

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DES SCIENCES ALIMENTAIRES

N°/SNV/2020

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

Melle Ziani Ikram

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES ALIMENTAIRES

Spécialité: NUTRITION ET PATHOLOGIE

THÈME

***Les produits probiotiques disponibles en
pharmacie à l'usage des Algériens.***

Soutenu le 29/09/2020

DEVANT LE JURY

Président	Mme. Yahla. I	Maître de conférences B. Univ. Mostaganem
Encadreur	Mme. Ziar H.	Maître de conférences A. Univ. Mostaganem
Examineur	Mme. Boukezzoula N.	Maître assistante A. Univ. Mostaganem

Année universitaire : 2019/2020

Résumé

Les probiotiques sont des microorganismes qui, ingérés en quantité suffisante, apportent un bénéfice pour la santé. Dénuées de pathogénicité, ils suscitent un intérêt grandissant de la part des patients, toujours plus attirés par les traitements naturels, mais également de la part des industriels qui commercialisent de larges gammes de produits. Les Algériens ont récemment connu les probiotiques en cherchant les produits bio à effet santé sans risque. Les produits à base de probiotiques sont une nouvelle piste de Marketing qui reste à explorer en Algérie. Le présent mémoire récapitule tous ces produits parapharmaceutiques à base de probiotiques qu'un Algérien puisse procurer à partir des comptoirs des pharmacies ou *via* le net. Dans ce travail, nous exposons les fiches techniques et nous examinons le contenu descriptif en le comparant avec la littérature scientifique, mais nous rapportons aussi l'avis des organismes internationaux quant à l'usage de certaines souches présumées probiotiques.

Mots clés : Probiotiques, médicament, pharmacie, marché Algérien.

Abstract

Probiotics are microorganisms which, when ingested in sufficient quantities, provide health benefits. Devoid of pathogenicity, they arouse growing interest on the part of patients, who are increasingly attracted to natural treatments, but also on the part of manufacturers who market wide ranges of products. Algerians have recently learned about probiotics by looking for organic products with a safe health effect. Probiotic-based products are a new marketing avenue that remains to be explored in Algeria. This brief summarizes all these probiotic-based parapharmaceuticals that an Algerian can obtain from pharmacy counters or *via* the Internet. In this work, we expose the technical data sheets and we examine the descriptive content by comparing it with the scientific literature, but we also report the opinion of international organizations regarding the use of certain presumed probiotic strains.

Keywords: Probiotics, medicine, pharmacy, Algerian market.

REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, on tient à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience pour achever ce travail.

J'ai l'honneur et le plaisir de présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon encadreur Dr Ziar H. (promotrice, MCA, univ. Mostaganem), pour sa précieuse aide, ses orientations et le temps qu'elle m'a accordé pour mon encadrement.

Je remercie par ailleurs vivement les membres du jury de m'avoir fait l'honneur de juger la qualité de ce modeste travail : Mme Yahla. I (présidente, MCB, univ. Mostaganem) et Mme Boukkezzoula N. (examinatrice, MAA, univ. Mostaganem).

Finalement, je remercie toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.

DÉDICACE

A mon très cher père

Pour m'avoir soutenu moralement et matériellement jusqu'à ce jour, pour son amour, et ses encouragements. Que ce travail, soit pour vous, un faible témoignage de ma profonde affection et tendresse. Qu'ALLAH le tout puissant te préserve, t'accorde Santé, bonheur et te protège de tout mal.

A ma très chère mère

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Qu'ALLAH te protège et te donne la santé, le bonheur et longue vie.

A mes frères *Mohamed, Abdelilah* et ma soeur *Wided*

Je vous souhaite tous le bonheur du monde.

Ikram

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

APLV: Allergies aux protéines de lait devache

ATP : adénosine triphosphate

ATR : *AcidToleranceResponse*.

BL : bactéries lactiques.

BL1 : *Bifidobacterium longum*

CO₂ : Dioxyde de carbone.

En. : Enterococcus

FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations .

L : Lactobacillus.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

.

.

Liste des tableaux et des figures

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Exemples de souches de probiotiques dans des produits (WGO, 2011).....	7
Tableau 2 : Information sur les fabricants de probiotiques et prébiotiques (WGO, 2011).....	9
Tableau 3 : Indications, fondées sur les preuves (evidence-based), à l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques en gastroentérologie pédiatrique (WGO, 2011).....	13
Tableau 4 : Exemples de polymères naturels pouvant être utilisés dans les procédés d'encapsulation.....	20
Tableau 5 : Les probiotiques dans la prise en charge du syndrome du colon irritable (WGO, 2017).....	54

Liste des figures :

Figure 1 : Encapsulation des microorganismes par les techniques d'extrusion et d'émulsification...	19
Figure 2 : Forever Living Active Pro B - Confort Intestinal – Gélules (www.jumia.dz).....	24
Figure 3 :ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule « <i>Saccharomyces boulardii</i> » (www.pharmnet dz.com).....	26
Figure 4 : Ultrabiotique, gélules (http://laboratoires-nutrisante.dz/).....	33
Figure 5 :Ultrabiotique infantile, sachets (http://laboratoires-nutrisante.dz/).....	34
Figure 6 : Lactocil, comprimés (www.NaturesOnly.dz).....	36
Figure 7 :ImmunoStim Défenses de l'Organisme, gélules(www.Alvityl.fr).....	37

Figure 8: EFFIDIGEST, comprimés effervescents (http://laboratoires-nutrisante.dz/).....	39
Figure 9: EFFIDIGEST, sachets (http://laboratoires-nutrisante.dz/).....	41
Figure 10: ENTEROGERMINA 2 milliards du 5ml, Suspension buvable (https://www.pharmapresse.net/).....	43

SOMMAIRE

Résumé

Abstract

Remerciements

Dédicaces

La liste des abréviations

La liste des tableaux et des figures

Sommaire

Introduction1

CHAPITRE I : Histoire des probiotiques

I.1. Définition générale3

I.2. Définition actuellement retenue par l'organisation mondiale de la santé.....4

I.3. Description des microorganismes utilisés en tant que probiotiques5

I.3.1. Classification.....6

I.3.2. Produits, affirmations d'effets bénéfiques sur la santé et aspect commercial6

I.3.2.1. Marché potentiel6

I.3.2.2. Produits, dosages et qualité.....8

I.3.2.3. Applications cliniques.....10

CHAPITRE II : MÉCANISMES D'ACTION ET EFFET DE LA GALENIQUE DES PROBIOTIQUES

II.1. Pharmacocinétique des probiotiques administrés <i>per os</i>	15
II.1.1. Capacité de survie dans le tube digestif.....	15
II.1.1.1. Acido-résistance.....	15
II.1.1.2. <i>Bilio-résistance et survie fécale</i>	17
II. 2. Influence du milieu vecteur et de la galénique sur la survie des probiotiques.....	17
II.3. Importance de la dose administrée.....	21
II.4. Colonisation du tube digestif et persistance de la souche après administration.....	22

Chapitre III: Matériels et méthodes

III.1. Matériels.....	23
III.1.1. Forever Living Active Pro B - Confort Intestinal - 30 Gélules.....	23
III.1.2. Ultra-Levure 200MG GLES B/10.....	25
III.1.3. Ultrabiotique pour adultes.....	32
III.1.4. Ultrabiotique Infantile.....	34
III.1.5. Lactocil.....	35
III.1.6. IMMUNOSTIM® Défenses de l'organisme.....	37
III.1.7. EFFIDIGEST comprimés effervescents : gamme transit.....	39
III.1.8. ENTEROGERMINA 2 milliards du 5ml , Suspension buvable.....	42
III.2. Méthodes.....	44

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1. Forever active pro-b.....	45
IV.2. Ultra Levure® (Biocodex) <i>Saccharomyces boulardii</i> CNCM I-745.....	46

IV.3. Le produit <i>Ultrabiotique</i>	47
IV.4. Produit à base de probiotiques et de prébiotiques.....	49
IV.5. ENTEROGERMINA Suspension buvable de Sanofi.....	52
Conclusion	55

Les références bibliographiques.

Introduction

Introduction

Notre tube digestif abrite pas moins de 10^{12} à 10^{14} micro-organismes, soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui constituent notre corps. Cet ensemble de bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes constitue notre microbiote intestinal (ou flore intestinale).

Son rôle est de mieux en mieux connu et les chercheurs tentent aujourd'hui de comprendre les liens entre les déséquilibres du microbiote et certaines pathologies, en particulier les maladies auto-immunes et inflammatoires. Notre microbiote intestinal exerce des actions physiologiques dans plusieurs domaines tels que la synthèse de facteurs vitaminiques, la digestion, le maintien de l'immunité, l'inflammation La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle et on a vite présumé qu'il existait une véritable symbiose entre notre organisme et cette *flore*. Mais, jusque récemment, les moyens techniques permettant d'étudier les détails de cette interaction étaient limités : seule une minorité d'espèces bactériennes du microbiote pouvait être cultivée *in vitro*. La mise au point des techniques de séquençage haut débit du matériel génétique ont donné un nouvel élan à cette recherche et il existe aujourd'hui un réel engouement de la recherche pour décrire la nature des interactions hôte-microbiote, celles des micro-organismes entre eux, et leur incidence en matière de santé.

Le marché mondial des ingrédients probiotiques a été évalué à 1,5 milliard de dollars en 2016 et devrait atteindre les 2,15 milliards de dollars d'ici 2021 (Codex Alimentarius, 2018). Les produits probiotiques étant de plus en plus nombreux sur le marché qui reste très nouveau, il est donc difficile pour les pharmaciens Algériens d'orienter les patients sur le probiotique le plus adapté. En effet, il existe beaucoup de variétés différentes avec des souches bactériennes toujours plus originales les unes que les autres. De plus, aucune information concernant les indications ne sont précisées sur les étuis.

A nos jours et en Algérie, certaines situations entraînent les pharmaciens ou les médecins à conseiller des probiotiques, en complément ou en alternative d'un traitement médical. Notre travail consiste à mettre en évidence la place des produits parapharmaceutiques contenant les probiotiques sur la santé des algériens. Nous citons les probiotiques couramment rencontrés au comptoir des pharmacies algériennes ou dans le net *via* les sites web suivants :

www.jumia.dz

<http://laboratoires-nutrisante.dz/>

www.ouedkniss.com

<http://www.naturesonly.dz/>

www.facebook.com

Chapitre I:
Histoire des
probiotiques

Chapitre I : HISTORIQUE DES PROBIOTIQUES.

I.1. Définition générale

Durant la seconde moitié du XIX^e siècle, les travaux de Pasteur permirent de prendre conscience qu'un monde microscopique organisé et vivant était à l'origine non seulement des fermentations alcooliques déjà bien connues, mais également des fermentations lactiques. Il s'opposa ainsi aux diverses considérations de l'époque sur le sujet. En effet, pour ses prédécesseurs et certains de ses contemporains, la fermentation ne relevait que d'un phénomène de contact entre le sucre et les ferments. Pour d'autres, ces ferments étaient considérés comme des composés inertes qui altéraient la structure moléculaire des produits fermentescibles lors de leur propre dégradation (Pasteur, 1858).

Ses successeurs identifièrent peu à peu ces microorganismes et leur impact sur la santé humaine. En 1899, Henry Tissier de l'Institut Pasteur mit en évidence la présence de bactéries « bifides », en forme de Y, dans les selles de nourrissons sains nourris exclusivement au lait maternel. Il découvrit ainsi *Bacillus bifidus communis* correspondant à l'actuel genre *Bifidobacterium*. Par ailleurs, ces mêmes bactéries bifides ne furent retrouvées qu'en petite quantité dans les selles d'enfants atteints de diarrhée (Tisser, 1900). Il souleva alors l'idée que ces microorganismes pourraient être administrés à des nourrissons souffrant de pathologies diarrhéiques, afin de remplacer les bactéries protéolytiques responsables des symptômes. Le but était de rétablir un équilibre bactérien favorable au bon fonctionnement du système digestif (Tisser, 1900). B. Metchnikoff et le yaourt bulgare Le biologiste russe Eli Metchnikoff fut le premier à travailler sur les effets positifs à long terme de certaines bactéries sur l'organisme humain. En 1907, il écrivit dans son ouvrage *Prolongation of Life*, que les populations consommant régulièrement du lait fermenté auraient une longévité supérieure à d'autres n'en consommant pas. Selon lui, certaines bactéries contenues dans les denrées à base de lait fermenté seraient à l'origine de ce phénomène. En effet, par le biais de l'acide lactique et de différents composés « désinfectants » qu'elles produisent, elles limiteraient la putréfaction et les fermentations délétères dans le côlon humain (Metchnikoff, 1907).

Son équipe de recherche à l'Institut Pasteur étudia tout particulièrement le cas des yaourts bulgares. Elle y retrouva une proportion élevée de ferments lactiques, appelés *Bulgarian bacillus*, qui seront renommés plus tard *Lactobacillus bulgaricus*. Il en fut conclu que les microbes intestinaux néfastes pouvaient être artificiellement remplacés par l'apport de microbes bénéfiques per os, en adoptant un régime alimentaire spécifique, riche en lait

fermenté et/ou additionné de cultures pures de *Bulgarian bacillus* (Metchnikoff, 1907). C. Les prémices de l'industrie « probiotique » au Japon En 1921, le japonais Minoru Shirota reprit la théorie de Metchnikoff et chercha à obtenir une bactérie lactique survivant dans le tractus digestif. Il y parvint en 1930 avec *Lactobacillus casei* Shirota. Son but fut ensuite de créer un vecteur simple et accessible à tous, pour administrer ces bactéries. Il développa ainsi la boisson lactée Yakult®, distribuée initialement depuis son laboratoire de recherches, puis à partir des années 1950, par les usines de production de la société Yakult® Honsha Ltd qui fut fondée (Yakul Honsha Company, 2014). Les probiotiques, des composés « en faveur de la vie » Bien que plusieurs scientifiques aient étudié ce concept depuis près d'un siècle, le terme « probiotique » ne vit le jour qu'en 1965. Les chercheurs Lilly et Stillwell l'utilisèrent pour décrire des produits d'origine microbienne stimulant la croissance d'autres organismes (Lilly et Stillwell, 1965). Si l'on prête attention à son étymologie, l'expression « probiotique » se compose de la préposition latine pro, « pour » ainsi que d'un adjectif grec βιωτικός, « biotique » provenant du nom βίος, « la vie ». La signification première du mot se dégage donc aisément de ses racines : un probiotique est un composé « en faveur de la vie ». À cette époque, la nature microbienne des probiotiques n'est cependant pas encore bien définie (Lilly et Stillwell, 1965).

