

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

HATTAB Hind

et

KHITER Chaimae

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Impact d'un probiotique sur la réponse biochimique à
l'inflammation chez la souris Balb/c**

Soutenu le 30/06/2026

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président	RACHED Wahiba	MCA	U. Mostaganem
Encadrant	GRAR Hadria	MCA	U. Mostaganem
Examineur	BELARBI Amaria	MCA	U. Mostaganem

Année universitaire 2025/2026

Dédicace

Je dédie ce modeste travail et ma profonde gratitude à tous ceux qui se sont sacrifiés pour m'offrir les conditions propices à ma réussite :

À ma chère maman NEAR Khadidja

Ma reine, ma guerrière silencieuse. Celle qui priait en cachette pendant que je pleurais mes échecs. Celle qui m'a portée dans ses bras quand je n'avais plus la force de me porter moi-même. Si aujourd'hui je suis debout, c'est parce que tu as tenu le monde pour deux.

À mon cher papa HATTAB Djilali

L'homme de peu de mots mais de grands gestes. Tes sacrifices n'ont jamais eu besoin de discours, ils parlaient d'eux-mêmes. Tu m'as appris la dignité dans l'effort, et la fierté dans le silence. Merci d'avoir cru en moi sans le dire, mais en le prouvant.

À ma famille,

Pour les sourires dans les jours gris, les plats chauds quand l'âme était froide, les petites attentions qui m'ont tenue debout. Dans mes veines, c'est votre amour qui coule.

À moi-même,

Tu as été au bord du découragement, tu as connu l'échec, la fatigue, l'injustice, les "tu n'es faite que pour toi ?"

À mes vrais amis,

Les vrais de vrais. Ceux qui ont tenu ma main dans l'ombre, qui m'ont laissée pleurer sans jugement, qui ont ramené des fous rires dans mes tempêtes mentales. Vous avez été ma famille choisie, mes lampadaires dans les nuits noires.

Hattab Hind

Dédicace

Je dédie ce modeste travail,

À mes très chers parents, pour leur amour, leurs sacrifices, leurs encouragements et leurs prières. Que ce travail soit le reflet de ma profonde gratitude et de mon immense reconnaissance.

À mes frères Amin et Abderrahmane et à toute ma famille, pour leur soutien et leur confiance et plus particulièrement à ma chère tante.

À mes chères amies, Hind et Sarah, ainsi qu'à tous mes amis, pour leur présence, leur amitié et leurs encouragements.

À mes enseignants, qui m'ont transmis leur savoir avec patience et dévouement.

Au Docteur Rafik Alem et à toute son équipe de laboratoire, pour leur accueil, leurs conseils et les connaissances qu'ils m'ont généreusement transmises.

À tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

KHITER Chaimae

Remerciements

Avant tout, nous remercions **ALLAH**, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la santé, la patience, le courage et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Physiologie de la Nutrition et de Sécurité Alimentaire sous la direction de **Mme Addou Samia**, Professeur de Physiologie au Département de Biologie (Université d'Oran 1).

Tout d'abord, nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à notre directrice de mémoire, **Mme Grar Hadria**, pour son encadrement, ses orientations, son aide et ses conseils tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Merci à **Mme Rached Wahiba**, Maitre de conférences A à l'Université de Mostaganem qui nous a fait l'honneur de présider ce jury. Nous lui sommes reconnaissantes d'avoir acceptée ce rôle et de nous faire l'honneur de juger notre travail.

Nous exprimons toute notre gratitude à **Mme Belarbi Amaria**, Maître de Conférences A à l'Université de Mostaganem, qui a bien voulu agir en tant qu'examinatrice. Qu'elle trouve l'expression de notre vive reconnaissance.

Nous adressons également nos sincères remerciements à **Mme DIB Wafaâ**, doctorante **Amara Nassima** et à **Mr Arabi Abed** pour leur disponibilité, leurs précieux conseils et leur accompagnement lors de la réalisation de la partie expérimentale de ce travail.

Nous remercions le **Dr Alem Rafik** pour son accueil au sein de son laboratoire ainsi que pour sa précieuse collaboration, qui a facilité la réalisation des analyses nécessaires.

Nous exprimons aussi notre gratitude à **Mme Addou Samia**, Directrice du Laboratoire de Physiologie de la Nutrition et de Sécurité Alimentaire de l'Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, pour nous avoir accueillis et permis d'effectuer notre stage pratique dans de bonnes conditions.

Enfin, nous remercions nos parents et nos familles pour leur soutien moral et leur confiance tout au long de ce parcours.

Résumé

L'exposition à *Escherichia coli* induit une inflammation intestinale associée à un stress oxydatif, une dysbiose du microbiote et une altération de la barrière intestinale. Les Lactobacilles exercent un effet protecteur en modulant la réponse immunitaire, en réduisant les cytokines pro-inflammatoires et les radicaux libres, et en favorisant le maintien de l'homéostasie intestinale.

Le présent travail a pour objectif d'étudier les effets de l'exposition à *Escherichia coli* sur l'inflammation, le stress oxydatif et la dysbiose intestinale chez la souris, ainsi que d'évaluer l'effet protecteur des *Lactobacillus* par leur activité immunomodulatrice et anti-inflammatoire.

Dans cette optique, 18 souris Balb/c âgées de 3 à 4 semaines sont divisées en 3 groupes de 6 souris chacun composés d'un nombre égal de mâles et de femelles. Les groupes expérimentaux sont constitués d'un groupe contrôle (souris naïves), un groupe enflammé (ayant reçu une solution saline stérile pendant 14 jours, suivie de deux injections intrapéritonéales d'*E. coli* à 10^6 UFC/mL espacées de 24 heures), et un groupe traité (ayant reçu la même souche bactérienne après un prétraitement de 14 jours par *Lactobacillus sp.* à 10^8 UFC/mL par voie intragastrique). L'impact de l'inflammation et l'effet préventif du probiotique ont été évalués à travers l'analyse des modifications morphologiques intestinales, des paramètres hématologiques et biochimiques, du stress oxydatif (dosage des TBARS) et des signes cliniques d'inflammation.

Les principaux résultats obtenus montrent que l'exposition à *E. coli* induit une réponse inflammatoire systémique, caractérisée par une altération des paramètres cliniques, hématologiques et biochimiques, ainsi qu'une perturbation de l'homéostasie redox. En revanche, le prétraitement par *Lactobacillus sp.* a significativement amélioré le poids corporel des souris par rapport au groupe contrôle et au groupe enflammé ($p < 0,001$), et a significativement réduit le taux de la protéine C-réactive (CRP), témoignant d'un effet anti-inflammatoire prononcé. Par ailleurs, l'élévation des TBARS, marqueur de la peroxydation lipidique, n'a été observée de manière significative que chez les femelles enflammées.

L'ensemble de ces résultats indique que *Lactobacillus sp.* semble être capable de moduler favorablement la réponse immunitaire, de limiter la peroxydation lipidique et de préserver l'intégrité fonctionnelle de l'hôte face à une agression bactérienne.

Mots clés : *Escherichia coli* ; inflammation ; dysbiose ; *Lactobacillus sp.* ; CRP ; Balb/c.

Abstract

Exposure to *Escherichia coli* induces intestinal inflammation associated with oxidative stress, gut microbiota dysbiosis, and impairment of the intestinal barrier. Lactobacilli exert a protective effect by modulating the immune response, reducing pro-inflammatory cytokines and free radicals, and promoting the maintenance of intestinal homeostasis.

The present study aims to investigate the effects of exposure to *Escherichia coli* on inflammation, oxidative stress, and intestinal dysbiosis in mice, as well as to evaluate the protective effect of *Lactobacillus* through its immunomodulatory and anti-inflammatory activity.

18 Balb/c mice aged 3 to 4 weeks were divided into 3 groups of 6 mice each, comprising an equal number of males and females. The experimental groups consisted of a control group (naive mice), an inflamed group (receiving sterile saline solution for 14 days, followed by two intraperitoneal injections of *E. coli* at 10^6 CFU/mL spaced 24 hours apart), and a treated group (receiving the same bacterial strain after a 14-day pretreatment with *Lactobacillus sp.* at 10^8 CFU/mL via intragastric route). The impact of inflammation and the preventive effect of the probiotic were assessed through analysis of intestinal morphological changes, hematological and biochemical parameters, oxidative stress (TBARS assay), and clinical signs of inflammation.

The main results obtained show that exposure to *E. coli* induces a systemic inflammatory response, characterized by alterations in clinical, hematological, and biochemical parameters, as well as a disruption of redox homeostasis. In contrast, pretreatment with *Lactobacillus sp.* significantly improved the body weight of mice compared to the control and inflamed groups ($p < 0.001$), and significantly reduced C-reactive protein (CRP) levels, indicating a pronounced anti-inflammatory effect. Furthermore, a significant elevation in TBARS, a marker of lipid peroxidation, was observed only in inflamed females.

Overall, these findings indicate that *Lactobacillus sp.* appears to be capable of favorably modulating the immune response, limiting lipid peroxidation, and preserving the functional integrity of the host against bacterial challenge.

Keywords : *Escherichia coli*; inflammation; dysbiosis; *Lactobacillus sp.*; CRP; Balb/c.

الملخص

إلى حدوث التهاب معوي مرتبط بإجهاد تأكسدي، واختلال في التوازن الميكروبي *Escherichia coli* يؤدي التعرض لـ تأثيراً وقائياً من خلال تعديل الاستجابة (*Lactobacillus*) للأمعاء، وتضرر الحاجز المعوي. تمارس العصيات اللبنية المناعية، وتقليل السيتوكينات المسببة للالتهاب والجذور الحرة، وتعزيز الحفاظ على التوازن المعوي.

على الالتهاب، والإجهاد التأكسدي، واختلال التوازن *Escherichia coli* يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثيرات التعرض لـ الميكروبي المعوي في الفئران، وكذلك تقييم التأثير الوقائي للعصيات اللبنية من خلال نشاطها المعدل للمناعة والمضاد للالتهاب.

تتراوح أعمارها بين 3 و4 أسابيع إلى 3 مجموعات، تضم كل Balb/c ولتحقيق هذا الهدف، تم تقسيم 18 فأراً من سلالة مجموعة 6 فئران، مع تساوي عدد الذكور والإناث في كل مجموعة. تتكون المجموعات التجريبية من مجموعة ضابطة بتركيز *E. coli* (فئران سليمة)، ومجموعة ملتهبة (تلقت محلولاً ملحيًا معقماً لمدة 14 يوماً، ثم حقنيتين داخل الصفاق من 10^6 وحدة تشكيل مستعمرة/مل، بفاصل 24 ساعة)، ومجموعة معالجة (تلقت نفس السلالة البكتيرية بعد معالجة مسبقة لمدة بتركيز 10^8 وحدة تشكيل مستعمرة/مل عن طريق المعدة). تم تقييم تأثير *Lactobacillus sp.* 14 يوماً بالعصيات اللبنية الالتهاب والتأثير الوقائي للبروبيوتيك من خلال تحليل التغيرات المورفولوجية المعوية، والبارامترات الدموية والكيميائية، والعلامات السريرية للالتهاب (TBARS الحيوية، والإجهاد التأكسدي (قياس

يحفز استجابة التهابية جهازية، تتسم باضطراب في *E. coli* أظهرت النتائج الرئيسية التي تم التوصل إليها أن التعرض لـ البارامترات السريرية والدوائية والكيميائية الحيوية، بالإضافة إلى خلل في توازن الأكسدة والاختزال. في المقابل، أدت إلى تحسين معنوي في وزن جسم الفئران مقارنة بالمجموعة *Lactobacillus sp.* المعالجة المسبقة بالعصيات اللبنية ، مما يشير (CRP) C ، كما خفّضت بشكل معنوي مستوى البروتين المتفاعل ($p < 0.001$) الضابطة والمجموعة الملتهبة ، وهو مؤشر على الأكسدة TBARS إلى تأثير مضاد للالتهاب واضح. علاوة على ذلك، لوحظ ارتفاع معنوي في مستوى الدهنية، فقط في الإناث الملتهبة.

تبدو قدرة على تعديل الاستجابة المناعية بشكل *Lactobacillus sp.* تشير هذه النتائج مجتمعة إلى أن العصيات اللبنية إيجابي، والحد من الأكسدة الدهنية، والحفاظ على السلامة الوظيفية للمضيف عند مواجهة اعتداء بكتيري.

؛ البروتين المتفاعل *Lactobacillus sp.*؛ التهاب؛ اختلال التوازن الميكروبي؛ *Escherichia coli*؛ الكلمات المفتاحية
C (CRP)؛ Balb/c.

Liste des figures

Figure 1. Voie de transduction du signal médiée par LPS-TLR4. A : voie de signalisation dépendante de MyD88. B : voie indépendante de MyD88	6
Figure 2. Principales voies de production d'espèces réactives et l'oxygène dans l'environnement cellulaire.....	10
Figure 3. Différentes classes d'antioxydants.....	11
Figure 4. Organisation des différents groupes. (A) Souris de la souche Balb/c. (B) Gavage gastrique. (C) Injection par voie intrapéritonéale.....	14
Figure 5. Evolution du poids corporel des souris des différents groupes (n=6)	18
Figure 6. Évolution du poids corporel chez les souris femelles (n=3).....	18
Figure 7. Évolution du poids corporel chez les souris mâles (n=3).....	19
Figure 8. Indice de l'activité de la maladie chez les souris des différents groupes (n=6).....	22
Figure 9. Indice de l'activité de la maladie chez les souris femelles (A) et mâles (B) (n=3).....	22
Figure 10. Dénombrement des bactéries lactiques sur milieu MRS (A) , la flore bactérienne totale sur milieu GN (B) , des entérobactéries sur milieu MacConkey (C) , des staphylocoques sur milieu Chapman (D) et des bactéries anaérobies sur milieu VF (E) du contenu du jéjunum et du colon chez les différents groupes expérimentaux (n=3).....	24
Figure 11. Taux sérique de la CRP (A) , phosphatase alcaline (B) , ASAT (C) , ALAT (D) , urée (E) et en créatinine (F) chez les différents groupes expérimentaux (n=6) ; (n= 3).....	26
Figure 12. Variation des paramètres hématologiques (FNS) chez les différents groupes expérimentaux. Leucocytes (A) , lymphocytes (B) , granulocytes (C) , cellules intermédiaires (MID) (D) et thrombocytes (E) (n=6) ; (n= 3).....	28
Figure 13. Teneur en TBARS plasmatique chez les différents groupes expérimentaux (n=6) ; (n= 3).....	29

Liste des tableaux

Tableau 1. Evaluation des signes cliniques de la maladie (Indice de l'activité de la maladie :IAM) (Cooper et al., 1993).....	13
Tableau 2. Poids des organes prélevés chez les différents groupes de souris (n=6).....	19
Tableau 3. Poids des organes prélevés chez les différents groupes de souris femelles (n=3).....	20
Tableau 4. Poids des organes prélevés chez les différents groupes de souris mâles (n=3).....	20
Tableau 5. Longueurs des différents segments intestinaux chez les différents groupes de souris (n=6).....	20
Tableau 6. Longueurs des différents segments intestinaux chez les différents groupes de souris femelles (n=3).....	21
Tableau 6. Longueurs des différents segments intestinaux chez les différents groupes de souris femelles (n=3).....	21

LISTE DES ABREVIATIONS

NK : *Natural Killer* (cellules tueuses naturelles)

PRR : *Pattern Recognition Receptors* (récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires)

PAMP : *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (motifs moléculaires associés aux agents pathogènes)

DAMP : *Damage-Associated Molecular Patterns* (motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires)

TLR : *Toll-Like Receptors* (récepteurs Toll-like)

NOD : *Nucleotide-binding Oligomerization Domain* (récepteurs intracellulaires de type NOD)

NF- κ B : *Nuclear Factor kappa B* (facteur nucléaire kappa B)

LPS : *Lipopolysaccharide* (lipopolysaccharide bactérien des bactéries Gram négatif)

RAGE : *Receptor for Advanced Glycation End-products* (récepteur des produits finaux de glycation avancée)

MyD88 : *Myeloid Differentiation Primary Response 88* (protéine adaptatrice de signalisation des TLR/IL-1R)

TRIF : *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β* (adaptateur inducteur d'interféron β contenant un domaine TIR)

LBP : *Lipopolysaccharide-Binding Protein* (protéine de liaison au LPS)

Uev1A : *Ubiquitin-conjugating Enzyme E2 Variant 1A* (enzyme variante impliquée dans l'ubiquitination)

Ubc13 : *Ubiquitin-Conjugating Enzyme 13* (enzyme de conjugaison de l'ubiquitine)

K63 : Chaîne de polyubiquitine liée par des liaisons Lysine-63 (ubiquitination de signalisation)

M1 : Chaîne de polyubiquitine liée par des liaisons méthionine-1 (ubiquitination linéaire)

TAB : *TAK1-Binding Protein* (protéine de liaison à TAK1)

TAK1 : *Transforming Growth Factor β -Activated Kinase 1* (kinase activée par le TGF- β)

AP-1 : *Activator Protein-1* (facteur de transcription activateur 1)

ITAM-Cy2-Syk : *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif – Cytosolic kinase 2 – Spleen tyrosine kinase* (voie de signalisation des récepteurs immunitaires)

TRPM7 : *Transient Receptor Potential Melastatin 7* (canal ionique impliqué dans la signalisation cellulaire)

TRAF : *TNF Receptor-Associated Factor* (facteur associé au récepteur du TNF)

TANK : *TRAF Family Member-Associated NF- κ B Activator* (activateur de NF- κ B associé aux TRAF)

IKBKG : *Inhibitor of Nuclear Factor Kappa-B Kinase Regulatory Subunit Gamma* (également NEMO, sous-unité régulatrice du complexe IKK)

IRF3/7 : *Interferon Regulatory Factor 3/7* (facteurs régulateurs des interférons)

IL-1R : *Interleukin-1 Receptor* (récepteur de l'interleukine-1)

TGF- β : *Transforming Growth Factor Beta* (facteur de croissance transformant β)

IPP : *Inhibiteur de la Pompe à Protons* (médicaments réduisant la sécrétion d'acide gastrique)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Th2 : Lymphocytes T auxiliaires de type 2 (*T helper 2*).

