

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

BOURAHLA Khadidja

et

BOURAS Fatima Zohra

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Un probiotique pour contrer les effets histologiques du
lipopolysaccharide : étude expérimentale chez la souris**

Soutenu le 30/06/2026

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président	RACHED Wahiba	MCA	U. Mostaganem
Encadrant	GRAR Hadria	MCA	U. Mostaganem
Examineur	DOUCHENE Salima	MCA	U. Mostaganem

Année universitaire 2025/2026

Dédicace

À l'aide d'Allah, le tout puissant qui m'a accordé la foi, le courage et la patience pour mener ce travail que je dédie :

*À ma mère,
celle qui m'a tout donné sans rien attendre.
Que Dieu te protège et te garde longtemps à mes côtés.*

*À mon père,
Parti trop tôt mais jamais oublié.
Ton amour continue de vivre en moi chaque jour.*

À mes chères sœurs Chourouk, Zahra, Ilhem

À tous mes proches, loin des yeux mais si près du cœur !

Bourahla Khadidja

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents

Je ne pourrai jamais assez-vous dire merci pour, le soutien, les conseils et les encouragements et pour les prières qui m'ont accompagnée tout au long de mes études. Ce travail est le fruit de tous vos sacrifices, que mieux que des mots, ils traduisent tout l'amour que je ressens pour vous.

A ma grande mère Halima .

A ma chère sœur Rahil et mon cher frère Mouad

À mon binôme Khadidja je te souhaite une bonne continuation.

Que Dieu vous garde.

Bouras Fatima Zohra

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah, le Tout-Puissant, de nous avoir accordé la santé, la force, le courage et la persévérance nécessaires à la réalisation de ce travail et à l'aboutissement de ce mémoire.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreuse, **Madame Hadria GRAR**, pour sa disponibilité, ses précieux conseils, son soutien constant et la qualité de son encadrement, qui nous ont permis de mener ce travail à son terme dans les meilleures conditions.

Nous adressons également nos sincères remerciements aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font en acceptant d'évaluer ce mémoire.

Nous exprimons notre vive reconnaissance à **Madame RACHED Wahiba** la Présidente du jury, pour l'honneur qu'elle nous accorde en présidant cette soutenance ainsi que pour l'intérêt porté à notre travail.

Nos remerciements les plus respectueux vont également à **Madame DOUICHENE Salima**, Examinatrice, qui a bien voulu accepter d'évaluer ce mémoire et d'enrichir ce travail par ses remarques et suggestions.

Nous tenons aussi à remercier chaleureusement toute l'équipe du **laboratoire d'Anatomo-Pathologie**, pour son accueil, sa disponibilité et l'aide précieuse qu'elle nous a apportée tout au long de la partie expérimentale de cette étude.

Enfin, nous adressons nos sincères remerciements à toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

À tous, nous adressons notre profonde gratitude et nos plus vifs remerciements.

Résumé

L'inflammation constitue une réponse immunitaire protectrice de l'organisme face aux agressions. Toutefois, lorsqu'elle devient chronique, elle favorise le développement de diverses pathologies, notamment neurodégénératives, métaboliques et cardiovasculaires.

Le lipopolysaccharide (LPS), composant majeur de la membrane externe des bactéries à Gram négatif, est un puissant inducteur de la réponse inflammatoire par l'activation de la voie TLR4/NF- κ B, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires et l'altération de la barrière intestinale. Dans ce contexte, les probiotiques du genre *Lactobacillus* apparaissent comme des candidats thérapeutiques prometteurs grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Cette étude vise à évaluer l'effet préventif de *Lactobacillus sp.* sur les lésions histopathologiques induites par le LPS chez la souris Balb/c. Dix-huit souris femelles ont été réparties en trois groupes : un groupe contrôle recevant une solution saline (NaCl 9 ‰), un groupe recevant du LPS (2,5 mg/kg) par voie intrapéritonéale et un groupe prétraité par *Lactobacillus sp.*, avant l'administration du LPS. L'analyse histologique du jéjunum, de l'iléon, du côlon et du foie a été réalisée après coloration à l'hémalun-éosine.

Les résultats montrent que le LPS induit des altérations histologiques importantes, caractérisées par une atrophie villositaire, une hyperplasie cryptique et un infiltrat inflammatoire intestinal, ainsi qu'une dégénérescence cellulaire et une congestion des veines centro-lobulaires au niveau hépatique. Le prétraitement par *Lactobacillus sp.* Atténue significativement ces lésions, comme en témoignent l'augmentation de la hauteur des villosités jéjunales, la diminution du nombre de cellules caliciformes ($p < 0,01$) et la préservation de l'architecture hépatique avec un faible infiltrat inflammatoire et l'absence de fibrose. En conclusion, *Lactobacillus sp.* exerce un effet protecteur préventif contre les dommages histologiques induits par le LPS au niveau intestinal et hépatique.

Mots-clés : Probiotique, *Lactobacillus*, lipopolysaccharide, inflammation, histologie, souris Balb/c, jéjunum, ileon, colon, foie.