Des définitions toujours plus précises En 1974, l'idée de modulation de la microflore intestinale initialement soulevée par Tissier et Metchnikoff fut réintroduite dans la définition de Parker : les probiotiques sont des « organismes et substances qui participent à l'équilibre microbien intestinal ». Selon cette définition, la famille des probiotiques pourraient également englober des composés limitant le développement bactérien : les antibiotiques (Parker, 1974). Cette imprécision fut relevée par Fuller en 1989, qui redéfinit alors les probiotiques comme suit : « des compléments nutritionnels vivants qui apportent un bénéfice à l'animal hôte en améliorant son équilibre microbien intestinal » (Fuller, 1989). Il appuya ainsi l'idée que les probiotiques sont des cellules vivantes et non des substances quelconques, tout en conservant la notion d'équilibre de l'écosystème bactérien intestinal. Plusieurs auteurs réévaluèrent ensuite cette définition, lui apportant modifications et compléments successifs, jusqu'à celle actuellement retenue par l'Organisation Mondiale de la Santé.

I.2. Définition actuellement retenue par l'organisation mondiale de la santé

Selon les experts rassemblés en 2001 par la Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les probiotiques sont

actuellement définis comme des « microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, ont un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (FAO, OMS). Cette nouvelle description du terme est due au groupe de recherche de Guarner et Schaafsma qui la publia en 1998 dans l'International Journal of Food Microbiology (Guarner et Schaafsma, 1998). Cette définition reprend les concepts généraux apportés précédemment. En effet, on y retrouve les notions de compléments microbiens vivants et leur impact positif sur la santé de l'individu qui les consomme. De plus, elle fait intervenir la notion nouvelle de dose appropriée qu'il faudra administrer dans le but d'obtenir ces effets. Il faut aussi différencier les probiotiques des composés nommés prébiotiques. Ces derniers sont des éléments non dégradés dans le tube digestif. Ils parviennent tels qu'ingérés dans la lumière colique, où certaines bactéries vont les utiliser pour stimuler leur croissance. Ce sont généralement des glucides à chaîne carbonée de longueur variable, tels que les fructooligosaccharides (FOS) ou les fructanes. Leur but consiste notamment à stimuler sélectivement la croissance et l'activité de bactéries bénéfiques du tube digestif (Guarner et Schaafsma, 1998). Lorsque prébiotiques et probiotiques sont associés au sein d'un même produit, on parle alors de symbiotique. Ces associations permettent en outre de prolonger la durée de vie des microorganismes probiotiques et d'améliorer leur croissance, grâce à l'apport conjoint des substrats nécessaires à leur développement (Guarner et Schaafsma, 1998).

I.3. Description des microorganismes utilisés en tant que probiotiques

Selon la définition précédente, tous les microorganismes administrés vivants et ayant une action positive sur la santé peuvent être considérés comme probiotiques. Seule une petite partie de ces microorganismes a fait l'objet d'études approfondies apportant les preuves de leurs effets bénéfiques. Les bactéries lactiques - dont les *Lactobacillus* – ainsi que le genre *Bifidobacterium* et les levures *Saccharomyces* semblent être les trois groupes les plus fréquemment utilisés. Certaines espèces de *Bacillus* sont également retrouvées. A. Le groupe des bactéries lactiques Traditionnellement utilisées pour la conservation des denrées alimentaires grâce à leurs capacités fermentaires, les bactéries lactiques ont aussi pour but d'améliorer les caractères organoleptiques des aliments (saveur et texture). Les espèces du genre *Lactobacillus* constituent le plus grand ensemble de microorganismes vivants ingérés via l'alimentation. Un intérêt croissant est aujourd'hui porté à l'usage clinique qu'il peut être fait de certaines espèces du groupe.

I.3.1. Classification

Les bactéries lactiques appartiennent au Phylum des *Firmicutes* et sont ensuite retrouvées dans la Classe des *Bacilli*, puis dans l'Ordre des Lactobacillales. Celui-ci compte six familles (*Aerococcaceæ*, *Carnobacterium*, *Enterococcaceæ*, *Lactobacillaceæ*, *Leuconostocaceæ* et *Streptococcaceæ*), qui renferment elles-mêmes trente-cinq genres distincts. Seulement six d'entre eux disposeraient de propriétés probiotiques : *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* et *Streptococcus*. Dans ce cadre, le genre le plus étudié et le mieux connu est *Lactobacillus* (Vasson, 2008).

I.3.2. Produits, affirmations d'effets bénéfiques sur la santé et aspect commercial

I.3.2.1. Marché potentiel

Les produits très en vue contenant des probiotiques ont connu un succès extrêmement important en Europe, en Asie et plus récemment dans d'autres régions du monde. Ce succès commercial va promouvoir la consommation, le développement du produit et la recherche. Les probiotiques sont souvent recommandés par les nutritionnistes et quelquefois par les médecins et un large éventail de types de produits est disponible sur le marché (Merenstein et al., 2010).

Affirmations d'effets bénéfiques pour la santé Les probiotiques ont pour but d'aider la flore microbienne naturelle de l'intestin. Quelques préparations de probiotiques ont été utilisées pour prévenir la diarrhée due aux antibiotiques, ou comme part d'un traitement contre une dysbiose (déséquilibre au niveau de la flore bactérienne) liée aux antibiotiques. Des études ont documenté les effets des probiotiques sur un grand nombre de troubles gastro-intestinaux et extraintestinaux, y compris les maladies inflammatoires de l'intestin (IBD/MICI), le syndrome de l'intestin irritable (IBS), les infections vaginales et sur une stimulation du système immunitaire. Quelques probiotiques ont montré un effet positif sur la survie des nouveau-nés prématurés. On a aussi cherché à connaître les effets des probiotiques sur l'eczéma atopique et les complications liées à la cirrhose du foie. Bien qu'il y ait quelques évidences cliniques du rôle des probiotiques sur la diminution du taux de cholestérol, cela reste encore controversé. En général, les meilleures preuves cliniques en faveur des probiotiques concernent leur utilisation pour améliorer la « santé intestinale » (gut health) et stimuler la fonction immunitaire (Yan et Polk, 2010).

Tableau 1 : Exemples de souches de probiotiques dans des produits (WGO, 2011).

Souches (désignations alternatives)	Nom commercial	Fabricant
<i>Bifidobacterium animalis</i> DN 173 010	Activia	Danone/Dannon
<i>Bifidobacterium animalis</i> subsp. <i>lactis</i> Bb-12	Chr. Hansen	
<i>Bifidobacterium breve</i> Yakult	Bifiene	Yakult
<i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	Align	Procter & Gamble
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019 (DR10)	Howaru Bifido	Danisco
<i>Bifidobacterium longum</i> BB536		Morinaga Milk Industry
<i>Enterococcus</i> LAB SF 68	Bioflorin	Cerbios-Pharma
<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917	Mutaflor	Ardeypharm
<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM		Danisco
<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	Actimel, DanActive	Danone/Dannon
<i>Lactobacillus casei</i> CRL431		Chr. Hansen
<i>Lactobacillus casei</i> F19	Cultura	Arla Foods
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	Yakult	Yakult
<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1 (Lj1)	LC1	Nestlé
<i>Lactococcus lactis</i> L1A	Norrmejerier	
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299V	GoodBelly, ProViva	NextFoods Probi
<i>Lactobacillus reuteri</i> DSM 17938	<i>L. reuteri</i> Protectis	BioGaia
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ATCC 53013 (LGG)	Vifit et autres	Valio
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> LB21	Verum	Norrmejerier
<i>Lactobacillus salivarius</i> UCC118		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (<i>boulardii</i>) lyo	DiarSafe, Ultralevure, etc.	Wren Laboratories, Biocodex, etc.
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CL1285 & <i>L. casei</i> Lbc80r	Bio K+	Bio K+ International
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GR-1 & <i>L. reuteri</i> RC-14	FemDophilus	Chr. Hansen
Testé comme mélange: VSL#3 (mélange d'une souche de <i>Strepto-coccus thermophilus</i> , quatre de <i>Lactobacillus</i> spp., & trois de <i>Bifidobacterium</i> spp.	VSL#3	Sigma-Tau Pharmaceuticals, Inc.
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60 & <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL 20		
Testé comme mélange: <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 & <i>L. rhamnosus</i> R0011	A'Biotica et autres	Institut Rosell
Testé comme mélange: Souches de <i>Bacillus clausi</i> O/C, NR, SIN, et T	Enterogermina	Sanofi-Aventis

On suggère que les fabricants indiquent sur l'étiquetage le genre, l'espèce et la souche pour chaque probiotique dans un produit donné, avec le nombre de cellules viables de chaque souche probiotique qui subsistera jusqu'à la date de péremption du produit.

I.3.2.2. Produits, dosages et qualité

Les formes de probiotiques les plus habituelles sont les produits laitiers et les aliments supplémentés en probiotiques (Tableau 1). Cependant, on en trouve aussi sous forme de comprimés, capsules et sachets contenant les bactéries sous forme lyophilisée.

Les doses de probiotiques nécessaires varient selon la souche et le produit. Bien que beaucoup de produits vendus sans ordonnance contiennent 1-10 billions ufc/dose (ufc = unité formant colonie), certains se sont révélés efficaces à des doses plus basses, alors que d'autres en nécessitent des plus élevées. Par exemple, *Bifidobacterium infantis* 356241 s'est révélé efficace pour soulager les symptômes du syndrome de l'intestin irritable à 100 millions ufc/jour, alors que des études avec VSL#3 ont utilisé des sachets avec 300-450 billions ufc trois fois par jour. Il n'est pas possible d'établir un dosage général pour tous les probiotiques, car il est nécessaire de s'appuyer sur des études sur l'humain ayant prouvé un bénéfice pour la santé (Hojsak et al., 2010).

En dépit des consensus scientifiques existants, il n'y a pas de définition légale du terme « probiotique ». Les critères minimum sont que le probiotique doit être:

- Spécifié par genre et souche : les recherches sur des souches spécifiques de probiotiques ne peuvent pas être appliquées à tout produit commercial étiqueté comme probiotique.
- Vivant.
- Conditionné à un dosage approprié jusqu'à sa date de péremption (avec une variabilité minimale d'un lot à l'autre.
- Démonstré efficace dans des études contrôlées sur l'humain.
- Démonstré sûr pour l'usage prévu.

En l'absence de normes sur le contenu et l'étiquetage des produits, l'industrie (Tableau 2) devrait maintenir l'exactitude dans la formulation et l'étiquetage de ces produits de sorte que les consommateurs puissent avoir confiance dans cette catégorie de produits.

Tableau 2 : Information sur les fabricants de probiotiques et prébiotiques (WGO, 2011).

Compagnie	Description	URL
DSM	La ligne Lafti de probiotiques a une formulation appropriée pour la stabilité, la survie et la concentration et contient <i>L. acidophilus</i> (Lafti L10), <i>L. casei</i> (Lafti L26), et <i>Bifidobacterium</i> (Lafti B94)	www.dsm.com
GTC Nutrition	Les fructo-oligosaccharides à chaîne courte (scFOS) sont des prébiotiques sous forme de fibres dérivés de sucres de canne ou de betteraves	www.gtcnutrition.com
Lallemand	Ce fabricant canadien fournit des probiotiques et des biosuppléments aux industries pharmaceutiques ou spécialisées dans les suppléments nutritionnels	www.lallemand.com
National Starch	Le produit commercial Hi-Maize à base d'amidon résistant présente des bénéfices multiples, y compris une action comme prébiotique digestif	www.hi-maize.com
Orafti	Le BeneoSynergy1 est le seul prébiotique breveté à base d'inuline enrichi aux oligofructoses utilisé dans le projet SynCan concernant les symbiotiques et le cancer du côlon	www.orafiti.com
Probi	Cette société biotech développe et brevète des souches de probiotiques, incluant <i>L. plantarum</i> 299v et <i>L. rhamnosus</i> 271. <i>L. plantarum</i> 299 n'a pas été encore commercialisé mais est sous le processus de le devenir	www.probi.com
Proctor & Gamble	« Align » est un supplément probiotique produit par P&G. Les capsules Align contiennent <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624	www.alinggi.com
Sanofi-Aventis	Fabricant de souches <i>Bacillus clausii</i> O/C, NR, SIN et T, commercialisées en Europe, Asie et Amérique du Sud sous le nom de Enterogermina	www.sanofi-aventis.com
Sensus	Frutafit inuline et Frutalose fructo-oligosaccharides (FOS) sont des fibres alimentaires solubles avec des propriétés bifidogéniques/prébiotiques, qui conviennent dans un grand nombre de cas pour enrichir des aliments en fibres, réduire les calories et remplacer les sucres et les graisses	www.sensus.us
Solvay	Fabricant du lactulose (Duphalac) pour le traitement de la constipation et de l'encéphalopathie hépatique	www.solvay.com
Valio	Le probiotique <i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG est le plus recherché dans le monde et a été récemment mis sous licence pour Dannon dans le marché des yaourts aux Etats-Unis. La famille des Geofilus contenant LGG est disponible commercialement partout dans le monde	www.valio.fi
VSL Pharmaceuticals	VSL#3 est un mélange de huit souches avec 450 milliards de bactéries viables par paquet	http://www.vsl3.com
Winlove	La société vend des mélanges de souches probiotiques pour différentes indications	www.winlove.com
Yakult	Produit des boissons probiotiques avec du <i>L. casei</i> Shirota	www.yakult.co.jp
Compagnie	Description	URL
BioGaia	La culture de <i>Lactobacillus reuteri</i> existe sous trois formes différentes : poudre lyophilisée, granules lyophilisés DVS (Direct Vat Set), pellets congelés	www.biogaia.com
Bio K +	Fabricant et vendeur de mélanges probiotiques incluant <i>L. acidophilus</i> et <i>L. casei</i>	www.biokplus.com
Chr. Hansen	La culture vendue sous le nom de « nu-trish » comprend Probio-Tec, Yo-Fast et autres mélanges de cultures nu-trish avec un profil de viscosité bien défini qui fermente rapidement	www.chr-hansen.com
Cerbios-Pharma	Fabricant de <i>Enterococcus</i> LAB SF 68	www.cerbios.ch
Danisco	La Division des cultures produit, développe et met sur le marché des cultures starter, des media, des coagulants et des enzymes pour les fromages, les produits laitiers et autres produits alimentaires et fournit également des cultures de probiotiques pour la nourriture et les suppléments alimentaires	www.danisco.com
Danone	Fabricant de plusieurs marques de produits laitiers fermentés contenant des probiotiques	www.danone.com

I.3.2.3. Applications cliniques

Aperçu des applications cliniques de divers probiotiques et prébiotiques (par ordre alphabétique).

Affections cardiovasculaires

- L'utilisation des probiotiques/prébiotiques pour prévenir ces pathologies ou en réduire le risque n'est pas encore prouvé.