TBA : Acide thiobarbiturique

TCA : Acide trichloroacétique

ml : Milli molaire

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique

pH : Potentiel d'hydrogène

mM : Milli molaire

MDA : Malondialdéhyde

PBS : Tampon phosphate salin

μ l : Microlitre

H₂O₂ : Hydroperoxyde

Table des matières

Dédicace	
Remerciements	
Résumé	
Abstract	
المخلص	
Introduction	1
Rappel bibliographique	
1.1. Système immunitaire.....	2
1.2. Inflammation.....	3
1. 3. <i>E. coli</i> : acteur clé de l'inflammation.....	3
1. 3.1. Lipopolysaccharides, acteur de l'inflammation bactérienne.....	4
1. 3. 2. Mécanisme d'action du LPS.....	5
2. Microbiote intestinal.....	6
3. Perturbation du microbiote intestinal.....	7
4. Probiotiques.....	7
4.1. Probiotiques et épithélium.....	8
5. Stress oxydatif.....	8
5.1. Définition.....	8
5. 2. Espèces réactives de l'oxygène.....	9
5.3.1. Dysbiose intestinale et production de ROS.....	
5.4. Antioxydants.....	10
Matériels et méthodes	
I. Souches bactériennes.....	12
I .2. Animaux.....	12
I .2.1. Constitution des lots.....	12
I .2.2. Evaluation des signes cliniques.....	12
I .2.2. Sacrifice des animaux et collecte des échantillons biologiques.....	13
I .2.3. Dénombrement de la flore bactérienne.....	13
II. Analyses des paramètres biochimiques sanguins.....	15
II.1. Dosage sérique de la protéine C réactive (CRP).....	15
II.2. Dosage de l'aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase.....	15
II.2.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT).....	15
II.2.2. Dosage de alanine aminotransférase (ALAT).....	15
II.3. Dosage de l'urée.....	15
II.4. Dosage de la créatinine.....	16
II .5. Détermination de l'activité sérique de la phosphatase alcaline (PAL).....	16
III. Analyse des paramètres hématologiques (FNS).....	16
IV. Détermination de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS).....	16
IV.1. Principe.....	16
IV.2. Mode opératoire.....	17
V. Analyse statistique.....	17
Résultat	
1. Evolution du poids corporel et poids des organes	18
1.1. Evolution du poids corporel.....	18
1.2 . Poids des organes	19
2. Longueur des différents segments intestinaux.....	20
3. Evaluation des signes cliniques de la maladie (IAM).....	21
4. Évaluation de l'effet protecteur du prétraitement probiotique par <i>Lactobacillus</i> contre la colonisation intestinale par <i>E. coli</i>	22
5. Paramètres sanguins.....	24
5.1. Paramètres biochimiques.....	25
5.2. Paramètres hématologiques.....	27
6. Teneur plasmatique en substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS).....	29
Discussion	30
Conclusion	35
Références bibliographiques	37

Introduction

Escherichia coli est un agent pathogène majeur responsable de toxi-infections alimentaires chez l'Homme. Sa virulence repose sur l'adhésion aux cellules intestinales via des protéines piliales, déclenchant des pathologies gastro-intestinales telles que les diarrhées et les colites hémorragiques (Govindarajan et al., 2020 ; Govindarajan et Kandaswamy, 2022 ; Wang et al., 2024).

L'infection par une souche pathogène d'*E. coli* active la voie de signalisation TLR4/NF- κ B, induisant la surexpression de cytokines pro-inflammatoires (Wang et al., 2023). *E. coli* stimule également les enzymes pro-oxydantes comme la NADPH oxydase, générant un stress oxydant qui amplifie les lésions épithéliales et perturbe la barrière intestinale.

Lactobacillus plantarum, grâce à ses enzymes antioxydantes et à sa capacité à chélater les métaux, neutralise les espèces réactives de l'oxygène et réduit l'oxydation des lipides et des protéines. En effet, *Lactobacillus plantarum*, largement présent dans les aliments fermentés et le tube digestif animal, est reconnu pour ses propriétés immunomodulatrices et sa capacité à réguler le microbiote intestinal (Park et al., 2020 ; Kumar et al., 2022). Des travaux récents montrent qu'une supplémentation en *Lactobacillus plantarum* améliore la structure et le fonctionnement du microbiote, contribuant ainsi à renforcer la santé et la longévité des organismes modèles (Song et al., 2022 ; Jin et al., 2024). Par ailleurs, l'administration concomitante de lactobacilles lors d'une colonisation par *E. coli* favorise le rétablissement de paramètres physiologiques clés ; activité enzymatique digestive, intégrité histologique intestinale et équilibre métabolique microbien, tout en stimulant les populations probiotiques endogènes et en réprimant les cascades inflammatoires induites par le pathogène (Jia et al., 2025).

Les probiotiques, en particulier *Lactobacillus sp*, suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés immunomodulatrices, antioxydantes et de leur capacité à maintenir l'homéostasie intestinale. De nombreuses études ont montré que cette bactérie probiotique contribue à renforcer la barrière intestinale, à inhiber la prolifération des microorganismes pathogènes, à moduler la réponse immunitaire et à réduire la production de médiateurs pro-inflammatoires. Elle participe également au rétablissement de l'équilibre du microbiote intestinal et à la limitation du stress oxydatif associé aux états inflammatoires.

Cependant, malgré ces résultats encourageants, les données concernant l'efficacité préventive de *Lactobacillus sp* contre les altérations induites par *Escherichia coli* demeurent limitées et parfois variables selon les souches probiotiques, les modèles expérimentaux utilisés et les conditions d'administration. Par conséquent, des études complémentaires sont nécessaires

afin de mieux caractériser son potentiel protecteur et les mécanismes impliqués dans la prévention des lésions intestinales et des perturbations systémiques associées à cette infection.

Dans ce contexte, la problématique de cette étude est la suivante :

Dans quelle mesure un prétraitement par *Lactobacillus sp* peut-il protéger la souris Balb/c contre les altérations intestinales et systémiques induites par une infection à *Escherichia coli*, en modulant la réponse inflammatoire, le stress oxydatif, l'équilibre du microbiote intestinal ainsi que les paramètres biochimiques ?

L'objectif général de cette étude est d'évaluer l'effet protecteur d'un prétraitement par *Lactobacillus sp* contre les altérations intestinales et systémiques induites par une infection à *Escherichia coli* chez la souris Balb/c.

Pour atteindre cet objectif, les objectifs spécifiques sont les suivants :

- Évaluer l'effet du prétraitement par *Lactobacillus sp* sur la réponse inflammatoire induite par *Escherichia coli*.
- Déterminer son effet sur le stress oxydatif associé à l'infection.
- Étudier son impact sur l'équilibre du microbiote intestinal.
- Évaluer son influence sur les paramètres biochimiques et hématologiques.
- Analyser son effet sur les paramètres cliniques et les modifications morphologiques intestinales.

RAPPEL
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Système immunitaire et l'inflammation

1.1. Système immunitaire

Le système immunitaire est un réseau complexe impliquant des organes, des leucocytes, des protéines et diverses substances chimiques. Ces composants agissent pour générer une réponse protectrice contre les agents pathogènes (tels que les bactéries, les virus et les parasites) et les cellules anormales (telles que les tumeurs et les cellules transplantées), tout en reconnaissant l'organisme hôte et en limitant les dommages qu'il subit. L'interaction entre les systèmes immunitaires inné et adaptatif est essentielle à une fonction immunitaire complète **(Wang et al., 2024)**.

L'immunité innée représente la première ligne de défense du système immunitaire, elle est capable de réagir face à un large éventail d'agressions biologiques, et plus spécifiquement d'éliminer les pathogènes infectieux. Cette immunité se caractérise par sa nature immédiate, non spécifique et ubiquitaire. Elle se constitue d'un ensemble complexe de barrières physiques, épithéliales et muqueuses, des molécules solubles (notamment les cytokines et les protéines du complément) et des cellules immunitaires (comme les neutrophiles, les macrophages et les cellules NK) **(Arneth, 2025 ; Jeljeli et al., 2025)**.

Les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) sont essentiels au système immunitaire inné. Ils détectent et éliminent les agents pathogènes en inhibant leur réplication et en limitant les lésions tissulaires. Par la reconnaissance directe des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) et des motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP), les PRR initient des réponses inflammatoires, notamment la production de cytokines, et modulent la réponse immunitaire adaptative **(Oh et al., 2025)**. Les trois principales familles de PRR comprennent les récepteurs de type Toll (TLR), les récepteurs de type RIG-I (RLR) et les récepteurs de type NOD (NLR) **(Kanneganti, 2020)**.

L'immunité adaptative repose sur l'activation des lymphocytes (lymphocytes B et T) qui présentent une reconnaissance antigénique très spécifique, médiée par des récepteurs ayant subi un réarrangement somatique. Les lymphocytes B produisent des immunoglobulines spécifiques d'antigène qui neutralisent les pathogènes ou facilitent leur élimination par opsonisation et activation du complément. Les lymphocytes T auxiliaires CD4⁺ coordonnent l'activité immunitaire en sécrétant des cytokines qui modulent la différenciation des lymphocytes B et renforcent les réponses des lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺, lesquels éliminent directement les cellules infectées ou néoplasiques. Ce volet de l'immunité est caractérisé par l'expansion

clonale et l'établissement d'une mémoire immunologique, mécanismes fondamentaux qui sous-tendent l'efficacité vaccinale et la protection durable (**Sabir et al., 2025**).

1.2. Inflammation

L'inflammation est une réponse de l'organisme à une agression physique, chimique, ou biologique afin de maintenir son intégrité (**Belbagra et Bouguerra, 2021**).

L'inflammation se caractérise par une série de réponses physiologiques impliquant les cellules immunitaires, les vaisseaux sanguins et des médiateurs moléculaires et cellulaires. Lorsqu'une cellule est lésée par un stimulus externe ou interne, une réponse inflammatoire se déclenche, impliquant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et d'autres molécules de signalisation (**Pahwa et al., 2024**). Cette réponse se déroule en deux étapes successives : l'amorçage et le déclenchement (**Rathinam et al., 2019 ; Yi, 2020**).

L'étape d'amorçage prépare la réponse inflammatoire en augmentant l'expression de molécules inflammatoires, tandis que l'étape de déclenchement active et amplifie cette réponse en activant les inflammasomes et les complexes protéiques cytosoliques, qui servent de plateformes moléculaires pour activer les voies de signalisation inflammatoires (**Barnett et al., 2023**).

L'inflammation peut être aiguë ou chronique :

- **Inflammation aiguë** : Celle-ci débute rapidement, s'aggrave en peu de temps et les symptômes peuvent persister quelques jours, comme dans le cas d'une cellulite ou d'une pneumonie aiguë. Cependant, l'inflammation subaiguë correspond à la période intermédiaire entre l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique et peut durer de deux à six semaines.
- **Inflammation chronique** : est également appelée inflammation lente ou prolongée, elle dure de plusieurs mois à plusieurs années. Son intensité et ses effets varient généralement selon la cause de la lésion et la capacité de l'organisme à réparer les dommages (**Pahwa et al., 2026**).

1.3. *E. coli* : acteur clé de l'inflammation

Escherichia coli (*E. coli*) est une bactérie Gram négative, commensale ou pathogène, présente dans l'intestin humain et dans l'environnement (**Naidoo et al., 2025**).

Theodor Escherich a décrit pour la première fois l'isolement et la caractérisation de bâtonnets fins et courts dans les selles de nourrissons, qu'il a nommés *Bacterium coli* commune,

dans sa publication de 1885. Bien que le micro-organisme ait été décrit ultérieurement sous de multiples synonymes et variantes par d'autres chercheurs, le nom *Escherichia coli* n'a été pleinement reconnu qu'en 1954 (Cowan *et al.*, 1954 ; Escherich *et al.*, 1988 ; Croxen *et al.*, 2013).

L'implication de *Escherichia coli* dans les processus inflammatoires a été largement documentée. Chez la souris, cette bactérie induit une réponse inflammatoire et un stress oxydatif, associés à des dommages tissulaires variables au niveau splénique, pulmonaire et rénal. Ces observations confortent l'hypothèse d'une contribution directe de *E. coli* aux altérations pathologiques *in vivo*. Des travaux antérieurs ont par ailleurs identifié la voie TLR4/NF- κ B comme un médiateur clé de cette réponse, via la stimulation de cytokines pro-inflammatoires (Long *et al.*, 2022 ; Wang *et al.*, 2023). En effet, l'implication de *E. coli* dans l'inflammation intestinale est largement attribuée à son composant membranaire (LPS), qui, en se fixant sur le récepteur TLR4, initie une réponse pro-inflammatoire exacerbée.

1. 3.1. Lipopolysaccharides, acteur de l'inflammation bactérienne

Les lipopolysaccharides (LPS) sont présents dans la paroi cellulaire des bactéries Gram négatif et se composent de trois parties : des chaînes latérales O-spécifiques, un noyau polysaccharidique et le lipide A, ce dernier étant le principal composant toxique (Virzi *et al.*, 2022).

Le LPS est un ligand clé du Toll-like 4 (TLR4). En effet, lorsque le LPS pénètre dans la circulation sanguine, souvent en raison d'une dysbiose intestinale, il déclenche de fortes réponses immunitaires et inflammatoires. Dans un intestin dysbiotique, les microbes producteurs de LPS prolifèrent, entraînant une augmentation de la production et de la translocation de LPS à travers une barrière intestinale affaiblie. Ce processus active la voie de signalisation du TLR4, amplifiant l'inflammation locale et systémique et compromettant davantage l'intégrité de la barrière, un cycle souvent qualifié de « intestin perméable » (Candelli *et al.*, 2021 ; Xiao *et al.*, 2021 ; Di Vincenzo *et al.*, 2024 ; Kumar *et al.*, 2024).

La pénétration du LPS dans les cellules est un processus clé de son activité biologique. Elle peut s'effectuer par endocytose via TLR4, par endocytose dépendante de récepteur des produits de glycation avancée (RAGE), ou par l'intermédiaire des vésicules de la membrane externe bactérienne (Yi, 2020).

1. 3. 2. Mécanisme d'action du LPS

- **Voie globale LPS–TLR4 (MyD88 + TRIF)**

La cascade de signalisation LPS-TLR4 peut être résumée comme suit : lors d'une invasion bactérienne à Gram négatif, la Lipopolysaccharide-Binding Protein(LBP) sérique capte le LPS et le transfère au CD14 des macrophages. Le CD14 présente ensuite le LPS au complexe TLR4-MD2 par proximité physique, déclenchant deux voies de signalisation distinctes : une voie dépendante de MyD88 et l'autre indépendante de MyD88 (**Figure 1**).

Dans la voie dépendante de MyD88, TIRAP se lie au domaine TIR du TLR4, recrutant MyD88 pour former une plateforme de signalisation. Ce complexe recrute les IRAK, induisant leur phosphorylation et leur interaction subséquente avec TRAF6. TRAF6, en association avec Uev1A et Ubc13, génère des chaînes de polyubiquitine liées par K63/M1. Ces chaînes permettent l'assemblage d'un complexe plus large contenant TAB et TAK1, induisant la translocation nucléaire de NF- κ B et AP-1. Ce processus favorise la polarisation M1 des macrophages et la libération de facteurs inflammatoires, contribuant à la pathogenèse de la maladie.

La voie indépendante de MyD88 implique un influx de calcium médié par CD14-ITAM-Cy2-Syk et TRPM7, conduisant à l'endocytose du complexe TLR4-MD-2 et au recrutement de TRAM. TRAM se lie au domaine TIR de TLR4, recrutant TRIF (bien que la stœchiométrie TRAM-TRIF reste incertaine). TRIF interagit ensuite avec TRAF3 et TANK, formant des chaînes de polyubiquitine K63 qui activent TANK. Ce complexe recrute IKBKG, TBK1 et IKBKE, induisant la phosphorylation et la translocation nucléaire de NF- κ B et IRF3/7, et aboutissant à la production d'IFN de type I. Il est à noter que des molécules de signalisation comme TRIF et TRAF3 assurent une régulation par rétroaction négative afin de prévenir les réponses immunitaires excessives. Les composants de la voie de signalisation TLR4 participent également à de nombreuses autres voies, notamment la signalisation IL-1R, la signalisation TLR2/3/5/7/8, la régulation des muscles squelettiques et la signalisation TGF- β (**Ullah et al., 2016 ; Wang et al., 2021 ; Roy et al., 2023**).

