette boisson peut produire la bêta-galactosidase et garanti donc aux consommateurs de cette boisson une activité assez suffisante de cette enzyme [256]. Autrement dit, à l'aide du kéfir, le lactose est plus facilement digéré avec jusqu'à peu près 71% moins de flatulences, de ballonnements chez des individus à la base intolérants au lactose [257].

Quoique la liste ne soit pas exhaustive, nous pouvons énumérer d'autres avantages du kéfir comme :

- ✚ Son activité antihypertensive (grâce aux peptides inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui dérivent de la caséine) [258]
- ✚ Son effet hypocholestérolémiant : il a été démontré que les microorganismes des grains de kéfir étaient capables de dégrader le cholestérol que contient le lait [247]
- ✚ Son effet calmant et décontractant que l'on explique par sa teneur en magnésium, calcium et tryptophane
- ✚ Son effet stimulateur de péristaltisme et préventif de la constipation [259].

### **1.3) Koumis :**

Plus fluide que le lait, le koumis est un produit laitier fermenté à base de lait de jument et connu depuis l'antiquité. L'acide lactique produit par les bactéries dedans est à l'origine de sa saveur acide et qui devient de plus en plus prononcée avec sa conservation. Il est aussi légèrement enivrant car contient une petite dose d'alcool, résultat de la fermentation alcoolique des levures.

Le koumis a attiré par ses caractéristiques médicinales de larges populations. Les peuples nomades de la région d'Orenbourg en ont fait leur boisson préférée. En 1858 en Russie, le chimiste *N.V. Postnikov* a pris l'initiative d'ouvrir un hôpital où les patients étaient soignés par le koumis. Ceci s'est étendu par la suite à divers établissements en Californie et en Angleterre [260].

La microflore du koumis est faite de deux types de microorganismes : des bactéries lactiques (lactobacilles) et des levures (*Saccharomyces*, *Kluyveromyces*, *Candida*, *Pichia*) [261]. Grâce à leurs enzymes, ces germes vont métaboliser certaines matières du lait de jument et donner des produits auxquels le koumis doit tous ses bienfaits. Entre autres, il y'a la caséine et les albumines de ce lait qui seront convertis en acides aminés et en peptone. Comme ça ces protéines sont facilement digérés et absorbés même par les intestins les plus paresseux et l'organisme se renforce [261].

Dans un sens thérapeutique, le koumis soulage la fatigue, améliore l'appétit, renforce l'énergie en cas de maladie ou de faiblesse, utile pour les affections gastriques, pour la tuberculose et pour l'anémie. Il aide également au rétablissement d'un fonctionnement normal du système cardiovasculaire, respiratoire, nerveux et rénal. Riche en vitamines A, B, C et en sels minéraux, le koumis est aussi bien un outil préventif que thérapeutique [262].

### **1.4) Fromages probiotiques :**

L'aspect physicochimique du fromage est assez spécial dans la mesure où c'est un vecteur de probiotiques idéal en comparaison à d'autres produits laitiers fermentés. Par exemple, le fromage probiotique permet aux microorganismes sensibles à l'acidité de survivre plus longtemps et de proliférer aisément car le pH de cet environnement est plus élevé et plus

stable que celui du yaourt ou du lait [263]. De plus, le fromage est un aliment riche en matières grasses qui protègent les germes probiotiques lorsqu'ils traversent le tube digestif [264]. Les lactobacilles et les bifidobactéries sont des starters standards que l'on utilise pour produire ces fromages et qui vont éventuellement affecter la saveur et l'arôme de ces produits [265].

Voici des exemples de produits commercialisés intégrant des souches probiotiques :

**Tableau 5:** Exemples de probiotiques alimentaires commercialisés et leur contenu

Nature du produit alimentaire	Nom de marque	L'entreprise fabricante/Distributeur	Souche(s) renfermée(s)
Yaourt 	Activia®	Danone	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</li> <li>✓ Streptococcus thermophilus</li> <li>✓ Bifidobacterium animalis ssp. lactis DN173010</li> </ul>
Yaourt à boire 	Actimel®	Danone	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Lactobacillus casei</li> </ul>
Lait probiotique 	LC1®	Nestlé	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Streptococcus thermophilus</li> <li>✓ Lactobacillus johnsonii La1,</li> </ul>
Kéfir de lait 	Natali®	Naturalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Lactococcus lactis,</li> <li>✓ Leuconostoque,</li> <li>✓ Streptococcus thermophilus,</li> <li>✓ Lactobacillus,</li> <li>✓ Levures de kéfir,</li> <li>✓ Microflore de la graine de kéfir.</li> </ul>

## 2) Probiotiques à l'officine :

Le tableau suivant contient des **exemples** de médicament et de suppléments probiotiques ou symbiotiques actuellement disponibles sur le marché marocain.

**Tableau 6** : Exemples de médicament et suppléments probiotiques/symbiotiques actuellement disponibles sur le marché marocain

Nom de marque	Laboratoire fabricant/ Distributeur	Composition et propriétés	Posologie	Effet recherché/revendiqué
Actalevure®	Deva pharmaceutique	Complément alimentaire symbiotique associant le <i>Saccharomyces boulardii</i> (levure probiotique) + l' <i>inuline</i> (prébiotique) + charbon végétal activé (adsorbant de gaz intestinaux)	3 gél/j sur une durée moyenne de 7 jours. En dehors des repas.	Confort intestinal- anti-ballonnements-équilibre de la flore intestinale- renforcement du système immunitaire.
Carboflore-GS®	Génération Santé	Complément alimentaire associant le <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levure de bière) + charbon activé.	2gél/j pendant 15 jours (renouvelables).	Régénération de la flore intestinale- confort digestif.
Biotina synbioceutical®	Bellavie	Supplément microbiotique multisouches associant 7 ferments lactiques probiotiques ( <i>Lactobacillus crispatus</i> - LMG 12005- <i>L.acidophilus</i> LMG 8151- <i>L.fermentum</i> LMG 6902- <i>L.rhamnosus</i> LMG 25626- <i>Bacillus coagulans</i> -LMG 6326- <i>Bifidobacterium animalis lactis</i> LMG 18314- <i>B.longum</i> LMG 26652) + prébiotique ( <i>inuline</i> ) + Extrait de Canneberges (proanthocyanines)	1gél/j ou 1gél 2*/j (selon les recommandations médicales) le matin à jeun de préférence.	Confort féminin : favorisation de l'équilibre du microbiote intestinal + réduction du risque d'infections urinaires)

Extra levure®	Esnapharm	Complément probiotique à base de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levure de bière)	1 à 3 cp/j pendant 40 jours. A renouveler dans 3 à 6 mois	Effet beauté (peau et phanères)-lutte contre les troubles intestinaux- Effet anti-fatigue (car riche en vitamines et minéraux).
Probiotis®	Deva Pharmaceutique	Complément probiotique à base de <i>Saccharomyces boulardii</i>	1 à 2 gélules 1 à 2*/j (adulte) et 1gél/j (enfant) sur une durée moyenne de 7 jours.	Renforcement des défenses et du confort intestinal.
Vitabacter®	Dermafric	Supplément probiotique à base de <i>Lactobacillus reuteri</i> Pylopass™ (souche brevetée).	2 gél/j (matin et soir) et un gélule/j en phase d'entretien. Avant le repas	Aide à réguler la présence de <i>l'Helicobacter pylori</i> et à son contrôle- Soutient la microflore intestinale.
Ultra-levure®	Biocodex	Médicament probiotique à base de <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745	1 sachet 2*/j ( pour les enfants de plus de 2 ans et adultes).	Compensation du déséquilibre passager de la flore intestinale- traitement d'appoint de la diarrhée.
Prodefen®	Versalya	Complément alimentaire multisouches associant 7 souches bactériennes probiotiques ( <i>Lactobacillus casei</i> PXN® 37™- <i>L.rhamnosus</i> PXN® 54™- <i>L.acidophilus</i> PXN® 35™- <i>L.bulgaricus</i> PXN® 39™- <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN® 66™- <i>Bifidobacterium breve</i> PXN® 25™-	1 sachet/j pendant ou après les repas. Adapté aux enfants.	Rétablissement de l'équilibre de la flore intestinale.

		<i>Bifidobacterium infantis</i> PXN® 27™) +prébiotiques (fructooligosaccharides)		
Bacilac infantis Intelicaps® Technology	Vésale Pharma	Complément alimentaire contenant 5 souches de bactéries probiotiques ( <i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus</i> - <i>Bifidobacterium infantis</i> - <i>B. bifidum</i> - <i>B.longum</i> - <i>B.lactis</i> )	1 à 2 sticks/j	Renfort de la flore intestinale- diminution des troubles intestinaux- soutien du transit- peut être utile dans les situations où le microbiote intestinal de l'enfant à besoin d'un coup de main
AdiaFlor®	Medipro Pharma	Symbiotique à base de ferments lactiques ( <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus La-14</i> <i>SD5212</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>ATCC 15697D</i> , <i>Streptococcus</i> <i>thermophilus St-21</i> <i>SD5207</i> ) et prébiotiques (fructooligosaccharides)	1 flacon 1 à 2 fois par jour (adultes) et 1 flacon 1 fois par jour (enfants à partir de 2ans). A distance des repas.	Rétablissement de l'équilibre de la flore intestinale.
Symbiosys Cytalia®	Biocodex	Complément alimentaire à base de souches bactériennes ( <i>Lactobacillus</i> <i>rhamnosus LR06</i> et <i>Lactobacillus plantarum</i> <i>LP02</i> ) + <i>Canneberge</i> .	1 stick chaque matin pendant 30 jours au moins.	Favorise le bon fonctionnement des voies urinaires.
Enterogermina ®	Sanofi	Complément alimentaire probiotique à base de spores de <i>Bacillus</i> <i>clausii</i> poly antibio- résistantes	1 à 2 flacons/j (selon le dosage)	Prévention et traitement des dysbioses (éventuellement celle consécutives à une antibiothérapie), des troubles intestinaux aigus ou chroniques et des carences vitaminiques qui en résultent chez l'adulte et le nourrisson.

### **3) Questionnaire :**

Après cette mise au point sur l'alliance intime qui existe entre des milliers de microorganismes probiotiques et le corps humain, il semblait intéressant de relever l'intérêt des individus et vérifier les informations qu'ils retiennent sur les probiotiques et prébiotiques. A cette fin, par le biais d'un questionnaire, 109 personnes sélectionnées au hasard ont été interrogées sur ce sujet. Certaines réponses ont été collectées en ligne, d'autres par des entretiens en face à face.

C'est un questionnaire de 16 questions (dont celles qui sont fermées et celles à choix multiples), en donnant la possibilité aux participants de mentionner leur propre choix/avis dans quelques-unes, comme suit :

# **Probiotiques et prébiotiques : niveau de connaissance et statut de consommation**

**Les probiotiques** sont les milliards de microorganismes vivants (bactéries et levures) qui colonisent nos intestins (la peau, la bouche, le vagin aussi) et qui constituent ce qu'on appelle "le microbiote" ou "la flore intestinale". On peut les consommer dans des produits fermentés (ex yaourt, kéfir, etc.) ou sous forme de compléments alimentaires vendus en pharmacie. Ils sont indispensables à tout âge et l'altération de leur équilibre peut entraîner de sérieuses pathologies.

**Les prébiotiques** sont en principe des glucides complexes que notre corps ne peut pas digérer, mais qui serviront de "nourriture" à ces bactéries amies pour qu'elles puissent s'épanouir et proliférer.

**L'objectif** de ce questionnaire est de déterminer le niveau de connaissance des individus sur les pré/probiotiques et leur statut de consommation.

Merci de répondre à ces quelques questions.

**Votre sexe :**  Homme  Femme

**Les termes probiotique/prébiotique vous sont-ils familiers ?**

- |               |                              |                              |
|---------------|------------------------------|------------------------------|
| ▪ Probiotique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |
| ▪ Prébiotique | <input type="checkbox"/> Oui | <input type="checkbox"/> Non |

**Si oui, ça veut dire quoi selon vous ?** : -----

**A votre avis, les prébiotiques sont présents dans :**

- Les légumes (ex artichaut, oignon, poireau, etc.)
- Les légumineuses
- Les fruits (ex bananes, pommes, etc.)

Les céréales

Des compléments alimentaires à la pharmacie

**Parmi les propositions suivantes, à votre avis lesquels réfèrent à des probiotiques ?**

Lactobacillus

Bifidobacterium

Staphylococcus aureus

Levures (ex Saccharomyces boulardii)

Je n'en ai aucune idée

**Parmi les probiotiques naturels suivants, le(s)quel(s) consommez-vous d'une manière régulière ?**

Yaourt naturel

Kéfir

Yaourt à boire (ex Actimel®Danone)

Pain au levain

Fromages fermentés (ex camembert, gruyère, etc.)