Allergie

- L'évidence la plus forte réside dans la prévention de la dermatite atopique lorsque certains probiotiques sont administrés à des femmes enceintes ou à des nouveaux nés de moins de 6 mois. Cependant, un essai clinique récent n'a pas confirmé ces résultats. En ce qui concerne le traitement des maladies allergiques, quelques études contrôlées ont prouvé que des souches spécifiques de probiotiques pouvaient être efficaces dans le traitement d'un sous-groupe de patients avec eczéma atopique. On connaît peu de choses sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention de l'allergie alimentaire (Osborn et Sinn, 2007).

Cancer du côlon

- L'étude SYNCAN a testé l'effet de l'oligofructose associé à deux souches de probiotiques sur des patients à risque de développer un cancer du côlon. Les résultats de l'étude suggèrent qu'une préparation synbiotique peut diminuer l'expression des biomarqueurs pour le cancer colorectal.

Diarrhées

Traitement de la diarrhée aiguë:

- Différentes souches de probiotiques (voir le Tableau 3), incluant *L. reuteri* ATCC 55730, *L. rhamnosus* GG, *L. casei* DN-114 001, et *Saccharomyces cerevisiae* (*boulardii*) ont prouvé leur utilité dans la réduction de la sévérité et de la durée des diarrhées infectieuses aiguës chez l'enfant. L'administration orale de probiotiques réduit la durée de la maladie diarrhéique aiguë chez l'enfant d'environ un jour (Weizman et al., 2005).

- Plusieurs méta analyses d'essais cliniques contrôlés ont été publiées et montrent des résultats homogènes dans des revues systématiques, suggérant l'innocuité et l'efficacité des probiotiques. L'évidence provenant d'études sur la gastroentérite virale est plus convaincante que celle provenant des études sur les infections bactériennes ou parasitaires. Les mécanismes d'action sont liés aux souches : il y a une évidence pour l'efficacité de certaines souches de lactobacilles (par exemple, *Lactobacillus casei* GG et *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) et

pour *Saccharomyces boulardii*. Le moment de l'administration a aussi son importance (Szajewska et al., 2007).

Prévention de la diarrhée aigüe

- Dans la prévention de la diarrhée chez l'enfant et l'adulte, il existe seulement des preuves suggestives que *Lactobacillus* GG, *L. casei* DN-114 001, et *S. boulardii* sont efficaces dans quelques cas spécifiques (Szajewska et al., 2005) (voir le Tableau 3).

Diarrhée associée aux antibiotiques:

- Dans la diarrhée associée aux antibiotiques, il y a une forte évidence d'efficacité pour *S. boulardii* ou *L. rhamnosus* GG chez l'adulte et l'enfant sous traitement antibiotique. Une étude a indiqué que *L. casei* DN-114 001 est efficace chez l'adulte hospitalisé pour prévenir une diarrhée associée aux antibiotiques et une diarrhée due à *C. difficile* (Pedone et al., 2000).

Diarrhée induite par les radiations:

- Il n'existe pas d'études suffisantes pour être certain de l'efficacité de VSL#3 (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve*, *B. infantis*, et *Streptococcus thermophilus*) dans le traitement des diarrhées induites par les radiations (Merenstein et al., 2010).

Encéphalopathie hépatique

- Des prébiotiques comme le lactulose sont communément utilisés dans la prévention et le traitement de cette complication de la cirrhose. Une encéphalopathie hépatique minime a répondu à une préparation synbiotique (quatre souches probiotiques et quatre fibres fermentables, incluant l'inuline et l'amidon résistant) chez 50% des patients traités pendant 30 jours (Quigley, 2011).

Entérocolite nécrosante

- Des essais cliniques ont montré qu'une supplémentation en probiotiques réduit le risque d'entérocolite nécrosante chez les prématurés. Des revues systématiques d'essais contrôlés randomisés ont aussi montré une réduction du risque de décès dans les groupes traités par probiotiques. Le nombre nécessaire de patients à traiter pour prévenir un décès par un traitement de probiotiques est de 20 (Sur et al., 2011).

Eradication de Helicobacter pylori

- Plusieurs souches de lactobacilles et bifidobactéries tout comme *Bacillus clausii*, semblent réduire les effets secondaires des traitements antibiotiques et améliorer la compliance des patients. Plusieurs souches se sont révélées efficaces dans la réduction des effets secondaires, mais sans effet sur les taux d'éradication. Une méta-analyse récente de 14 essais randomisés suggère que l'adjonction de certains probiotiques aux traitements antibiotiques anti-*H. pylori*

peut augmenter les taux d'éradication et pourrait se révéler utile chez les patients chez lesquels l'éradication de *H. pylori* a échoué. Actuellement l'évidence est insuffisante pour supporter le concept qu'un probiotique seul, sans antibiothérapie associée, est efficace. En résumé, il existe une littérature suggérant que certains probiotiques sont utiles comme thérapie adjuvante aux antibiotiques dans l'éradication de l'infection par *H. pylori* (Saavedra et al., 1995).

Malabsorption du lactose

- *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* améliorent la digestion du lactose et réduisent les symptômes liés à l'intolérance au lactose. Ceci a été confirmé dans un grand nombre d'études contrôlées portant chez des individus consommant des yaourts avec des cultures vivantes.

Maladies inflammatoires intestinales (IBD/MICI)

Pouchite:

- Il existe une bonne évidence que les probiotiques sont utiles dans la prévention du déclenchement initial de la pouchite (VSL#3), et dans la prévention de rechutes ultérieures après induction d'une rémission par antibiotiques. Les probiotiques peuvent être recommandés chez les patients avec pouchite légère ou comme traitement d'entretien chez les patients en rémission.

Colite ulcéreuse:

- La souche probiotique *E. coli* Nissle peut se révéler équivalente à la mesalazine pour maintenir une colite ulcéreuse en rémission. Le mélange probiotique VSL#3 s'est montré efficace dans l'induction et le maintien en rémission d'une colite ulcéreuse légère à modérée chez les enfants et les adultes (Mallon et al., 2007).

Maladie de Crohn:

- Les études menées dans le cadre de la maladie de Crohn ont été décevantes et une revue systématique Cochrane a conclu qu'il n'existe aucune évidence en faveur d'un effet bénéfique des probiotiques dans le maintien en rémission d'une maladie de Crohn.

Prévention des infections systémiques

- Les preuves en faveur de l'utilisation des probiotiques et des synbiotiques chez les patients gravement malade en soins intensifs sont insuffisantes.

Réponse immunitaire

- Plusieurs souches de probiotiques et le prébiotique oligofructose auraient le potentiel de stimuler la réponse immunitaire. Une évidence indirecte a été obtenue dans des études visant à

Tableau 3 : Indications, fondées sur les preuves (evidence-based), à l'utilisation des probiotiques et des prébiotiques en gastroentérologie pédiatrique (WGO, 2011).

Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique	Dosage recommandé
Traitement de la diarrhée infectieuse aiguë	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, 2 x par jour
	<i>Saccharomyces boulardii</i> , souche de <i>S. cerevisiae</i>	200 mg, 3 x par jour
	Dahi indien contenant <i>Lactococcus lactis</i> , <i>L. lactis cremoris</i> et <i>Leuconostoc mesenteroides cremoris</i>	10 ¹⁰ ufc de chaque souche, 2 ou 3 x par jour
Pathologie/traitement	Souche de probiotique/prébiotique	Dosage recommandé
Prévention de la diarrhée associée aux antibiotiques	<i>S. boulardii</i> , souche de <i>S. cerevisiae</i>	250 mg, 2 x par jour
	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ ufc, 1 ou 2 x par jour
	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb12 + <i>Streptococcus thermophilus</i>	10 ⁷ + 10 ⁶ ufc/g de formule
	<i>L. rhamnosus</i> (souches E/N, Oxy et Pen)	2 x 10 ¹⁰ , 2 x par jour
Prévention de la diarrhée nosocomiale	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, 2 x par jour
	<i>B. lactis</i> Bb12 + <i>S. thermophilus</i>	10 ⁸ + 10 ⁷ ufc/g de préparation
Prévention des infections gastro-intestinales courantes acquises dans la communauté	<i>L. casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10 ¹⁰ ufc, 1 x par jour
	<i>B. lactis</i> Bb-12 ou <i>L. reuteri</i> ATCC 55730	10 ⁷ ufc/g de préparation en poudre
	<i>L. casei</i> Shirota dans du lait fermenté	10 ¹⁰ ufc, 1 x par jour
Thérapie adjuvante pour l'éradication de <i>H. pylori</i>	<i>L. casei</i> DN-114 001 dans du lait fermenté	10 ¹⁰ –10 ¹² ufc par jour pendant 14 jours
Pour l'amélioration de certains symptômes rencontrés dans les troubles intestinaux fonctionnels	<i>L. rhamnosus</i> GG	10 ¹⁰ –10 ¹¹ ufc, 2 x par jour
	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ ufc, 2 x par jour
Colique infantile	<i>L. reuteri</i> DSM 17938	10 ⁸ ufc/jour
Prévention de l'entérocolite nécrosante chez les prématurés	<i>B. bifidum</i> NCDO 1453, <i>L. acidophilus</i> NCDO 1748	10 ⁹ ufc de chaque souche, 2 x par jour
	Infloran [®] : <i>L. acidophilus</i> + <i>B. infantis</i>	10 ⁸ ufc de chaque souche, 2 x par jour
	<i>B. infantis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>	10 ⁹ ufc de chaque souche, 1 x par jour

prévenir une maladie infectieuse aigüe (diarrhée nosocomiale chez l'enfant, épisodes de grippe en hiver) et dans d'autres études qui ont testé la réponse d'anticorps aux vaccins.

Stéatose hépatique non alcoolique

- L'utilité des probiotiques comme traitement de la stéatose hépatique non alcoolique n'a pas été suffisamment confirmée dans les essais cliniques randomisés.

Syndrome de l'intestin irritable (IBS)

- Plusieurs études ont démontré des gains thérapeutiques significatifs avec les probiotiques par rapport aux placebos. Une réduction des ballonnements intestinaux et des flatulences comme résultats des traitements par probiotiques est une constatation constante dans les études publiées ; quelques souches peuvent en outre soulager la douleur et fournir un soulagement global (*B. infantis* 35624). *Lactobacillus reuteri* peut améliorer les symptômes de coliques en une semaine de traitement, comme l'a montré un essai clinique récent sur 90 bébés nourris au sein, souffrant de diarrhée du nourrisson. En résumé, il existe une littérature suggérant que certains probiotiques peuvent améliorer les symptômes chez les patients souffrant de douleurs abdominales fonctionnelles (O'Mahony et al., 2005).

Chapitre II:

Mécanismes

d'action et effet de

la galénique des

probiotiques

Chapitre II : MÉCANISMES D'ACTION ET EFFET DE LA GALENIQUE DES PROBIOTIQUES.

II.1. Pharmacocinétique des probiotiques administrés *per os*

À l'instar des microorganismes composant le microbiote intestinal, les probiotiques sont nombreux et très différents les uns des autres. Leurs constitutions génétique et phénotypique leur confèrent des caractéristiques propres qui influent sur leurs effets *in vitro* et *in vivo*. Ainsi, chaque genre, chaque espèce et *a fortiori* chaque souche est responsable d'effets biologiques spécifiques, qu'il n'est pas possible d'extrapoler aux autres souches proches sans les avoir préalablement étudiés.

On admet qu'un probiotique apte à surmonter les obstacles de la digestion est capable d'avoir une action à un niveau donné du tube digestif. L'étude pharmacocinétique des probiotiques permet ainsi d'avoir une vue d'ensemble de leur capacité de survie dans le tube digestif et de leur aptitude à coloniser le milieu (Ebel, 2012).

II.1.1. Capacité de survie dans le tube digestif

Lorsqu'un aliment est ingéré, les mécanismes de la digestion permettent sa transformation en nutriments assimilables par l'organisme. De la même façon, des probiotiques apportés par voie orale risquent eux aussi d'être altérés lors de leur passage dans les différentes portions du tube digestif et leur capacité de survie détermine directement leurs effets *in situ*. L'acidité gastrique et les sels biliaires constituent les deux principaux obstacles que les souches probiotiques doivent franchir pour jouer leur rôle au niveau de l'intestin grêle et du côlon. Ces deux paramètres font d'ailleurs partie des essais *in vitro* de sélection des souches probiotiques (Ziar et al., 2012).

II.1.1.1. Acido-résistance

Il existe un mécanisme par lequel les bactéries s'adaptent à des pH inhabituellement bas, appelé *Acid Tolerance Response* (ATR). L'ATR met en jeu la transcription de certains gènes, avec synthèse d'enzymes et de protéines protectrices pour le microorganisme. Elles lui permettent par exemple d'éliminer les protons de son cytoplasme grâce à des pompes à ATP spécifiques ou de produire des ions ammoniac qui tamponnent le milieu cellulaire et y maintiennent un pH alcalin (Ebel, 2012).

L'ATR peut être déclenché par une pré-exposition des probiotiques à des milieux acides avant leur incorporation dans la matrice qui est ingérée. Ainsi, lorsque les microorganismes rencontrent le pH acide de l'estomac, les mécanismes d'ATR sont fonctionnels et leur permettent de transiter sans encombre jusqu'à l'iléon (Ebel, 2012).

Nombreuses sont les publications portant sur l'étude *in vivo* de l'acido-résistance de diverses souches probiotiques. Par exemple, Saarela et al. (2004) montrent que pour les genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, la réponse au stress acide est espèce et souche-dépendante. Par ailleurs, les lactobacilles disposent naturellement d'une plus grande capacité de résistance au pH acide que les bifidobactéries.

L'essai contrôlé et randomisé mené par (Collins et al., 2002) met en évidence que *Lactobacillus salivarius* UCC118 est retrouvée dans la portion proximale de l'iléon à hauteur de $10^{6,3}$ UFC/mL après ingestion d'une dose quotidienne de lait fermenté contenant $10^{10,2}$ UFC. La souche dispose donc de mécanismes de résistance au pH acide de l'estomac, avec un taux de survie moyen estimé à 11,8 %.

Parmi les bifidobactéries, l'espèce *Bifidobacterium animalis* possède une résistance naturellement élevée à des pH acides tels que le pH gastrique. *Bifidobacterium longum* BL1 met également en jeu un mécanisme d'ATR qui lui permet de résister à des pH inférieurs à 3 (Ebel, 2012). Concernant la souche *Bifidobacterium lactis* Bb12, l'ingestion de 10^{10} UFC permet d'augmenter le taux de bifidobactéries iléales de $10^{2,2}$ à $10^{6,4}$ UFC/mL, avec un taux de survie de 23,5 %. La souche de *Bifidobacterium bifidum* contenue dans les produits fermentés Ofilus® dispose quant à elle d'un taux de survie au passage gastrique de 37,5 % (AFSSA, 2005).