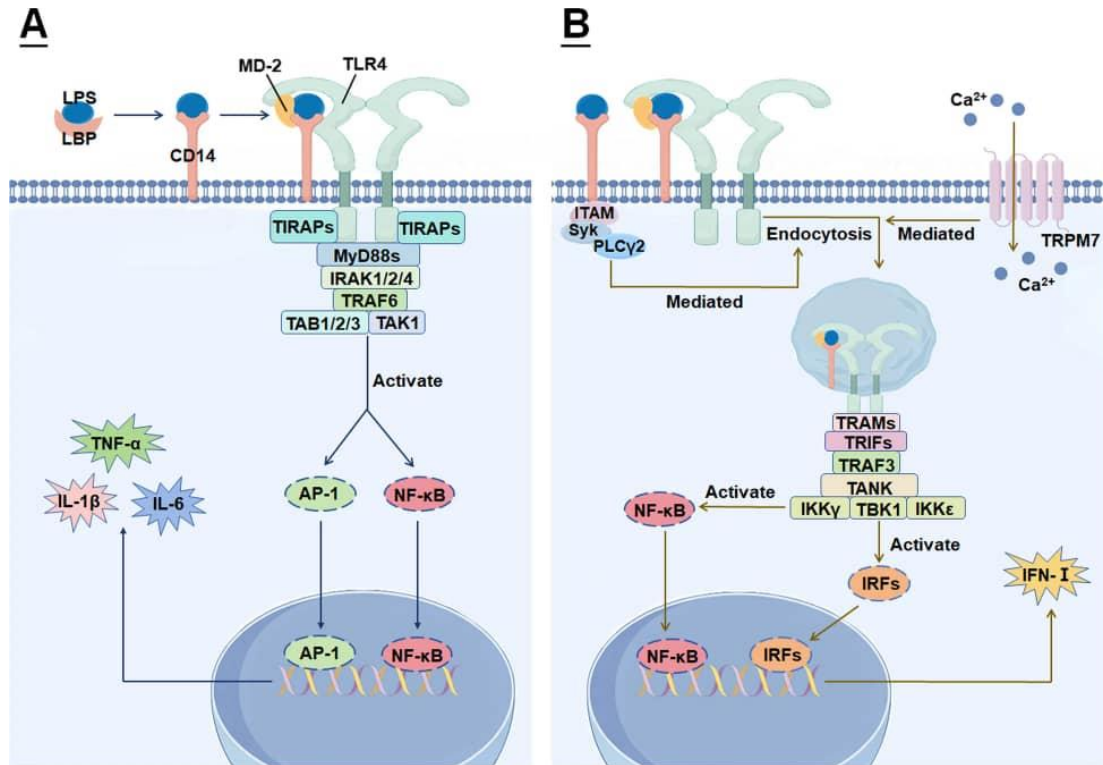


Figure 1. Voie de transduction du signal médiée par LPS-TLR4. **A** : voie de signalisation dépendante de MyD88. **B** : voie indépendante de MyD88 (Luo et al., 2025).

2. Microbiote intestinal

Dès la naissance, le tube digestif humain est colonisé par une communauté diversifiée de micro-organismes, appelée microbiote. Cette communauté, qui comprend des protistes, des bactéries, des archées, des champignons et des virus, atteint sa composition adulte vers l'âge de 3 ans (Mang et al., 2020 ; Smith et al., 2020).

Le terme « microbiote intestinal » désigne la population complexe et dynamique de microorganismes qui colonisent l'ensemble de la muqueuse intestinale, qui jouent un rôle majeur dans la santé et l'homéostasie, en entretenant une relation symbiotique avec l'hôte. Bien que le microbiote intestinal ne constitue pas une barrière physique, il peut néanmoins être considéré comme une barrière fonctionnelle du tractus gastro-intestinal, interagissant constamment avec la couche de mucus, l'épithélium et le système immunitaire (Fan et al., 2021 ; Suriano et al., 2022).

La muqueuse intestinale constitue la barrière humaine la plus étendue, assurant une fonction de défense contre les antigènes microbiens et alimentaires. Cette barrière est formée, en surface, d'une couche de mucus composée principalement de mucines, de peptides antimicrobiens et d'immunoglobulines A sécrétoires, qui représente la première interaction avec

le microbiote intestinal. Notamment, le côlon, en contact avec des milliards de micro-organismes, est constitué d'un système protecteur à double couche, tandis que l'intestin grêle, moins exposé aux bactéries, ne possède qu'une seule couche (**Antonio et al., 2023**).

3. Perturbation du microbiote intestinal

La diversité du microbiote d'un individu est influencée par plusieurs facteurs, tels que la génétique de l'hôte, la voie d'accouchement, les habitudes alimentaires (y compris la consommation de lait maternel), l'âge, l'utilisation de médicaments (des antibiotiques ou des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)), la consommation d'alcool ou de sucre et des niveaux élevés de stress et d'anxiété (**Lin et al., 2021**).

L'altération de cette diversité a été associée à de nombreuses pathologies humaines, un phénomène connu sous le nom de dysbiose. La dysbiose se caractérise par une perturbation des interactions naturelles entre les microorganismes, ce qui a des répercussions sur différents organes via les voies de transmission du métabolisme microbien (**Luca et al., 2020 ; Bidell et al., 2022**). Parmi les signes récurrents de cette altération figurent une diversité diminuée et une surabondance d'anaérobies facultatifs (entérobactéries), deux éléments qui prédisposent à une inflammation locale et systémique difficile à réguler (**Zhao et al., 2023**).

4. Probiotiques

Selon la définition de l'OMS, les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels. Les probiotiques peuvent contribuer au maintien de l'équilibre des sous-populations de lymphocytes T en favorisant la transformation des Th2 en Th1, notamment dans le cas des allergies et des maladies inflammatoires à médiation Th2 (**Ma, 2023**). Ils assurent également une protection de la barrière épithéliale intestinale, exercent une action immunomodulatrice à l'échelle muqueuse et systémique, et modifient le métabolisme énergétique et nutritionnel de l'organisme (**Wang et al., 2021**).

D'une part, les probiotiques inhibent la prolifération des pathogènes entériques par la production de composés antimicrobiens, notamment des acides organiques et des bactériocines. D'autre part, ils maintiennent l'équilibre du microbiote intestinal et renforcent la barrière biologique grâce à l'exclusion compétitive, la résistance à la colonisation et l'occupation de niches spécifiques (**Latif et al., 2023**).

Les probiotiques les plus fréquemment utilisés appartiennent aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, ainsi qu'aux levures *Saccharomyces*

(Stavropoulou et al., 2020). Les lactobacilles, bacilles Gram positifs non sporulés, sont des commensaux naturels de l'humain. Leur production d'acide lactique et leur sécurité d'usage leur confèrent une place centrale dans l'agroalimentaire et les compléments alimentaires (Zheng et al., 2020). Ils sont par ailleurs dotés de propriétés immunomodulatrices et anti-inflammatoires avérées (Martin et al., 2022). Parmi eux, *Lactobacillus plantarum* est ubiquitaire (aliments fermentés, intestins animaux) et se distingue par ses effets antioxydants, immunomodulateurs et sa capacité à restaurer l'équilibre du microbiote (Park et al., 2020 ; Kumar et al., 2022). Des études récentes confirment que *L. plantarum* améliore la structure et le fonctionnement du microbiote, avec des bénéfices sur la santé et la longévité des modèles animaux (Song et al., 2022 ; Jin et al., 2024).

4.1. Probiotiques et épithélium

L'intégrité de la barrière épithéliale repose essentiellement sur les jonctions serrées (JS), des complexes multiprotéiques qui scellent l'espace entre les cellules épithéliales voisines. Situées au niveau de la membrane apico-latérale, les JS sont principalement constituées de protéines transmembranaires telles que les claudines et l'occludine, soutenues par des protéines d'échafaudage intracellulaires comme ZO-1, ZO-2 et ZO-3. Ces composants intracellulaires ancrent les JS au cytosquelette d'actine, leur conférant structure et stabilité (Horowitz et al., 2023 ; Arumugam et al., 2025).

Parmi les stratégies visant à préserver la fonction barrière intestinale, les probiotiques suscitent un intérêt considérable. Les probiotiques (en particulier les espèces de *Lactobacillus*) améliorent la santé intestinale par divers mécanismes, notamment la modulation immunitaire et le renforcement de l'expression et de la localisation des protéines des jonctions serrées. Ces bactéries peuvent également contrer les lésions épithéliales causées par les médiateurs inflammatoires ou les toxines pathogènes en activant des récepteurs de l'immunité innée tels que les récepteurs Toll-like (TLR) (Sanders et al., 2019 ; Bai et al., 2022 ; Elkkholy et al., 2023).

5. Stress oxydatif

5.1. Définition

Le stress oxydatif est une perturbation de l'équilibre redox cellulaire, impliquant l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène, de l'azote et d'autres espèces réactives au-delà des capacités des défenses antioxydantes.

Les espèces réactives de l'oxygène, à faible dose, participent à la régulation de la signalisation intracellulaire et à l'équilibre homéostatique. En revanche, lorsqu'elles dépassent un certain seuil, les dommages oxydatifs qui en résultent sont associés à la survenue de pathologies variées, parmi lesquelles figurent les maladies cardiovasculaires, le diabète, les troubles neurodégénératifs, les maladies inflammatoires et les néoplasies (**Liu et al., 2025**).

5. 2. Espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) désignent un ensemble de radicaux libres et de peroxydes contenant de l'oxygène, qui génèrent facilement des radicaux libres lors du métabolisme de l'oxygène. Parmi ces espèces figurent les anions superoxyde (O_2^-), les radicaux hydroxyles ($\cdot OH$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Chez l'humain, une source importante d'ERO est la chaîne respiratoire, produite par le métabolisme et située dans la membrane mitochondriale interne. En cas de dysfonctionnement mitochondrial, le complexe enzymatique IV de cette membrane ne produit plus d'eau correctement, ce qui entraîne la production d' O_2^- , lequel se convertit ensuite en $\cdot OH$ et H_2O_2 . Cette perturbation peut affecter négativement les fonctions physiologiques des protéines, des lipides et même de l'ADN (**Viebahn-Haensler et León Fernández, 2024**).

Les niveaux physiologiques des ERO sont essentiels à divers processus biologiques, tels que la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaires. Cependant, une production excessive des ERO peut contribuer à des dommages moléculaires et à un état pathologique, désigné sous le terme de stress oxydatif (**Flohé, 2020 ; Sies et al., 2020**) (**Figure 2**).

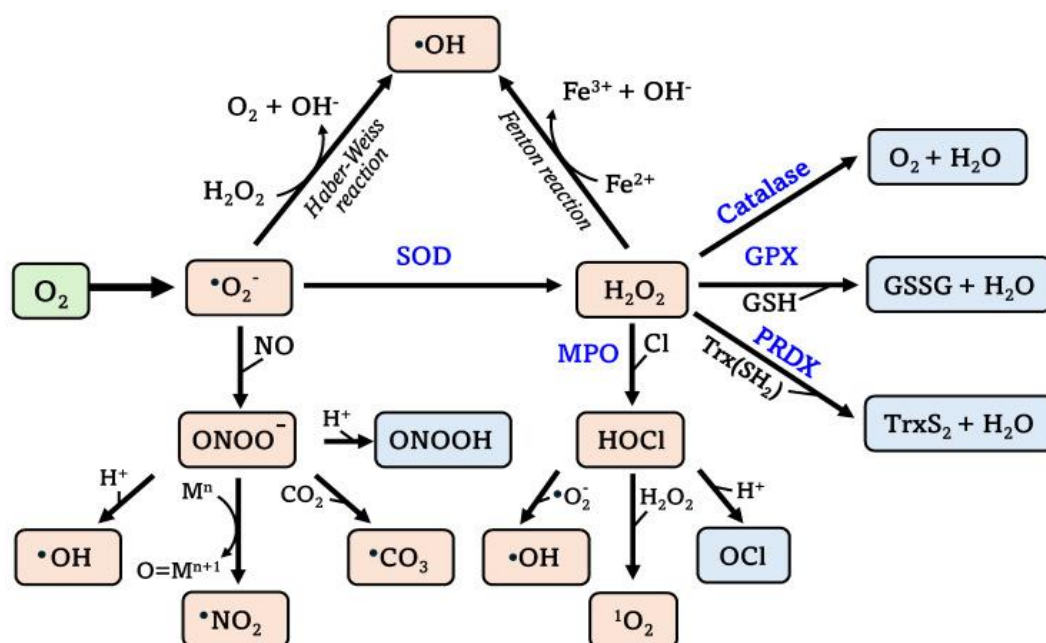


Figure 2. Principales voies de production d'espèces réactives e l'oxygène dans l'environnement cellulaire (Kzlov et al., 2024).

V.3.1. Dysbiose intestinale et production de ROS

La dysbiose intestinale peut induire une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène, provoquant une inflammation par altération de l'intégrité de la barrière intestinale, activation du système immunitaire et modification des voies métaboliques. La dysbiose intestinale altère les métabolites microbiens intestinaux susceptibles d'induire une inflammation, la production des ERO et des modifications épigénétiques (**Kunst et al., 2023**). Réciproquement, les ERO générées par l'inflammation peuvent intensifier la dysbiose intestinale (**Ballard et al., 2020 ; Li et al., 2023**).

V.4. Antioxydants

Les antioxydants sont des agents qui ralentissent ou préviennent les dommages oxydatifs subis par une molécule cible dans les organismes vivants. Ce sont des métabolites secondaires présents dans le corps humain ainsi que dans les fruits et légumes (**Niha et al., 2019**).

Les antioxydants neutralisent les ERO par transfert d'électrons, stoppant les réactions en chaîne **(Olas, 2018)**. Ils agissent également comme piègeurs de radicaux libres, limitant les lésions cellulaires et tissulaires via des mécanismes préventifs, réparateurs et des défenses physiques et antioxydantes **(Ayoka et al., 2020) (Figure3)**.

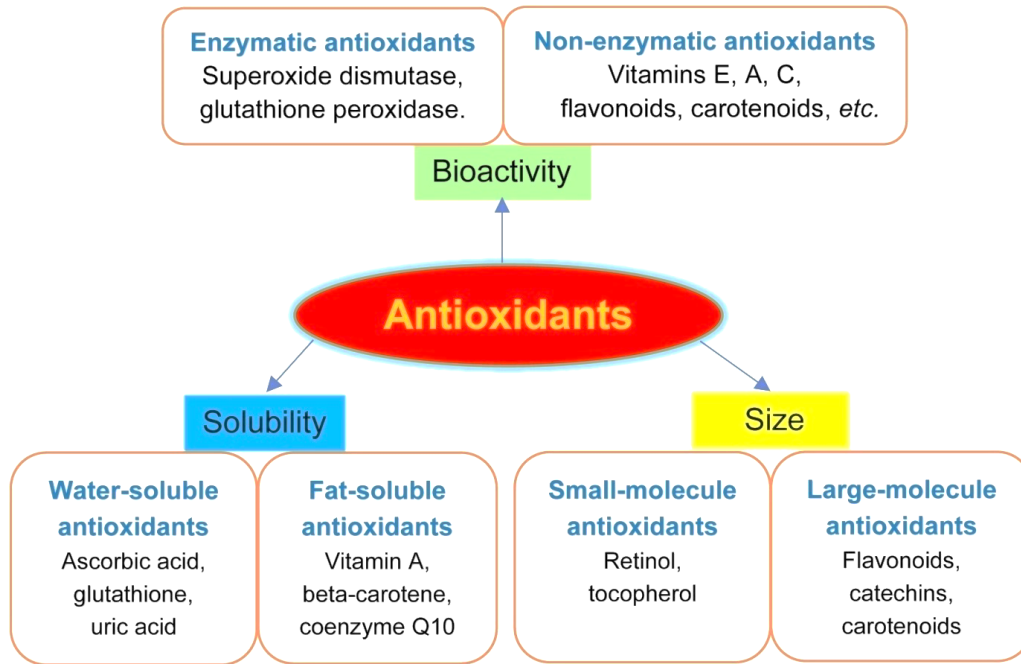


Figure 3. Différentes classes d'antioxydants (Ayoka et al., 2022).

Matériels et méthodes

I. Souches bactériennes

Deux souches bactériennes ont été utilisées : *Escherichia coli* (provenant de l'Université de Mostaganem) et *Lactobacillus sp* (issue du Laboratoire de Physiologie de la Nutrition et Sécurité Alimentaire LPNSA, Université Oran 1). Elles ont été cultivées en conditions stériles sur des milieux appropriés afin d'assurer leur viabilité et leur pureté avant les manipulations.

I.2. Animaux

Le protocole a porté sur 18 souris Balb/c (3-4 semaines, poids moyen : $11,65 \pm 0,54$ g), obtenues auprès de l'Institut Pasteur d'Alger. Elles ont été acclimatées dans l'animalerie du LPNSA (Université d'Oran 1) avant toute manipulation. Durant cette période, elles ont été hébergées dans des cages avec biberons et mangeoires, et nourries *ad libitum* avec de l'eau et des aliments commerciaux pour rongeurs.