Autre : -----

**Vous a-t-on déjà conseillé un complément probiotique en pharmacie (gélules, poudre, capsules, etc.) ?**

Oui

Non

**Si oui, quelle était votre plainte ? -----**

**Si oui, le(s)quel(s) ?**

Ultra-levure®

Acta levure®

Curaflor®

Probiotis®

Enterogermina®

Autre : -----

**Faites-vous attention à la composition de ces produits ?**  Oui  Non

**Selon vous, dans quelle(s) situation(s) ces probiotiques peuvent-ils être bons/efficaces ?**

	Je suis d'accord	Indécis/Pas d'accord
Diarrhée causée par la prise d'antibiotiques		
Constipation		
Ballonnements		
Perte de poids		
Grossesse-Allaitement		
Intolérance au lactose		
Hypercholestérolémie		
Allergies		
Renforcer l'immunité/ combattre les infections		
Prévention des caries dentaires		

Croyez-vous qu'ils sont vraiment utiles ?  Oui  Non

A votre avis, quelles sont les raisons pour lesquelles on ne consomme pas assez de produits probiotiques ?

- Je ne pense pas que ce soit naturel  Le prix est élevé
- Je n'en ai pas besoin  Je n'en supporte pas le goût
- Je ne sais pas vraiment à quoi ça sert
- Autre : -----

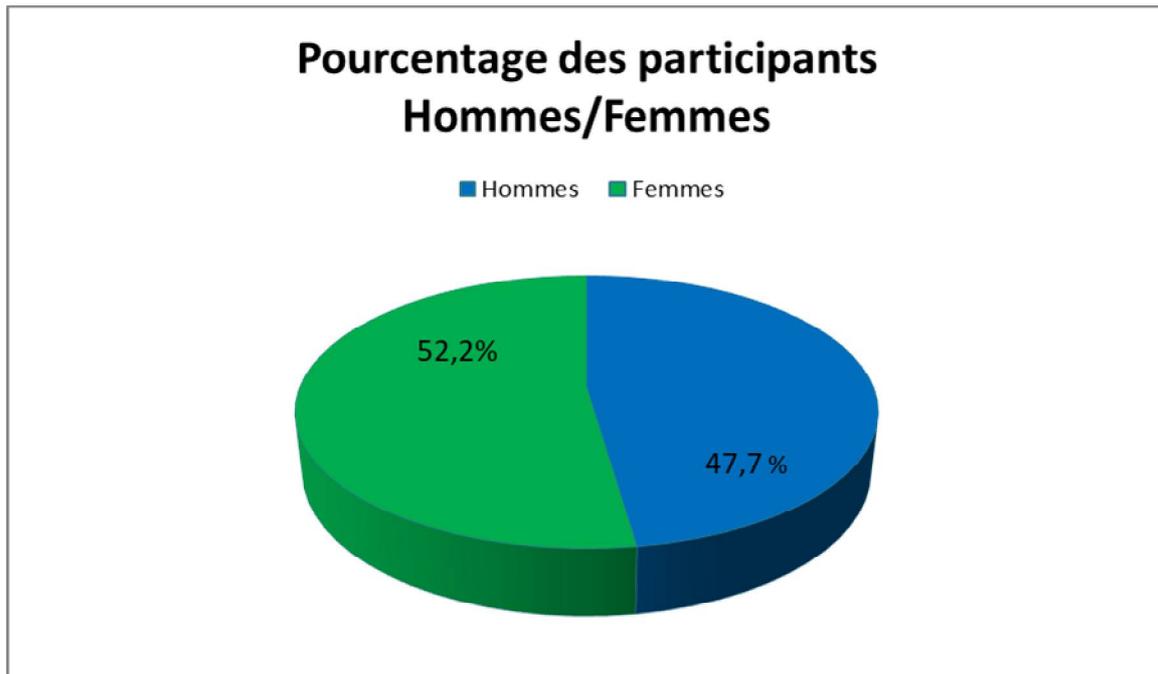
Souhaiterez-vous obtenir plus d'informations sur ce sujet ?  Oui  Non

Saviez-vous qu'il existe des produits vendus en pharmacie qui contiennent à la fois des prébiotiques et des probiotiques ?  Oui  Non

Recommanderez-vous la prise de ces produits (naturels ou suppléments) à votre entourage) ?  Oui  Non

Voici les réponses obtenues pour les questions totales (oui/non) :

Les termes probiotique/prébiotique vous sont-ils familiers ?  
Si oui, ça veut dire quoi selon vous ?



**Figure 6** : Pourcentage des participants Hommes et Femmes

**109** sujets ont répondu au formulaire (**57** femmes et **52** hommes). Une proportion majeure a déclaré son ignorance des concepts probiotique/prébiotique (**64,4%** pour les probiotiques et **81,6%** pour les prébiotiques).

Pour les probiotiques, les **25,6%** (soit **23** personnes) qui ont admis avoir eu une vision les qualifièrent soit de « yaourt » soit de « bonnes bactéries ».

Vous a-t-on déjà conseillé un complément probiotique en pharmacie (gélules, poudre, capsules, etc.) ?  
Si oui, quelle était votre plainte ?

**Tableau 7** : Nombre et pourcentage de réponses aux questions : Vous a-t-on déjà conseillé un complément probiotique en pharmacie ? Faites-vous attention à la composition du produit ? Croyez-vous qu'ils sont vraiment utiles ?

Vous a-t-on déjà conseillé un complément probiotique en pharmacie ?	Oui		Non	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
	24	22	85	78
Faites-vous attention à la composition du produit ?	32	29	77	71
Croyez-vous qu'ils sont vraiment utiles ?	81	74	28	26

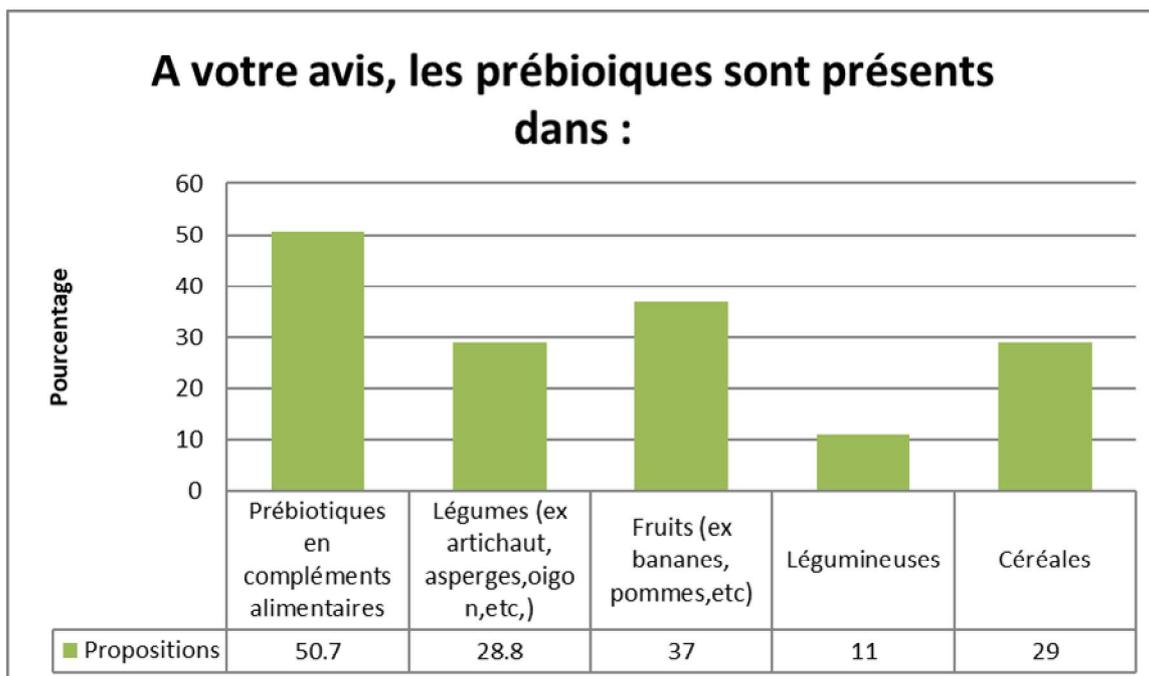
Lorsqu'on leur a demandé si un complément probiotique leur a déjà été conseillé en officine, **24** personnes uniquement répondirent par oui ; et ce en corrélation significative avec les états de diarrhées (surtout dans le cadre d'une prescription d'antibiotique) et puis en cas de grossesse selon les déclarations de quelques femmes enceintes. Cependant, uniquement **29%** ont signalés être vigilants à la composition de ces produits. Malgré tout, **74%** des participants croient en leur utilité et en leur capacité à faire quelque chose de bien et d'essentiel pour l'organisme/la santé et les recommandent vivement. Ainsi, **86,4%** souhaiteraient bien obtenir plus d'informations sur ce sujet.

Saviez-vous qu'il existe des produits vendus en pharmacie qui contiennent à la fois des prébiotiques et des probiotiques ?

L'association probiotique et prébiotique (symbiotique) s'avère encore moins connue (**60%** ont répondu par non), ce qui est logique si on tient compte du pourcentage de personnes qui lisent la composition des compléments alimentaires qu'ils consomment.

Pour le reste des questions (non fermées/ à choix multiples), voici les retours obtenus :

A votre avis, les prébiotiques sont présents dans:



**Figure 7 :** Réponse à la question « A votre avis, les prébiotiques sont présents dans : »

**50,7%** des réponses étaient en faveur des prébiotiques en compléments alimentaires. Cela peut-être dû au fait que ce terme ne soit pas assez familier chez eux. Par conséquent, peu de participants ont suspecté leur existence naturelle dans les légumes (**28,8%**), dans les fruits (**37%**), et encore moins dans légumineuses (**11%**) et dans les céréales (**9,6%**)

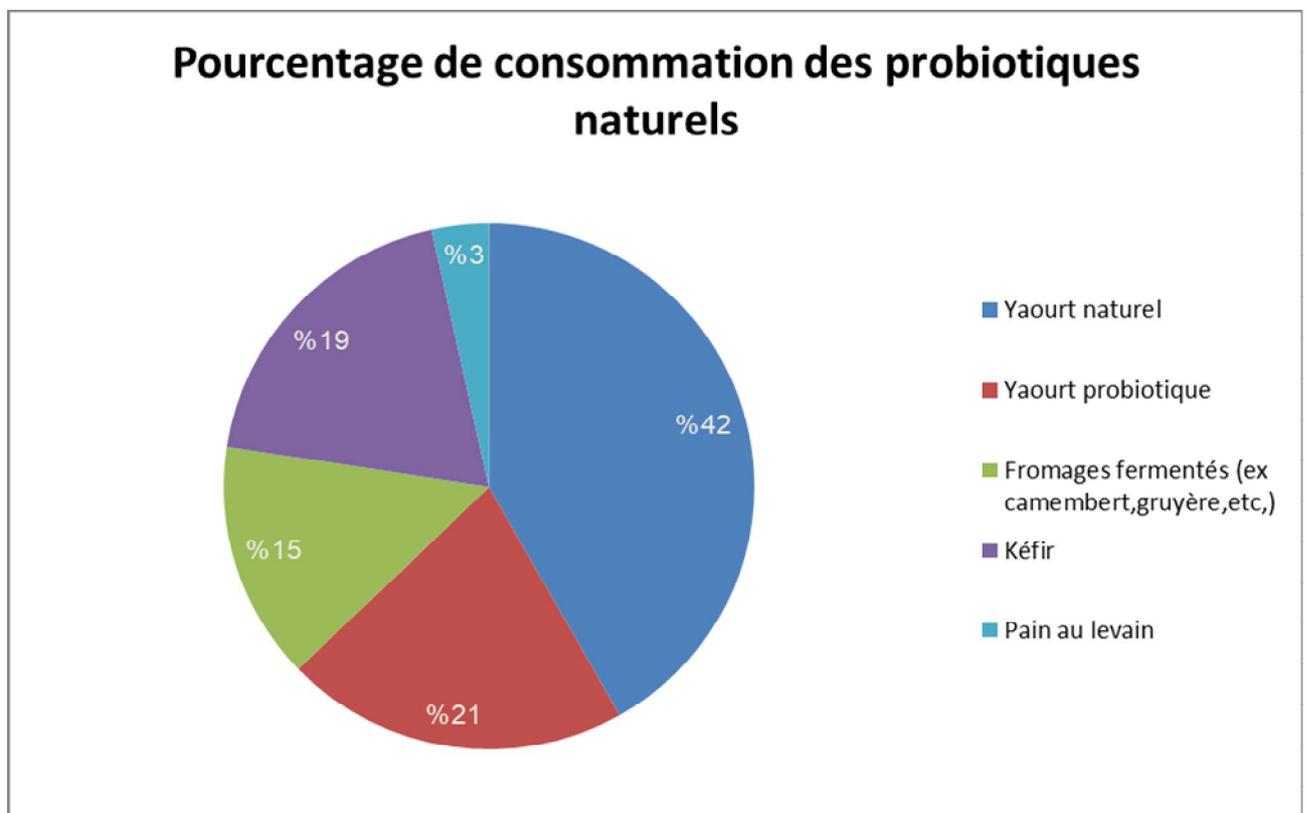
Parmi les propositions suivantes, à votre avis lesquels réfèrent à des probiotiques?

**Tableau 8 :** Nombre et pourcentage de réponses à la question : Parmi les propositions suivantes, à votre avis lesquels réfèrent à des probiotiques ?