Les bactéries du yaourt telles que *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* résistent peu au passage gastrique. En effet, dès 1985, une étude met en évidence que ces bactéries rejoignent l'iléon chez seulement un quart des sujets après consommation de 500mL de yaourt (AFSSA, 2005). Quelques années plus tard, Pochart et al. (1989) réalisent des prélèvements duodénaux chez des individus ayant consommé du yaourt contenant 10^{11} UFC de ces deux espèces : seul 1 % des bactéries y sont retrouvées vivantes.

De même, la souche *Lactococcus lactis* MG1363 semble moins bien résister à l'acidité gastrique que d'autres bactéries lactiques. En effet, à peine 1% des microorganismes ingérés sont retrouvés vivants dans l'iléon après ingestion de $10^{10,2}$ UFC (AFSSA, 2005).

II.1.1.2. *Bilio-résistance et survie fécale*

Les acides biliaires facilitent non seulement la digestion mais ils jouent également un rôle antimicrobien, sélectionnant les microorganismes lors de l'établissement du microbiote intestinal. Ils sont capables de déstabiliser leurs phospholipides membranaires, de détériorer leurs protéines de surface et de perturber leur homéostasie cellulaire. Seules les bactéries tolérantes aux acides biliaires sont capables de transiter vivantes dans l'intestin et de le coloniser. Contrairement au milieu gastrique, le milieu intestinal combine un ensemble de facteurs potentiellement bactéricides. De ce fait, peu d'études *in vivo* mesurent la résistance des probiotiques aux seuls acides biliaires. Les résultats montrent plus généralement la tolérance ou non tolérance au passage intestinal.

À titre d'exemple, l'étude de la survie fécale de *Lactobacillus rhamnosus* GG montre que ce nprobiotique résiste bien au passage intestinal. En effet, après ingestion quotidienne de $1,6 \cdot 10^{11}$ UFC de la souche dans du lactosérum, on retrouve $10^{7,7}$ UFC/ g de fèces (Goldin et al., 1992).

Les essais *in vitro* de Shinoda et al. (2001) confirment que des extraits fécaux contenant des acides biliaires n'ont pas d'effet bactéricide sur la souche *Lactobacillus rhamnosus* GG. À l'inverse, ces mêmes extraits fécaux diminuent significativement le nombre de *Lactobacillus helveticus* CP53 dénombrés. La résistance au milieu intestinal et, *a fortiori* aux acides biliaires, n'est donc pas identique entre ces deux lactobacilles.

En raison de leur faible survie au passage des voies digestives hautes, le devenir des bactéries du yaourt *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus bulgaricus* a peu été exploré en aval de l'iléon. Il en va de même pour *Lactococcus lactis* (AFSSA, 2005).

La composition globale de la bactérie, la présence d'une enveloppe ou d'un exopolymère sont autant de facteurs qui augmentent sa bilio-résistance. Les études prouvent une fois encore que la résistance à la bile est une caractéristique souche-dépendante. Néanmoins, les mécanismes mis en jeu par les micro-organismes restent majoritairement méconnus. Comme pour l'ATR, une pré-exposition à de faibles concentrations de bile lors de la préparation des probiotiques peut déclencher une réelle bilio-résistance ultérieure (Ebel, 2012).

II. 2. Influence du milieu vecteur et de la galénique sur la survie des probiotiques

Lactobacillus rhamnosus GG est un probiotique largement étudié qui dispose d'une capacité de résistance acide importante. Goldin et ses collaborateurs (1992) ont montré qu'il

existait une différence de son taux de survie en fonction du milieu transportant le probiotique. Le lactosérum confère un taux de survie plus important à la souche qu'un lait fermenté ou qu'un lait contenant un concentré congelé de probiotiques. En effet, le passage gastrique est facilité par le pouvoir tampon du lactosérum, qui est plus élevé que celui du lait fermenté.

Les aliments sont fréquemment utilisés comme vecteurs pour apporter les probiotiques dans l'organisme. Nombre de publications mettent en avant le rôle prépondérant du type de denrée alimentaire utilisé dans la survie, le développement et l'action des probiotiques. Les produits laitiers tels que les laits fermentés, les yaourts et les fromages, restent les principales matrices alimentaires utilisées pour transporter les microorganismes d'intérêt dans le tube digestif.

D'autres types d'aliments peuvent également être employés comme vecteurs de probiotiques, notamment des produits céréaliers ainsi que des jus de fruits ou de légumes. En raison de l'importante prévalence des intolérances au lactose et des allergies aux protéines de lait de vache (APLV), l'intérêt des industriels pour ces « nouvelles » matrices alimentaires se développe de manière considérable. Dans tous les cas, le pH de la denrée, sa teneur en acides gras, l'ajout de prébiotiques à sa formule, ou le pouvoir antioxydant de ses ingrédients sont autant de paramètres qui peuvent influencer sur la survie des probiotiques au sein du produit lui-même, puis au sein du tractus digestif (Ranadheera et al., 2010).

Dans un autre contexte, en 2002, une étude portant sur la souche *Propionibacterium freundenreichii* Propiofidus® SI41 met en évidence que l'inclusion de $10^{9,6}$ UFC dans des gélules acido-résistantes permet d'obtenir une concentration fécale égale à celle obtenue avec des gélules classiques contenant dix fois plus d'UFC (Jan et al., 2002). Les gélules acido-résistantes, également appelées gastro-résistantes, semblent donc être un bon moyen d'apporter des probiotiques sensibles au pH gastrique jusque dans l'intestin grêle, où ils pourront alors exercer leurs effets.

En outre, les récentes évolutions des procédés d'encapsulation des principes actifs permettent d'amener des probiotiques intacts directement dans l'intestin grêle ou dans le côlon.

L'encapsulation (figure 1) vise en effet à introduire des composants bioactifs tels que les microorganismes probiotiques dans une matrice assurant leur transport et leur protection, tout en contrôlant leur libération (Gbassi, 2010). De nombreuses méthodes d'encapsulation sont aujourd'hui employées et reposent sur trois étapes successives :

- **Première étape** : l'élément bioactif est incorporé dans la matrice choisie ;

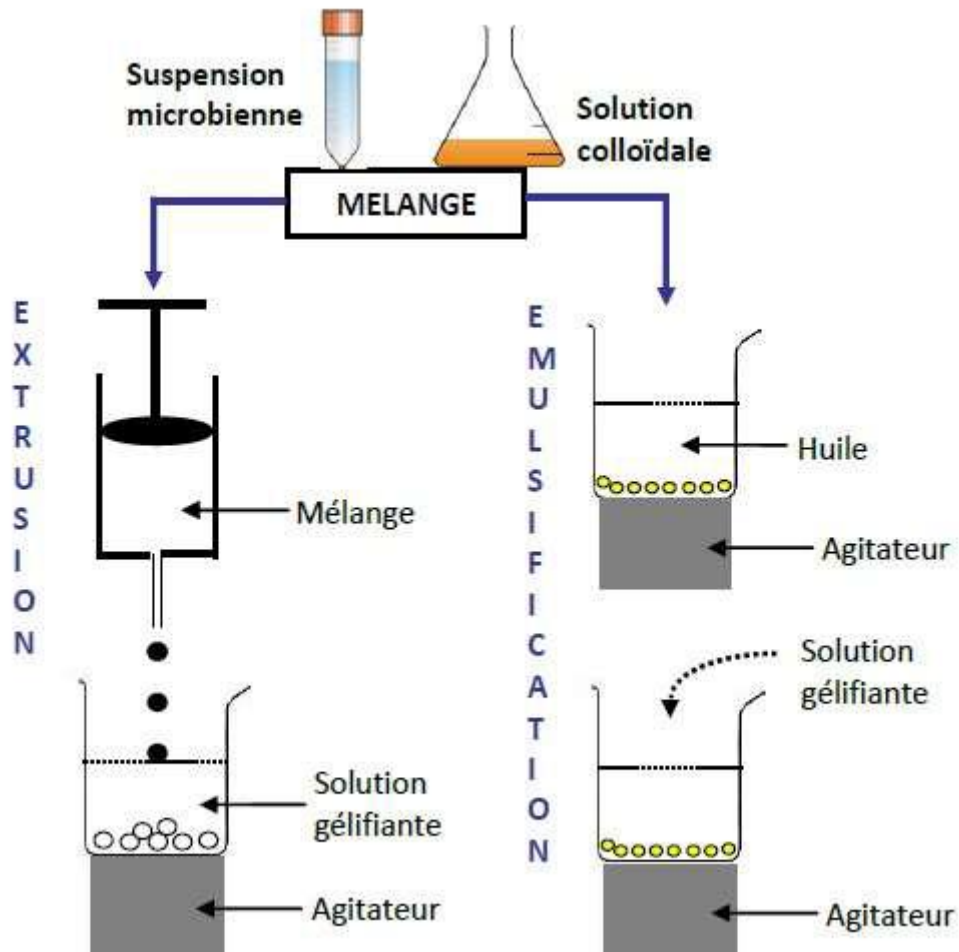


Figure 1 : Encapsulation des microorganismes par les techniques d'extrusion et d'émulsification (Gbassi, 2010).

Dans le procédé d'extrusion, le mélange est placé dans un dispositif permettant de former des gouttelettes. Elles tombent dans une solution gélifiante, sous faible agitation, afin de former de petites billes gélifiées contenant les probiotiques.

Dans le procédé d'émulsification, le mélange est dispersé dans un plus grand volume d'huile végétale, sous agitation. Un agent gélifiant est ensuite ajouté à l'émulsion pour former des capsules contenant les probiotiques.

- **Deuxième étape** : des procédés mécaniques permettent d'encapsuler les composés ;
- **Troisième étape** : le système est stabilisé par des procédés chimiques ou physico-chimiques.

Parmi les différentes techniques existantes, l'extrusion et l'émulsification sont particulièrement adaptées à l'encapsulation des probiotiques (Figure 1). Ce sont des méthodes douces qui n'altèrent pas les cellules (Ziar et al., 2012).

En plus de protéger les probiotiques, les matériaux utilisés doivent être biocompatibles et non toxiques pour l'organisme qui les ingère. Le choix des matériaux se porte donc préférentiellement sur des polymères naturels, d'origine végétale ou animale (Gbassi, 2010). Le tableau suivant donne quelques exemples de polymères naturels utilisés dans les méthodes d'encapsulation (Tableau 4).

Tableau 4 : Exemples de polymères naturels pouvant être utilisés dans les procédés d'encapsulation (Gbassi, 2010).

		Nature du polymère		
Origine	Polysaccharide	Protéine	Lipide	
Végétale	Agarose Alginate Amidon Caroube Carraghénane Cellulose Gomme arabique Gomme guar Pectine	Gluten	Cires Huile de palme hydrogénée Huile de ricin hydrogénée Lécithine de soja	
Animale ou bactérienne	Chitosan Dextran Gomme gellane Gomme xanthane	Albumines Caséines Collagène Gélatine Protéines de lactosérum		

Dans le cas des gélules acido-résistantes et de l'encapsulation, la forme galénique permettrait de déterminer le lieu d'action de la souche. Il ne serait donc plus nécessaire de sélectionner les probiotiques selon leurs acido- et bilio-résistances.

II.3. Importance de la dose administrée

La totalité des probiotiques ingérée n'arrive pas intacte dans l'intestin grêle ou le côlon. Malgré les mécanismes de résistance aux étapes de la digestion, une partie de ces microorganismes est altérée ou tuée. Il est donc important de connaître la dose minimale de probiotiques à administrer pour obtenir un effet bénéfique dans le système digestif.

Dans l'étude de Goldin et al. exposée précédemment, on constate que quel que soit le vecteur utilisé pour l'administration du probiotique *Lactobacillus rhamnosus* GG, des bactéries vivantes sont retrouvées dans les selles. Les doses ingérées, de l'ordre de 10^{10} à 10^{11} UFC, sont donc ici suffisantes pour assurer la présence du microorganisme vivant dans le tube digestif (Goldin et al., 1992).

Dans une autre étude portant sur cette même souche bactérienne, $1,6 \cdot 10^8$ UFC consommées quotidiennement ne permettent pas de détecter le probiotique vivant dans les échantillons de fèces, tandis qu'une dose de $1,2 \cdot 10^{10}$ UFC permet de le retrouver à une concentration moyenne de 106 UFC/g de selles (Saxelin et al., 1995), donc une dose quotidienne minimale de 10^{10} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* GG devrait être administrée pour obtenir l'action probiotique *in vivo*.

La dose optimale de microorganismes à apporter pour obtenir les effets bénéfiques attendus est évaluée lors de la phase II des essais cliniques des médicaments et compléments alimentaires contenant des probiotiques. Il est généralement admis que pour être actifs dans l'intestin grêle, les probiotiques doivent y être retrouvés vivants à hauteur de 10^6 UFC/mL de chyme (AFSSA, 2005). De même, leur activité colique est reconnue pour des concentrations de l'ordre de 10^8 UFC/g de contenu. Ces valeurs « théoriques » reposent toutefois sur peu de bases scientifiques et demanderaient à être expérimentalement réévaluées.

II.4. Colonisation du tube digestif et persistance de la souche après administration

La majorité des publications étudiées montre qu'il n'existe pas de réelle colonisation de l'intestin par les probiotiques. Après leur administration, la plupart des souches probiotiques sont rapidement évacuées par le tube digestif. Quelques exceptions montrent une persistance de la souche dans les selles ou au niveau de la muqueuse colique après arrêt de l'administration. C'est le cas de *Lactobacillus rhamnosus* GG qui est retrouvé dans les fèces de 33 % des individus sept jours après arrêt de la consommation d'une dose quotidienne moyenne de 10^{11} UFC . Après quatorze jours, la bactérie vivante n'est plus détectable. Des recherches au niveau de la muqueuse colique permettent toutefois de retrouver la souche probiotique jusqu'à vingt-huit jours après arrêt de l'ingestion (Alanderet al., 1999). Ces résultats traduisent une persistance du microorganisme dans l'intestin, très certainement liée à sa multiplication *in situ*.

Collins et al. ont également testé la persistance fécale de *Lactobacillus salivarius* UCC118. Le probiotique a été ingéré durant trois semaines à raison de 10^{10} UFC/jour. Selon les auteurs, la souche probiotique reste décelable dans les fèces de 20 % des patients durant vingt-et-un jours après arrêt de la consommation. Pour l'un d'entre eux, la souche UCC118 est encore retrouvée vivante dans les selles six mois plus tard (Collins et al., 2002).

L'équipe de Bouhnik et al. (1992) a étudié la souche de *Bifidobacterium bifidum* des produits Ofilus®. Après administration quotidienne de $10^{11,5}$ UFC durant huit jours, la concentration fécale du

probiotique diminue progressivement jusqu'à ce qu'il ne soit plus détectable, huit jours après l'arrêt de la consommation.