I.2.1. Constitution des lots

Trois lots de six souris chacun ($n = 6$), composés d'un nombre égal de mâles et de femelles, ont été constitués :

1^{er} lot : Souris naïves ne recevant aucun traitement (**groupe contrôle**).

2^{ème} lot : Souris recevant 0.3ml d'une solution de NaCl stérile à 0,9 % par voie intragastrique pendant 14 jours, puis une inflammation a ensuite été induite par deux injections intrapéritonéales espacées de 24 h, chacune contenant 100 µl d'une suspension d'*Escherichia coli* à 10^6 UFC/ml (**groupe enflammé**).

3^{ème} lot : Souris recevant par voie intragastrique 0.3ml d'une suspension de NaCl stérile à 0,9 % contenant *Lactobacillus sp* à une concentration de 10^8 UFC/ml, pendant 14 jours, puis une inflammation a ensuite été induite par deux injections intrapéritonéales espacées de 24 h, chacune contenant 100 µl d'une suspension d'*Escherichia coli* à 10^6 UFC/ml (**groupe traité**).

Les souris ont été pesées un jour sur deux tout au long du protocole, afin de suivre l'évolution de leur poids corporel en réponse aux traitements.

1.2. Evaluation des signes cliniques

L'inflammation a été évaluée quotidiennement par le calcul de l'IAM « Indice de l'activité de la maladie » qui tient compte 3 paramètres : la consistance des selles, le saignement rectal et la perte de poids. Un score de 0 à 4 est attribué à chaque paramètre selon une grille adaptée d'après Cooper et *al.*, (1993) (**Tableau 1**).

Tableau 1. Evaluation des signes cliniques de la maladie
(Indice de l'activité de la maladie :IAM) (Cooper et al., 1993).

IAM			
Score	pourcentage perte de poids	consistance des selles	saignement rectal
0	0%	selle normale	Absence de saignement
1	1-5%	selle normale	Absence de saignement
2	5-10%	selle molle	saignement légers
3	10-15%	selle molle	saignement légers
4	>15%	Diarrhée	saignement importants

I .2.2. Sacrifice des animaux et collecte des échantillons biologiques

Au terme du protocole (J17) et juste avant le sacrifice, le sang est prélevé au niveau du sinus retro orbital des animaux. Les échantillons sanguins sont récoltés dans des tubes secs et EDTA en fonction des besoins des analyses biochimiques et hématologiques. Les tubes secs sont ensuite centrifugés à 3500 trs/min pendant 15 min à 4°C, le sérum récupéré est conservé à -20°C pour des dosages ultérieurs.

Les organes (foie, intestin, rate, et les reins) sont soigneusement prélevés, rincés avec une solution fraîche de PBS 1/10, puis pesés. La longueur du jéjunum, de l'iléon et du côlon a été mesurée.

I .2.3. Dénombrement de la flore bactérienne

En vue d'évaluer l'implantation du probiotique ainsi que son effet sur la restauration de la flore intestinale perturbée par l'inoculation d'*E. coli*, un dénombrement bactérien a été effectué au niveau du jéjunum et du côlon. Les échantillons jéjunaux et coliques sont aseptiquement prélevés. Une série de dilution décimale a été effectuée, ensuite 1 ml de chaque dilution est étalé sur des boîtes de pétri contenant le milieu MRS (De Man, Rogosa et Sharpe) (10^{-4} , 10^{-6} , 10^{-8}), GN (Gélose Nutritive) (10^{-4} , 10^{-6} , 10^{-8}), Chapman et MacConkey (10^{-2} , 10^{-3}), VF (viande-foie) (10^{-1} , 10^{-2}), destinés à isoler les bactéries lactiques, la flore bactérienne totale, les staphylocoques, *Escherichia coli* et des entérobactéries, et les bactéries anaérobies (*Clostridium*), respectivement. Le dénombrement des bactéries est réalisé après incubation à 30 °C et 37 °C pendant 24, 48h et 72h.

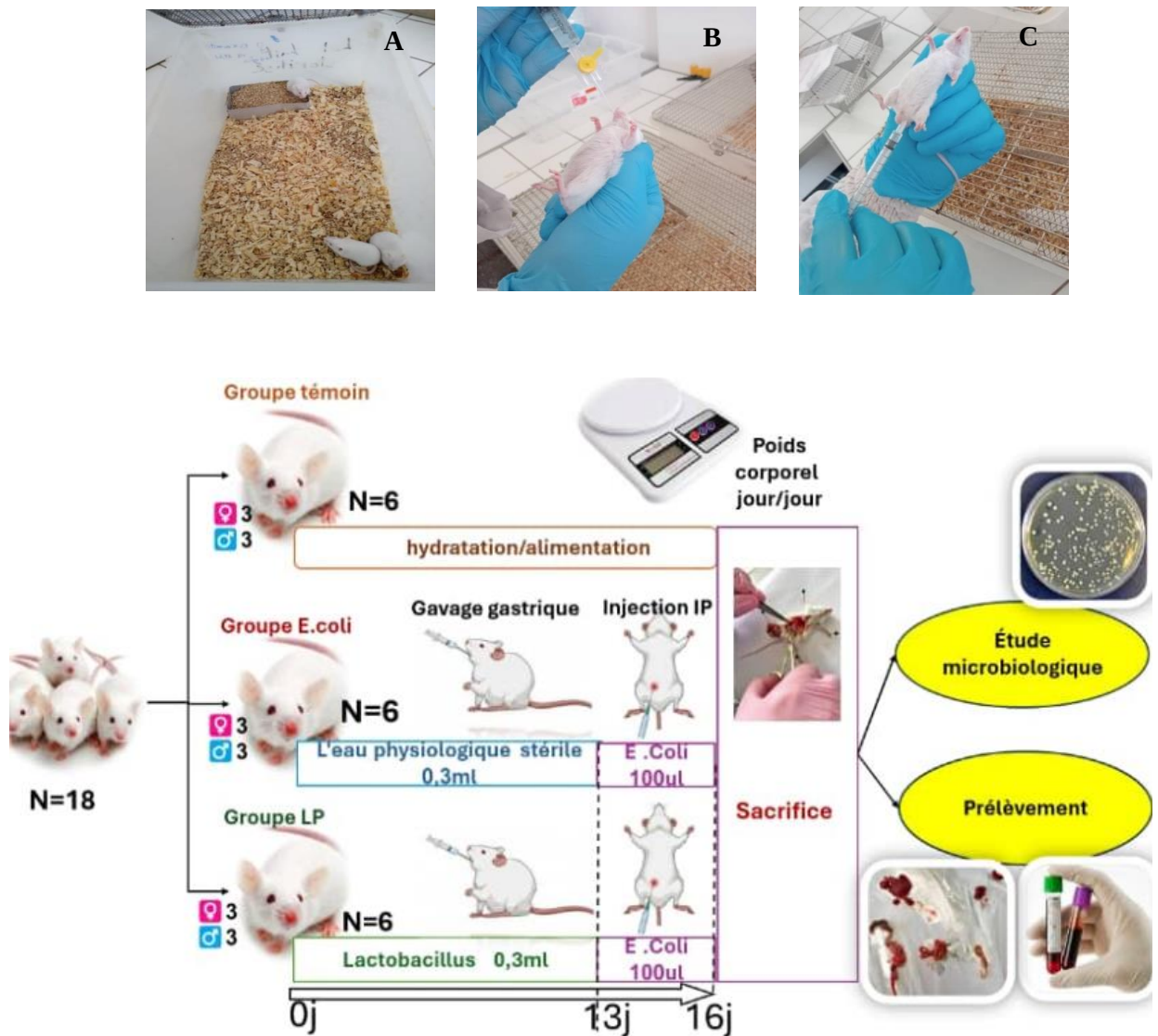


Figure 4. Organisation des différents groupes. (A) Souris de la souche Balb/c. (B) Gavage gastrique. (C) Injection par voie intrapéritonéale.

II. Analyses des paramètres biochimiques sanguins

II.1. Dosage sérique de la protéine C réactive (CRP)

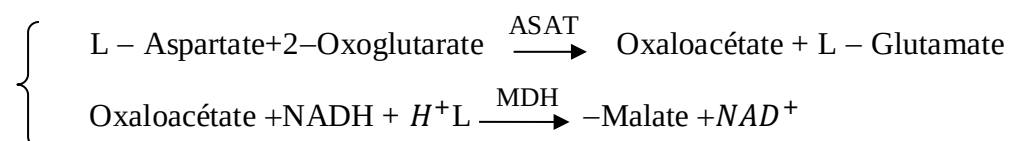
La CRP est une protéine de l'inflammation, produite essentiellement par le foie, qui augmente dans la plupart des lésions tissulaires. La détermination de la teneur sérique en CRP est effectuée en utilisant une méthode quantitative, en utilisant un kit spécifique DiaSys (Allemagne).

II.2. Dosage de l'aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase

Une méthode enzymatique selon les fiches techniques de BIOLABO (France) est utilisée pour évaluer la fonction de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT) dans le sérum des souris des différents lots.

II.2.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

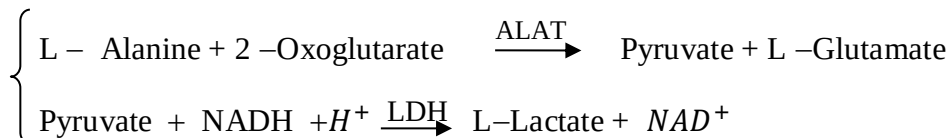
L'ASAT catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate à l'oxoglutarate pour former le glutamate et l'oxaloacétate. Qui est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH, H⁺ selon la réaction suivante.



La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 340 \text{ nm}$.

II.2.2. Dosage de alanine aminotransférase (ALAT)

L'ALAT catalyse le transfert réversible d'un groupe amine à partir de l'alanine à l'oxoglutarate pour former le glutamate et le pyruvate, qui est réduit au malate par le lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH, H⁺ selon la réaction suivante :



La lecture se fait à une longueur d'onde $\lambda = 340 \text{ nm}$

II.3. Dosage de l'urée

Le dosage de l'urée a été effectué selon une méthode cinétique à l'aide du kit BIOLABO (France). C'est une méthode enzymatique et colorimétrique basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium forment

ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de la coloration, proportionnelle à la quantité d'urée dans le spécimen, est mesurée à 600 (570–610) nm.

II.4. Dosage de la créatinine

Le taux sérique de la créatinine est mesuré en utilisant le kit SPINREACT (Espagne), sans déprotéinisation selon la méthode Jaffé, (1886). En solution alcaline, la créatinine réagit avec les ions picrate et forme un complexe coloré orange-rouge. La différence d'absorption à certains moments au cours de la transformation est proportionnelle à la concentration de créatinine dans l'échantillon.

Créatinine + Acide picrique $\longrightarrow$ Complexe créatinine-picrate

II .5. Détermination de l'activité sérique de la phosphatase alcaline (PAL)

La détermination de l'activité de la PAL est réalisée selon les fiches techniques de BIOLABO (France). Dans un milieu alcalin, la phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse du p-nitro-phényl-phosphate et p-nitrophénol de couleur jaune. La lecture est effectuée à une longueur d'onde $\lambda=405$ nm.

III. Analyse des paramètres hématologiques (FNS)

L'analyseur Mindray BC-30s réalise une numération formule sanguine (NFS) selon le principe de l'impédance électrique : lors du passage des cellules à travers une ouverture, la résistance électrique varie proportionnellement à leur nombre et à leur taille. Tous les paramètres sanguins ont été mesurés ou calculés automatiquement par l'analyseur.

IV. Détermination de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS)

IV.1. Principe

La détermination des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) est réalisée par la mesure du malondialdéhyde (MDA), principal marqueur de la détermination des radicaux libres et des produits de dégradation des peroxydes lipidiques lors d'un stress oxydatif. Cette méthode est basée sur une réaction, en milieu acide, entre le MDA et deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) et la formation d'un pigment absorbant à 532 nm, extractible par des solvants organiques comme le butanol.

La réaction colorée obtenue mesure non seulement le MDA préexistant, mais aussi le MDA formé par la décomposition thermique des peroxydes et ceux générés au cours même de la réaction. La concentration en MDA est déterminée à partir d'une gamme étalon de MDA.

IV.2. Mode opératoire

Les teneurs des TBARS plasmatiques sont déterminés par la méthode de Quantanilha et *al.*, (1982). 75 µl d'échantillon sont dilués dans 425 µl de NaCl 0,9%, puis à cette solution sont ajoutées 10 µl de buthyl-hydroxy toluène (BHT) (BHT 2% dans l'éthanol) et 500 µl de solution réactionnelle, ensuite le tout est agité. Après incubation à 85°C pendant 30 min et refroidissement dans la glace, les échantillons sont centrifugés à 2000 x g pendant 10 min. La lecture est faite par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=535$ nm

V. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne $\pm$ erreur standard ($X \pm ES$). Les comparaisons des moyennes sont réalisées par l'analyse de variance (ANOVA). Le seuil de signification retenu est celui qui est habituellement considéré, soit 5 %.

Résultats

Les résultats de notre étude sont d'abord présentés pour l'ensemble des groupes expérimentaux, puis ils sont analysés séparément chez les femelles et les mâles afin d'évaluer les variations liées au sexe.

1. Evolution du poids corporel et poids des organes

1.1. Evolution du poids corporel

Dans le cadre de notre protocole, nous avons évalué l'impact d'un prétraitement par *Lactobacillus* sur l'évolution pondérale de souris ayant développé une inflammation intestinale suite à l'inoculation d'*E. coli*. Les résultats ont été confrontés à ceux d'un groupe contrôle n'ayant pas reçu de probiotique.

Le prétraitement par *Lactobacillus spa* significativement augmenté le poids corporel des souris par rapport au groupe contrôle ainsi qu'au groupe ayant reçu *E. coli* ($p < 0,001$). Cette différence significative est maintenue lors de l'analyse séparée des femelles ($p < 0,05$) et des mâles ($p < 0,05$).

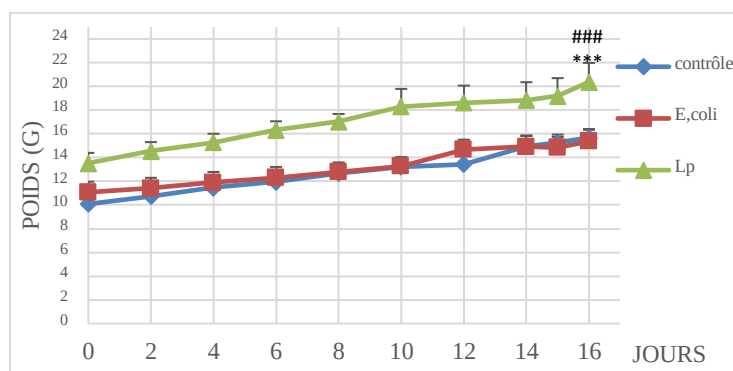


Figure 5. Evolution du poids corporel des souris des différents groupes (n=6).

*** $p < 0.001$: Contrôle vs Lp. ### $p < 0.001$: E.coli vs Lp.

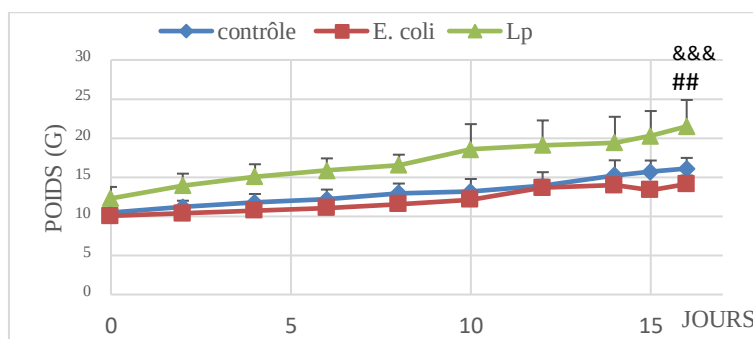


Figure 6. Évolution du poids corporel chez les souris femelles (n=3).

&&& $p < 0.01$: C vs Lp ## $p < 0.001$: E.coli vs Lp

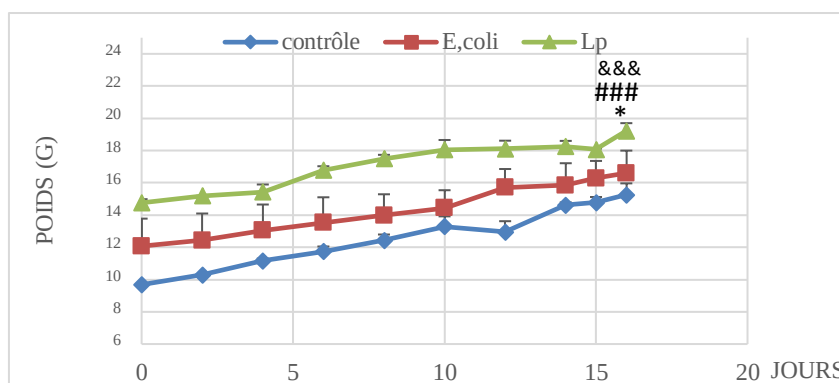


Figure 7. Évolution du poids corporel chez les souris males (n=3).

*p<0.05 : Contrôle vs *E.coli*. &&&p<0.001 : Contrôle vs *Lp*. ###p<0.001 : *E.coli* vs *Lp*.