Microorganisme	Nombre de réponses	Pourcentage
<b>Lactobacillus</b>	100	92,1
<b>Staphylococcus aureus</b>	29	26,3
<b>Bifidobacterium</b>	91	83,4
<b>Levures (ex Saccharomyces boulardii)</b>	33	30,7

Les genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus réputés pour leurs fonctions probiotiques avec respectivement un pourcentage de **92,1%** et **83,4%**. D'une autre part, **26,3%** des participants qualifièrent le *Staphylococcus aureus* de la même propriété bien qu'il n'en dispose pas.

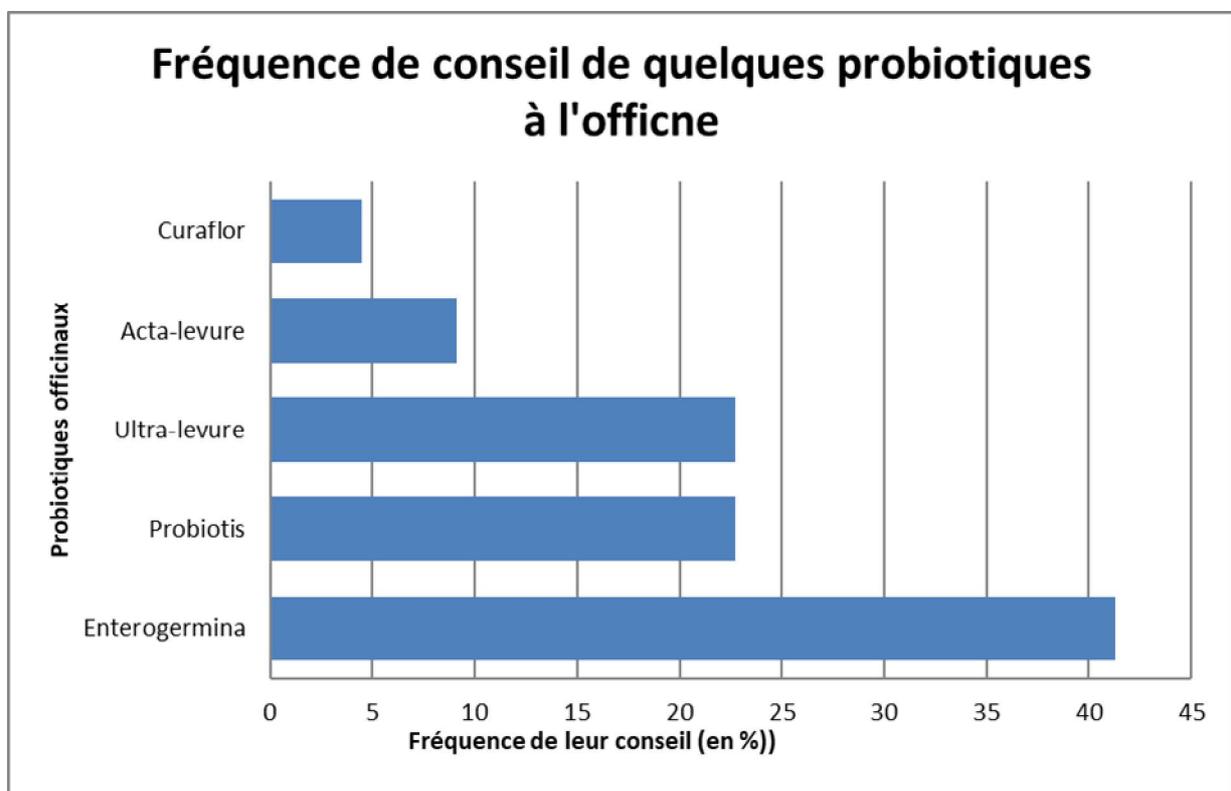
Parmi les probiotiques naturels suivants, le(s)quel(s) consommez-vous d'une manière régulière ?



**Figure 8 :** Pourcentage de consommation de quelques probiotiques naturels

Parmi les aliments naturellement riches en probiotiques, le yaourt tout d'abord et par la suite le kéfir semblent être les plus populaires. Plus que la moitié des participants (74%) affirment consommer régulièrement du yaourt naturel ou un type de yaourt à boire (Actimel®). Le kéfir vient en seconde position avec un pourcentage de 37%.

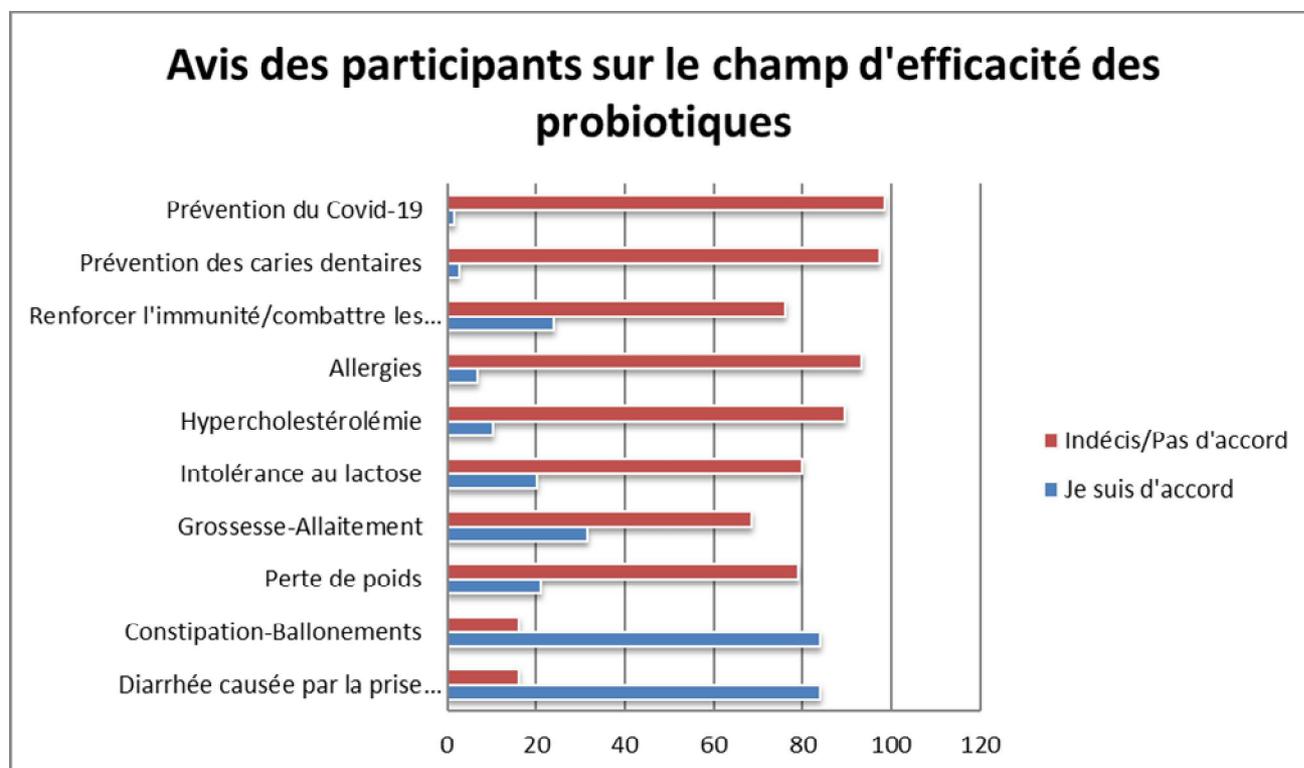
Le(s)quel(s) parmi ces compléments probiotiques vous a déjà été conseillé en pharmacie ?



**Figure 9** : Fréquence de conseil de quelques probiotiques à l'officine

Parmi les diverses spécialités à statut de médicament ou complément probiotique disponibles sur le marché, Enterogermina® est celle qui a été le plus recommandée aux patients (41,3%). En seconde position, on retrouve la marque Probiotis® et l'Ultra-levure® à part égale (22,7%).

Selon vous, dans quelle(s) situation(s) que ces probiotiques peuvent être bons/efficaces?



**Figure 10** : Réponse à la question « Selon vous, dans quelle(s) situation(s) ces probiotiques peuvent-ils être bons/efficaces? »

L'évaluation de l'opinion des participants sur les probiotiques montre qu'un pourcentage de **84%** pensent que ce sont des aliments/produits efficaces contre les troubles de digestion et en particulier contre la diarrhée associée aux antibiotiques. **31.5%** affirment leur importance en cas de grossesse, **24%** sont pour leur effet renforceur immunitaire et puis **21%** disent qu'ils favoriseraient une perte de poids. Les autres bienfaits des probiotiques restent cependant mal connus puisque le pourcentage des sujets ayant votés pour les autres pathologies est assez faible et peu d'entre eux sont conscients du potentiel thérapeutique et préventif vaste de ces produits : 20,2% pour l'intolérance au lactose, 6,8% pour les allergies, 1,4% pour la prévention du Covid-19 et 2,7% pour la prévention des caries dentaires.

A votre avis, quelles sont les raisons pour lesquelles on ne consomme pas assez de produits probiotiques?

Environ 2/5 des participants justifient la consommation faible de produits probiotiques par la méconnaissance de leur utilité. 23,3% ne le font pas car pour eux ce n'est pas naturel, 11% disent qu'ils n'ont en pas besoin et puis une minorité n'en supporte pas le goût (6,8%). Une personne mentionna dans la case 'Autre' « par manque d'information au public », une autre nota que « les gens ignorent l'importance des probiotiques et les aliments dans lesquels ils se trouvent », et puis une troisième écrivit « car on n'en ne parle pas assez ». Cela devrait donc mener les professionnels de santé (médecins et pharmaciens) à éclaircir davantage ces notions aux patients ou à mettre à leur disposition des fiches récapitulatives facilement compréhensibles.

### **Synthèse:**

En parcourant les différentes réponses des participants, il convient de dire que le niveau de connaissance des probiotiques/prébiotiques est assez modeste et limité. La fréquence de leur consommation ou de leur conseil par les professionnels de santé reste faible et est souvent liée à une antibiothérapie (pour prévenir ou traiter une diarrhée) ou pour soulager des maux digestifs. Cependant, le large potentiel thérapeutique et protecteur des probiotiques rend important d'accroître les connaissances des individus sur ces produits naturels qu'ils soient ou compléments, les inciter à les consommer d'une manière plus fréquente pour une meilleure santé publique. Etant donné que l'accès à l'information soit désormais assuré par les médias, il serait utile que des renseignements corrects et précis soient diffusés par des experts sur la télévision, les réseaux sociaux, dans les magazines et sur les journaux.



***PROBIOTIQUES :  
INNOCUITE ET  
SECURITE D'EMPLOI***

## V. PROBIOTIQUES : INNOCUITE ET SECURITE D'EMPLOI

### 1) Probiotiques et profil de sécurité

L'utilisation à présent de la quasi-majorité des produits probiotiques repose sur des antécédents de sécurité et sur le très faible potentiel pathogène qui leur est attribué par des experts. D'ailleurs, leur innocuité a longtemps été attestée par l'absence d'effets indésirables significatifs chez l'homme qui consomme des aliments fermentés presque quotidiennement. Cependant, il convient de faire preuve de prudence chez les sujets dont l'immunité est compromise ou qui souffrent d'une maladie sous-jacente (immunodépression, port de cathéters, maladie grave, etc.) car bien que son incidence soit rare, une infection systémique peut avoir lieu. Par exemple, des cas isolés d'infections opportunistes imputées à des souches de *Saccharomyces* et d'*Enterococcus* ont été répertoriées ces dernières années [266]. Des cas de septicémies à *L.casei* et à *L.rhamnosus* ont également été rapportés [267]. Mis à part cela, l'utilisation humaine de ces microorganismes pour une fin préventive ou thérapeutique est considérée comme sûre. En outre, des directives de production ont été établies par l'OMS et la FDA pour garantir la sécurité la plus optimale possible aux probiotiques fabriqués à l'échelle industrielle. Ces produits pourront occasionner néanmoins quelques soucis de ballonnements et de flatulences en début de traitement [268].