Abstract

Inflammation is a protective immune response against harmful stimuli. However, when it becomes chronic, it contributes to the development of various disorders, including neurodegenerative, metabolic, and cardiovascular diseases. Lipopolysaccharide (LPS), a major component of the outer membrane of Gram-negative bacteria, is a potent inducer of inflammation through activation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway, leading to the production of pro-inflammatory cytokines and impairment of the intestinal barrier. In this context, probiotics of the *Lactobacillus* genus have emerged as promising therapeutic candidates due to their anti-inflammatory and immunomodulatory properties. The present study aimed to evaluate the preventive effect of *Lactobacillus* sp. on LPS-induced histopathological lesions in Balb/c mice. Eighteen female mice were randomly divided into three groups: a control group receiving saline solution (0.9% NaCl), an LPS-treated group receiving LPS (2.5 mg/kg) by intraperitoneal injection, and a group pretreated with *Lactobacillus* sp. before LPS administration. Histological analysis of the jejunum, ileum, colon, and liver was performed using hematoxylin and eosin staining. The results showed that LPS induced marked histological alterations, including villous atrophy, crypt hyperplasia, and inflammatory cell infiltration in the intestine, as well as cellular degeneration and congestion of the centrilobular veins in the liver. Pretreatment with *Lactobacillus* sp. significantly attenuated these lesions, as evidenced by increased jejunal villus height, reduced goblet cell number ($p < 0.01$), and preservation of liver architecture with minimal inflammatory infiltration and no fibrosis. In conclusion, *Lactobacillus* sp. exerts a preventive protective effect against LPS-induced histological damage in both the intestine and the liver.

Keywords: Probiotic, *Lactobacillus*, lipopolysaccharide, inflammation, histology, Balb/c mice, jejunum, ileum, colon, liver.

الملخص

يُعدّ الالتهاب استجابةً مناعيةً وقائيةً يتبناها الجسم لمواجهة العوامل الضارة. غير أنّ استمراره أو تحوُّله إلى التهاب مزمن يُسهم في تطور العديد من الأمراض، لاسيما الأمراض التنكسية العصبية والاستقلابية والقلبية الوعائية. ويُعدّ عديد السكاريد الشحمي (LPS) ، وهو المكوّن الرئيس للغشاء الخارجي للبكتيريا سالبة الغرام، من أقوى محفزات الاستجابة الالتهابية، حيث يُفعّل مسار TLR4/NF- κ B، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية وإحداث اضطراب في سلامة الحاجز المعوي. وفي هذا السياق، تُعدّ البروبيوتيك من جنس *Lactobacillus* من الخيارات العلاجية الواعدة بفضل خصائصها المضادة للالتهاب والمنظمة للاستجابة المناعية. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي لـ *Lactobacillus sp* ضد الآفات النسيجية المرضية الناجمة عن LPS لدى فئران Balb/c شملت الدراسة ثمانية عشر فأرة أنثى قُسمت عشوائياً إلى ثلاث مجموعات: مجموعة شاهدة تلقّت محلولاً ملحيّاً (0.9% NaCl) ، ومجموعة حُقنت بـ LPS بجرعة (2.5 ملغ/كغ) عن طريق الحقن داخل الصفاق، ومجموعة عولجت مسبقاً بـ *Lactobacillus sp* قبل إعطاء LPS أُجري التحليل النسيجي للصائم واللفانفي والقولون والكبد بعد صبغة الهيماتوكسيلين والإيوزين. أظهرت النتائج أن LPS أحدثت تغيرات نسيجية واضحة تمثلت في ضمور الزغابات، وفرط تنسج الخلايا، وارتشاح الخلايا الالتهابية في الأمعاء، إضافة إلى تنكس الخلايا واحتقان الأوردة المركزية الفصيصية في الكبد. وقد أدى العلاج المسبق بـ *Lactobacillus sp* إلى التخفيف بشكل ملحوظ من هذه الآفات، كما ظهر من زيادة ارتفاع الزغابات في الصائم، وانخفاض عدد الخلايا الكأسية ($p < 0.01$) ، مع الحفاظ على البنية النسيجية للكبد ووجود ارتشاح التهابي خفيف وغياب التليف. وتخلص هذه الدراسة إلى أن *Lactobacillus sp* يمتلك تأثيراً وقائياً ضد الأضرار النسيجية التي يُحدثها LPS على مستوى الأمعاء والكبد.

الكلمات المفتاحية: البروبيوتيك، *Lactobacillus*، عديد السكاريد الشحمي (LPS) ، الالتهاب، علم النسيج، فئران Balb/c، الصائم، اللفانفي، القولون، الكبد.