1.2 . Poids des organes

- **Intestin** : Aucun changement significatif n'a été observé dans le jéjunum et l'iléon, tandis qu'une augmentation significative dans l'analyse globale a été observée entre les groupes (*Lp*) et (*E. coli*) dans le côlon (p<0,05).
- **Foie** : Le poids hépatique a montré d'une augmentation significative entre les groupes (*Lp*) et (*E. coli*) dans l'analyse globale (p<0,05). L'analyse par sexe a révélé une différence significative chez les femelles (p < 0,05), mais pas chez les mâles.
- **Rate** : Une augmentation très significative du poids de la rate a été observée entre les groupes *Lp* et *E. coli* dans l'analyse globale (p<0,01). L'analyse par sexe n'a révélé aucune différence significative.
- **Reins** : Une augmentation très significative du poids de l'un des deux reins a été observée entre les groupes (*Lp*) et (*E. coli*) chez l'ensemble des souris (p<0.01). Ainsi, une augmentation significative entre les groupes (*E. coli*) et (contrôle) chez les femelles et males a été observée (p<0.05) (**Tableau 2, 3 et 4**).

Tableau 2. Poids des organes prélevés chez les différents groupes de souris (n=6).

Groupe	Contrôle	<i>E. Coli</i>	<i>Lp</i>
Jéjunum	0,69 ± 0,06	0,83 ± 0,15	0,68 ± 0,04
Iléon	0,23 ± 0,01	0,29 ± 0,10	0,26 ± 0,08
Colon	0,39 ± 0,06	0,33 ± 0,04	0,53 ± 0,07#
Foie	0,85 ± 0,08	0,86 ± 0,11	1,27 ± 0,07#
Rate	0,07 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,15 ± 0,01##
Rein 1	0,10 ± 0,006	0,10 ± 0,01	0,13 ± 0,01
Rein 2	0,23 ± 0,13	0,21 ± 0,10	0,13 ± 0,01#

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards (X±ES).

#p< 0.05 ; ##p< 0.001 : *E.coli* vs *Lp*.

Tableau 3. Poids des organes prélevés chez les différents groupes de souris femelles (n=3).

Groupe	Contrôle	<i>E. Coli</i>	<i>Lp</i>
Jéjunum	0,69 ± 0,07	0,68 ± 0,06	0,68 ± 0,06
Iléon	0,24 ± 0,01	0,20 ± 0,04	0,23 ± 0,08
Colon	0,50 ± 0,06	0,28 ± 0,06	0,58 ± 0,10
Foie	1,01 ± 0,03	0,75 ± 0,09	1,37 ± 0,10#
Rate	0,08 ± 0,02	0,10 ± 0,02	0,16 ± 0,01
Rein 1	0,11 ± 0,003	0,09 ± 0,002*	0,13 ± 0,02##
Rein 2	0,10 ± 0,01	0,30 ± 0,20	0,12 ± 0,02

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards (X±ES)

*p< 0.05 : Contrôle vs *E.coli*. #p< 0.05 ; ##p<0.01 : *E.coli* vs *Lp*.

Tableau 4. Poids des organes prélevés chez les différents groupes de souris mâles (n=3).

Groupe	Contrôle	<i>E. Coli</i>	<i>Lp</i>
Jéjunum	0,69 ± 0,10	0,98 ± 0,29	0,66 ± 0,02
Iléon	0,22 ± 0,03	0,38 ± 0,20	0,30 ± 0,09
Colon	0,27 ± 0,07	0,38 ± 0,05	0,48 ± 0,05
Foie	0,67 ± 0,09	1,06 ± 0,27	1,16 ± 0,05
Rate	0,06 ± 0,01	0,130 ± 0,01	0,14 ± 0,02
Rein 1	0,08 ± 0,006	0,09 ± 0,009*	0,14 ± 0,007
Rein 2	0,36 ± 0,27	0,11 ± 0,03	0,15 ± 0,01

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards (X±ES)

*p< 0.05 : Contrôle vs *E.coli*.

2. Longueur des différents segments intestinaux

Parallèlement aux modifications du microbiote, des variations morphologiques intestinales ont été observées. Le probiotique augmente significativement la longueur jéjunale chez toutes les souris (p<0,001) ainsi que chez les mâles (p<0,01), tandis que l'iléon reste inchangé. Au niveau colique, l'administration d'*E. coli* réduit la longueur uniquement chez les femelles, mais cette réduction est significativement inhibée par le probiotique, renforçant l'hypothèse d'une action protectrice modulée par le sexe.

Tableau 5. Longueurs des différents segments intestinaux chez les différents groupes de souris (n=6).

Groupe	Contrôle	<i>E. Coli</i>	<i>Lp</i>
Jéjunum	21,1 ± 1,44	23,34 ± 0,33	25,47 ± 0,77###
Iléon	10,63 ± 0,26	10,42 ± 0,55	11,84 ± 2,44
Colon	8,46 ± 0,53	8,76 ± 0,58	10,22 ± 0,50

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$)
 $^{##}p < 0.01$; $^{###}p < 0.001$: *E.coli* vs *Lp*.

Tableau 6. Longueurs des différents segments intestinaux chez les différents groupes de souris femelles (n=3).

Groupe	Contrôle	E. Coli	Lp
Jéjunum	22,5 $\pm$ 0,05	23,43 $\pm$ 0,61	25 $\pm$ 0,20
Iléon	11,1 $\pm$ 0,05	10,5 $\pm$ 0,78	16,63 $\pm$ 2,55
Colon	9,13 $\pm$ 0,18	7,9 $\pm$ 0,34*	10,5 $\pm$ 0,75#

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$).

* $p < 0.05$: Contrôle vs *E.coli* ; # $p < 0.05$: *E.coli* vs *Lp*.

Tableau 7. Longueurs des différents segments intestinaux chez les différents groupes de souris mâles (n=3).

Groupe	Contrôle	E. Coli	Lp
Jéjunum	19,7 $\pm$ 2,91	23,25 $\pm$ 0,4	25,95 $\pm$ 0,49##
Iléon	10,16 $\pm$ 0,33	10,35 $\pm$ 0,95	7,05 $\pm$ 0,43
Colon	7,8 $\pm$ 0,96	9,63 $\pm$ 0,89	9,95 $\pm$ 0,78

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$)

$^{##}p < 0.01$: *E.coli* vs *Lp*.

3. Evaluation des signes cliniques de la maladie (IAM)

Cliniquement, l'inoculation d'*E. coli* a induit chez les souris un état inflammatoire caractérisé par une perte de poids et des modifications fécales, contrairement au groupe prétraité par *Lactobacillus sp*, qui n'a présenté aucun de ces signes. À J15, des différences très significatives ont été relevées entre le groupe contrôle et le groupe enflammé ($p < 0,001$), de même qu'entre le groupe enflammé et le groupe traité par *Lactobacillus* ($p < 0,01$). Ces résultats ont été reproduits à J16.

Chez les femelles, une augmentation notable a été observée entre le groupe contrôle et *E. coli* aux deux temps, ainsi qu'entre *E. coli* et *Lactobacillus* à J15 ($p < 0,05$).

Chez les mâles, cette augmentation s'est avérée hautement significative entre le groupe contrôle et *E. coli* ($p < 0,001$), et significative entre *E. coli* et *Lactobacillus* ($p < 0,05$) aux deux points de mesure.

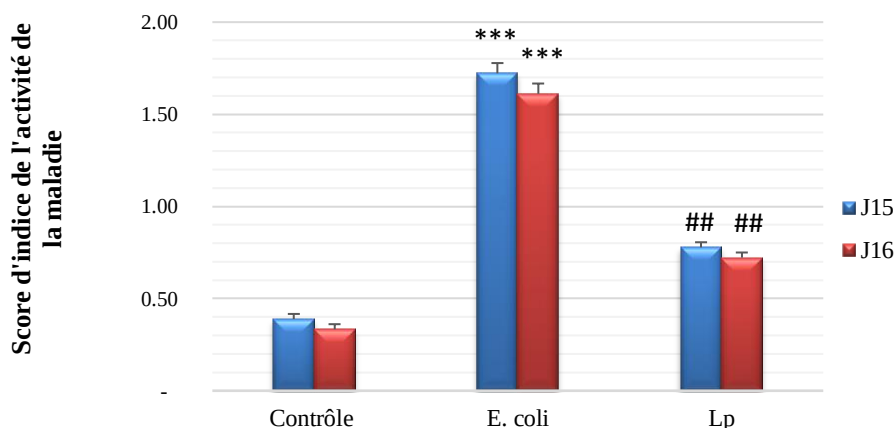


Figure 8. Indice de l'activité de la maladie chez les souris des différents groupes (n=6). Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards (X±ES).

***p<0.001 : Contrôle vs *E.coli*.

##p<0.01 : *E.coli* vs *Lp*.

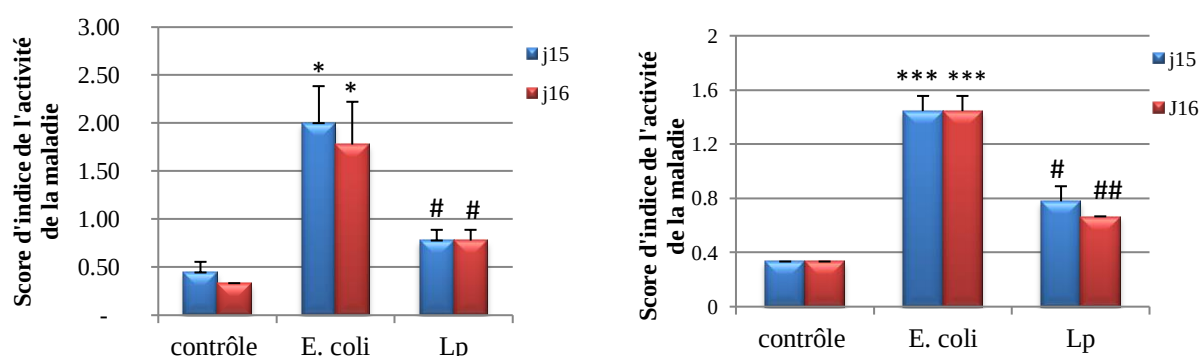


Figure 9. Indice de l'activité de la maladie chez les souris femelles (A) et males (B) (n=3).

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards (X±ES).

*p<0.05 ; ***p<0.001 : contrôle vs *E.coli*.

#p<0.05 ; ##p<0.01 : *E.coli* vs *Lp*.

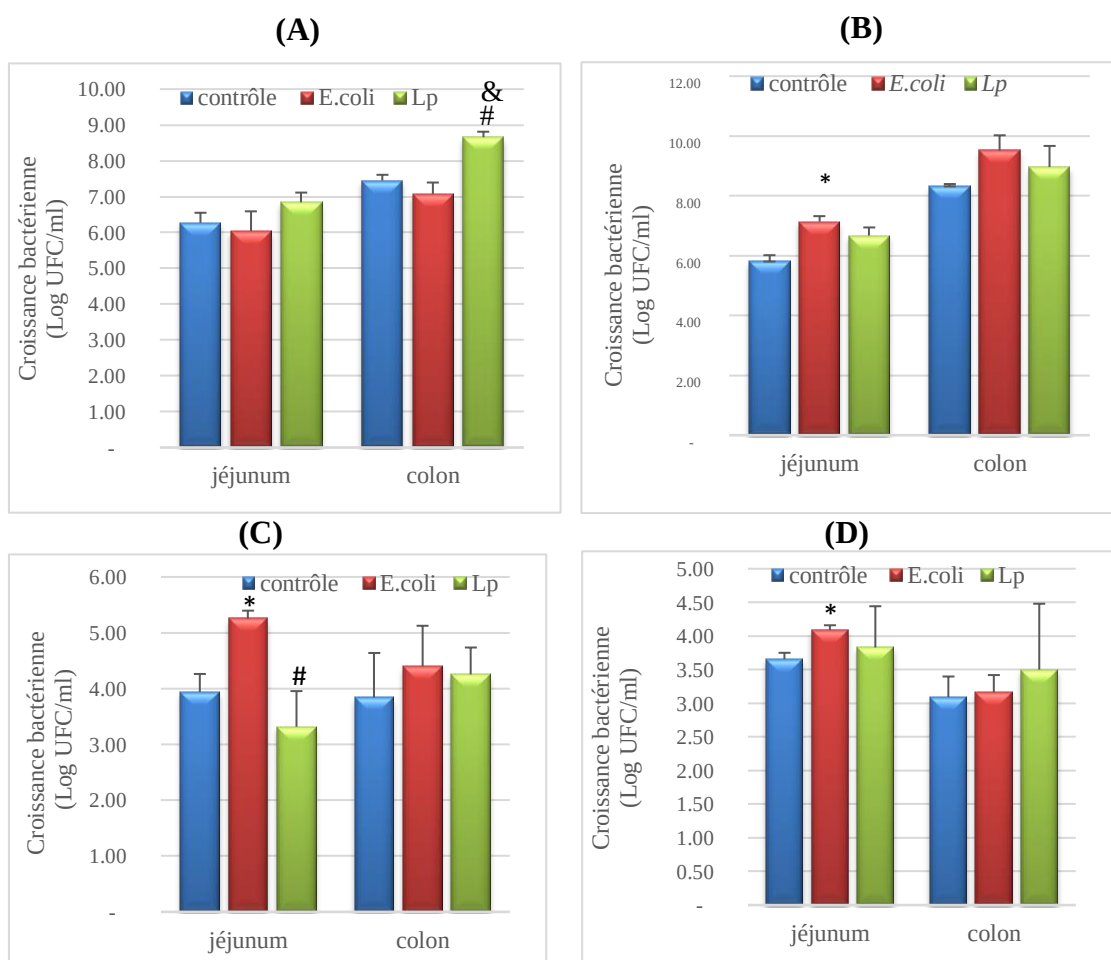
4. Évaluation de l'effet protecteur du prétraitement probiotique par *Lactobacillus* contre la colonisation intestinale par *E. coli*

L'étude microbiologique a été menée sur un effectif de trois souris femelles pour chaque groupe. Après dénombrement des bactéries viables, les concentrations ont été exprimées en Log UFC/ml du contenu intestinal. L'analyse microbiologique a révélé des profils distincts selon le segment intestinal.

Au niveau jéjunal, l'administration d'*E. coli* entraîne une augmentation significative de la flore totale, des entérobactéries et des staphylocoques par rapport au groupe contrôle

($p < 0,05$). En présence de *Lactobacillus sp*, la prolifération des entérobactéries est significativement réprimée, suggérant un effet compétitif ou inhibiteur de la souche probiotique. Aucune variation significative n'est observée pour les bactéries lactiques et anaérobies, indiquant que ces populations ne sont pas affectées par les traitements dans ce segment.

Au niveau du côlon, l'administration de *Lactobacillus sp* s'accompagne d'une augmentation significative des bactéries lactiques, suggérant une colonisation effective de la souche probiotique. À l'inverse, l'administration d'*E. coli* perturbe l'équilibre microbien en favorisant une prolifération anaérobie marquée, évocatrice d'une dysbiose. Cette altération est cependant significativement limitée par le prétraitement probiotique, qui exerce un effet protecteur manifeste sur l'écosystème colique ($p < 0,05$). Aucune différence significative n'a été relevée pour les autres populations bactériennes au niveau colique.



(E)

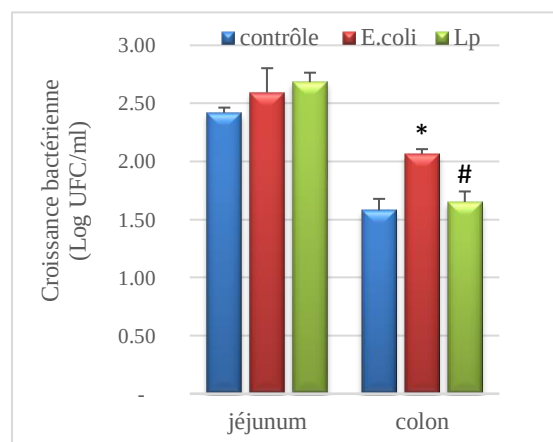


Figure 10. Dénombrement des bactéries lactiques sur milieu MRS (A), la flore bactérienne totale sur milieu GN (B), des entérobactéries sur milieu MacConkey (C), des staphylocoques sur milieu Chapman (D) et des bactéries anaérobies sur milieu VF (E) du contenu du jéjunum et du colon chez les différents groupes expérimentaux (n=3).

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$).

* $p < 0.05$: Contrôle vs *E.coli*. # $p < 0.05$: *E.coli* vs *Lp*. & $p < 0.05$: *Lp* vs contrôle.

5. Paramètres sanguins

Les paramètres biochimiques et hématologiques du groupe contrôle sont conformes aux valeurs de référence rapportées dans la littérature, attestant de la fiabilité de notre modèle animal (Silva-Santana *et al.*, 2020 ; Patel *et al.*, 2025).