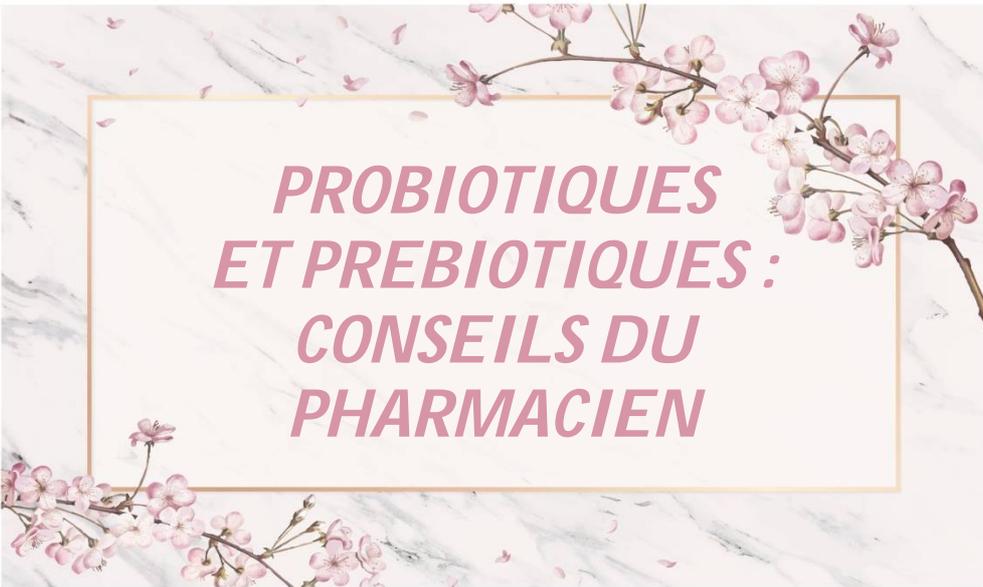
### 2) Probiotiques et interactions médicamenteuses :

L'interférence des probiotiques avec les traitements médicamenteux des patients n'est malheureusement pas encore suffisamment explorée. Des essais cliniques chez l'homme doivent avoir lieu car en effet, l'interaction pharmacocinétique probiotiques-médicaments a réellement été prouvée chez les animaux. Par exemple, l'administration de l'amiodarone (agent anti-arythmique) à des rats sous nutrition probiotique a augmenté la biodisponibilité de ce médicament de 43%. Ceci a été expliqué par l'ionisation de l'amiodarone et l'augmentation de son absorption suite à la diminution du pH intestinal [269]. Cependant, un tel évènement chez l'homme peut être mortel. L'exemple inverse est celui d'une étude où on a noté une diminution dans la biodisponibilité d'un agent immunosuppresseur (Tacrolimus) chez des patients ayant signalé des taux assez importants de *Faecalibacterium prausnitzii* dans leurs selles [270]. Les exemples de ces interactions sont multiples (insuline, digoxine, indométacine, etc.).

Ainsi, le concept de sécurité des probiotiques dépend intimement de la stabilité et de la composition de la flore intestinale qui peut facilement être modifiée. Par conséquent, les médicaments pris en parallèle peuvent brusquement devenir toxique ou inefficace par simple modification de leur biodisponibilité, et ce surtout pour les médicaments à index thérapeutique étroit [271].

### **3) Contre-indications :**

Il n'y a pas de véritable contre-indication à l'usage des probiotiques si la personne est en bonne santé. Cependant, comme il a été précédemment noté, une administration de ces produits chez des patients gravement affaiblis ou immunodéprimés devrait faire l'objet d'une attention particulière pour éviter une éventuelle colonisation pathogène/opportuniste chez eux [272].



***PROBIOTIQUES  
ET PREBIOTIQUES :  
CONSEILS DU  
PHARMACIEN***

## VI. PROBIOTIQUES ET PREBIOTIQUES : CONSEILS DU PHARMACIEN

A l'heure actuelle, la concurrence importante sur le marché électronique de par les prix et les variétés disponibles des préparations probiotiques fait de l'achat en ligne une option tout à fait attrayante. Cependant, dans ce cas, les conseils nécessaires du pharmacien font largement défaut. Il faut mentionner que tous les probiotiques ne sont pas identiques, et une probiothérapie personnalisée est la clé du succès. En d'autres termes, un mauvais choix risque de nous faire plaindre davantage sans obtenir les bénéfices escomptés. Le pharmacien peut donc fournir au cas par cas le conseil juste et optimal. Le premier élément à retenir est que les probiotiques ne sont pas là pour remplacer le traitement d'une maladie sous-jacente mais pour le compléter[273]. Ensuite, si le régime alimentaire est inadéquat, même le probiotique le plus cher ne peut être efficace [273]. Il convient donc de réduire sa consommation de sucre qui alimente les microorganismes pathogènes et privilégier les fruits et légumes favorisant la croissance de souches bénéfiques. Une supplémentation en prébiotiques importe aussi pour que les bonnes bactéries aient les nutriments dont ils ont besoin pour repeupler l'intestin.

Par ailleurs, les microorganismes probiotiques doivent atteindre l'intestin vivants et intacts pour pouvoir accomplir leur travail. Ils devront donc survivre à l'acidité gastrique qui risque de les anéantir. Il est conseillé donc de prendre son probiotique avec un grand verre d'eau pour diluer cette acidité et opter pour la forme gélule ou capsule pour une meilleure protection[273].

Pendant une antibiothérapie à large spectre, la prise concomitante d'éléments probiotiques va forcément les détruire aussi. Le choix se fera donc sur une souche non incluse dans le spectre de l'antibiotique dans un intervalle de deux à trois heures avant ou après son administration[273].

Il faut éviter la prise des tétracyclines avec un produit laitier car il contient du calcium qui inactive ces molécules [273]. Ceci car nous savons que la prise d'un yaourt avec l'antibiotique est une pratique régulière chez les patients.

Il est aussi évident que la prise du *Saccharomyces boulardii* soit contre-indiquée avec les antifongiques comme la griséofulvine, le kétoconazole et autres [274]. La prise en considération de ces conseils pharmaceutiques permettra d'optimiser à la fois la santé et le budget du patient.



## VII. CONCLUSION

A travers ce travail, j'ai essayé de transmettre à quel point les microorganismes bénéfiques, avec lesquels nous partageons notre vie et notre corps sont capables de traiter et de prévenir de sérieuses pathologies, même les plus sévères. Il est évident que la composition du microbiote intestinal de chaque individu puisse différer dans les détails, or celle-ci peut subir, sous l'effet de facteurs internes et externes, des déviations aussi rapides et spectaculaires qu'elles provoqueraient des maladies. De même, certaines pathologies peuvent régresser une fois que le microbiote est rééquilibré. C'est dans ce contexte que la consommation des probiotiques et des prébiotiques et leur application aussi bien préventive que dans les protocoles de traitement s'avère utile et nécessaire pour optimiser les défenses, restaurer l'homéostasie et surmonter les maladies. Le résultat est meilleur encore si on combine les deux (Symbiotiques). Il ne faut pas oublier aussi que les effets escomptés d'un supplément probiotique ne peuvent se produire que si l'on adhère à un régime alimentaire sain et diversifié. Tous les effets probiotiques susmentionnés font toujours objet de recherches intensives pour trouver de nouveaux domaines d'application, car à l'avenir, il est évident que le microbiote soit une cible pour traiter chaque individu d'une manière personnalisée.

Il a été aussi noté que quoique le secteur alimentaire propose une diversité d'aliments probiotiques, leur consommation reste assez modeste et les connaissances des gens sur ces produits en général demeurent limitées. Il faudra donc inciter les sujets à protéger leur santé intestinale en élaborant par exemple des affiches/brochures attrayantes sur ces produits, leur accorder une plus grande importance aux différents stades de l'éducation formelle en matière de santé, organiser régulièrement des conférences/séminaires de la part des experts au sein des hôpitaux pour mettre à disposition des médecins/pharmaciens les récentes actualités et études sur les probiotiques et leurs domaines d'utilisation. Ca permettra d'accroître leur usage clinique et de les recommander aux patients.

Enfin, le secret d'un bien-être permanent et durable, tant physique que mental est un fait étroitement lié à la santé interne du microbiote et que l'on peut promouvoir par des aliments/suppléments probiotiques et prébiotiques. Serait-il possible donc dans le futur de concevoir des combinaisons de probiotiques spéciaux et personnalisés selon l'état de chaque patient ?



## Résumé

**Titre :** Probiotiques et prébiotiques : impact sur le microbiote intestinal et santé humaine

**Auteur :** Yousra BEROIGUI

**Directeur de thèse :** Pr Badre Eddine LMIMOUNI

**Mots clés :** Prébiotiques, probiotiques, microflore intestinale, santé humaine

A travers sa structure et ses activités uniques, le microbiote intestinal humain est l'un des principaux éléments d'une vie saine et d'une immunité tonique et renforcée. De sérieux problèmes de santé peuvent découler de l'altération de son contenu tel l'inflammation, la résistance à l'insuline, les troubles intestinaux, la prise de poids, les cancers, etc. Les pandémies auxquelles nous sommes confrontés aujourd'hui nous efforcent d'être plus propres, d'utiliser les détergents les plus puissants et d'élever nos enfants dans les conditions les plus stériles. Tout cela réduit notre contact avec les microorganismes bénéfiques, la balance penche en faveur des nuisibles, les défenses sont réduites et la sensibilité aux maladies devient accrue. La non-restauration de l'équilibre de cette flore peut condamner à l'échec des traitements même les plus performants. De ce fait, le recours aux probiotiques et aux prébiotiques, naturels ou en compléments alimentaires est l'approche la plus sûre et efficace pour prévenir et participer à la prise en charge de pathologies intestinales mais aussi d'autres organes, preuves à l'appui. Les propriétés des souches sélectionnées seront médicalement bénéfiques pour l'humain avec une éventuelle production de vitamines et de composés vitaux pour l'organisme. Leur sécurité et leur mécanisme d'action ont été mis au point par une série de recherches. Nous avons essayé à travers ce travail de souligner l'importance de veiller à l'équilibre de son la microflore intestinale pour le bien-être humain et le rôle des probiotiques et des prébiotiques dans sa modulation. Ces produits ont tout d'abord été utilisés pour les troubles du système digestif, mais grâce aux études qui ne cessent d'augmenter, nous pouvons les appliquer aujourd'hui dans divers protocoles anti-inflammatoires, antiallergiques, antidiabétiques, antidépresseurs, etc. Nous avons aussi conclu qu'il est nécessaire de transmettre toutes ces informations à la population dont la plupart ignore les bienfaits des pré/probiotiques et les encourager à les consommer plus souvent et plus régulièrement.

## **Abstract**

**Title:** Probiotics and prebiotics: impact on the gut microbiota and human health

**Author:** Yousra BEROIGUI

**Thesis supervisor:** Pr. Badre Eddine LMIMOUNI

**Key words:** Prebiotics, probiotics, gut microflora, human health

Through its unique structure and activities, the human intestinal microbiota is one of the main elements of a healthy life and a tonic and reinforced immunity. Serious health problems can result from the alteration of its content such as inflammation, insulin resistance, intestinal disorders, weight gain, cancers, etc. The pandemics we face today are striving to be cleaner, to use the strongest detergents and to raise our children in the most sterile conditions. All of this reduces our contact with beneficial microorganisms, the balance tips in favor of pests, defenses are reduced, and susceptibility to disease becomes increased. Failure to restore the balance of this flora can condemn even the most effective treatments to failure. Therefore, the use of probiotics and prebiotics, whether natural or in food supplements, is the safest and most effective approach to prevent and help manage intestinal pathologies, but also other organs, with the evidence to back it up. The properties of the selected strains will be medically beneficial for humans with a possible production of vitamins and vital compounds for the body. Their safety and mechanism of action have been developed through a series of research studies. We have tried through this work to highlight the importance of ensuring the balance of its intestinal microflora for human well-being and the role of probiotics and prebiotics in its modulation. These products were first used for digestive system disorders, but thanks to the studies that continue to increase, we can now apply them in various anti-inflammatory, anti-allergic, anti-diabetic, anti-depressant protocols, etc. We have also concluded that it is necessary to transmit all this information to the population, most of which is unaware of the benefits of pre/probiotics, and to encourage them to consume them more often and more regularly.

## ملخص

**العنوان:** البروبيوتيك والبريبايوتكس: تأثيرها على الجراثيم المعوية وصحة الإنسان

**المؤلف:** يسرى برواكي

**مدير الاطروحة:** الأستاذ بدر الدين لميموني

**الكلمات الأساسية:** البريبايوتكس ، البروبيوتيك ، البكتيريا المعوية ، صحة الإنسان

من خلال هيكلها وأنشطتها الفريدة، تعد الجراثيم المعوية البشرية أحد العناصر الرئيسية لحياة صحية ومناعة قوية ومتناسقة. يمكن أن تنشأ مشاكل صحية خطيرة من تغيير محتواه مثل الالتهاب ، ومقاومة الأنسولين ، واضطرابات الأمعاء ، وزيادة الوزن ، والسرطانات ، وما إلى ذلك. إن الأوبئة التي نواجهها اليوم تحثنا على أن نكون أنظف ، وأن نستخدم أقوى المنظفات ، وأن نربي أطفالنا في أكثر الظروف تعقيداً. كل هذا يقلل من ملامستنا للكائنات الحية الدقيقة المفيدة، ونصائح التوازن لصالح الكائنات الضارة، وتقلل الدفاعات وتزداد قابلية الإصابة بالأمراض. يمكن أن يؤدي الفشل في استعادة توازن هذه النباتات إلى فشل العلاجات الأكثر فاعلية. نتيجة لذلك ، فإن استخدام البروبيوتيك والبريبايوتكس ، الطبيعي أو في المكملات الغذائية ، هو النهج الأكثر أماناً والأكثر فاعلية للوقاية والمشاركة في إدارة الأمراض المعوية وكذلك الأعضاء الأخرى ، مع الأكلة الداعمة. ستكون خصائص السلالات المختارة مفيدة طبيياً للإنسان مع إمكانية إنتاج الفيتامينات والمركبات الحيوية للجسم. تم تحديد سلامتهم وآلية عملهم من خلال سلسلة من الأبحاث. لقد حاولنا من خلال هذا العمل إبراز أهمية ضمان توازن البكتيريا المعوية لرفاهية الإنسان ودور البروبيوتيك والبريبايوتكس في تعديلها. تم استخدام هذه المنتجات لأول مرة لاضطرابات الجهاز الهضمي ، ولكن بفضل الدراسات المتزايدة باستمرار ، يمكننا اليوم تطبيقها في العديد من البروتوكولات المضادة للالتهابات والحساسية والسكري ومضادة للاكتئاب ، إلخ. خلصنا أيضاً إلى أنه من الضروري نقل كل هذه المعلومات إلى السكان، ومعظمهم غير مدركين لفوائد البروبيوتيك / البروبيوتيك ، وتشجيعهم على استهلاكها في كثير من الأحيان وبشكل أكثر انتظاماً.