En conclusion, quelques cas montrent une colonisation durable de la muqueuse intestinale ou des fèces par des probiotiques. Toutefois, la majorité des souches probiotiques ne persiste dans le tube digestif que pendant la période d'ingestion, puis en sont éliminées en de brefs délais.

Chapitre III:

Matériels et

Méthodes

Chapitre III: Matériels et méthodes

Un nombre croissant de compléments alimentaires contenant des probiotiques est disponible en officine algérienne. Toutefois, la liste de produits disponible est limitée et nous allons retenir l'attention sur les produits probiotiques disponibles dans les officines algériennes ou vendus on line par des particuliers où ces produits sont préconisés afin de limiter ou traiter les problèmes suivants :

§ Confort gastro-intestinal et maladies associées.

III.1. Matériels

Dans cette partie, nous exposons les fiches techniques ou les notices telles qu'elles sont indiquées par les laboratoires fabricants sans correction.

III.1.1. Forever Living Active Pro B - Confort Intestinal - 30 Gélules

Forever Active Pro-B (figure 2) est un mélange de bactéries, vendu en ligne sur www.jumia.dz. Prix : 5 800 DA. SKU: FO573HB0BSD30NAFAMZ. Pays de production: United States. Poids (kg): 0.1.

Il permet de retrouver un bien-être digestif et contient les souches probiotiques suivantes :

<i>Bifidobacterium lactis</i>	30mg	5,2x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	20mg	1,15x10 ⁹ UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	10mg	5,8x10 ⁸ UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	8mg	5,8x10 ⁸ UFC
<i>Bifidobacterium longum</i>	5mg	2,0x10 ⁸ UFC
<i>Bifidobacterium B-bifidum</i>	5mg	2,9x10 ⁸ UFC



Figure 2: Forever Living Active Pro B - Confort Intestinal – Gélules (www.jumia.dz).

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la fiche technique

- Complexe symbiotique, associant probiotiques et prébiotiques
- Gélules gastro-résistantes
- Renforce la flore intestinale et réduit les inconforts intestinaux
- Probiotiques : 8 Milliards de ferments lactiques.
- Prébiotiques : fructo-oligosaccharides

- Conseils d'utilisation

Prendre 1 gélule par jour 30 min avant les repas. La température de conservation ne doit pas excéder 25°C. Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne peuvent remplacer un régime alimentaire varié et équilibré.

Ne pas consommer si l'emballage est endommagé.

A conserver au frais, au sec et à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée des enfants.

Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Les compléments alimentaires doivent être utilisés dans le cadre d'un mode de vie sain et ne pas être utilisés comme substituts d'un régime alimentaire varié et équilibré.

La température de conservation ne doit pas excéder 25°C.

A consommer de préférence avant fin et n° de lot: voir sous flacon.

III.1.2. Ultra-Levure 200MG GLES B/10

Nom Commercial: ULTRA-LEVURE (figure 3)

Code DCI: 10H132

Forme: GLES.

Dosage: 200MG

Conditionnement: B/10

Type: Princeps

Liste: N/D

Pays: FRANCE

Commercialisation:

Remboursable:

Tarif de référence: 0 DA

PPA (indicatif) : 283.00 DA

Num Enregistrement: 101/ 10 H 132 /04

Dénomination du médicament : ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

ANSM - Mis à jour le : 20/08/2018

ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Vous devez toujours prendre ce médicament en suivant scrupuleusement les informations fournies dans cette notice ou par votre médecin ou votre pharmacien.

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.



Figure 3 : ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule « *Saccharomyces boulardii* » (www.pharmnet-dz.com).

- Adressez-vous à votre pharmacien pour tout conseil ou information.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ?
3. Comment prendre ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique : MICROORGANISMES ANTIDIARRHEIQUES - code ATC : A07FA02

Il est indiqué dans le traitement symptomatique d'appoint de la diarrhée, en complément de la réhydratation chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ?

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Ne prenez jamais ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule :

- Si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- Si vous êtes porteur d'un cathéter veineux central, immunodéficient ou hospitalisé (en raison d'une maladie grave ou si votre système immunitaire est affaibli).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule

Avertissements

Il est recommandé de ne pas ouvrir les gélules dans l'environnement de patients porteurs d'un cathéter veineux central, pour éviter toute colonisation, en particulier manuportée (apportée par les mains), du cathéter.

Il est recommandé de ne pas ouvrir les gélules en présence d'un patient en état critique ou immunodéprimé en raison du risque de contamination par l'air.

En effet, il a été rapporté chez des patients porteurs d'un cathéter veineux central et des patients en état critique ou immunodéprimés, même non traités par *S. boulardii*, de très rares cas de fongémies (passage de la levure dans le sang) se traduisant le plus souvent par de la fièvre et des hémocultures positives à *Saccharomyces*.

Concernant l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte, vous devez consulter rapidement votre médecin dans les cas suivants :

- En l'absence d'amélioration au bout de 2 jours de traitement ;
- En cas d'apparition de fièvre, de vomissement ;
- En cas de présence de sang ou de glaire dans les selles ;
- En cas de soif intense, de sensation de langue sèche. En effet, ces signes montrent un début de déshydratation c'est à dire de perte importante de liquide due à la diarrhée. Votre médecin jugera alors de la nécessité de prescrire une réhydratation qui pourra se faire par voie orale ou intraveineuse.

Précautions

Chez l'enfant de plus de 6 ans et l'adulte, ce traitement est un complément des règles diététiques :

- Se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées, afin de compenser les pertes de liquide dues à la diarrhée (la ration quotidienne moyenne en eau de l'adulte est de 2 litres) ;
- S'alimenter le temps de la diarrhée,
 - en excluant certains apports et particulièrement les crudités, les fruits, les légumes verts, les plats épicés, ainsi que les aliments ou boissons glacés,
 - en privilégiant les viandes grillées, le riz.

En cas de doute, n'hésitez pas à consulter votre médecin ou votre pharmacien.

Enfants

Sans objet.

Autres médicaments et ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule

Du fait de sa nature fongique, ne pas associer ce médicament à un antifongique (médicament actif contre les champignons) oral ou systémique.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule avec des aliments et boissons

ULTRA-LEVURE étant constitué de cellules vivantes, ne pas mélanger avec un liquide ou un aliment trop chaud (plus de 50°C), glacé ou alcoolisé.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est préférable de ne pas utiliser ce médicament pendant la grossesse.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule contient du lactose monohydraté.

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

3. COMMENT PRENDRE ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est de 1 gélule par jour.

Avaler les gélules avec un grand verre d'eau.

Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

La lyophilisation de la substance active garantit la stabilité et la vitalité de *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745.

Si vous avez pris plus de ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule que vous n'auriez dû

Sans objet.

Si vous oubliez de prendre ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule

Sans objet.

Si vous arrêtez de prendre ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables très rares :

- Réactions allergiques (pouvant aller jusqu'à l'œdème de Quincke), rougeurs, démangeaisons.
- Passage de levure dans le sang (fongémie)

Effets indésirables rares :

- Urticaire.

Effets indésirables de fréquence indéterminée :

- Constipation

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS**Ce que contient ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule**

- La substance active est :

Saccharomyces boulardii CNCM I-745*..... 200 mg

*cellules de levures

- Les autres composants sont : Lactose monohydraté, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule :

Corps : gélatine, dioxyde de titane (E171),

Coiffe : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), indigotine (E132).

Qu'est-ce que ULTRA-LEVURE 200 mg, gélule et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme d'une gélule (200 mg en flacon de 6, 10, 20, 30 ou 40 ou en plaquette de 6, 10, 20 ou 30).

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

BIOCODEX

7, AVENUE GALLIENI
94250 GENTILLY
FRANCE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

BIOCODEX

7, AVENUE GALLIENI
94250 GENTILLY
FRANCE

Fabricant

BIOCODEX

1, AVENUE BLAISE PASCAL
60000 BEAUVAIS
FRANCE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Conseil d'éducation sanitaire :

ULTRA-LEVURE est un complément des règles diététiques importantes :

- Se réhydrater par des boissons abondantes, salées ou sucrées,
- S'alimenter le temps de la diarrhée, en privilégiant les viandes grillées, le riz.

Qu'est-ce qu'une flore de substitution ?

La flore intestinale est constituée de milliards de microorganismes. Son équilibre est nécessaire au maintien de certaines fonctions essentielles du tube digestif telles que la digestion des aliments, la défense contre les agents infectieux, la stimulation et le renforcement des défenses immunitaires. Mais cet équilibre est fragile et peut être remis en cause par de nombreux facteurs : infections intestinales par un virus ou une bactérie, prise de certains médicaments tels que les antibiotiques, modifications des habitudes alimentaires... pouvant entraîner divers troubles digestifs dont la diarrhée. ULTRA-LEVURE est un médicament de la flore intestinale dit « flore de substitution » qui permet de compenser un déséquilibre transitoire de la flore intestinale.

III.1.3. Ultrabiotique pour adultes

Ultrabiotique (figure 4) est un complexe de lactobacilles et bifidobactéries : *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus plantarum*, *Bifidobacterium breve* qui apporte 4 milliards de micro-organismes vivants à la fabrication, ce qui correspond à 8 milliards de souches pour 2 gélules, dose recommandée.

De plus, les probiotiques d'Ultrabiotique ont été sélectionnés pour leur résistance à l'acidité gastrique, aux sels biliaires et pour leur fort pouvoir d'adhésion aux cellules intestinales. Ultrabiotique est particulièrement recommandé en cas :

- De prise d'antibiotiques,
- D'hygiène alimentaire insatisfaisante,
- De transit perturbé,
- De désordres intestinaux en général,
- De stress répété (qui favorise l'inconfort de l'intestin),
- De voyages à l'étranger.



Figure 4: Ultrabiotique, gélules (<http://laboratoires-nutrisante.dz/>).

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

Composition (pour 2 gélules) :

- Lactobacilles et bifidobactéries: 8 milliards d'UFC* à la fabrication
- *Lactobacillus acidophilus*
- *Bifidobacterium lactis*
- *Lactobacillus plantarum*
- *Bifidobacterium breve*
- *UFC = Unité Formant Colonie
- Allergènes :
 - Gluten
 - Lait
 - Soja

De 3 à 6 ans : 1 gélule par jour. Ouvrir la gélule et mélanger le contenu avec de la compote ou un yaourt.

À partir de 6 ans : 2 gélules par jour (1 le matin et 1 le soir au moment des repas).

Cure de 8 jours en cas de prise d'antibiotiques, de transit perturbé ou de voyage à l'étranger.
Cure de 1 mois lors des changements de saisons ou pendant la période hivernale.

III.1.4. Ultrabiotique Infantile

Ultrabiotique Infantile (figure 5) est un complexe de souches de ferments lactiques : *Bifidobacterium lactis* et *Lactobacillus rhamnosus*, qui contient 6 milliards de micro-organismes vivants.

Ces souches sont naturellement présentes dans la flore intestinale des enfants. Ultrabiotique Infantile associe aussi la vitamine D3 qui intervient dans la croissance normale et le développement des os chez l'enfant, et la vitamine A qui contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.



Figure 5: Ultrabiotique infantile, sachets (<http://laboratoires-nutrisante.dz/>).

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

Indications : Selon les tests *in vitro*, nos ferments lactiques ont été sélectionnés pour leur résistance à l'acidité gastrique et aux sels biliaries.

Pour 1 sachet :

- Vitamine A: 120 µg (15% VNR*)
- Vitamine D: 3,75 µg (75% VNR*)
- Ferments lactiques
- (*Bifidobacterium lactis* ; *Lactobacillus rhamnosus*): 6 milliards d'UFC**
- *VNR = Valeurs nutritionnelles de référence
- **UFC = Unité Formant Colonie
- 1 sachet par jour, à diluer dans un peu d'eau ou une compote, de préférence le matin, pendant 7 jours.
- Nous recommandons de conserver le produit dans le bas du réfrigérateur. Ne pas dépasser la dose recommandée. A conserver dans un endroit sec et frais. A consommer dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain. A garder hors de la portée des enfants.

III.1.5. Lactocil

Lactocil, une combinaison de probiotiques et de prébiotiques (figure 6) en proportions idéales, améliore la digestion. Cette préparation synbiotique aide en cas de syndrome du côlon irritable, de diarrhée du voyageur et d'indigestion associée aux antibiotiques.

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

L'appareil digestif humain héberge des communautés microbiennes denses et diversifiées. Toute perturbation ou tout déséquilibre dans cette composition microbienne peut conduire à une indigestion ou à de la diarrhée. Ce déséquilibre peut être corrigé par l'administration de probiotiques et de prébiotiques en quantité / qualité adéquates.

Composition

- *Lactobacillus sporogenes* 150 millions de spores
- Fructo-oligosaccharides 100 mg



Figure 6: Lactocil, comprimés (www.NaturesOnly.dz).

Indications

- Syndrome du côlon irritable
- Constipation
- Diarrhée
- Flatulence

Posologie

- Un ou deux comprimés, trois fois par jour

Avantages de Lactocil

- Facilite la digestion, régule le métabolisme et améliore l'immunité
- Améliore la microflore intestinale
- Réduit la fréquence de selles quotidiennes
- Soulage les douleurs abdominales et les symptômes de ballonnements
- Soutient la croissance des «bonnes bactéries» dans l'intestin
- Lactocil présente également un excellent profil d'innocuité.

III.1.6. IMMUNOSTIM[®] Défenses de l'organisme

ImmunoStim (figure 7), est composé de 3 souches de ferments actifs, de fibres (FOS) et de vitamine C reconnue pour renforcer les défenses immunitaires de l'organisme.

L'intestin contient 60 à 70 % des cellules immunitaires de l'organisme. Barrière de protection contre certains micro-organismes potentiellement néfastes, la flore intestinale joue un rôle de protection majeur. Elle est composée de milliards de bactéries qui tapissent la paroi intestinale.

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

Indication:

- Enrichi le microbiote
- Supplémente la flore intestinale
- Destinée aux enfants à partir de 6 ans, aux adultes et aux seniors.



Figure 7: ImmunoStim Défenses de l'Organisme, gélules (www.Alvityl.fr).

Mode d'action

Alvityl ImmunoStim Défenses de l'Organisme convient à toute la famille, senior, adulte et enfant dès 3 ans.

Les Ferments Actifs contribuent à enrichir le microbiote, afin de supplémenter et rééquilibrer la flore intestinale. Ainsi, vous retrouvez un confort digestif, et renforcez vos défenses immunitaires. Ces souches microbiotiques sont au nombre de 3 et dosées à 5 milliards d'unités :

Lactobacillus helveticus Rosell-52

Bifidobacterium infantis Rosell-33

Bifidobacterium bifidum Rosell-71

Les Fibres, fructo-oligosaccharides, contribuent à nourrir les bactéries de la flore intestinale, afin de maintenir son équilibre.