5.1. Paramètres biochimiques

- **Taux de la protéine C réactive (CRP) :** La CRP, bien que classiquement associée à l'inflammation, n'a pas augmenté de manière significative chez les souris enflammées par rapport aux souris contrôles. En revanche, l'administration de *Lactobacillus sp* a significativement abaissé ce taux, suggérant une action bénéfique du probiotique sur le statut inflammatoire. Cette réponse est toutefois modulée par le sexe : seuls les mâles présentent une réduction significative.
- **La phosphatase alcaline :** La phosphatase alcaline ne diffère pas significativement entre les groupes *Lactobacillus* et *E. coli* chez l'ensemble des souris. L'analyse par sexe montre une différence significative chez les femelles ($p < 0,01$), mais pas chez les mâles.
- **Fonction hépatique (ASAT et ALAT) :** Contrairement à d'autres marqueurs, l'ASAT ne montre pas de différence significative en analyse globale. Toutefois, l'administration d'*E. coli* induit une diminution significative de l'ASAT chez les femelles par rapport aux contrôles ($p < 0,05$), alors que les mâles ne présentent aucune variation. L'ALAT, quant à elle, reste stable, indiquant l'absence de dommage hépatocellulaire majeur.
- **Fonction rénale (Urée et Créatinine) :** L'urée et la créatinine ne montrent aucune variation significative d'un groupe à l'autre, attestant de l'absence d'altération rénale induite par les traitements.

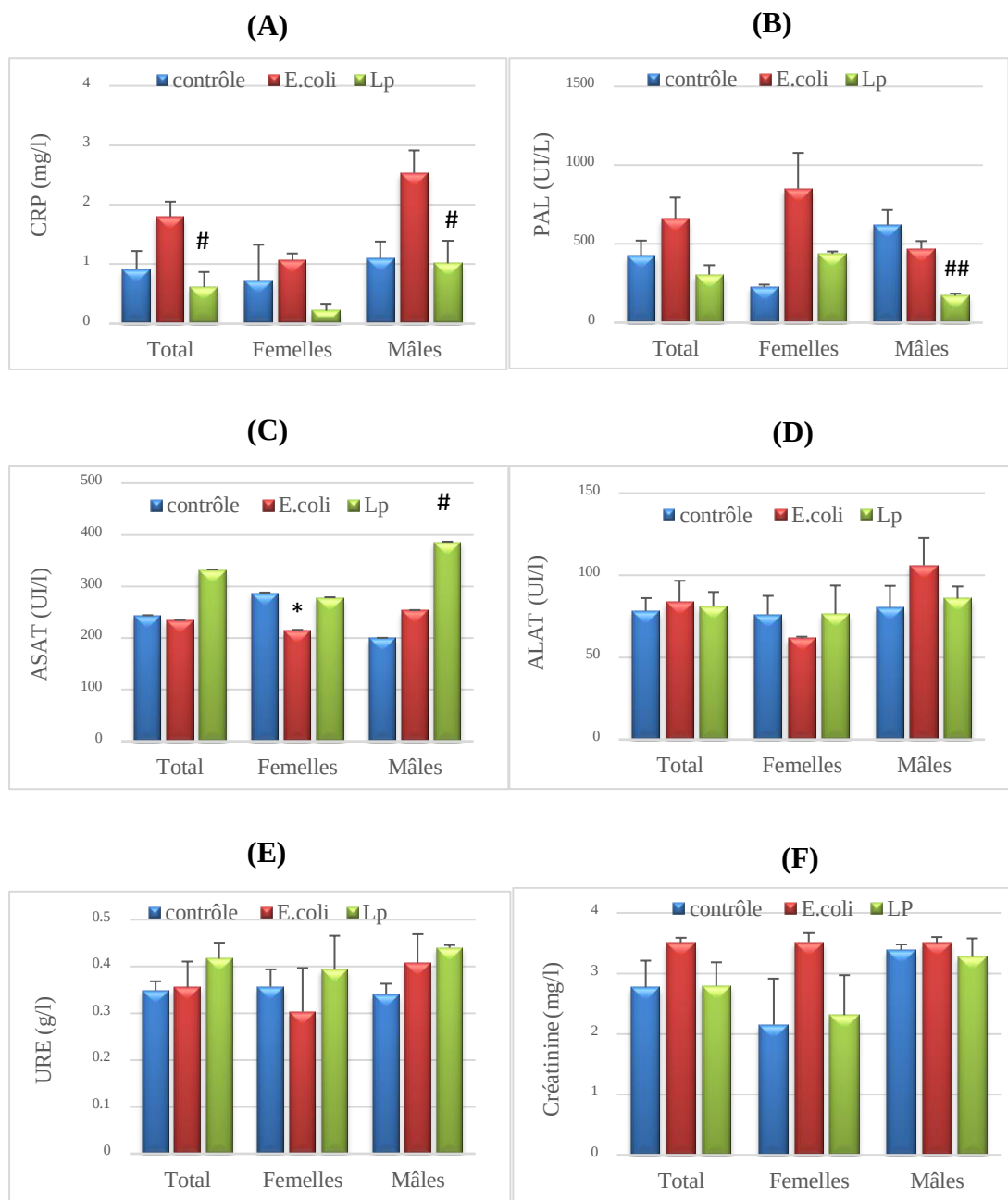


Figure 11. Taux sérique de la CRP (A), phosphatase alcaline (B), ASAT (C), ALAT (D), urée (E) et en créatinine (F) chez les différents groupes expérimentaux (n=6) ; (n= 3).

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$).

* $p < 0.05$: Contrôle vs *E. coli*. # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$ *E. coli* vs *Lp*.

5.2. Paramètres hématologiques

- **Leucocytes** : Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les groupes.
- **Lymphocytes** : Le pourcentage de lymphocytes a montré une diminution significative dans le groupe *Lactobacillus* par rapport au groupe *E. coli*, aussi bien dans l'analyse globale que dans l'analyse par sexe ($p < 0,05$).
- **Granulocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles)** : Le pourcentage de granulocytes a augmenté de manière très significative dans le groupe *E. coli* par rapport au groupe contrôle lors de l'analyse globale ($p < 0,01$). L'analyse par sexe a révélé une augmentation très significative chez les mâles ($p < 0,01$) et une augmentation significative chez les femelles ($p < 0,05$).
- **Cellules intermédiaires (MID : monocytes, éosinophiles, basophiles)** : Aucune variation significative n'a été observée entre les groupes.
- **Thrombocytes** : Aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes.

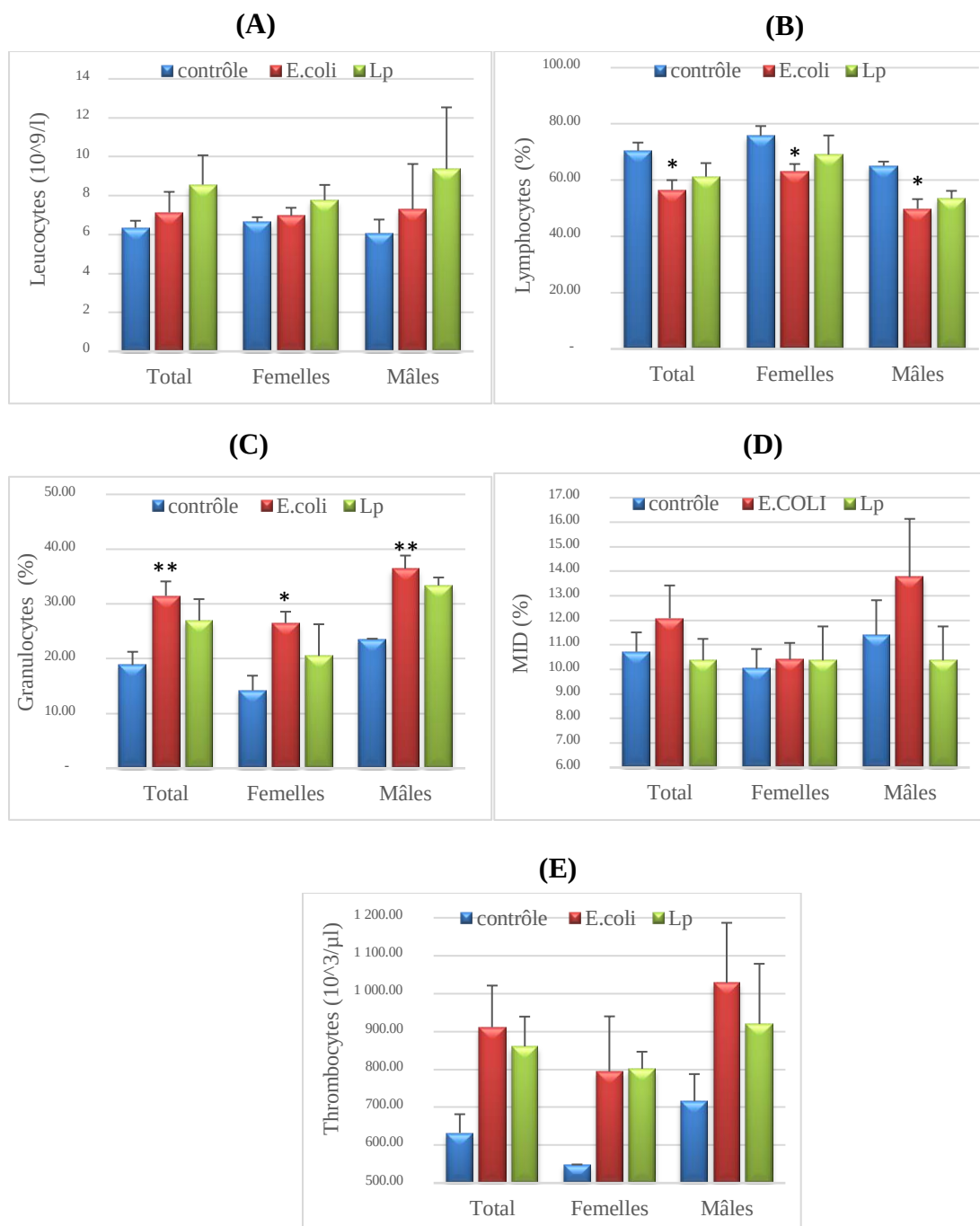


Figure 12. Variation des paramètres hématologiques (FNS) chez les différents groupes expérimentaux. Leucocytes (A), lymphocytes (B), granulocytes (C), cellules intermédiaires (MID) (D) et thrombocytes (E) (n=6) ; (n= 3).

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$).

*p < 0.05, **p < 0.01 : Contrôle vs *E. coli*.

6. Teneur plasmatique en substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS)

Le taux des TBARS, marqueur du stress oxydant, n'a augmenté significativement que chez les femelles, suggérant une sensibilité sexe-dépendante à la peroxydation lipidique.

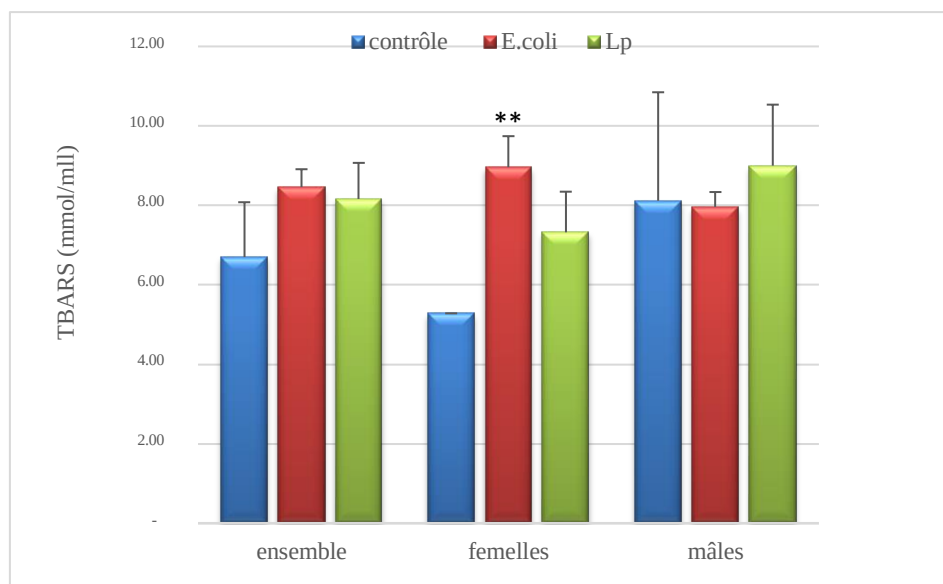


Figure 13. Teneur en TBARS plasmatique chez les différents groupes expérimentaux (n=6) ; (n= 3).

Les valeurs reportées sont des moyennes et leurs erreurs standards ($X \pm ES$).

**p<0.01 : Contrôle vs *E.coli*.

Discussion

1. Poids corporel

La prise de poids observée après l'injection de bactéries *E. coli* peut paraître paradoxale, mais elle s'explique par la réponse inflammatoire aiguë induite par les lipopolysaccharides (LPS). En effet, des études ont montré que l'injection d'*E. coli* et la stimulation inflammatoire (notamment via l'IL-1 β et le TNF- α) influencent le catabolisme lipidique au niveau hépatique, adipeux et musculaire, tout en augmentant la dépense énergétique, ce qui conduit généralement à une perte de poids (**Glass et Olefsky, 2012 ; Yang et al., 2022**).

Chez les souris prétraitées par *Lactobacillus*, le poids corporel a continué d'augmenter malgré l'injection d'*E. coli*, témoignant d'un effet protecteur du probiotique. Gao et al., (2016) ont rapporté qu'un prétraitement par *Lactobacillus* réduisait significativement les taux de TNF- α , diminuait l'expression des récepteurs TLR et des cytokines pro-inflammatoires, inhibait l'activation de la voie NF- κ B, tout en augmentant l'expression de l'IL-10. Contrairement à *E. coli*, *Lactobacillus* contribue donc au maintien du poids corporel en atténuant les réponses inflammatoires et les désordres métaboliques associés.

2. Poids des organes

- **Côlon**

Nos résultats montrent une augmentation du poids du côlon dans le groupe *Lactobacillus* par rapport au groupe *E. coli*. Cette observation concorde avec l'étude de Bhatia et al., (2022), qui rapportent une diminution du poids du côlon chez les souris traitées par LPS par rapport aux témoins. Selon Kostelac et al., (2021), les LPS induisent une réponse pro-inflammatoire rendant la paroi intestinale relâchée et perméable (intestin perméable). À l'inverse, *Lactobacillus plantarum* inhiberait les médiateurs de l'inflammation via la suppression des voies MAPK et NF- κ B dans les macrophages murins, empêchant la translocation du LPS dans la circulation systémique et réduisant l'inflammation intestinale (**Bhatia et al., 2022**).

- **Foie et rate**

Une augmentation du poids du foie et de la rate a été observée dans le groupe *Lactobacillus* par rapport au groupe *E. coli*. Bien que ce résultat contraste avec les travaux de Zhao et al., (2023), il pourrait s'expliquer par les différences de poids corporel entre les groupes, les variations pondérales des organes étant souvent corrélées au poids total des animaux (**Nirogi et al., 2014**).

- **Reins**

Nos résultats montrent une augmentation du poids des reins chez les souris infectées par *E. coli* par rapport au groupe *Lactobacillus*, aussi bien chez les mâles que chez les femelles. Ces données sont similaires à celles de Kim et *al.*, (2025), qui ont observé une augmentation significative du poids rénal chez des souris atteintes d'insuffisance rénale chronique. Ces auteurs ont également souligné le potentiel néphroprotecteur de *Lactobacillus plantarum*, via une diminution de l'expression rénale des gènes pro-inflammatoires et des membres de la voie TLR/NF- κ B, ainsi qu'une réduction de l'apoptose tubulaire et de l'expression des gènes associés.

3. Indice d'activité de la maladie (IAM)

Chez les femelles, une augmentation significative de l'IAM a été observée dans le groupe *E. coli* par rapport au groupe contrôle, ainsi que par rapport au groupe *Lactobacillus*. Chez les mâles, une augmentation hautement significative de l'IAM a été notée entre le groupe contrôle et le groupe *E. coli*, ainsi qu'une augmentation significative entre les groupes *Lactobacillus* et *E. coli*.

Ces résultats concordent avec ceux de Kim et *al.*, (2024), qui ont montré que l'injection de LPS (5, 10 et 20 mg/kg) entraînait une augmentation du score IAM, associée à des signes cliniques tels que diarrhée et rectorragie. Le LPS induit efficacement une inflammation intestinale, accompagnée d'une augmentation des chimiokines sériques et d'une altération de la barrière intestinale.

4. Analyse microbiologique

- **Milieu MRS (bactéries lactiques)**

Une augmentation significative de la croissance bactérienne a été observée dans le groupe *Lactobacillus* par rapport aux groupes *E. coli* et contrôle. Selon Jia et *al.*, (2025), *Lactobacillus* augmenterait les populations de symbiotes bénéfiques en renforçant les réseaux métaboliques nutritionnels, tout en inhibant les voies de signalisation inflammatoires induites par le pathogène.

- **Milieu MacConkey (entérobactéries)**

Une augmentation de la croissance bactérienne a été observée dans le jéjunum chez le groupe *E. coli* par rapport au groupe contrôle. Menezes-Garcia et *al.*, (2020) ont montré qu'une dysbiose entraîne une augmentation des Enterobacteriaceae dans l'intestin grêle, en particulier

E. coli. Bien que les résultats au niveau du côlon ne soient pas significatifs, Winter et al. (2013) ont rapporté que les conditions inflammatoires coliques s'accompagnent d'un déséquilibre du microbiote, caractérisé par une diminution des anaérobies stricts et une augmentation des anaérobies facultatives.