- [1] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019;7:14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- [2] Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, Järnerot G, Tysk C, Apajalahti J, et al. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J* 2008;2:716–27. <https://doi.org/10.1038/ismej.2008.37>.
- [3] De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>.
- [4] Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, Jia W, et al. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science* 2012;336:1262–7. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>.
- [5] Rajilić-Stojanović M, Smidt H, de Vos WM. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited. *Environ Microbiol* 2007;9:2125–36. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2007.01369.x>.
- [6] Jochum L, Stecher B. Label or Concept – What Is a Pathobiont? *Trends Microbiol* 2020;28:789–92. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.04.011>.
- [7] Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients* 2020;12:1474. <https://doi.org/10.3390/nu12051474>.
- [8] Hayashi H, Takahashi R, Nishi T, Sakamoto M, Benno Y 2005. Molecular analysis of jejunal, ileal, caecal and recto-sigmoidal human colonic microbiota using 16S rRNA gene libraries and terminal restriction fragment length polymorphism. *J Med Microbiol* n.d.;54:1093–101. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.45935-0>.

- [9] Ursell LK, Clemente JC, Rideout JR, Gevers D, Caporaso JG, Knight R. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1204–8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.03.010>.
- [10] Wu Y, Wan J, Choe U, Pham Q, Schoene NW, He Q, et al. Interactions Between Food and Gut Microbiota: Impact on Human Health. *Annu Rev Food Sci Technol* 2019;10:389–408. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121303>.
- [11] Hasan N, Yang H. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. *PeerJ* 2019;7:e7502. <https://doi.org/10.7717/peerj.7502>.
- [12] Zimmermann P, Curtis N. The effect of antibiotics on the composition of the intestinal microbiota - a systematic review. *J Infect* 2019;79:471–89. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.10.008>.
- [13] Mika A, Treuren WV, González A, Herrera JJ, Knight R, Fleshner M. Exercise Is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PLOS ONE* 2015;10:e0125889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125889>.
- [14] Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effects. *Oxid Med Cell Longev* 2017;2017:e3831972. <https://doi.org/10.1155/2017/3831972>.
- [15] Sarangi AN, Goel A, Aggarwal R. Methods for Studying Gut Microbiota: A Primer for Physicians. *J Clin Exp Hepatol* 2019;9:62–73. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2018.04.016>.
- [16] Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>.
- [17] Proctor LM. The National Institutes of Health Human Microbiome Project. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21:368–72. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.05.002>.

- [18] Wassenaar T m., Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment? *Lett Appl Microbiol* 2014;59:572–9. <https://doi.org/10.1111/lam.12334>.
- [19] Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med* 2014;6:237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- [20] Arrieta M-C, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014;5:427. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00427>.
- [21] Berrington JE, Stewart CJ, Embleton ND, Cummings SP. Gut microbiota in preterm infants: assessment and relevance to health and disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013;98:F286-290. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302134>.
- [22] Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition* 2016;32:620–7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.12.037>.
- [23] Le microbiote intestinal façonné dès la naissance | Le Quotidien du Médecin n.d. <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/nutrition/le-microbiote-intestinal-faconne-des-la-naissance> (accessed March 13, 2023).
- [24] Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr* 2016;7:323–30. <https://doi.org/10.3945/an.115.010694>.
- [25] Gibson MK, Wang B, Ahmadi S, Burnham C-AD, Tarr PI, Warner BB, et al. Developmental dynamics of the preterm infant gut microbiota and antibiotic resistome. *Nat Microbiol* 2016;1:16024. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.24>.
- [26] Segata N. Gut Microbiome: Westernization and the Disappearance of Intestinal Diversity. *Curr Biol* 2015;25:R611–3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.05.040>.

- [27] Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534–8. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.3.534>.
- [28] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggianno GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms* 2019;7:14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>.
- [29] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende D, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174–80. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
- [30] Rondanelli M, Giacosa A, Faliva MA, Perna S, Allieri F, Castellazzi AM. Review on microbiota and effectiveness of probiotics use in older. *World J Clin Cases WJCC* 2015;3:156–62. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v3.i2.156>.
- [31] Salazar N, Valdés-Varela L, González S, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG. Nutrition and the gut microbiome in the elderly. *Gut Microbes* 2016;8:82–97. <https://doi.org/10.1080/19490976.2016.1256525>.
- [32] Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, Aiba Y, Kimura T, Yoshihara K, et al. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303:G1288-1295. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00341.2012>.
- [33] Barrett E, Ross RP, O’Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C.  $\gamma$ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol* 2012;113:411–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>.
- [34] Lyte M. Microbial endocrinology. *Gut Microbes* 2014;5:381–9. <https://doi.org/10.4161/gmic.28682>.
- [35] Francino MP. Early Development of the Gut Microbiota and Immune Health. *Pathogens* 2014;3:769–90. <https://doi.org/10.3390/pathogens3030769>.

- [36] Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA, et al. Linking the Human Gut Microbiome to Inflammatory Cytokine Production Capacity. *Cell* 2016;167:1125-1136.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.10.020>.
- [37] Hansen CHF, Nielsen DS, Kverka M, Zakostelska Z, Klimesova K, Hudcovic T, et al. Patterns of early gut colonization shape future immune responses of the host. *PloS One* 2012;7:e34043. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034043>.
- [38] Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology* 2014;59:328–39. <https://doi.org/10.1002/hep.26494>.
- [39] Patterson E, Cryan JF, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, Stanton C. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health. *Proc Nutr Soc* 2014;73:477–89. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001426>.
- [40] Lee S-O, Hong G-W, Oh D-K. Bioconversion of Linoleic Acid into Conjugated Linoleic Acid by Immobilized *Lactobacillus reuteri*. *Biotechnol Prog* 2003;19:1081–4. <https://doi.org/10.1021/bp0257933>.
- [41] Wilson TA, Nicolosi RJ, Chrysam M, Kritchevsky D. Conjugated linoleic acid reduces early aortic atherosclerosis greater than linoleic acid in hypercholesterolemic hamsters. *Nutr Res* 2000;20:1795–805. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(00\)00268-2](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(00)00268-2).
- [42] Nicolosi RJ, Rogers EJ, Kritchevsky D, Scimeca JA, Huth PJ. Dietary conjugated linoleic acid reduces plasma lipoproteins and early aortic atherosclerosis in hypercholesterolemic hamsters. *Artery* 1997;22:266–77.
- [43] Ledoux M, Laloux L. Acides linoléiques conjugués : présence dans les aliments et propriétés physiologiques. *Sci Aliments* 2006;26:291–314. <https://doi.org/10.3166/sda.26.291-314>.
- [44] Wahle KWJ, Heys SD, Rotondo D. Conjugated linoleic acids: are they beneficial or detrimental to health? *Prog Lipid Res* 2004;43:553–87. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2004.08.002>.

- [45] Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol* 2014;121:91–119. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800100-4.00003-9>.
- [46] Soldavini J, Kaunitz JD. Pathobiology and Potential Therapeutic Value of Intestinal Short-Chain Fatty Acids in Gut Inflammation and Obesity. *Dig Dis Sci* 2013;58:2756–66. <https://doi.org/10.1007/s10620-013-2744-4>.
- [47] Singh DP, Singh S, Bijalwan V, Kumar V, Khare P, Baboota RK, et al. Co-supplementation of isomalto-oligosaccharides potentiates metabolic health benefits of polyphenol-rich cranberry extract in high fat diet-fed mice via enhanced gut butyrate production. *Eur J Nutr* 2018;57:2897–911. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1561-5>.
- [48] Pekmez CT, Dragsted LO, Brahe LK. Gut microbiota alterations and dietary modulation in childhood malnutrition - The role of short chain fatty acids. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2019;38:615–30. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.014>.
- [49] Wong JMW, de Souza R, Kendall CWC, Emam A, Jenkins DJA. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:235–43. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00015>.
- [50] MacFabe DF, Cain NE, Boon F, Ossenkopp K-P, Cain DP. Effects of the enteric bacterial metabolic product propionic acid on object-directed behavior, social behavior, cognition, and neuroinflammation in adolescent rats: Relevance to autism spectrum disorder. *Behav Brain Res* 2011;217:47–54. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.10.005>.
- [51] Uyeno Y, Katayama S, Nakamura S. Changes in mouse gastrointestinal microbial ecology with ingestion of kale. *Benef Microbes* 2014;5:345–9. <https://doi.org/10.3920/BM2013.0073>.
- [52] Bowey E, Adlercreutz H, Rowland I. Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 2003;41:631–6. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00324-1](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00324-1).

- [53] Ahmad A, Biersack B, Li Y, Bao B, Kong D, Ali S, et al. Perspectives on the role of isoflavones in prostate cancer. *AAPS J* 2013;15:991–1000. <https://doi.org/10.1208/s12248-013-9507-1>.
- [54] Sikorska-Zimny K, Beneduce L. The Metabolism of Glucosinolates by Gut Microbiota. *Nutrients* 2021;13:2750. <https://doi.org/10.3390/nu13082750>.
- [55] Liu S, Pi J, Zhang Q. Signal amplification in the KEAP1-NRF2-ARE antioxidant response pathway. *Redox Biol* 2022;54:102389. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102389>.
- [56] Lim D. Rôle du récepteur des hydrocarbures aromatiques chez les cellules T auxiliaires dans le contrôle de la réponse immunitaire. masters. Université du Québec, Institut national de la recherche scientifique, 2015.
- [57] LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24:160–8. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.08.005>.
- [58] Tang WHW, Wang Z, Levison BS, Koeth RA, Britt EB, Fu X, et al. Intestinal Microbial Metabolism of Phosphatidylcholine and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575–84. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>.
- [59] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, Koeth R, Levison BS, Dugar B, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57–63. <https://doi.org/10.1038/nature09922>.
- [60] Joyce SA, Gahan CGM. Disease-Associated Changes in Bile Acid Profiles and Links to Altered Gut Microbiota. *Dig Dis Basel Switz* 2017;35:169–77. <https://doi.org/10.1159/000450907>.
- [61] Chand D, Avinash VS, Yadav Y, Pundle AV, Suresh CG, Ramasamy S. Molecular features of bile salt hydrolases and relevance in human health. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj* 2017;1861:2981–91. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2016.09.024>.

- [62] Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J* 2010;4:232–41. <https://doi.org/10.1038/ismej.2009.112>.
- [63] Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, et al. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005;81:341–54. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.341>.
- [64] Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr* 2019;6:47. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00047>.
- [65] Melini V, Melini F. Gluten-Free Diet: Gaps and Needs for a Healthier Diet. *Nutrients* 2019;11:170. <https://doi.org/10.3390/nu11010170>.
- [66] Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean Diet and Health: Food Effects on Gut Microbiota and Disease Control. *Int J Mol Sci* 2014;15:11678–99. <https://doi.org/10.3390/ijms150711678>.
- [67] Gasbarrini G, Bonvicini F, Gramenzi A. Probiotics History. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:S116. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000697>.
- [68] Bifidobacterium - an overview | ScienceDirect Topics n.d. <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/bifidobacterium> (accessed December 21, 2022).
- [69] Probiotiques: des siècles d’histoire & de science | Science for health 2015. <https://fr.scienceforhealth.be/probiotiques-des-siecles-dhistoire-de-science/> (accessed December 21, 2022).
- [70] Martínez Leo E, Martín A, Campos M. Microbiome Alterations in People with Obesity: The Probiotics Double Role. En *Diet, Microbiome and Health*, 2018.
- [71] Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson G, Merenstein D, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.

- [72] Probiotics: Safety and Toxicity Considerations | Request PDF n.d. [https://www.researchgate.net/publication/295502804\\_Probiotics\\_Safety\\_and\\_Toxicity\\_Considerations](https://www.researchgate.net/publication/295502804_Probiotics_Safety_and_Toxicity_Considerations) (accessed December 21, 2022).
- [73] Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401–12. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
- [74] Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K, Rautonen N. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Curr Opin Biotechnol* 2005;16:212–7. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.01.007>.
- [75] Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5622781/> (accessed December 22, 2022).
- [76] Wang Y. Probiotics: Present and future in food science and technology. *Food Res Int* 2009;42:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2008.09.001>.
- [77] Demirci M, Sağdıç O, Çavuş M, Pehlivanoğlu H, Çağlar MY, Yılmaz T. Prebiyotik Oligosakkaritlerin Kaynakları, Üretimleri ve Gıda Uygulamaları n.d.
- [78] De Preter V, Hamer HM, Windey K, Verbeke K. The impact of pre- and/or probiotics on human colonic metabolism: does it affect human health? *Mol Nutr Food Res* 2011;55:46–57. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000451>.
- [79] Elkington SG. Lactulose. *Gut* 1970;11:1043–8.
- [80] Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics--approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361S-364S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s>.
- [81] Binns N. Probiotics, prebiotics and the gut microbiota. *Probiotics Prebiotics Gut Microbiota* 2013.
- [82] Caractérisation de bactéries lactiques psychrotrophes en vue de leur utilisation dans la biopréservation des aliments. Étude physiologique et moléculaire des mécanismes d'adaptation au froid n.d.