La Vitamine C, dosée à 12ml, apporte de l'énergie, et participe au bon fonctionnement du système immunitaire.

Présentation proposée par votre pharmacie en ligne: ImmunoStim se présente sous forme de sachets à diluer dans l'eau au goût de vanille, ou sous forme de gélule. Vous avez ainsi le choix entre 2 formes galéniques, pour une prise adaptée à votre quotidien.

Conseil d'utilisation

Ce produit est conseillé à l'enfant de plus de 3 ans, à l'adulte et au senior. Cure de 10 jours consécutifs minimum, renouvelable plusieurs mois si besoin.

En gélules : Prenez 1 gélule d'ImmunoStim par jour avec un verre d'eau, de préférence avant le petit-déjeuner. Ne pas croquer.

En sachets : Prenez 1 stick d'ImmunoStim par jour dans un verre d'eau, de préférence avant le petit-déjeuner.

CARACTÉRISTIQUES DE IMMUNOSTIM DÉFENSES DE L'ORGANISME

Marque

ALVITYL

Référence(s)

3401564352715, 3401599682177

III.1.7. EFFIDIGEST comprimés effervescents : gamme transit

EFFIDIGEST (figure 8) est un complément alimentaire à base d'extraits végétaux, de ferments lactiques et fructo-oligosaccharides.

La formule d'EFFIDIGEST contient de l'extrait de malt et des extraits de fruits exotiques, l'ananas et la papaye, qui sont dotés d'une activité enzymatique.

La formule est complétée par des ferments lactiques, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus* naturellement présents dans notre tube digestif.

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

D'origine naturelle, aucun des actifs d'EFFIDIGEST (Arômes orange et citron) n'est susceptible d'entraîner un phénomène d'irritation digestive.



Figure 8: EFFIDIGEST, comprimés effervescents (<http://laboratoires-nutrisante.dz/>).

Conseils d'utilisation :

Un comprimé effervescent par jour à diluer dans un verre d'eau après le repas ou dès que le besoin s'en fait ressentir.

Ne pas dépasser la dose recommandée. A conserver dans un endroit sec et frais. A consommer dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain. A garder hors de la portée des enfants. Contient une source de phénylalanine. Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

- Mastiquez bien vos aliments (non seulement la mastication déclenche le mécanisme de décomposition mécanique des aliments, mais la salive contient des protéines spéciales qui commencent la transformation des aliments pour faciliter les digestions ultérieures).
- Prenez le temps de manger.
- Favorisez les probiotiques. Il y a plus de bactéries dans notre intestin que de cellules dans tout notre organisme et elles ont un rôle important dans la digestion.
- Refaites le plein de bonnes bactéries régulièrement en consommant des aliments fermentés. Choucroute, kimchi, yogourt, kéfir et autres produits fermentés contiennent des bactéries vivantes qui coloniseront temporairement votre système gastro-intestinal, contribuant ainsi à la digestion.

Composition:

<u>Pour 1 comprimé :</u>	
Extrait de malt	300 mg
Fructo-oligosaccharides	100 mg
Extrait de papaye	70 mg
Extrait d'ananas	50 mg
Ferments lactiques (<i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i>)	10 mg

Allergènes :

- Gluten
- Lait

Le même produit existe aussi en sachets (figure 9) :

Composition:Pour 2 sachets

- Levure: 1120 mg
- Extrait de malt: 700 mg
- Extrait de papaye: 420 mg
- Cynorrhodon: 240 mg
- Fibres d'avoine: 160 mg
- Ferments lactiques (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*): 20 mg
- Allergènes :
 - Gluten
 - Lait
 - Soja



Figure 9: EFFIDIGEST, sachets (<http://laboratoires-nutrisante.dz/>).

Conseils d'utilisation :

Pour une action rapide : prendre 1 sachet dilué dans un 1/2 verre d'eau dès l'apparition d'inconfort après le repas.

En entretien, pour limiter plus durablement les ballonnements : prendre 1 sachet dilué dans un 1/2 verre d'eau après chaque repas pendant 2 semaines. Peut être renouvelé aussi souvent que nécessaire.

Ne pas dépasser la dose recommandée. A conserver dans un endroit sec et frais. A consommer dans le cadre d'une alimentation variée, équilibrée et d'un mode de vie sain. A garder hors de la portée des enfants.

III.1.8. ENTEROGERMINA 2 milliards du 5ml , Suspension buvable

Enterogermina® (figure 10) est la marque d'un probiotique à ingérer par voie orale et se compose de spores de *Bacillus clausii*, micro-organismes non pathogènes faisant partie du microbiote intestinal.

Nom Commercial :ENTEROGERMINA

Dosage :2 milliards / 5 ml

Forme :Suspension buvable

Présentation :B/ 10 flacons/5 ml

DCI :BACILLUS CLAUSII SPORES POLYANTIBIO-RESISTANTS

Laboratoire :SANOFI-AVENTIS S.p.A

Classe thérapeutique :GASTRO-ENTEROLOGIE

Sous classe :Antidiarrhéiques

Conditionnement :Flacon

Spécification :en polyéthylène basse densité

Tableau :Non Tableau

Durée de conservation :24 mois

Prix public : non déterminé



Figure 10: ENTEROGERMINA 2 milliards du 5ml, Suspension buvable
(<https://www.pharmapresse.net/>).

- Principales caractéristiques : celles mentionnées sur la notice

Indications thérapeutiques :

- Traitement curatif et préventif du déséquilibre microbien intestinal et des déséquilibres vitaminiques endogènes consécutifs.
- Traitement adjuvant du rétablissement de la flore intestinale bactérienne, altérée par des traitements antibiotiques ou chimiothérapiques.
- Troubles gastro-intestinaux aigus et chroniques des nourrissons, résultant d'intoxications ou de déséquilibres microbiens intestinaux et de déséquilibres vitaminiques.

Posologie :

Voie orale.

- Adultes : 2 à 3 flacons par jour.
- Enfants : 1 à 2 flacons par jour.
- Nourrissons : 1 à 2 flacons par jour sauf avis contraire du médecin.
- Administration à intervalles réguliers (3-4 heures).

Contre-indications :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du produit

Effets secondaires :

- Sans objet

Interactions médicamenteuses:

- Sans objet

III.2. Méthodes

Notre méthodologie suivie dans ce travail consiste à faire :

- Un recensement des produits probiotiques vendus par net ou sur les comptoirs de pharmacies algériennes.
- Une comparaison de ce qui est rapporté dans la notice ou la fiche technique avec le contenu réel.
- Une confirmation, voir à défaut, une correction des effets réels des micro-organismes contenus dans la préparation estimée probiotique en suivant les données scientifiques relatées par la littérature.

Chapitre IV:
Résultats et
discussion

Chapitre IV : Résultats et Discussion.

IV.1. Forever active pro-b

Ce produit probiotique est le premier qui a vu le jour dans le marché algérien *via* une vente par des particuliers. Généralement, la vente se fait sur le site www.jumia.dz.

L'origine des souches présumés probiotiques contenues dans cette préparation reste mystérieuse. Sur le site de l'un de leurs partenaires : *Aloe vera.com* par exemple, nous pouvons lire que « les six souches de ferments lactiques ont fait l'objet d'études cliniques conduites à l'Université de Copenhague. Leur fonctionnement synergique à été démontré ». Ils soulignent cependant, que la souche *L. rhamnosus* est la fameuse souche probiotique LGG.

Cette souche a été isolée en 1983 dans le tube digestif d'un être humain en bonne santé par Sherwood Gorbach et Barry Goldin, deux chercheurs de Boston qui déposèrent un brevet le 17 avril 1985. Le nom tout d'abord adopté fut *Lactobacillus acidophilus* GG, d'après les deux initiales des patronymes des découvreurs. Par la suite, le micro-organisme fut renommé *Lactobacillus rhamnosus* ATCC 53103 (Meurman et al., 1995). En 1998, Holzapfel et ses collaborateurs proposaient de considérer que *L. rhamnosus* pouvait produire un effet bénéfique pour la santé lorsqu'il était administré vivant et en quantités adéquates. Il se rencontre dans les voies digestives, urinaires et génitales ainsi que dans les produits laitiers (laits fermentés, fromages).

Depuis *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) a suscité énormément d'études au point qu'en 2015, c'était la souche de probiotique certainement la mieux documentée, avec 887 articles scientifiques qui lui étaient consacrés et 58 brevets déposés (d'après Scopus Database) (Ceapa et al., 2016).

L. rhamnosus GG peut survivre à l'acidité stomacale et à la bile sécrétée au niveau du duodénum. Malgré sa capacité à adhérer au mucus intestinal, il n'est qu'un habitant passager du tube digestif.

Souvent la prise d'antibiotiques par les enfants est associée à des diarrhées. *L. rhamnosus* GG est bénéfique dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (Mantegazza et al., 2018). Il survit au traitement antibiotique à l'amoxicilline/acide clavulanique, souvent utilisé chez l'enfant, mais est par contre sensible à la pénicilline. Il diminue la fréquence des selles et la durée totale de la diarrhée des bébés recevant *L. rhamnosus* GG, comparée à une solution de réhydratation (Canani et al., 2007).

Il réduit aussi le risque de la diarrhée du voyageur. Une étude fut conduite avec des touristes américains qui reçurent des capsules contenant *L. rhamnosus* GG ou un placebo. Le risque d'avoir une diarrhée est passée de 7,4% pour ceux recevant un placebo à 3,9 % pour ceux recevant le lactobacille (Hilton et al., 1997). Par contre, donné à titre curatif d'une gastroentérite, il ne s'avère pas plus efficace qu'un placebo (Schnadower et al., 2018).

IV.2. Ultra Levure[®] (Biocodex) *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

La souche *Saccharomyces boulardii* a fait l'objet de nombreuses interrogations depuis plusieurs années. Son intérêt a pu être démontré dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques (DAA). C'est pourquoi ce produit est vendu comme médicament en pharmacies Algériennes.

Déjà en 1989 aux Etats-Unis, Surawicz et son équipe, réalisèrent une étude en double aveugle sur 180 patients hospitalisés et sous différentes antibiothérapies. Les résultats montraient une réduction du risque de diarrhées chez les patients ayant reçu quotidiennement 1g de *S. boulardii* (9% contre 22% chez les patients recevant un placebo) (Surawicz et al., 1989). Plus tard, d'autres travaux comme celui de McFarland, chez des patients recevant des β -lactamines, ont montré une réduction du risque de diarrhée de 7% avec *S. boulardii* contre 15% avec un placebo (McFarland et al., 1995).

Plus récemment, une méta-analyse de 2015 recense 21 études randomisées regroupant 4 780 participants ayant reçu une antibiothérapie. Les patients du groupe expérimental étaient supplémentés en *Saccharomyces boulardii* à diverses doses et durées, alors que les patients du groupe témoin recevaient soit un placebo, soit aucun traitement additionnel. Les retours d'analyse ont indiqué une diminution du risque de DAA chez les patients supplémentées par *S. boulardii* CNCM I-745 durant le traitement antibiotique puisque le risque chez l'adulte passe de 17,4% à 8,2% (Szajewska et al., 2015).

De nombreux scientifiques se sont aussi intéressés à *S. boulardii* dans la prévention des diarrhées à *Clostridium difficile*. McFarland a fait un essai randomisé en double aveugle sur 124 adultes atteints de diarrhées à *C. difficile* pour la première fois ou avec récurrence. Ils recevaient, en plus de l'antibiothérapie, soit un 1g/jour de *S. boulardii*, soit un placebo pendant un mois. Ils en conclurent une inefficacité chez les patients atteints d'un premier épisode infectieux, néanmoins, chez les patients récidivants, on note une diminution de moitié du risque de rechute (34,6% contre 64,7%) (McFarland et al., 1994).

Puis, Surawicz et son équipe ont opté pour une étude multicentrique contrôlée en double aveugle contre placebo. Elle concernait cette fois des patients atteints de diarrhées récidivantes uniquement, traités soit par *S. boulardii* en association pendant 10 jours à trois protocoles d'antibiotique différents :

- soit une dose de 2g quotidienne de vancomycine,
- soit une faible dose à 500mg/jour de vancomycine,
- ou alors une dose de 1g/jour de métronidazole.

Le groupe expérimental recevait, en association aux antibiotiques, *S. boulardii* à hauteur de 1g/jour, pendant 28 jours. Les résultats suggèrent que seul le groupe traité par le probiotique associé à la vancomycine 2g/jour avait un risque de rechute diminué : 16,7% contre 50% chez le groupe placebo (Surawicz et al., 2000). Les patients soignés par les deux autres types d'antibiothérapies associées au probiotique n'ont pas de réduction significative du risque de rechute.

Le pharmacien/ le médecin préconise la posologie suivante d'Ultra Levure® (Biocodex) Médicament *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 :

- Sachet 100 mg : à partir de 2 ans, 2 sachets par jour, en 2 prises
- Gélule dosée à 50 mg : 4 gélules/jour en 2 prises.
- Gélule dosée à 200 mg : 1 gélule/jour
- Les gélules sont réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.
- Ne pas mélanger Ultra Levure à un liquide ou un aliment trop chaud, glacé ou alcoolisé.

En cas de diarrhée, le pharmacien ou le médecin doit préconiser certains conseils hygiéno-diététiques, en particulier, la réhydratation.

IV.3. Le produit *Ultrabiotique*

Développé par Nutrisanté, Ultrabiotique est une marque de compléments alimentaires formulés à partir de souches de probiotiques rigoureusement sélectionnées pour leur activité bénéfique attestée par des études scientifiques. Son objectif est de restaurer une flore intestinale saine, car un microbiote équilibré est indispensable à notre bien-être et notre santé.

Nutrisanté (créé en 1992) est un laboratoire français spécialisé dans l'élaboration de produits à base d'ingrédients naturels. Son domaine d'expertise couvre les secteurs : comme la ménopause avec le produit Manhae, la fatigue avec le produit Force G, les défenses de l'organisme avec le produit à base d'extraits de pépins de pamplemousse, ou encore la chute des cheveux avec le produit Nutricap. Sur leur site mère (<https://www.nutrisante.fr/>), nous pouvons trouver une trentaine de compléments alimentaires avec un prix allant de 4 à 20 euros. Toutefois, leur site dédié aux clients Algériens (<http://laboratoires-nutrisante.dz/>) mets en vente, sur ligne, deux préparations probiotiques issues du même complément alimentaire, mais destinées spécifiquement aux adultes et aux enfants.

Les utilisations du produit « ultrabiotique adultes » ne diffèrent pas de celles mentionnées pour « Ultralevure ». Toutefois, nous examinons la précaution de se limiter à deux souches probiotiques dans la formule destinée aux enfants, avec enrichissement en vitamines D et A.