- **Milieu GN (bacilles à Gram négatif)**

Nos résultats montrent une augmentation de la croissance bactérienne chez le groupe *E. coli* par rapport aux groupes *Lactobacillus* et contrôle. Ces données sont similaires à celles de Lupp et al., (2007), qui ont observé une diminution du nombre total de bactéries intestinales lors de la colonisation par *Citrobacter rodentium*, expliquée par les perturbations du microbiote induites par l'inflammation.

- **Milieu Chapman (staphylocoques)**

L'augmentation du nombre de colonies sur milieu Chapman au niveau du jéjunum chez les souris infectées par rapport aux contrôles peut être expliquée par l'étude d'Iacob et al., (2019), qui montrent que la perturbation du microbiote intestinal réduit la résistance à la colonisation exercée par la flore commensale, créant des conditions favorables à la prolifération de bactéries opportunistes telles que *Staphylococcus*. Ainsi, nos résultats pourraient refléter une prolifération staphylococcique favorisée par la dysbiose induite par l'inflammation (LPS).

- **Milieu VF (flore anaérobie)**

L'augmentation observée dans le côlon chez le groupe infecté par rapport au groupe contrôle montre que l'inflammation intestinale a profondément perturbé l'équilibre du microbiote. Selon Seekatz et Young (2014), la perturbation du microbiote constitue un élément central dans la pathogenèse des infections à *Clostridioides difficile*. La diminution observée chez le groupe traité par *Lactobacillus* par rapport au groupe infecté souligne les avantages biologiques du probiotique, notamment la régulation de la composition du microbiote, la stimulation de la motilité intestinale et le maintien de l'homéostasie microécologique (Jia et al., 2025). Un microbiote sain consomme les métabolites microbiens et ceux produits par l'hôte, limitant ainsi la prolifération des bactéries opportunistes comme *Clostridium* (Seekatz et Young, 2014).

5. Analyse biochimique

- **Protéine C-réactive (CRP)**

Nos résultats montrent une augmentation du taux de CRP chez les souris infectées par *E. coli* par rapport aux autres groupes. Cette élévation s'explique par la présence de LPS et l'activation de TLR4, déclenchant la libération de médiateurs pro-inflammatoires. La CRP est principalement synthétisée dans le foie en réponse à l'IL-6 (**Pathak et Agrawal, 2019**). À l'inverse, le groupe traité par *Lactobacillus plantarum* présente des valeurs intermédiaires, suggérant un effet anti-inflammatoire du probiotique. En effet, de nombreux travaux ont montré que *L. plantarum* inhibe la voie NF- κ B (**Huang et al., 2019**). Par ailleurs, des taux de CRP légèrement plus élevés ont été observés chez les femelles par rapport aux mâles dans tous les groupes expérimentaux, ce qui est cohérent avec les données humaines rapportées par Pepys et Hirschfield, (2003).

- **Phosphatase alcaline (PAL)**

L'augmentation des phosphatases alcalines observée chez les souris infectées pourrait s'expliquer par une cholestase intrahépatique, associée à une diminution de la diversité du microbiote intestinal et à une augmentation des bactéries à Gram négatif induite par l'inflammation (**Roudsari et Mahjoub, 2012 ; Schneider et al., 2021**). Par ailleurs, des études ont montré que les œstrogènes et les androgènes peuvent moduler l'activité sérique des PAL (**Fraser et al., 2005**), expliquant les différences observées entre les sexes.

- **Urée et créatinine**

L'absence de différence statistiquement significative des concentrations sériques d'urée et de créatinine suggère que l'injection d'*E. coli* n'a pas induit d'altération fonctionnelle rénale majeure. Selon Edelstein, (2017), l'urée sanguine et la créatinine sérique ne sont pas des marqueurs très sensibles et spécifiques de la fonction rénale dans l'insuffisance rénale aiguë, car elles sont influencées par de nombreux facteurs rénaux et extrarénaux. Nos résultats indiquent donc une filtration glomérulaire préservée.

6. Paramètres hématologiques (FNS)

- **Leucocytes**

L'inflammation induite par *E. coli* a entraîné une modification significative des paramètres hématologiques. Selon Qadis et al., (2014), l'administration de *Lactobacillus* augmente les

leucocytes périphériques, notamment les lymphocytes T CD3+, CD4+ et les monocytes, traduisant un effet immunostimulant.

- **Granulocytes**

L'augmentation du nombre de granulocytes chez les souris infectées par *E. coli* résulte de l'activation des TLR dans les cellules non hématopoïétiques, entraînant une granulopoïèse d'urgence médiée par le G-CSF (**Manz et Boettcher, 2014**).

- **Plaquettes (thrombocytes)**

Les cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6, augmentent le taux de thrombopoïèse via deux mécanismes : une stimulation de la mégacaryopoïèse et une sécrétion accrue de TPO par les hépatocytes (**Kaser et al., 2001 ; Geddis, 2010**).

- **Érythrocytes**

La diminution observée chez le groupe infecté par *E. coli* s'explique par l'effet des cytokines pro-inflammatoires. L'IL-6 réduit la production d'érythropoïétine (EPO) via l'augmentation de l'hépcidine, limitant ainsi la disponibilité du fer nécessaire à l'érythropoïèse (**Pagani et al., 2019 ; Nairz et Weiss, 2020**). Par ailleurs, l'inflammation favorise l'élimination des globules rouges par hémophagocytose (**Canny et al., 2023**).

7. TBARS (peroxydation lipidique)

Les taux de TBARS sont augmentés chez les souris enflammées et diminués chez celles ayant reçu le probiotique. L'étude de Feng et Wang, (2020) montre que l'inflammation induit un stress oxydatif important par la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), conduisant à une augmentation de la peroxydation lipidique et du MDA. Les probiotiques présentent une activité antioxydante significative dans l'intestin, renforçant les défenses antioxydantes et éliminant les ROS (**Feng et Wang, 2020**). L'absence de différence significative pourrait être attribuée à la taille limitée de l'échantillon ou à une durée de traitement insuffisante pour induire un effet détectable.

Conclusion

La présente étude avait pour objectif d'évaluer l'effet protecteur d'un prétraitement probiotique par *Lactobacillus sp.* contre la colonisation intestinale par *E. coli* et les désordres inflammatoires associés, chez la souris Balb/c.

L'ensemble de nos résultats démontre que l'administration d'*E. coli* induit une altération profonde de l'homéostasie intestinale, se traduisant par :

Des signes cliniques d'inflammation, avec une augmentation significative de l'indice d'activité de la maladie (IAM), particulièrement marquée chez les mâles, associée à des modifications pondérales et morphologiques (perte de poids, augmentation du poids rénal, diminution de la longueur colique chez les femelles).

Une dysbiose intestinale, caractérisée par une prolifération des entérobactéries, des staphylocoques et des anaérobies au niveau du jéjunum et du côlon, traduisant une perturbation majeure de l'écosystème microbien.

Un stress oxydant systémique et un état inflammatoire, objectivé par une élévation des TBARS et de la CRP, ainsi que par des modifications hématologiques et biochimiques.

En revanche, le prétraitement par *Lactobacillus sp.* a exercé un effet protecteur remarquable sur l'ensemble de ces paramètres :

Maintien du poids corporel et préservation de l'intégrité morphologique des organes (côlon, foie, rate).

Restauration partielle de l'équilibre microbien, avec une augmentation des bactéries lactiques bénéfiques et une inhibition de la prolifération des entérobactéries et des anaérobies pathogènes.

Atténuation de la réponse inflammatoire : diminution significative de la CRP, réduction des granulocytes circulants, et tendance à la baisse des TBARS, suggérant un effet anti-inflammatoire et antioxydant.

Protection clinique, avec une réduction significative de l'IAM chez les animaux traités, confirmant l'efficacité du probiotique à limiter la sévérité des signes cliniques de l'inflammation.

Ces effets protecteurs sont médiés, selon la littérature, par une inhibition des voies pro-inflammatoires (NF- κ B, MAPK, TLR4), une modulation des cytokines (réduction du TNF- α et de l'IL-6, augmentation de l'IL-10) et un renforcement de la barrière intestinale, limitant ainsi la translocation bactérienne et la réponse inflammatoire systémique.

CONCLUSION

En conclusion, nos travaux confirment le potentiel protecteur de *Lactobacillus sp.* contre l'inflammation due à *E. coli*. Ces résultats ouvrent des perspectives prometteuses pour l'utilisation de souches probiotiques comme alternative ou complément aux antibiotiques dans la prévention et la prise en charge des infections intestinales et des maladies inflammatoires chroniques.

Des études complémentaires, incluant un effectif plus large, des analyses moléculaires approfondies (cytokines, expression génique) et une évaluation de la translocation bactérienne, seront nécessaires pour mieux élucider les mécanismes d'action de cette souche probiotique.

Références Bibliographiques

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Arumugam, P., Saha, K., & Nighot, P. (2025). Regulation of intestinal epithelial tight junction barrier by novel pathways. *Inflammatory Bowel Diseases*, 31(2), 259–271. <https://doi.org/10.1093/ibd/izae232>
- Ayoka, T. O., Ezema, B. O., Eze, C. N., & Nnadi, C. O. (2022). Antioxidants for the Prevention and Treatment of Non-communicable Diseases. *Journal of Exploratory Research in Pharmacology*, 7(3), 179–189. <https://doi.org/10.14218/JERP.2022.00028>
- Ayoka, T. O., Nwachukwu, N., & Nnadi, C. O. (2020). Identification of potential antioxidant and hepatoprotective constituents of *Vitex doniana* by UHPLC/+ESI-QQTOF-MS/MS analysis. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 13(8), 142–148. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2020.v13i8.37956>
- Bai, Y., Lyu, M., Fukunaga, M., Watanabe, S., Iwatani, S., Miyanaga, K., & Yamamoto, N. (2022). *Lactobacillus johnsonii* strengthens intestinal barrier integrity via interaction between GAPDH and JAM-2 tight junction protein in mice. *Food & Function*, 13(20), 11021–11033. <https://doi.org/10.1039/D2FO00886F>
- Ballard, J. W. O., & Towarnicki, S. G. (2020). Mitochondria, gut microbiome and ROS. *Cellular Signalling*, 75, 109737. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109737>
- Barnett, K. C., Li, S., Liang, K., & Ting, J. P.-Y. (2023). A 360° view of the inflammasome: Mechanisms of activation, cell death, and diseases. *Cell*, 186(11), 2288–2312. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.04.025>
- Belbagra, Y., & Bouguerra, Z. (2021). Etude de l'activité anti inflammatoire et antioxydante des extraits d'une plante médicinale (Thapsagaganica). Mémoire de master. Université de Bourjbourarij.
- Bhatia, R., Sharma, S., Bhadada, S. K., Bishnoi, M., & Kondepudi, K. K. (2022). Lactic acid bacterial supplementation ameliorated the lipopolysaccharide-induced gut inflammation and dysbiosis in mice. *Frontiers in Microbiology*, 13, Article 930928. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.930928>
- Bidell, M. R., Hobbs, A. L. V., & Lodise, T. P. (2022). Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. *Pharmacotherapy*, 42(11), 849–857. <https://doi.org/10.1002/phar.2731>
- Bidell, M. R., Hobbs, A. L. V., & Lodise, T. P. (2022). Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. *Pharmacotherapy*, 42(11), 849–857. <https://doi.org/10.1002/phar.2731>
- Candelli, M., Franza, L., Pignataro, G., Ojetti, V., Covino, M., Piccioni, A., Gasbarrini, A., & Franceschi, F. (2021). Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 6242. <https://doi.org/10.3390/ijms22126242>.
- Canny, S. P., Orozco, S. L., Thulin, N. K., & Hamerman, J. A. (2023). Immune mechanisms in inflammatory anemia. *Annual Review of Immunology*, 41, 405–429. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-125839>
- Cooper, H. S., Murthy, S. N. S., Shah, R. S., & Sedergran, D. J. (1993). Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Laboratory Investigation*, 69(2), 238–249.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Cowan, S. T. (1954). A review of names for coliform organisms. *International Bulletin of Bacteriological Nomenclature and Taxonomy*, 4(2), 119–124. <https://doi.org/10.1099/0096266X-4-2-119>
- Croxen, M. A., Law, R. J., Scholz, R., Keeney, K. M., Wlodarska, M., & Finlay, B. B. (2013). Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical microbiology reviews*, 26(4), 822–880. <https://doi.org/10.1128/CMR.00022-13>
- Dai, Y., Chamberlayne, C. F., Messina, M. S., Chang, C. J., Zare, R. N., You, L., & Chilkoti, A. (2023). Interface of biomolecular condensates modulates redox reactions. *Chem*, 9(6), 1594–1609. <https://doi.org/10.1016/j.chempr.2023.04.001>
- Di Sabatino, A., Santacrose, G., Rossi, C. M., Broglio, G., & Lenti, M. V. (2023). Role of mucosal immunity and epithelial-vascular barrier in modulating gut homeostasis. *Internal and emergency medicine*, 18(6), 1635–1646. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03329-1>
- Di Vincenzo, F., Del Gaudio, A., Petito, V., Lopetuso, L. R., & Scaldaferri, F. (2024). Gut microbiota, intestinal permeability and systemic inflammation: A narrative review. *Internal and Emergency Medicine*, 19, 275–293. <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
- Edelstein, C. L. (2017). Biomarkers in acute kidney injury. In C. L. Edelstein (Ed.), *Biomarkers of Kidney Disease* (2nd ed., pp. 241–315). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803014-1.00006-6>
- Edelstein, C. L. (2017). Biomarkers in acute kidney injury. In C. L. Edelstein (Ed.), *Biomarkers of Kidney Disease* (2nd ed., pp. 241–315). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803014-1.00006-6>
- Elkholy, S. E., Maher, S. A., Abd El-Hamid, N. R., Elsayed, H. A., Hassan, W. A., Abdelmaogood, A. K. K., Hussein, S. M., Jaremko, M., Alshawwa, S. Z., Alharbi, H. M., et al. (2023). Immunomodulatory effects of probiotics and azithromycin in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rats via TLR4-NF- κ B and p38-MAPK pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115005. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115005>
- Escherich, T., & Bettelheim, K. S. (1988). Les bactéries intestinales du nouveau-né et du nourrisson allaité. *Reviews of Infectious Diseases*, 10, 1220–1225. <https://doi.org/10.1093/clinids/10.6.1220>
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). The gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 19*(1), 55–71. [https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9](<https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>)
- Feng, T., & Wang, J. (2020). Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: A systematic review. *Gut Microbes*, 12(1), Article 1801944. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1801944>
- Flohé, L. (2020). Retour sur les débuts de la biologie redox. *Antioxydants*, 9(12), 1254. <https://doi.org/10.3390/antiox9121254>
- Fraser, M. O., Arslan, M., & Plant, T. M. (2005). Androgen and estrogen treatment, alone or in combination, differentially influences bone maturation and hypothalamic

mechanisms that time puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Pediatric Research*, 57(1), 141–148. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000148063.68338.A0>

- Govindarajan, D. K., & Kandaswamy, K. (2022). Virulence factors of uropathogens and their role in host–pathogen interactions. *Cell Surface*, 8, 100075. <https://doi.org/10.1016/j.tcs.2022.100075>
- Govindarajan, D. K., Viswalingam, N., Meganathan, Y., & Kandaswamy, K. (2020). Adherence patterns of *Escherichia coli* in the intestine and its role in pathogenesis. *Medical Mycology and Microecology*, 5, 100025. <https://doi.org/10.1016/j.medmic.2020.100025>
- Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B., & Jala, V. R. (2021). Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11, 1463–1482. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02.007>
- Glass, C. K., & Olefsky, J. M. (2012). Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metabolism*, 15(5), 635–645. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.001>
- Greene, J., Segaran, A., & Lord, S. (2022). Targeting oxidative phosphorylation and the electron transport chain in cancer: Molecular and therapeutic implications. *Seminars in Cancer Biology*, 86, 851–859. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.02.002>
- Guo, J., Gao, S., Liu, Z., Zhao, R., & Yang, X. (2016). Alpha-lipoic acid alleviates acute inflammation and promotes lipid mobilization during the inflammatory response in white adipose tissue of mice. *Lipids*, 51(10), 1145–1152. <https://doi.org/10.1007/s11745-016-4185-2>
- Horowitz, A., Chanez-Paredes, S. D., Haest, X., & Turner, J. R. (2023). Paracellular permeability and tight junction regulation in intestinal health and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 20, 417–432. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00766-3>
- Huang, L., Zhao, Z., Duan, C. et al. *Lactobacillus plantarum* C88 protège la souris contre les lésions hépatiques induites par l'aflatoxine B1 en inhibant les réponses inflammatoires médiées par NF-κB et l'apoptose excessive. *BMC Microbiol* 19 , 170 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1525-4>
- Iacob, S., & Iacob, D. G. (2019). Infectious Threats, the Intestinal Barrier, and Its Trojan Horse: Dysbiosis. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1676. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01676>
- Jeong, J.-J., Park, H. J., Cha, M. G., Park, E., Won, S.-M., Ganesan, R., Gupta, H., Gebru, Y. A., Sharma, S. P., Lee, S. B., et al. (2022). The *Lactobacillus* as a probiotic: Focusing on liver diseases. *Microorganisms*, 10(2), 288. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10020288>
- Jia, J., Bao, P., Yu, Q., Li, N., Ren, H., Chen, Q., & Yan, P. (2025). *Lactobacillus* Re-Engineers Gut Microbiota to Overcome *E. coli* Colonization Resistance in Mice. *Veterinary Sciences*, 12(5), 484. <https://doi.org/10.3390/vetsci12050484>
- Jin, D. X., Jia, C. Y., Yang, B., Wu, Y. H., Chen, L., Liu, R., et al. (2024). The ameliorative mechanism of *Lactiplantibacillus plantarum* NJAU-01 against D-

galactose-induced oxidative stress: A hepatic proteomics and gut microbiota analysis. *Food & Function*, 15, 6174–6188. <https://doi.org/10.1039/D4FO00406J>.