- [83] Mombelli B, Gismondo MR. The use of probiotics in medical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:531.
- [84] Bottazzi V. An introduction to rod-shaped lactic-acid bacteria. *Biochimie* 1988;70:303–15. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(88\)90203-9](https://doi.org/10.1016/0300-9084(88)90203-9).
- [85] Bull M, Plummer S, Marchesi J, Mahenthiralingam E. The life history of *Lactobacillus acidophilus* as a probiotic: a tale of revisionary taxonomy, misidentification and commercial success. *FEMS Microbiol Lett* 2013;349:77–87. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12293>.
- [86] *Lactobacillus brevis* - an overview | ScienceDirect Topics n.d. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/lactobacillus-brevis> (accessed October 4, 2022).
- [87] Tiptiri-Kourpeti A, Spyridopoulou K, Santarmaki V, Aindelis G, Tompoulidou E, Lamprianidou EE, et al. *Lactobacillus casei* Exerts Anti-Proliferative Effects Accompanied by Apoptotic Cell Death and Up-Regulation of TRAIL in Colon Carcinoma Cells. *PLoS ONE* 2016;11:e0147960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147960>.
- [88] Simons LA, Amansec SG, Conway P. Effect of *Lactobacillus fermentum* on serum lipids in subjects with elevated serum cholesterol. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2006;16:531–5. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.10.009>.
- [89] *Lactobacillus Fermentum* - Avis sur le produit supplément probiotique. *Nootriment - Avis Supplément Santé Rech* 2014. <https://nootriment.com/lactobacillus-fermentum/> (accessed December 28, 2022).
- [90] Hariri M, Salehi R, Feizi A, Mirlohi M, Kamali S, Ghiasvand R. The effect of probiotic soy milk and soy milk on anthropometric measures and blood pressure in patients with type II diabetes mellitus: A randomized double-blind clinical trial. *ARYA Atheroscler* 2015;11:74–80.

- [91] Liu W-H, Chuang H-L, Huang Y-T, Wu C-C, Chou G-T, Wang S, et al. Alteration of behavior and monoamine levels attributable to *Lactobacillus plantarum* PS128 in germ-free mice. *Behav Brain Res* 2016;298:202–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.046>.
- [92] Han Y, Kim B, Ban J, Lee J, Kim BJ, Choi BS, et al. A randomized trial of *Lactobacillus plantarum* CJLP133 for the treatment of atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:667–73. <https://doi.org/10.1111/pai.12010>.
- [93] *Lactobacillus reuteri* n.d. <https://encyclopedia.pub/entry/28706> (accessed December 30, 2022).
- [94] Molin G, Jeppsson B, Johansson ML, Ahrné S, Nobaek S, Ståhl M, et al. Numerical taxonomy of *Lactobacillus* spp. associated with healthy and diseased mucosa of the human intestines. *J Appl Bacteriol* 1993;74:314–23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1993.tb03031.x>.
- [95] Probiotics for the Treatment of Infantile Colic: A Systematic Review - Anna Schreck Bird, Philip J. Gregory, Mohamed A. Jalloh, Zara Risoldi Cochrane, Darren J. Hein, 2017 n.d. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0897190016634516> (accessed October 4, 2022).
- [96] Gänzle MG, Hölzel A, Walter J, Jung G, Hammes WP. Characterization of Reutericyclin Produced by *Lactobacillus reuteri* LTH2584. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:4325–33. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.10.4325-4333.2000>.
- [97] *Lactobacillus reuteri* in bovine milk fermented decreases the oral carriage of mutans streptococci - ScienceDirect n.d. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160504001552?via%3Dihub> (accessed October 4, 2022).
- [98] Krasse P, Carlsson B, Dahl C, Paulsson A, Nilsson A, Sinkiewicz G. Decreased gum bleeding and reduced gingivitis by the probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Swed Dent J* 2006;30:55–60.

- [99] Papizadeh M, Nahrevanian H, Rohani M, Hosseini seyed N, Shojaosadati S. *Lactobacillus rhamnosus* Gorbach-Goldin (GG): A Top Well-Researched Probiotic Strain. *J Med Bacteriol* 2016;5:46–59.
- [100] pédiatrie S canadienne de. L'utilisation des probiotiques au sein de la population pédiatrique | Société canadienne de pédiatrie n.d. <https://cps.ca/documents/position/probiotiques-au-sein-de-la-population-pediatrique> (accessed December 31, 2022).
- [101] Forestier C, De Champs C, Vatoux C, Joly B. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: in vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res Microbiol* 2001;152:167–73. [https://doi.org/10.1016/s0923-2508\(01\)01188-3](https://doi.org/10.1016/s0923-2508(01)01188-3).
- [102] Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T, et al. Persistence of Colonization of Human Colonic Mucosa by a Probiotic Strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after Oral Consumption. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:351–4.
- [103] Mitsuoka T. Bifidobacteria and their role in human health. *J Ind Microbiol* 1990;6:263–7. <https://doi.org/10.1007/BF01575871>.
- [104] de Vries W, Gerbrandy SJ, Stouthamer AH. Carbohydrate metabolism in *Bifidobacterium bifidum*. *Biochim Biophys Acta* 1967;136:415–25. [https://doi.org/10.1016/0304-4165\(67\)90001-3](https://doi.org/10.1016/0304-4165(67)90001-3).
- [105] Holt JG. *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. Lippincott Williams & Wilkins; 1994.
- [106] Shah NP. Probiotic Bacteria: Selective Enumeration and Survival in Dairy Foods. *J Dairy Sci* 2000;83:894–907. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(00\)74953-8](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(00)74953-8).
- [107] Masoumi SJ, Mehrabani D, Saberifiroozi M, Fattahi MR, Moradi F, Najafi M. The effect of yogurt fortified with *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* sp. probiotic in patients with lactose intolerance. *Food Sci Nutr* 2021;9:1704–11. <https://doi.org/10.1002/fsn3.2145>.

- [108] Patel A, Shah N, Prajapati JB. Biosynthesis of vitamins and enzymes in fermented foods by lactic acid bacteria and related genera - A promising approach 2013.
- [109] Bifidobacteria in Hypercholesterolemia n.d. <https://encyclopedia.pub/entry/9898> (accessed January 2, 2023).
- [110] Deguchi Y, Makino K, Iwabuchi A, Watanuki M, Yamashita T. Selection of Ammonia-assimilating Bifidobacteria and their Effect on Ammonia Levels in Rat Caecal Contents and Blood. *Microb Ecol Health Dis* 1993;6:85–94. <https://doi.org/10.3109/08910609309141566>.
- [111] Rowland IR, Rumney CJ, Coutts JT, Lievens LC. Effect of Bifidobacterium longum and inulin on gut bacterial metabolism and carcinogen-induced aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1998;19:281–5. <https://doi.org/10.1093/carcin/19.2.281>.
- [112] Patterson MJ. Streptococcus. In: Baron S, editor. *Med. Microbiol.* 4th ed., Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
- [113] Molecular and chemotaxonomic approaches to the classification of streptococci, enterococci and lactococci: a review. 1987. <https://www.cabi.org/isc/abstract/19882205180> (accessed October 11, 2022).
- [114] Altay Dede N. Characterization of lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus and streptococcus thermophilus as lactic cultures isolated from traditional Turkish yogurts and subtyping of streptococcus thermophilus using crispr analysis and mlst. Geleneksel Türk yoğurtlarından laktik kültür olarak izole edilen lactobacillus delbrueckii subspecies bulgaricus ve streptococcus thermophilus karakterizasyonu ve streptococcus thermophilusların crispr analizi ve mlst kullanılarak altıplendirilmesi 2010.
- [115] Soldat V, Yann D, gemelas laetition. From Streptococcus lactis to Lactococcus lactis : A qualitative and quantitative analysis of the scope of research undertaken around a microbial concept. *J Scientometr Res* 2015;4:61–9. <https://doi.org/10.4103/2320-0057.167247>.

- [116] Pu ZY, Dobos M, Limsowtin GKY, Powell IB. Integrated polymerase chain reaction-based procedures for the detection and identification of species and subspecies of the Gram-positive bacterial genus *Lactococcus*. *J Appl Microbiol* 2002;93:353–61. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2002.01688.x>.
- [117] Farkye NY. Cheese technology. *Int J Dairy Technol* 2004;57:91–8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0307.2004.00146.x>.
- [118] Stiles ME, Holzapfel WH. Lactic acid bacteria of foods and their current taxonomy. *Int J Food Microbiol* 1997;36:1–29. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(96\)01233-0](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(96)01233-0).
- [119] Lebreton F, Willems RJL, Gilmore MS. Enterococcus Diversity, Origins in Nature, and Gut Colonization. In: Gilmore MS, Clewell DB, Ike Y, Shankar N, editors. *Enterococci Commensals Lead. Causes Drug Resist. Infect.*, Boston: Massachusetts Eye and Ear Infirmary; 2014.
- [120] Enterococcus avium - an overview | ScienceDirect Topics n.d. <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/enterococcus-avium> (accessed October 13, 2022).
- [121] Leroy F, De Vuyst L. Lactic acid bacteria as functional starter cultures for the food fermentation industry. *Trends Food Sci Technol* 2004;15:67–78. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.09.004>.
- [122] Giraffa G. Functionality of enterococci in dairy products. *Int J Food Microbiol* 2003;88:215–22. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(03\)00183-1](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(03)00183-1).
- [123] GBPH2017SA0154.pdf n.d.
- [124] Hugas M, Garriga M, Aymerich MT. Functionality of enterococci in meat products. *Int J Food Microbiol* 2003;88:223–33. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(03\)00184-3](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(03)00184-3).
- [125] Saavedra L, Taranto MP, Sesma F, de Valdez GF. Homemade traditional cheeses for the isolation of probiotic *Enterococcus faecium* strains. *Int J Food Microbiol* 2003;88:241–5. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(03\)00186-7](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(03)00186-7).

- [126] Holzapfel WHN, Wood BJ. *The Genera of Lactic Acid Bacteria*. Springer Science & Business Media; 2012.
- [127] Le Q, M S, Kl R, Jc V, Me S. Chemical and genetic characterization of bacteriocins produced by *Carnobacterium piscicola* LV17B. *J Biol Chem* 1994;269.
- [128] Dobson M, Deneer H, Lee S, Hemmingsen S, Glaze S, Ziola B. Phylogenetic analysis of the genus *Pediococcus*, including *Pediococcus clausenii* sp. nov., a novel lactic acid bacterium isolated from beer. *Int J Syst Evol Microbiol* 2002;52:2003–10. <https://doi.org/10.1099/00207713-52-6-2003>.
- [129] *Pediococcus - an overview | ScienceDirect Topics* n.d. <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/pediococcus> (accessed October 15, 2022).
- [130] Irmeler S, Bavan T, Oberli A, Roetschi A, Badertscher R, Guggenbühl B, et al. Catabolism of Serine by *Pediococcus acidilactici* and *Pediococcus pentosaceus*. *Appl Environ Microbiol* 2013;79:1309–15. <https://doi.org/10.1128/AEM.03085-12>.
- [131] Cotoia A. *Saccharomyces Cerevisiae - The Definitive Guide*. Biol Dict 2020. <https://biologydictionary.net/saccharomyces-cerevisiae/> (accessed October 19, 2022).
- [132] rania. La levure, l'un des ingrédients les plus anciens. *Tout Sur Levure* 2022. <https://www.toutsurlalevure.fr/quest-ce-que-la-levure/la-levure-un-des-plus-anciens-ingredients-alimentaires-de-lhumanite/> (accessed October 19, 2022).
- [133] Czerucka D, Rampal P. Experimental effects of *Saccharomyces boulardii* on diarrheal pathogens. *Microbes Infect* 2002;4:733–9. [https://doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01592-7](https://doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01592-7).
- [134] Czerucka D, Piche T, Rampal P. Review article: yeast as probiotics – *Saccharomyces boulardii*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:767–78. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03442.x>.

- [135] Sanders ME, Huis in't Veld J. Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labeling issues. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1999;76:293–315.
- [136] Teughels W, Loozen G, Quirynen M. Do probiotics offer opportunities to manipulate the periodontal oral microbiota? *J Clin Periodontol* 2011;38:159–77. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2010.01665.x>.
- [137] Servin AL, Coconnier M-H. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:741–54. [https://doi.org/10.1016/S1521-6918\(03\)00052-0](https://doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00052-0).
- [138] Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA. Probiotics inhibit enteropathogenic *E. coli* adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 1999;276:G941–50. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1999.276.4.G941>.
- [139] Functional Foods from Probiotics and Prebiotics n.d. <https://www.ift.org/news-and-publications/food-technology-magazine/issues/2001/november/features/functional-foods-from-probiotics-and-prebiotics> (accessed October 20, 2022).
- [140] Raybaudi-Massilia RM, Mosqueda-Melgar J, Soliva-Fortuny R, Martín-Belloso O. Control of Pathogenic and Spoilage Microorganisms in Fresh-cut Fruits and Fruit Juices by Traditional and Alternative Natural Antimicrobials. *Compr Rev Food Sci Food Saf* n.d.:24.
- [141] Dahiya RS, Speck ML. Hydrogen Peroxide Formation by Lactobacilli and Its Effect on *Staphylococcus aureus*. *J Dairy Sci* 1968;51:1568–72. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(68\)87232-7](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(68)87232-7).
- [142] Price RJ, Lee JS. INHIBITION OF PSEUDOMONAS SPECIES BY HYDROGEN PEROXIDE PRODUCING LACTOBACILLI1. *J Milk Food Technol* 1970;33:13–8. <https://doi.org/10.4315/0022-2747-33.1.13>.