Les deux souches probiotiques contenues dans « ultrabiotique infantile » sont apparemment *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Bifidobacterium lactis* Bb12. Ci-après, nous exposons les études cliniques qui ont utilisé les meilleures souches probiotiques déjà mises sur le marché dans différents compléments alimentaires destinés aux enfants.

Dans un essai de Szajewska et al. (2001), l'incidence de diarrhée chez des nourrissons âgés de 1 à 36 mois hospitalisés pour diverses raisons a été réduite grâce à l'administration de *Lactobacillus rhamnosus* GG. Le risque de diarrhée nosocomiale était de 6,7% versus 33,3% dans le groupe contrôle. De plus, le risque de diarrhée à rotavirus diminuait de manière significative (1/45 versus 6/36). Les mêmes résultats ont été obtenus dans d'autres études, alors que certaines n'ont pas montré de réelle efficacité pour ces mêmes probiotiques. C'est le cas de l'essai italien réalisé chez 220 nourrissons hospitalisés recevant *Lactobacillus rhamnosus* GG (Mastretta et al., 2002). Une étude française réalisée en double aveugle contre placebo a comparé l'effet sur la diarrhée de la consommation d'un lait infantile standard (Gallia®) et d'un lait infantile fermenté par *Bifidobacterium breve* C50 et *Streptococcus thermophilus* 065 (Gallia Calisma®). Cet essai regroupait 913 nourrissons en bonne santé consommant l'une des deux préparations pendant au moins trois mois. La composition nutritionnelle des deux laits était identique. Les auteurs ont étudié la fréquence des épisodes de diarrhée, leur durée et leur sévérité (évaluée par les nombres d'hospitalisation, de déshydratation, de consultation médicale et de prescription de réhydratation par voie orale). La fréquence et la durée des épisodes diarrhéiques étaient identiques dans les deux groupes.

Par contre, leur sévérité était significativement diminuée chez les enfants nourris par le lait infantile enrichi en ferments lactiques. L'administration de ce lait fermenté a donc permis de diminuer la sévérité des épisodes de diarrhées chez les nourrissons par rapport à un lait standard (Thibault et al., 2004). Un essai mené en double aveugle et randomisé regroupait 189 enfants âgés de 4 à 10 mois et recevant quotidiennement soit un lait infantile standard (groupe témoin), soit ce même lait supplémenté en *Bifidobacterium lactis* Bb-12 ou en *Lactobacillus reuteri* 55730, a testé l'impact de l'administration de deux probiotiques sur la survenue des infections gastro-intestinales chez des enfants placés en crèche. L'étude a duré douze semaines. Les épisodes fébriles et diarrhéiques ont été significativement moins nombreux chez les enfants recevant les probiotiques par rapport aux enfants du groupe témoin. De plus, la durée de la diarrhée est réduite dans les deux groupes probiotiques. *L. reuteri* 55730 a montré un bénéfice supplémentaire par rapport au témoin et à *B. lactis* Bb-12 : une réduction significative du nombre de consultations médicales, de prescription d'antibiotiques, d'absences de la crèche pour maladie et de jours de fièvre (Weizman et al., 2005). L'efficacité est cependant faible et il s'agit d'une petite étude avec un suivi fort court.

IV.4. Produit à base de probiotiques et de prébiotiques

Trois produits peuvent être achetés contenant à la fois des probiotiques et des prébiotiques ; communément résumés dans le qualificatif scientifique « synbiotique ». Il s'agit de « Lactocil », « IMMUNOSTRIM » et « EFFIDIGEST ». Les trois contiennent les fructo-oligosaccharides ou FOS comme prébiotique.

Lactocil, sont des comprimés à base de *Lactobacillus sporogenes* et de FOS. *Bacillus sporogenes* ou *coagulans* est une espèce bactérienne du genre *Bacillus* produisant de l'acide lactique. Cette bactérie fut isolée et décrite pour la première fois en 1932. *Bacillus coagulans* a été ajouté par l'AESA à sa liste « présumé comme sûr » ou « *Qualified Presumption of Safety* » (QPS) (EFSA, 2019) et a été approuvée pour usage vétérinaire comme GRAS par le Centre de Médecine Vétérinaire de la Food and Drug Administration américaine ainsi que par l'Union Européenne et est listée par l'AAFCO comme complément alimentaire pouvant être utilisé dans les élevages d'animaux. Cette bactérie est principalement à usage vétérinaire, particulièrement comme probiotique chez les cochons et les crevettes. Une utilisation chez les humains est aussi possible, en particulier afin d'améliorer la flore vaginale (De Vecchi et Drago, 2006), les maux d'estomac et les ballonnements chez les patients atteints du Syndrome du colon irritable (Hun, 2009) et

augmente la réponse immunitaire aux infections virales (Baron, 2009). Cette bactérie a aussi été évaluée comme sûre pour les produits alimentaires (Endres et al., 2009).

Les spores sont produites dans l'environnement acide de l'estomac et commencent à germer et proliférer dans l'intestin.

Lactocil peut être acheté sur les sites www.NaturesOnly.dz, www.ouedkniss.com ou www.jumia.dz. Certains particuliers le vendent aussi sur www.facebook.com.

ImmunoStim Défenses est un produit des laboratoires Alvityl. Ce produit parapharmaceutique comprend trois souches probiotiques: *Lactobacillus helveticus* Rosell[®]-52, *Bifidobacterium infantis* Rosell[®]-33 et *Bifidobacterium bifidum* Rosell[®]-71

Une équipe de l'Université de Madrid (Espagne) vient de publier une étude (Manzano et al., 2017) interventionnelle multicentrique randomisée, en double aveugle, contre placebo, concernant l'innocuité et la tolérance de ces trois souches probiotiques chez des nourrissons en bonne santé. *Lactobacillus helveticus* Rosell[®]-52, *Bifidobacterium infantis* Rosell[®]-33 et *Bifidobacterium bifidum* Rosell[®]-71 constituent la formule ProbioKid[®] (<https://lallemand-health-solutions.com/fr/>) (formule commercialisée par le laboratoire Lallemand depuis plus de 15 ans), précédemment utilisée pour prévenir la récurrence des infections hivernales chez les enfants. L'étude interventionnelle de huit semaines comportait un important échantillon de 221 nourrissons en bonne santé (3-12 mois), répartis en quatre groupes (placebo et chacune des trois souches probiotiques). Aucun événement indésirable grave n'a été signalé et les auteurs espagnols ont conclu que l'utilisation de ces trois souches probiotiques dans la petite enfance est sûre et bien tolérée.

ImmunoStim Défenses est seulement disponible chez certains particuliers sur www.facebook.com.

EFFIDIGEST, comprimés et sachets, sont deux spécialités à base de probiotiques élaborées par les laboratoires Nutrisanté. Seulement la forme en sachets est disponible sur le site dédié aux clients Algériens (<http://laboratoires-nutrisante.dz/>). La forme en comprimés est toutefois vendue par certains particuliers sur www.facebook.com. Elle contient les souches probiotiques suivantes : *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus*.

Il nous a été impossible de savoir l'identité de ces souches présumées probiotiques. Toutefois, une étude italienne (Temmerman et al., 2003) a examiné le produit EFFIDIGEST

en sachet (à côté d'autres produits à base de probiotiques), mis en vente par le laboratoire Belge *Aca Pharma* et disponible en Italie. L'étude entreprise en 2003 a révélé l'existence d'un seul type de probiotique *L. plantarum*.

Les fructo-oligosaccharides, appelés également oligofructoses ou FOS, sont des substances composées de deux sucres, le glucose et le fructose. Les fructo-oligosaccharides ne sont pas assimilables par l'organisme mais sont digérés par la flore intestinale. Les FOS font partie des substances dites prébiotiques, c'est-à-dire qui favoriseraient la prolifération des bactéries probiotiques.

En 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des compléments alimentaires contenant des fructo-oligosaccharides (FOS). Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que ces produits ne peuvent pas prétendre :

- Favoriser la santé ou le développement de la flore intestinale, le bon fonctionnement de l'intestin ou du côlon, le confort intestinal, la fréquence des selles, ni réduire la flore intestinale pathogène ;
- Favoriser l'absorption intestinale du calcium et du magnésium en vue de maintenir la santé des os ;
- Maintenir des taux sanguins normaux de cholestérol ou de triglycérides ;
- Renforcer l'immunité des nourrissons.

Ces revendications d'effet sont désormais interdites pour les compléments alimentaires contenant des fructo-oligosaccharides (FOS) (AFSA, 2017).

En stimulant la multiplication des bactéries probiotiques comme *Bifidobacterium*, les FOS favoriseraient leur activité. Ils sont proposés comme traitement complémentaire des diarrhées et pour prévenir les pouchites (une inflammation de l'intestin chez les personnes ayant subi une ablation chirurgicale du côlon et du rectum), en association avec des probiotiques.

D'autres allégations ont été évoquées comme une baisse du cholestérol LDL (ou « mauvais cholestérol »), une amélioration de l'absorption du calcium et du magnésium, ou une prévention des cancers du côlon, mais sans preuves.

Si les effets des probiotiques sur certaines diarrhées et sur la pouchite semblent bien établis, l'influence positive des FOS sur leurs effets est moins bien évaluée.

De plus, les études concernant leur éventuelle action sur le taux sanguin de cholestérol sont contradictoires.

En 2012, les autorités de santé européennes ont statué sur les allégations santé des compléments alimentaires contenant des fructo-oligosaccharides et ont interdit les allégations relatives à la santé intestinale ou aux taux de cholestérol (AFSA, 2017).

Toutefois, certaines précautions à prendre avec les fructo-oligosaccharides. Les personnes qui tolèrent mal le lactose (sucre du lait), celles qui ont des calculs biliaires, celles dont l'intestin est facilement irrité par les fibres (par exemple, les personnes souffrant du syndrome du côlon irritable) et celles qui ont subi une radiothérapie du système digestif doivent rester prudentes avec les FOS.

Des effets indésirables sont parfois observés avec des doses supérieures à 10 g par jour : ballonnements, gaz, maux de ventre, diarrhée. Cette quantité maximale est de loin évitée dans tous les produits probiotiques exposés dans ce travail.

IV.5. ENTEROGERMINA Suspension buvable de Sanofi

Sur le site du fameux laboratoire inventeur Sanofi, nous lisons un communiqué de presse dont un passage sur Enterogermina® : « *numéro un mondial des probiotiques, est utilisé depuis plus de 60 ans pour restaurer l'équilibre de la flore intestinale ainsi que dans la prévention et la prise en charge de la diarrhée* ». www.sanofi.fr › Newsroom › 20-09_Sanofi_INRA. Toutefois, l'innocuité de ces spores reste non-confirmée !

Lisons dans le paragraphe ci-après les risques santé qui sont soulignés par le Comité européen pour l'évaluation des médicaments à usage humain (CHMP, 2020) liés à l'ingestion de spores de *Bacillus clausii*, le probiotique contenu dans le produit Sanofi :

« *Le PRAC considère qu'il y a au moins une possibilité raisonnable d'établir un lien de causalité entre les spores multi-antibiorésistantes de Bacillus clausii, la bactériémie et la septicémie. Par conséquent, la mention d'un avertissement dans la rubrique 4.4 est justifiée par la nécessité, d'une part, d'informer les professionnels de santé et les patients du risque de pathologies graves liées à l'infection par Bacillus Clausii chez les patients gravement malades et présentant une déficience du système immunitaire et, d'autre part, d'orienter le jugement clinique en conséquence. Le libellé actuel de la rubrique 4.8 sur la bactériémie sera ultérieurement modifié pour y inclure la septicémie et le sepsis* ».

Le rapport bénéfice/risque des spores multi-antibiorésistantes de *Bacillus clausii* demeure inchangé. Cette conclusion du CHMP laisse encore l'usage autorisé de spores de *Bacillus clausii* dans des préparations médicamenteuses.

En conclusion, trois spécialités anti-diarrhéiques sont enregistrées comme médicament :

- *Bacillus cereus* (Bactisubtil®)

- *Lactobacillus acidophilus* (Lacteol®)

- *Saccharomyces boulardii* (Perenterol®)

Certaines souches de *Lactobacillus* réduisent la diarrhée infectieuse et améliorent ses symptômes chez l'enfant. Ces résultats sont modérés mais significatifs. Cet effet dépend bien entendu de la souche utilisée mais aussi de la dose et du type de pathogène, avec une efficacité plus marquée lorsqu'il s'agit de diarrhée à rotavirus. Des probiotiques, notamment *Bifidobacterium lactis* Bb-12 et les lactobacilles, ont un effet préventif sur la diarrhée de l'enfant. Cet effet est également dépendant de la dose administrée et du pathogène.

Recommandations de la FAO

Selon FAO /OMS (2001), la capacité de la thérapie probiotique d'atténuer la constipation (selles difficiles, dureté excessive des selles, transit intestinal lent) est controversée, mais pourrait être une caractéristique des souches sélectionnées. Des études d'efficacité randomisées et contrôlées contre placebo visant à explorer ces effets sont les seules recommandées. Les données de la littérature résumées en tableau 5 suggèrent l'effet positif des probiotiques dans le syndrome du colon irritable, mais aussi par le soulagement de la douleur, la diminution des ballonnements intestinaux et des flatulences ainsi que par l'amélioration de la qualité de vie.

En 2017, la WorldGastroEnterology a émis de nouvelles recommandations en ce qui concerne la prise en charge du syndrome du colon irritable par les probiotiques. Elle les classe par niveau d'évidence (selon l'Oxford Centre for Evidence-Based medicine) (WGO, 2017) :

- Niveau 1 : Revue systématique d'études randomisées ou 1^{ère} étude
- Niveau 2 : Etude randomisée ou observationnelle montrant un effet tout à fait spectaculaire
- Niveau 3 : Etude de cohorte non randomisée, contrôlée/étude de suivie

- Niveau 4 : Etude de cas, études de cas contrôlées, étude de cas avec des contrôles historiques
- Niveau 5 : Raisonnement fondé sur les mécanismes d'action

Tableau 5: Les probiotiques dans la prise en charge du syndrome du colon irritable (WGO, 2017).