- Kanneganti, T. D. (2020). Intracellular innate immune receptors: Life inside the cell. *Immunological Reviews*, 297(1), 5–12. <https://doi.org/10.1111/imr.12912>
- Kaser, A., Brandacher, G., Steurer, W., Kaser, S., Offner, F. A., Zoller, H., Theurl, I., Widder, W., Molnar, C., Ludwiczek, O., & Tilg, H. (2001). Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: Role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*, 98(9), 2720–2725. <https://doi.org/10.1182/blood.V98.9.2720>
- Ki, H., Jeong, J. W., Jeong, H., Lee, D., Gwon, H., Lee, K., Kim, J. Y., Shim, J. J., & Lee, J. H. (2025). mLactiplantibacillus plantarum HY7718 attenuates renal injury in an adenine-induced chronic kidney disease mouse model via inhibition of inflammation and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(20), 10052. <https://doi.org/10.3390/ijms262010052>
- Kim, D. Y., Byeon, S., & Kim, M. H. (2024). Establishment of LPS-induced intestinal inflammation mice model: Pilot study. *Journal of Convergence Korean Medicine*, 6(2), 30–35. <https://doi.org/10.23051/ACKM.2024.6.2.46994.46994>
- Kostelac, D., Gerić, M., Gajski, G., Markov, K., Domijan, A. M., Čanak, I., Jakopović, Ž., Svetec, I. K., Žunar, B., & Frece, J. (2021). Lactic acid bacteria isolated from equid milk and their extracellular metabolites show great probiotic properties and anti-inflammatory potential. *International Dairy Journal*, 112, 104828. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104828>
- Kozlov, AV, Javadov, S. et Sommer, N. (2024). ROS cellulaires et antioxydants : rôle physiologique et pathologique. *Antioxydants*, 13 (5), 602. <https://doi.org/10.3390/antiox13050602>
- Kumar, P., Schroder, E. A., Rajaram, M. V. S., Harris, E. N., & Ganesan, L. P. (2024). The battle for LPS clearance in host defense and inflammatory signaling. *Cells*, 13(18), 1590. <https://doi.org/10.3390/cells13181590>
- Kunst, C., Schmid, S., Michalski, M., Tümen, D., Buttenschön, J., Müller, M., & Gülow, K. (2023). The influence of gut microbiota on oxidative stress and the immune system. *Biomedicines*, 11(5), 1388. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051388>
- Latif A., A. Shehzad, S. Niazi, A. Zahid, W. Ashraf, M.W. Iqbal, et al. (2023). Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1216674. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674>
- Li, B., Ming, H., Qin, S., Nice, E. C., Dong, J., Du, Z., & Huang, C. (2025). Redox regulation: mechanisms, biology and therapeutic targets in diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10(1), 72. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02095-6>
- Li, L., Peng, P., Ding, N., Jia, W., Huang, C., & Tang, Y. (2023). Oxidative stress, inflammation, gut dysbiosis: What is the role of polyphenols in inflammatory bowel diseases? *Antioxidants*, 12(4), 967. <https://doi.org/10.3390/antiox12040967>
- Lin, T. Y., Wu, P. H., Lin, Y. T., & Hung, S. C. (2021). Dysbiosis of gut microbiota and mortality in hemodialysis patients. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 7(1), 30. <https://doi.org/10.1038/s41522-021-00198-4>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Long, M., Li, P., Wang, X., Zhang, Y., Yang, X., & Chen, X. (2022). Inflammatory and pathological changes in *Escherichia coli* infected mice. *Heliyon*, 8(12), e12533. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12533>
- Long-Smith, C., O’Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Microbiota-gut-brain axis: New therapeutic opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60, 477–502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
- Luca, M., Chattipakorn, S. C., Sriwichaiin, S., & Luca, A. (2020). Cognitive-behavioural correlates of dysbiosis: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 4834. <https://doi.org/10.3390/ijms21144834>
- Luo, R., Yao, Y., Chen, Z. et al. Examen de la réponse immunitaire LPS-TLR4 par l’analyse des structures moléculaires et des interactions protéine-protéine. *Cell Commun Signal* 23 , 142 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12964-025-02149-4>
- Lupp, C., Robertson, M. L., Wickham, M. E., Sekirov, I., Champion, O. L., Gaynor, E. C., & Finlay, B. B. (2007). Host-mediated inflammation disrupts the intestinal microbiota and promotes the overgrowth of *Enterobacteriaceae*. *Cell Host & Microbe*, 2(2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2007.06>.
- Ma T, Shen X, Shi X, Sakandar HA, Quan K, Li Y, Jin H, Kwok L-Y, Zhang H, Sun Z. (2023). Targeting gut microbiota and metabolism as the major probiotic mechanism – An evidence-based review. *Trends in Food Science & Technology*, 138, 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.06.013>
- Manz, M. G., & Boettcher, S. (2014). Emergency granulopoiesis. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 302–314. <https://doi.org/10.1038/nri3660>
- MasrourRoudsari, J., & Mahjoub, S. (2012). Quantification and comparison of bone-specific alkaline phosphatase with two methods in normal and Paget’s specimens. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 3(3), 478–483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3755844/>
- Menezes-Garcia, Z., Do Nascimento Arifa, R. D., Acúrcio, L., Brito, C. B., Gouvea, J. O., Lima, R. L., Bastos, R. W., Fialho Dias, A. C., Antunes Dourado, L. P., Bastos, L. F. S., Queiroz-Júnior, C. M., Igídio, C. E. D., Bezerra, R. O., Vieira, L. Q., Nicoli, J. R., Teixeira, M. M., Fagundes, C. T., & Souza, D. G. (2020). Colonization by *Enterobacteriaceae* is crucial for acute inflammatory responses in murine small intestine via regulation of corticosterone production. *Gut Microbes*, 11(6), 1531–1546. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1765946>
- Meng, X., Zhang, G., Cao, H., Yu, D., Fang, X., de Vos, W. M., et al. (2020). Gut dysbiosis and intestinal disease: Mechanism and treatment. *Journal of Applied Microbiology*, 129(4), 787–805. https://doi.org/10.1111/jam.14661
- Naidoo, N., & Zishiri, O. T. (2025). Presence, Pathogenicity, Antibiotic Resistance, and Virulence Factors of *Escherichia coli*: A Review. *Bacteria*, 4(1), 16. <https://doi.org/10.3390/bacteria4010016>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Neha, K., Haider, M. R., Pathak, A., & Yar, M. S. (2019). Medicinal prospects of antioxidants: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 178, 687–704. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.06.010>
- Nirogi, R., Goyal, V. K., Jana, S., Pandey, S. K., & Gothi, A. (2014). What suits best for organ weight analysis: Review of relationship between organ weight and body/brain weight for rodent toxicity studies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 1525–1532. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(4\).1525-32](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(4).1525-32)
- Oh S, Choi YK, Lee S. Pattern recognition receptors and inflammasome: current status and future perspectives. *Molecules and Cells*. 2025;48(8):100239. <https://doi.org/10.1016/j.mocell.2025.100239>
- Olas, B. (2018). Berry phenolic antioxidants – Implications for human health? *Frontiers in Pharmacology*, 9, Article 78. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00078>
- Pagani, A., Nai, A., Silvestri, L., & Camaschella, C. (2019). Hepcidin and anemia: A tight relationship. *Frontiers in Physiology*, 10, Article 1294. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01294>
- Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2026). Chronic inflammation. In StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630225/>
- Park, E. J., Lee, Y. S., Kim, S. M., Park, G. S., Lee, Y. H., Jeong, D. Y., et al. (2020). Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* strains on non-alcoholic fatty liver disease in high fat/high fructose diet-fed rats. *Nutrients*, 12(2), 542. <https://doi.org/10.3390/nu12020542>
- Patel, S., Patel, S., Kotadiya, A., Patel, S., Shrimali, B., Tank, M., Patel, T., Trivedi, H., Kshirsagar, S., & Jain, M. (2025). Comparative Analysis of the Effect of Sex and Age on the Hematological and Biochemical Profile of BALB/c and C57BL/6 Inbred Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 64(1), 132–145. <https://doi.org/10.30802/AALAS-JAALAS-24-075>
- Pathak, A., & Agrawal, A. (2019). Evolution of C-reactive protein. *Frontiers in Immunology*, 10, 943. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00943>
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: A critical update. *Journal of Clinical Investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>
- Qadis, A. Q., Goya, S., Yatsu, M., Yoshida, Y. U., Ichijo, T., & Sato, S. (2014). Effects of a bacteria-based probiotic on subpopulations of peripheral leukocytes and their cytokine mRNA expression in calves. *Journal of Veterinary Medical Science*, 76(2), 189–195. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0370>
- Quintanilha, A. T., Packer, L., Davies, J. M. S., Racanelli, T. L., & Davies, K. J. A. (1982). Membrane effects of vitamin E deficiency: Bioenergetic and surface charge density studies of skeletal muscle and liver mitochondria. *Annals of the New York*

Academy of Sciences, 393(1), 32–47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb31230.x>

- Rathinam, V. A. K., Zhao, Y., & Shao, F. (2019). Innate immunity to intracellular LPS. *Nature Immunology*, 20(5), 527–533. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0368-3>
- Rong Wang, Chao Lan, Khaled Benlagha, et al. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(10), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>
- Rong Wang, Chao Lan, Khaled Benlagha, et al. (2024). The interaction of innate immune and adaptive immune system. *MedComm*, 5(10), e714. <https://doi.org/10.1002/mco2.714>.
- Roy, A., Narkar, V. A., & Kumar, A. (2023). Emerging role of TAK1 in the regulation of skeletal muscle mass. *BioEssays*, 45(4), e2300003. <https://doi.org/10.1002/bies.202300003>
- Sabaté, J.-M. (2024). Y a-t-il une place pour les probiotiques dans la prise en charge du syndrome de l'intestin irritable (SII) ? POST'U 2024, FMC HGE. <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2024/y-a-t-il-une-place-pour-les-probiotiques-dans-la-prise-en-charge-du-syndrome-de-lintestin-irritable-sii/>
- Sabir S, Jan A. Physiologie, réponse immunitaire. [Mise à jour : 1er décembre 2025]. Dans : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearlsPublishing ; janvier 2026-. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: From biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Schneider, K.M., Candels, L.S., Hov, J.R. et al. Gut microbiota depletion exacerbates cholestatic liver injury via loss of FXR signalling. *Nat Metab* 3, 1228–1241 (2021). <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00452-1>
- Seekatz, A. M., & Young, V. B. (2014). Clostridium difficile and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, 124(10), 4182–4189. <https://doi.org/10.1172/JCI72336>
- Sies, H., Mailloux, R. J., & Jakob, U. (2024). Fundamentals of redox regulation in biology. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 25(9), 701–719. <https://doi.org/10.1038/s41580-024-00730-2>
- Silva-Santana, G., Bax, J. C., Fernandes, D. C. S., Bacellar, D. T. L., Hooper, C., Dias, A. A. S. O., Silva, C. B., de Souza, A. M., Ramos, S., Santos, R. A., Pinto, T. R., Ramão, M. A., & Mattos-Guaraldi, A. L. (2020). Clinical hematological and biochemical parameters in Swiss, BALB/c, C57BL/6 and B6D2F1 Mus musculus. *Animal models and experimental medicine*, 3(4), 304–315. <https://doi.org/10.1002/ame2.12139>.
- Song, X., Zhao, Z., Zhao, Y., Wang, Z., Wang, C., Yang, G., et al. (2022). *Lactobacillus plantarum* DP189 prevents cognitive dysfunction in D-galactose/ AlCl_3 -induced mouse model of Alzheimer's disease via modulating gut microbiota and

- PI3K/Akt/GSK-3 β signaling pathway. *Nutritional Neuroscience*, 25(12), 2588–2600.
<https://doi.org/10.1080/1028415X.2021.1991556>
- Stavropoulou, E., & Emonet, S. (2020). Probiotiques : bienfaits et méfaits [Probiotics: benefits and harms]. *Revue Médicale Suisse*, 16(710), 1916–1919. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2020.16.710.1916>
 - Suriano, F., Nyström, E. E. L., Sergi, D., & Gustafsson, J. K. (2022). Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. *Frontiers in Immunology*, 13*, 953196.
[\[https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196\]](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196) (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.953196>)
 - Tamirat, A. G., Choi, J., Lee, S. Y., Lee, J. Y., Lee, H. S., & Kim, Y. (2020). Mediators redox as charge carriers for tuning electrochemical reactions. *Chemical Society Reviews*, 49(21), 7454–7478. <https://doi.org/10.1039/D0CS00489H>
 - Ullah, M. O., Sweet, M. J., Mansell, A., Kellie, S., & Kobe, B. (2016). TRIF-dependent TLR signaling, its functions in host defense and inflammation, and its potential as a therapeutic target. *Journal of Leukocyte Biology*, 100(1), 27–45. <https://doi.org/10.1189/jlb.2RI115-531R>
 - Viebahn-Haensler, R., & León Fernández, O. S. (2024). Dysfonctionnement mitochondrial, pathologies induites par le stress oxydatif et biorégulation redox par l’ozone médical à faible dose : une revue systématique. *Molecules*, 29, 2738. <https://doi.org/10.3390/molecules29122738>
 - Virzì, G. M., Mattiotti, M., de Cal, M., Ronco, C., Zanella, M., & De Rosa, S. (2022). Endotoxins and sepsis: Methods for LPS detection and use of omics techniques. *Diagnostics*, 13(1), 79. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010079>
 - Wang, F., Sun, H., Kang, C., Yan, J., Chen, J., Feng, X., et al. (2024). Genomic island-encoded regulatory proteins in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Virulence*, 15(1), 2313407. <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2313407>
 - Wang, X., Zhang, P., & Zhang, X. (2021). Probiotics regulate gut microbiota: An effective method to improve immunity. *Molecules*, 26(19), 6076. <https://doi.org/10.3390/molecules26196076>
 - Winter, S. E., Winter, M. G., Xavier, M. N., Thiennimitr, P., Poon, V., Keestra, A. M., Laughlin, R. C., Gomez, G., Wu, J., Lawhon, S. D., Popova, I. E., Parikh, S. J., Adams, L. G., Tsois, R. M., Stewart, V. J., & Bäumler, A. J. (2013). Host-derived nitrate boosts growth of *Escherichia coli* in the inflamed gut. *Science*, 339(6120), 708–711. <https://doi.org/10.1126/science.1232467>
 - Xiao, X., Cheng, Y., Fu, J., Lu, Z., Wang, F., Jin, M., Zong, X., & Wang, Y. (2021). Gut immunity and microbiota dysbiosis associated with altered bile acid metabolism in LPS-challenged piglets. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021, 6634821. <https://doi.org/10.1155/2021/6634821>
 - Yang, Y., Zhong, W., Zhang, Y., Cheng, Y., Lai, H., Yu, H., Feng, N., Han, Y., Huang, R., & Zhai, Q. (2022). Sustained inflammation induced by LPS leads to tolerable

- anorexia and fat loss via Tlr4 in mice. *Journal of Inflammation Research*, 15, 5635–5648. <https://doi.org/10.2147/JIR.S358518>
- Yardeni, T., Tanes, C. E., Bittinger, K., Mattei, L. M., Schaefer, P. M., Singh, L. N., Wu, G. D., Murdock, D. G., & Wallace, D. C. (2019). Host mitochondria influence gut microbiome diversity: The role of ROS. *Science Signaling*, 12, eaaw3159. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaw3159>
 - Yi, Y.-S. (2020). Functional interactions between non-canonical caspase-11 and canonical NLRP3 inflammasomes during infection-induced inflammation. *Immunology*, 159(2), 142–155. <https://doi.org/10.1111/imm.13212>
 - Yoo et al., 2020. Yoo, J. Y., Groer, M., Dutra, S. V. O., Sarkar, A., & McSkimming, D. I. (2020). Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*, 8(10), 1587. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101587>
 - Zhao, J., Zhao, F., Yuan, J., Liu, H., & Wang, Y. (2023). Gut microbiota metabolites, redox status, and the regulatory effects of probiotics. *Heliyon*, 9(11), e21431. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21431>
 - Zhao, M., Chu, J., Feng, S., Guo, C., Xue, B., He, K., & Li, L. (2023). Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 164, 114985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114985>
 - Zheng, J., Wittouck, S., Salvetti, E., Franz, C. M. A. P., Harris, H. M. B., Mattarelli, P., O'Toole, P. W., Pot, B., Vandamme, P., Walter, J., et al. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(4), 2782–2788. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>