- [143] Fuller R. Probiotics: The scientific basis. Dordrecht: Springer Netherlands; 1992. <https://doi.org/10.1007/978-94-011-2364-8>.
- [144] Jacob F, Lwoff A, Siminovitch A, Wollman E. [Definition of some terms relative to lysogeny]. *Ann Inst Pasteur* 1953;84:222–4.
- [145] Gálvez A, Abriouel H, López RL, Ben Omar N. Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *Int J Food Microbiol* 2007;120:51–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.06.001>.
- [146] Klaenhammer TR. Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie* 1988;70:337–49. [https://doi.org/10.1016/0300-9084\(88\)90206-4](https://doi.org/10.1016/0300-9084(88)90206-4).
- [147] Dortu C, Thonart P. Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnol Agron Soc Env* 2009;12.
- [148] Genetically engineered bacteriocins and their potential as the next generation of antimicrobials - PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15777256/> (accessed January 17, 2023).
- [149] Rossi LM, Rangasamy P, Zhang J, Qiu X-Q, Wu GY. Research advances in the development of peptide antibiotics. *J Pharm Sci* 2008;97:1060–70. <https://doi.org/10.1002/jps.21053>.
- [150] Zacharof MP, Lovitt RW. Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria a Review Article. *APCBEE Procedia* 2012;2:50–6. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.010>.
- [151] Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000;78:67–73. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1711.2000.00887.x>.
- [152] Manning TS, Gibson GR. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:287–98. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.008>.

- [153] Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 2000;71:1682S-1687S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.6.1682S>.
- [154] Orrhage K, Sillerström E, Gustafsson JA, Nord CE, Rafter J. Binding of mutagenic heterocyclic amines by intestinal and lactic acid bacteria. *Mutat Res* 1994;311:239–48. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90182-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90182-1).
- [155] Manning TS, Gibson GR. Microbial-gut interactions in health and disease. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:287–98. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.008>.
- [156] Mann GV, Spoerry A. Studies of a surfactant and cholesteremia in the Maasai. *Am J Clin Nutr* 1974;27:464–9. <https://doi.org/10.1093/ajcn/27.5.464>.
- [157] Moroti C, Souza Magri LF, de Rezende Costa M, Cavallini DC, Sivieri K. Effect of the consumption of a new symbiotic shake on glycemia and cholesterol levels in elderly people with type 2 diabetes mellitus. *Lipids Health Dis* 2012;11:29. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-29>.
- [158] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, Schiller RA, Langrehr JM, Jonas S, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation--a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2005;5:125–30. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00649.x>.
- [159] Blei AT, Córdoba J, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968–76. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03964.x>.
- [160] Haemmerli UP, Bircher J. Wrong Idea, Good Results (the Lactulose Story). *N Engl J Med* 1969;281:441–2. <https://doi.org/10.1056/NEJM196908212810810>.
- [161] Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003;61:307–13. [https://doi.org/10.1016/s0306-9877\(03\)00192-0](https://doi.org/10.1016/s0306-9877(03)00192-0).

- [162] Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002;35:367–72. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.30690>.
- [163] La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement. FMC-HGE 2011. <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/la-steato-hepatite-non-alcoolique-influence-de-la-nutrition-de-la-physiopathologie-au-traitement/> (accessed November 1, 2022).
- [164] Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci* 2016;17:928. <https://doi.org/10.3390/ijms17060928>.
- [165] Cone RA. Vaginal Microbiota and Sexually Transmitted Infections That May Influence Transmission of Cell-Associated HIV. *J Infect Dis* 2014;210:S616–21. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu459>.
- [166] Fitzsimmons N, Berry DR. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*: evidence for the involvement of a peroxidase system. *Microbios* 1994;80:125–33.
- [167] Mach F, Marchandin H, Bichon F. Prise en charge de la vaginose bactérienne. *Actual Pharm* 2020;59:44–7. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2020.10.024>.
- [168] Vaginose bactérienne : Qu’est-ce que c’est, Symptômes, Causes et Traitement n.d. <https://microbiologie-clinique.com/vaginose-bacterienne.html> (accessed November 3, 2022).
- [169] Bauer G. Lactobacilli-mediated control of vaginal cancer through specific reactive oxygen species interaction. *Med Hypotheses* 2001;57:252–7. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1285>.

- [170] Hoesl CE, Altwein JE. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol* 2005;47:288–96. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2004.09.011>.
- [171] Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J Oral Maxillofac Pathol JOMFP* 2019;23:122–8. [https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP\\_304\\_18](https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_304_18).
- [172] Ouwehand AC, Vesterlund S. Antimicrobial components from lactic acid bacteria. *Lact Acid Bact Microbiol Funct Asp* 2004:375–95.
- [173] Söderling EM, Marttinen AM, Haukioja AL. Probiotic lactobacilli interfere with *Streptococcus mutans* biofilm formation in vitro. *Curr Microbiol* 2011;62:618–22. <https://doi.org/10.1007/s00284-010-9752-9>.
- [174] Meurman JH, Antila H, Korhonen A, Salminen S. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. *Eur J Oral Sci* 1995;103:253–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.1995.tb00169.x>.
- [175] Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet Lond Engl* 2007;369:51–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60031-2).
- [176] Mayanagi G, Kimura M, Nakaya S, Hirata H, Sakamoto M, Benno Y, et al. Probiotic effects of orally administered *Lactobacillus salivarius* WB21-containing tablets on periodontopathic bacteria: a double-blinded, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2009;36:506–13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01392.x>.
- [177] Zegarelli DJ. Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26:1069–89.
- [178] Hatakka K, Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Richardson M, Poussa T, Meurman JH, et al. Probiotics reduce the prevalence of oral candida in the elderly--a randomized controlled trial. *J Dent Res* 2007;86:125–30. <https://doi.org/10.1177/154405910708600204>.

- [179] Asoudeh-Fard A, Barzegari A, Dehnad A, Bastani S, Golchin A, Omidi Y. Lactobacillus plantarum induces apoptosis in oral cancer KB cells through upregulation of PTEN and downregulation of MAPK signalling pathways. *BioImpacts BI* 2017;7:193–8. <https://doi.org/10.15171/bi.2017.22>.
- [180] Halitosis (breath odor) - Scully - 2008 - *Periodontology 2000* - Wiley Online Library n.d. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0757.2008.00266.x> (accessed November 7, 2022).
- [181] Iwamoto T, Suzuki N, Tanabe K, Takeshita T, Hirofuji T. Effects of probiotic Lactobacillus salivarius WB21 on halitosis and oral health: an open-label pilot trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2010;110:201–8. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.03.032>.
- [182] Suzuki N, Yoneda M, Tanabe K, Fujimoto A, Iha K, Seno K, et al. Lactobacillus salivarius WB21--containing tablets for the treatment of oral malodor: a double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;117:462–70. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.12.400>.
- [183] Homan M, Orel R. Are probiotics useful in Helicobacter pylori eradication? *World J Gastroenterol WJG* 2015;21:10644–53. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10644>.
- [184] de Bortoli N, Leonardi G, Ciancia E, Merlo A, Bellini M, Costa F, et al. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics. *Am J Gastroenterol* 2007;102:951–6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01085.x>.
- [185] LÜ M, Yu S, Deng J, Yan Q, Yang C, Xia G, et al. Efficacy of Probiotic Supplementation Therapy for Helicobacter pylori Eradication: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 2016;11:e0163743. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163743>.

- [186] Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016;151:51-69.e14. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.04.006>.
- [187] Alvi S, Javeed A, Akhtar B, Sharif A, Akhtar MF. Probiotics for cure of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Int J Food Prop* 2017;20:2215–22. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1233432>.
- [188] Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert M a. R, Pot RGJ, Vandenbroucke-Grauls CMJE, Kusters JG. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:429–35. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01452.x>.
- [189] Namkin K, Zardast M, Basirinejad F. *Saccharomyces Boulardii* in *Helicobacter Pylori* Eradication in Children: A Randomized Trial From Iran. *Iran J Pediatr* 2016;26:e3768. <https://doi.org/10.5812/ijp.3768>.
- [190] Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, Gabrielli M, Candelli M, Nista EC, et al. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2002;34 Suppl 2:S78-80. [https://doi.org/10.1016/s1590-8658\(02\)80171-2](https://doi.org/10.1016/s1590-8658(02)80171-2).
- [191] Kotowska M, Albrecht P, Szajewska H. *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea in children: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:583–90. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02356.x>.
- [192] Delia P, Sansotta G, Donato V, Frosina P, Messina G, De Renzis C, et al. Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World J Gastroenterol WJG* 2007;13:912–5. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i6.912>.
- [193] Diemert DJ. Prevention and self-treatment of traveler’s diarrhea. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:583–94. <https://doi.org/10.1128/CMR.00052-05>.

- [194] Ericsson CD. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2005;41 Suppl 8:S557-563. <https://doi.org/10.1086/432952>.
- [195] Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, et al. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *Br J Nutr* 1998;80 Suppl 1:S147-171. <https://doi.org/10.1079/bjn19980108>.
- [196] Matthews S, Waud J, Roberts A, Campbell A. Systemic lactose intolerance: a new perspective on an old problem. *Postgrad Med J* 2005;81:167–73. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.025551>.
- [197] Elsevier. Particularités et bienfaits des yaourts. Elsevier Connect n.d. <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/nutrition/particularites-et-bienfaits-des-yaourts> (accessed November 11, 2022).
- [198] Salminen S, Ouwehand AC, Isolauri E. Clinical Applications of Probiotic Bacteria. *Int Dairy J* 1998;8:563–72. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(98\)00077-6](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(98)00077-6).
- [199] LACTULOSE BIOGARAN. VIDAL n.d. <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/lactulose-biogaran-5368.html> (accessed November 11, 2022).
- [200] Meance Séverine, Cayuela Chantal, Turchet Pietro, Raimondi Aldo, Lucas Claudio, Antoine J-M. A Fermented Milk with a Bifidobacterium Probiotic Strain DN-173 010 Shortened Oro-Fecal Gut Transit Time in Elderly. *Microb Ecol Health Dis* 2001;13:217–22. <https://doi.org/10.1080/089106001753341291>.
- [201] Bengmark S. Bioecologic control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005;34:413–36, viii. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2005.05.002>.
- [202] Ford AC, Moayyedi P, Chey WD, Harris LA, Lacy BE, Saito YA, et al. American College of Gastroenterology Monograph on Management of Irritable Bowel Syndrome. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG* 2018;113:1–18. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0084-x>.

- [203] Katz JA. Advances in the medical therapy of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002;18:435–40. <https://doi.org/10.1097/00001574-200207000-00007>.
- [204] Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh K-L, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:803–18. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000660>.
- [205] Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:658–72. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.658-672.2003>.
- [206] Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1088–103. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.04.010>.
- [207] van der Heide F, Wassenaar M, van der Linde K, Spoelstra P, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Effects of active and passive smoking on Crohn’s disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:255–61. <https://doi.org/10.1097/meg.0b013e3283435233>.
- [208] Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn’s disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2014.
- [209] (PDF) The Risk of Oral Contraceptives in the Etiology of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis n.d. [https://www.researchgate.net/publication/23153131\\_The\\_Risk\\_of\\_Oral\\_Contraceptives\\_in\\_the\\_Etiology\\_of\\_Inflammatory\\_Bowel\\_Disease\\_A\\_Meta-Analysis](https://www.researchgate.net/publication/23153131_The_Risk_of_Oral_Contraceptives_in_the_Etiology_of_Inflammatory_Bowel_Disease_A_Meta-Analysis) (accessed November 14, 2022).
- [210] Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Magro Dias FJ, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* 2017;11:135–49. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw169>.

- [211] Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Brigidi P, Matteuzzi D, Bazzocchi G, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305–9. <https://doi.org/10.1053/gast.2000.9370>.
- [212] Ulcerative colitis: Everything you need to know about causes, symptoms, tests and treatments. Calgarysun n.d. <https://healthing.ca/diseases-and-conditions/colitis/ulcerative-colitis> (accessed November 13, 2022).
- [213] Hijova E, Soltesova A. Effects of probiotics and prebiotics in ulcerative colitis. *Bratisl Lek Listy* 2013;114:540–3. [https://doi.org/10.4149/bll\\_2013\\_113](https://doi.org/10.4149/bll_2013_113).
- [214] Dalal RL, Shen B, Schwartz DA. Management of Pouchitis and Other Common Complications of the Pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:989–96. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy020>.
- [215] Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005;11:318–25. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000166396.42894.60>.
- [216] Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: A ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6–13. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81124-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81124-2).
- [217] Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg* 2018;27:11–8. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.11.003>.
- [218] Lin PW, Nasr TR, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin Perinatol* 2008;32:70–82. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2008.01.004>.
- [219] Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 1999;3:197–202. [https://doi.org/10.1016/s1201-9712\(99\)90024-3](https://doi.org/10.1016/s1201-9712(99)90024-3).