Souche probiotique	Dosage recommandé	Niveau d'évidence	Commentaires
<i>B. bifidum</i> MIMBb75	1.10 ⁹ UFC 1x/jour	3	Amélioration globale de la symptomatologie et de la qualité de vie
<i>L. plantarum</i> 299v (DSM 9843)	10 milliards UFC 1x par jour	2	Amélioration de la sévérité de la douleur abdominale
<i>L. rhamnosus</i> NCIMB 30174 <i>L. plantarum</i> NCIMB 30173 <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30175 <i>E. faecium</i> NCIMB 30176	10 milliards de bactéries	2	Amélioration des scores du syndrome de l'intestin irritable, principalement en ce qui concerne la douleur et la fréquence des selles
<i>Bacillus coagulans</i> + fruto-oligosaccharides	15.10 ⁷ , 3x par jour	2	Diminution de la douleur, amélioration de la constipation
<i>S. boulardii</i> CNCM I-745	5.10 ⁹ UFC par capsule ou 250 mg 2x par jour	2	Amélioration du score et de la qualité de vie
<i>B. infantis</i> 35624	10 ⁸ UFC, 1x par jour	2	Amélioration de la perception globale des symptômes
<i>B. animalis</i> DN-173 010 dans du lait fermenté (avec <i>S. thermophilus</i> et <i>L. bulgaricus</i>)	10 ¹⁰ UFC, 2x par jour	2	Amélioration du score de qualité de vie dans le syndrome de l'intestinal irritable à prédominance de constipation

Conclusion

Conclusion

En premier lieu, on constate depuis quelques années que, de manière générale, la population Algérienne prend de plus en plus soin de son corps et de sa santé. Elle fait attention à son alimentation, pratique une ou des activités physiques et s'intéresse à la micronutrition. En effet, celle-ci souhaite utiliser des méthodes plus naturelles et plus douces que les médicaments, considérés parfois comme agressifs pour l'organisme. Malgré leur bonne santé, les patients Algériens souhaitent "restauration" leur flore intestinale, "renforcer" leur immunité et faire le plein de "vitalité" en cherchant les produits à base de probiotiques et/ou de prébiotiques

Les probiotiques ont un grand potentiel thérapeutique, comme en témoigne le nombre croissant de publications scientifiques à leur égard. Quelques souches ont prouvé leur efficacité dans les troubles intestinaux et leur utilisation est par ailleurs recommandée par des groupes d'experts. A titre d'exemple, la levure *Saccharomyces boulardii* et la souche bactérienne *Lactobacillus rhamnosus* GG entraînent une diminution des diarrhées lors d'une antibiothérapie. D'autres souches probiotiques sont utiles pour traiter certains symptômes du côlon irritable.

Néanmoins, pour le reste, les études cliniques sont à approfondir car elles manquent de preuves scientifiques. En effet, les résultats sont peu fiables du fait d'échantillon peu important, d'un manque d'hétérogénéité et de neutralité des études.

La réglementation internationale des compléments alimentaires n'impose pas d'étude d'efficacité aux industriels. De ce fait, ces derniers vendent leurs produits sans approfondir les recherches et parfois, certains se réfèrent aux études de la littérature pour revendiquer l'action de leur produit probiotique sans forcément avoir de lien. Les résultats exposés au grand public sont pour la plupart erronés. D'une part, les laboratoires mentionnent l'efficacité d'une espèce bactérienne sans préciser la souche. D'autre part, les produits contiennent souvent plusieurs souches sans que l'on sache si leur association a un effet synergique ou non. Enfin, certaines souches probiotiques sont testées et évaluées exclusivement par le laboratoire qui les commercialise, ce qui peut mettre en doute les résultats.

Quoiqu'il en soit les pharmaciens restent en première ligne pour conseiller et orienter les patients en utilisant un certain esprit critique. L'efficacité d'un probiotique étant souche dépendante, il est préférable de conseiller un produit dans lequel la composition est déterminée avec précision.

*Les références
bibliographiques*

Références bibliographiques

A

Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Effets des probiotiques et prébiotiques sur la flore et l'immunité de l'adulte. 2005.

ALANDER, M., et al. Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Applied and Environmental Microbiology*. 1999, 65, pp. 351-354

B

Baron M, « A patented strain of *Bacillus coagulans* increased immune response to viral challenge », *Postgraduate medicine*, vol. 121, n o 2, 2009, p. 114-118 (DOI 10.3810/pgm.2009.03.1971)

BOUHNİK, Y., et al. Fecal recovery in humans of viable *Bifidobacterium* sp ingested in fermented milk. *Gastroenterology*. 1992, 102, pp. 875-878.

C

Canani, R. B., Cirillo, P., Terrin, G., Cesarano, L., Spagnuolo, M. I., De Vincenzo, A. & Guarino, A. (2007). Probiotics for treatment of acute diarrhoea in children: randomised clinical trial of five different preparations. *Bmj*, 335(7615), 340.

Ceapa, C., Davids, M., Ritari, J., Lambert, J., Wels, M., Douillard, F. P. & Kleerebezem, M.(2016). The variable regions of *Lactobacillus rhamnosus* genomes reveal the dynamic evolution of metabolic and host-adaptation repertoires. *Genome biology and evolution*, 8(6), 1889-1905

CHMP (2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/bacillus-clausii-multi-antibioresistant-spores-cmdh-scientific-conclusions-groundsvariation/00000284/201911_fr.pdf

Codex Alimentarius (2018). http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/ar/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-720-40%252FWD%252Fnf40_12f.pdf

COLLINS, J., et al. A randomised controlled trial of a probiotic *Lactobacillus* strain in healthy adults : assessment of its delivery, transit and influence on microbial flora and enteric immunity. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2002, 14, pp. 81-89.

D

De Vecchi E, Drago L, « *Lactobacillus sporogenes* or *Bacillus coagulans*: misidentification or mislabelling? », *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, vol. 1, n o 1, 2006, p. 3-10

E

EBEL, B. Sélection de bactéries probiotiques et amélioration de la survie et de la fonctionnalité d'une bactérie modèle, *Bifidobacterium bifidum*, par modification du potentiel d'oxydoréduction par bullage de gaz. Thèse de doctorat d'Université. Dijon : Université de Bourgogne, 2012.

EFSA (2017). https://www.eusaferhealthcare.eu/wp-content/uploads/biohaz_et_al-2017-efsa_journal-min.pdf

EFSA (2019). Liste des agents biologiques recommandés pour un statut QPS lors de l'évaluation des risques. <https://zenodo.org/record/3336268#.X3Hhu9kzbct>

Endres JR, Clewell A, Jade KA, Farber T, Hauswirth J, Schauss AG, « Safety assessment of a proprietary preparation of a novel Probiotic, *Bacillus coagulans*, as a food ingredient », *Food and Chemical Toxicology*, vol. 47, n o 6, 2009, p. 1231-1238 (DOI 10.1016/j.fct.2009.02.018)

F

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/ Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes. Cordoba, Argentine : FAO/OMS, 2001.

G

GBASSI, G.K. Aspects physicochimiques de l'encapsulation et de la désencapsulation des probiotiques. Thèse de doctorat d'université. Strasbourg : Université de Strasbourg, 2010.

GOLDIN, B. R., et al. Survival of *Lactobacillus* species (strain GG) in human gastrointestinal tract. *Digestive Diseases and Sciences*. 1992, 37, pp. 121-128

GUARNER, F. et SCHAAFSMA, G.J. Probiotics. *International Journal of Food Microbiology*. Elsevier, 1998, 39, pp. 237-238.

H

Hilton, E., Kolakowski, P., Singer, C. & Smith, M. (1997). Efficacy of *Lactobacillus* GG as a diarrheal preventive in travelers. *Journal of Travel Medicine*, 4(1), 41.

Hun L, « *Bacillus coagulans* significantly improved abdominal pain and bloating in patients with IBS », *Postgraduate medicine*, vol. 121, n o 2, 2009, p. 119 124 (DOI 10.3810/pgm.2009.03.1984)

Hojdak I, Abdoviná S, Szajewska H, Miloseviná M, Krzmarinová Z, Kolacek S. *Lactobacillus* GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010;125:e1171-7

Holzappel, W. H., Haberer, P., Snel, J., Schillinger, U., & Veld, J. H. H. (1998). Overview

of gut flora and probiotics. International journal of food microbiology, 41(2), 85-101.

J

JAN, G., et al. Survival and beneficial effects of Propionibacteria in the human gut : in vivo and in vitro investigations. Lait. 2002, 82, pp. 131-144.

L

LILLY, D.M. et STILLWELL, R.H. Probiotics : Growth promoting factors produced by microorganisms. Science. 1965, 147, pp. 747-748.

M

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Moyer KA, Melcher SA, et al. Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii* compared with placebo. Am J Gastroenterol 1995;90(3):439-48.

McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Fekety R, Elmer GW, Moyer KA, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. JAMA 1994;271(24):1913-8.

Mallon P, McKay D, Kirk S, Gardiner K. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2007;(4):CD005573. [PMID 17943867](#)

Mantegazza, C., Molinari, P., D'Auria, E., Sonnino, M., Morelli, L., & Zuccotti, G. V. (2018) Probiotics and antibiotic-associated diarrhea in children: A review and new evidence on *Lactobacillus rhamnosus* GG during and after antibiotic treatment. Pharmacological Research, 128, 63-72.

Manzano S., J. de Andrés, I. Castro, J.M. Rodríguez, E. Jiménez, I. Espinosa-Martos. Safety and tolerance of three probiotic strains in healthy infants. A multi-centre randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Beneficial Microbes
DOI: <http://dx.doi.org/10.3920/BM2017.0009> Published Online: May 30, 2017

Mastretta E, Longo P, Laccisaglia A, Balbo L, Russo R, Mazzaccara A, Gianino P (2002). Effect of *Lactobacillus* GG and breast-feeding in the prevention of rotavirus nosocomial infection. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 35: 527-531.

Merenstein D, Murphy M, Fokar A, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. Eur J Clin Nutr 2010;64:669-77.

Metchnikof, E. Lactic acid as inhibiting intestinal putrefaction. The prolongation of life

Meurman, J. H., Antila, H., Korhonen, A., & Salminen, S. (1995). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG (ATCC 53103) on the growth of *Streptococcus sobrinus* in vitro. European journal of oral sciences, 103(4), 253-258

O

O'Mahony LJ, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and Bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541–51. PMID 15765388.

Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD006475. PMID 17943912

P

PARKER, B. Probiotics, the other half of the antibiotics story. *Animal Nutrition and Health.* 1974, 29, pp. 4-8.. FULLER, R. A review : Probiotics in man and animals. *Journal of Applied Microbiology.* 1989, 66, pp. 365-378.

PASTEUR, L. Annales de chimie et de physique - Mémoire sur la fermentation appelée lactique. Gallica Bibliothèque Nationale de France. [En ligne] 1858. [Citation : 18 Décembre 2014.]<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k347939/f403.image.r=Annales+de+chimie+et+de+physique.langFR.03651444>.

PASTEUR, L. Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences - Mémoire sur la fermentation appelée lactique. Gallica Bibliothèque Nationale de France. [En ligne] 1857. [Citation : 18 Décembre 2014.]<http://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k30026.image.r=+COMPTES+RENDUS+++DES+S%C3%89ANCES+DE+L.f915.langFR.00014036>.

Pedone CA, Arnaud CC, Postaire ER, Bouley CF, Reinert P. Multicentric study of the effect of milk fermented by *Lactobacillus casei* on the incidence of diarrhoea. *Int J Clin Pract* 2000;54:568–71

POCHART, P., et al. Viable starter culture, beta-galactosidase activity, and lactose in duodenum after yogurt ingestion in lactase-deficient humans. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1989, 49, pp. 828-831

Q

Quigley EM. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011 Mar;40(1):207-22. PMID21333908

R

RANADHEERA, R.D.C.S., BAINES, S.K. et ADAMS, M.C. Importance of food in probiotic efficacy. *Food research International.* 2010, 43, pp. 1-7.

ROBERFROID, V. COXAM et N. DELZENNE. Aliments fonctionnels. 2è édition. Paris : Lavoisier, 2008, 15, p. 476.

S

SAARELA, M., et al. Stationary-phase acid and heat treatments for improvement of the viability of probiotic lactobacilli and bifidobacteria. *Journal of Applied Microbiology*. 2004, 96, pp. 1205-1214.

Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994;334:1046–9.

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

Schnadower, D., Tarr, P. I., Casper, T. C., Gorelick, M. H., Dean, J. M., O'Connell, K. J. & Powell, E. C. (2018). Lactobacillus rhamnosus GG versus placebo for acute gastroenteritis in children. *New England Journal of Medicine*, 379(21), 2002-2014.

SHINODA, T., et al. Survival of Lactobacillus helveticus strain CP53 in the human gastrointestinal tract. *Letters in Applied Microbiology*. 2001, 32, pp. 108-113.

Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, van Belle G. Prevention of antibiotic-associated diarrhea by *Saccharomyces boulardii*: a prospective study. *Gastroenterology* 1989;96(4):981-8.

Surawicz CM, McFarland LV, Greenberg RN, Rubin M, Fekety R, Mulligan ME, et al. The search for a better treatment for recurrent *Clostridium difficile* disease: use of high-dose vancomycin combined with *Saccharomyces boulardii*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2000;31(4):1012-7.

Sur D, Manna B, Niyogi SK, et al. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect* 2011;139:919–26

Szajewska H, Kołodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):793-801

Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W (2001). Efficacy of Lactobacillus GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr.*, Mar; 138(3): 361-365

Szajewska H, Ruszczynski M, Gieruszczak-Bialek D. *Lactobacillus* GG for treating acute diarrhea in children. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:177–84.

T

Temmerman, R., Pot, B., Huys, G., & Swings, J. (2003). Identification and antibiotic susceptibility of bacterial isolates from probiotic products. *International Journal of Food*

Microbiology, 81(1), 1-10.

Thibault H, Aubert-Jacquin C, Goulet O (2004). Effects of long-term consumption of a fermented infant formula (with *Bifidobacterium breve* C50 and *Streptococcus thermophilus* 065) on acute diarrhea in healthy infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* Aug, 39 (2): 147-152.

TISSIER, H. Recherches sur la flore intestinale (état normal et pathologique) des nourrissons. Thèse de doctorat. Paris : Université de médecine, 1900.

V

VASSON, M.-P. Modulation nutritionnelle de la réponse immunitaire. [Auteur du livre] M.B.

W

Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005;115: 5–9.

WGO (2017). World Gastroenterology Organisation. WGO Global Guideline Probiotics and prebiotics. <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics>

Y

Yan F, Polk DB. Probiotics: progress toward novel therapies for intestinal diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Mar;26(2):95-101. PMID19952741

Yakult Honsha Company, Ltd. The history of Yakult's research institute. Yakult Central Institute. [En ligne] [Citation : 10 Juin 2014.] <http://institute.yakult.co.jp/english/about/history/>.

Z

Ziar H., P. Gérard et A. Riazi (2012). Calcium alginate-starch improved the survival of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb12 and *Lactobacillus rhamnosus* LBRE-LSAS in yogurt and simulated gastrointestinal conditions. *International Journal of Food Science and Technology*, 47, 1421–1429.

Webographie :

<https://www.nutrisante.fr/fr/accueil/>
<https://lallemand-health-solutions.com/fr/>
www.NaturesOnly.dz
www.ouedkniss.com
www.jumia.dz .
www.facebook.com
<http://laboratoires-nutrisante.dz/>