- [220] Lin H-C, Hsu C-H, Chen H-L, Chung M-Y, Hsu J-F, Lien R, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2008;122:693–700. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3007>.
- [221] Frith K, Katelaris CH. Current perspectives on peanut allergy. *Intern Med J* 2019;49:1480–7. <https://doi.org/10.1111/imj.14658>.
- [222] Bunselmeyer B. Probiotika und Präbiotika zur Prävention und Therapie des atopischen Ekzems. *Hautarzt* 2006;57:785–91. <https://doi.org/10.1007/s00105-005-1034-2>.
- [223] Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91:814–9. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.098251>.
- [224] Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001;357:1076–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04259-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04259-8).
- [225] Mann, G.V. and Spoerry, A. (1974) Studies of a Surfactant and Cholesteremia in the Maasai. *American Journal of Clinical Nutrition*, 27, 464-469. - References - Scientific Research Publishing n.d. [https://www.scirp.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55\)\)/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2029372](https://www.scirp.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55))/reference/referencespapers.aspx?referenceid=2029372) (accessed November 16, 2022).
- [226] Fukushima M, Yamada A, Endo T, Nakano M. Effects of a mixture of organisms, *Lactobacillus acidophilus* or *Streptococcus faecalis* on delta6-desaturase activity in the livers of rats fed a fat- and cholesterol-enriched diet. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif* 1999;15:373–8. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(99\)00030-1](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(99)00030-1).

- [227] (PDF) The hypocholesterolaemic effect of milk yoghurt and soy-yoghurt containing bifidobacteria in rats fed on a cholesterol-enriched diet n.d. [https://www.researchgate.net/publication/270285725\\_The\\_hypocholesterolaemic\\_effect\\_of\\_milk\\_yoghurt\\_and\\_soy-yoghurt\\_containing\\_bifidobacteria\\_in\\_rats\\_fed\\_on\\_a\\_cholesterol-enriched\\_diet](https://www.researchgate.net/publication/270285725_The_hypocholesterolaemic_effect_of_milk_yoghurt_and_soy-yoghurt_containing_bifidobacteria_in_rats_fed_on_a_cholesterol-enriched_diet) (accessed January 9, 2023).
- [228] Begley M, Hill C, Gahan CGM. Bile Salt Hydrolase Activity in Probiotics. *Appl Environ Microbiol* 2006;72:1729–38. <https://doi.org/10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006>.
- [229] Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1996;64:767–71. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.5.767>.
- [230] Ayebo AD, Angelo IA, Shahani KM. Effect of ingesting *Lactobacillus acidophilus* milk upon fecal flora and enzyme activity in humans. *Milchwissenschaft* 1980;35:730–3.
- [231] Hennigan TW, Sian M, Matthews J, Allen-Mersh TG. Protective role of lactulose in intestinal carcinogenesis. *Surg Oncol* 1995;4:31–4. [https://doi.org/10.1016/S0960-7404\(10\)80028-3](https://doi.org/10.1016/S0960-7404(10)80028-3).
- [232] Nowak A, Paliwoda A, Błasiak J. Anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-oxidative activity of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains: A review of mechanisms and therapeutic perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019;59:3456–67. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1494539>.
- [233] Hosoda M, Hashimoto H, He F, Morita H, Hosono A. Effect of administration of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* LA-2 on fecal mutagenicity and microflora in the human intestine. *J Dairy Sci* 1996;79:745–9. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(96\)76421-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(96)76421-4).
- [234] Improved PCOS symptoms correlate with gut bacterial composition. *EurekaAlert!* n.d. <https://www.eurekaalert.org/news-releases/547196> (accessed November 17, 2022).

- [235] Burton-Shepherd A. Prebiotics and probiotics as novel therapeutic agents for obesity. *Nurse Prescr* 2015;13:136–9. <https://doi.org/10.12968/npre.2015.13.3.136>.
- [236] Karamali M, Dadkhah F, Sadrkhanlou M, Jamilian M, Ahmadi S, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Effects of probiotic supplementation on glycaemic control and lipid profiles in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Metab* 2016;42:234–41. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2016.04.009>.
- [237] Les probiotiques, la grossesse & l'allaitement – Bio-K+ n.d. <https://biokplus.ca/fr/blogs/news/are-probiotics-safe-for-pregnant-and-breastfeeding-moms> (accessed November 17, 2022).
- [238] Using Probiotics to Flatten the Curve of Coronavirus Disease COVID-2019 Pandemic - PMC n.d. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227397/> (accessed November 17, 2022).
- [239] Santacroce L, Inchingolo F, Topi S, Del Prete R, Di Cosola M, Charitos IA, et al. Potential beneficial role of probiotics on the outcome of COVID-19 patients: An evolving perspective. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2021;15:295–301. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.040>.
- [240] ramchandran.pdf n.d.
- [241] Shah NP. Functional cultures and health benefits. *Int Dairy J* 2007;17:1262–77. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2007.01.014>.
- [242] Shortt C, O'Brien J, editors. *Milk-Derived Bioactive Peptides: Formation and Prospects for Health Promotion*. *Handb. Funct. Dairy Prod.*, CRC Press; 2003.
- [243] Seppo L, Jauhiainen T, Poussa T, Korpela R. A fermented milk high in bioactive peptides has a blood pressure-lowering effect in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 2003;77:326–30. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.2.326>.

- [244] Lye H-S, Kuan C-Y, Ewe J-A, Fung W-Y, Liong M-T. The improvement of hypertension by probiotics: effects on cholesterol, diabetes, renin, and phytoestrogens. *Int J Mol Sci* 2009;10:3755–75. <https://doi.org/10.3390/ijms10093755>.
- [245] Cuisine. Le kéfir, nectar venu du Caucase n.d. <https://www.leprogres.fr/magazine-cuisine-et-vins/2022/08/23/le-kefir-nectar-venu-du-caucase> (accessed November 18, 2022).
- [246] Sarkar S. Biotechnological innovations in kefir production: A review. *Br Food J* 2008;110:283–95. <https://doi.org/10.1108/00070700810858691>.
- [247] Farnworth E. Kefir - A complex probiotic. *Food Sci Technol Bull Funct Foods* 2005;2:1–17. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.13938>.
- [248] Alraddadi FAJ, Ross T, Powell SM. Evaluation of the microbial communities in kefir grains and kefir over time. *Int Dairy J* 2023;136:105490. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2022.105490>.
- [249] Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasseri M, Farrin N, Payahoo L, Beyramalipour Gheshlaghi Z, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health* 2015;44:228–37.
- [250] EFFECT OF ORALLY ADMINISTERED POLYSACCHARIDE FROM KEFIR GRAIN ON DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY AND TUMOR GROWTH IN MICE n.d. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken1952/36/1/36\\_1\\_49/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken1952/36/1/36_1_49/_article/-char/ja) (accessed November 18, 2022).
- [251] Maalouf K, Baydoun E, Rizk S. Kefir induces cell-cycle arrest and apoptosis in HTLV-1-negative malignant T-lymphocytes. *Cancer Manag Res* 2011;3:39–47. <https://doi.org/10.2147/CMR.S15109>.
- [252] Vinderola CG, Duarte J, Thangavel D, Perdigon G, Farnworth E, Matar C. Distal Mucosal Site Stimulation by Kefir and Duration of the Immune Response. *Eur J Inflamm* 2005;3:63–73. <https://doi.org/10.1177/1721727X0500300203>.

- [253] Lee M-Y, Ahn K-S, Kwon O-K, Kim M-J, Kim M-K, Lee I-Y, et al. Anti-inflammatory and anti-allergic effects of kefir in a mouse asthma model. *Immunobiology* 2007;212:647–54. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2007.05.004>.
- [254] Teruya K, Yamashita M, Tominaga R, Nagira T, Shim S-Y, Katakura Y, et al. Fermented milk, Kefram-Kefir enhances glucose uptake into insulin-responsive muscle cells. *Cytotechnology* 2002;40:107. <https://doi.org/10.1023/A:1023926407877>.
- [255] Huseini HF, Rahimzadeh G, Fazeli MR, Mehrazma M, Salehi M. Evaluation of wound healing activities of kefir products. *Burns J Int Soc Burn Inj* 2012;38:719–23. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2011.12.005>.
- [256] Otles S, Çağında Ö. Kefir: A Probiotic Dairy-Composition, Nutritional and Therapeutic Aspects. *Pak J Nutr* 2003;2. <https://doi.org/10.3923/pjn.2003.54.59>.
- [257] Sr H, Sm C. Kefir improves lactose digestion and tolerance in adults with lactose maldigestion. *J Am Diet Assoc* 2003;103. <https://doi.org/10.1053/jada.2003.50111>.
- [258] Quirós A, Hernández-Ledesma B, Ramos M, Amigo L, Recio I. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitory Activity of Peptides Derived from Caprine Kefir. *J Dairy Sci* 2005;88:3480–7. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(05\)73032-0](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(05)73032-0).
- [259] Ti L, Ln K, Vv B. [Effects of a series of food substances on motor and emptying function of the gastric stump and diverting intestinal loop after stomach resection and truncal vagotomy]. *Vopr Pitan* 1986.
- [260] Traitement Kumis à Issyk-Kul. Propriétés utiles du koumiss n.d. <https://stale.ru/fr/mushrooms/kumysolechenie-na-issyk-kule-poleznye-svoistva-kumysa-lechebnye-svoistva/> (accessed November 19, 2022).
- [261] Tang H, Ma H, Hou Q, Li W, Xu H, Liu W, et al. Profiling of koumiss microbiota and organic acids and their effects on koumiss taste. *BMC Microbiol* 2020;20:85. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01773-z>.

- [262] Notre santé est un traitement koumiss. Propriétés utiles du lait de jument n.d. <https://stale.ru/fr/white-mushrooms/nashe-zdorove-kumysolechenie-poleznye-svoistva-kobylego-moloka/> (accessed November 19, 2022).
- [263] Alireza Shahab L. Biochemical changes of Iranian probiotic Lighvan cheese. *Czech J Food Sci* 2018;36:181–6. <https://doi.org/10.17221/453/2016-CJFS>.
- [264] Boylston TD, Vinderola CG, Ghoddusi HB, Reinheimer JA. Incorporation of bifidobacteria into cheeses: challenges and rewards. *Int Dairy J* 2004;14:375–87. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2003.08.008>.
- [265] Ong L, Henriksson A, Shah NP. Development of probiotic Cheddar cheese containing *Lactobacillus acidophilus*, *Lb. casei*, *Lb. paracasei* and *Bifidobacterium* spp. and the influence of these bacteria on proteolytic patterns and production of organic acid. *Int Dairy J* 2006;16:446–56. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2005.05.008>.
- [266] Eaton TJ, Gasson MJ. Molecular Screening of *Enterococcus* Virulence Determinants and Potential for Genetic Exchange between Food and Medical Isolates. *Appl Environ Microbiol* 2001;67:1628–35. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.4.1628-1635.2001>.
- [267] Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005;115:178–81. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2137>.
- [268] Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, editors. *Probiotics in food: health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations : World Health Organization; 2006.
- [269] Matuskova Z, Anzenbacherova E, Vecera R, Tlaskalova-Hogenova H, Kolar M, Anzenbacher P. Administration of a Probiotic Can Change Drug Pharmacokinetics: Effect of *E. coli* Nissle 1917 on Amidarone Absorption in Rats. *PLoS ONE* 2014;9:e87150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087150>.

- [270] Lee JR, Muthukumar T, Dadhania D, Taur Y, Jenq RR, Toussaint NC, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation. *PloS One* 2015;10:e0122399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122399>.
- [271] Enright EF, Gahan CGM, Joyce SA, Griffin BT. The Impact of the Gut Microbiota on Drug Metabolism and Clinical Outcome. *Yale J Biol Med* 2016;89:375–82.
- [272] Shahrokhi M, Nagalli S. Probiotics. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- [273] Tomczak H, Wrońska M, Pecyna P, Hampelska K. The issue of the correct use of probiotics in the absence of recommendations. *Postępy Hig Med Dośw* 2021;75:107–15. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0014.7701>.
- [274] Mikawlawng K, Kumar S, Bhatnagar K. Drug Interactions, Safety and Efficacy of Probiotics. *Asian J Med Health* 2016;1:1–8. <https://doi.org/10.9734/AJMAH/2016/29244>.



# Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.



# قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
تَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهِ عَلَىٰ هَذَا قَوْلٌ شَهِيدٌ





المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 036

سنة : 2023

# البروبيوتيك والبريبايوتكس: تأثيرها على الجراثيم المعوية وصحة الإنسان

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2023

من طرف

السيدة يسرى برواكي

لنيل دبلوم

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : البريبايوتكس؛ البروبيوتيك؛ البكتيريا المعوية؛ صحة الإنسان

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة	السيد يونس رحالي أستاذ في الصيدلة الغالبية
مدير الأطروحة	السيد بدر الدين الميموني أستاذ في علم الطفيليات
عضو	السيدة حفيظة الناوي أستاذة في علم الطفيليات والفطريات
عضو	السيدة حكيمه قباج أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيدة مريم إيكن أستاذة في علم الطفيليات والفطريات