Table des matières

Dédicace	I
Remerciements	II
Résumé	III
Abstract.....	IV
ملخص	V
Table des matières	VI
Liste des abréviations	IX
Liste des tableaux	X
Liste des figures	XI

Partie bibliographique

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

Partie I : Rappel anatomique et histologique

1. Intestin grêle	3
2. Gros intestin ou colon	4
3. Foie.....	5

Partie II : Inflammation

1. Définition	7
2. Types et phases d'inflammation	7
2.1. Inflammation aiguë	7
2.1.1. Phase d'initiation (vasculaire)	7
2.1.2. Phase cellulaire (amplification)	8
2.1.3. Phase de résolution	8
2.2. Inflammation chronique	9
3. Déclenchement inflammatoire par endotoxine	9

Partie III : Probiotique

1. Historique	11
2. Définition	11
3. Critères de sélection des souches probiotiques	11

4. Principaux microorganismes probiotiques -----	12
4.1. Les bactéries lactiques -----	13
4.1.1. Caractères généraux des bactéries lactiques -----	13
4.1.2. Genre Lactobacillus -----	13
5. Mécanismes d'action des probiotiques -----	14
5.1. Inhibition de la croissance des microorganismes pathogènes -----	14
5.2. Amélioration de la fonction barrière -----	14
5.3. Modulation de système immunitaire -----	15

Partie expérimentale

Matériels et méthodes -----	16
1. Origine des différents échantillons-----	16
2. Rappel sur le protocole expérimental -----	16
2.1. Croissance pondérale-----	16
2.2. Prélèvement des organes -----	16
3. Étude histologique -----	16
3.1. Fixation -----	17
3.2. Déshydratation-----	17
3.3. Clarification -----	17
3.4. Inclusion-----	17
3.5. Traitement des lames-----	17
3.6. Étalement sur lames -----	17
3.7. Déparaffinage -----	18
3.8. Réhydratation -----	18
3.9. Coloration-----	18
4. Mesure de la hauteur des villosités -----	18
4.1. Principe -----	19
4.2. Dénombrement des cellules caliciformes -----	19
5. Analyse statistique -----	19

Résultats

1. Cinétique de croissance pondérale des souris -----	21
2. Évaluation du poids des organes -----	21
3. Étude histologique -----	22
3.1. Effets du probiotique sur la structure histologique de l'intestin grêle -----	22
3.1.1. Effet du probiotique sur la hauteur villositaire et la profondeur des cryptes	23
3.1.2. Effet du probiotique sur le nombre des cellules caliciformes -----	25

3.2. Effets du probiotique sur la structure histologique du colon -----	29
3.3. Effets du probiotique sur la structure histologique hépatique -----	30
Discussion -----	31
Conclusion -----	33
Références bibliographiques -----	34

LISTE DES ABREVIATIONS

- AP-1** : Activatorprotein 1
- CD-14**: Stands for cluster of differentiation 14
- CLR** : Récepteurs de lectine extracellulaire de type C
- CV** : Veine centro-lobulaire
- FAO** : Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
- GIT** : Tractus gastro-intestinal
- IKK** : Kinase de IκB
- IL-1B** : Interleukine -1 beta
- IL-6** : Interleukine -6
- IκB** : Inhibiteur du facteur nucléaire κB
- LAB** : Bactéries lactiques
- LPS** : Lipopolysaccharide
- MD-2** : Myéloïde differentiation factor 2
- MyD88** : Gène 88 de réponse primaire de différenciation de myéloïde
- NF-κB** : Facteur nucléaire κB
- NLR**: Récepteur Node-Like
- NOD**: Nucleotide-binding oligomerization domain
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- PA** : Espace porte (triade portale)
- PAMP** : Motif moléculaire associé aux pathogènes
- PBS** : Tampon Phosphate Salin
- PRR** : Récepteur de reconnaissance de motifs
- TLR** : Récepteur de type Toll
- TLR4** : Récepteur toll-like 4
- TNFR** : Récepteur du facteur de nécrose tumorale
- TNF-α** : Facteur de nécrose tumorale alpha
- TRIF** : Adaptateur contenant un domaine TIR induisant l'interféron β

Liste des tableaux

Tableau 1. Les critères de sélection des souches	12
Tableau 2. Liste des principales souches microbiennes considérées comme probiotiques	13
Tableau 3. Poids relatifs du foie, de l'iléon, du jéjunum et du côlon chez les différents groupes	21

Liste des figures

Figure 1. Histologie de l'intestin grêle (jéjunum)	4
Figure 2. Histologie du côlon	5
Figure 3. Histologie du foie	6
Figure 4. Processus de la réponse inflammatoire aiguë, phase d'initiation	9
Figure 5. Schéma simplifié de la voie de signalisation NF- κ B activée par le lipopolysaccharide (LPS)	10
Figure 6. Mécanismes d'action des probiotiques	15
Figure 7. La cinétique pondérale des souris chez les différents groupes pendant 9 jours	20
Figure 8. Observation au microscope optique à différents grossissements de villosités jéjunales	22
Figure 9. Observation au microscope optique à différents grossissements de villosités iléales	23
Figure 10. Hauteur de villosités jéjunales des différents groupes (n=2)	24
Figure 11. Hauteur de cryptes jéjunales des différents groupes (n=2)	25
Figure 12. Hauteur de villosités iléales des différents groupes (n=2)	26
Figure 13. Profondeur des cryptes iléales des différents groupes (n=2)	26
Figure 14. Dénombrement des cellules caliciformes des différents groupes (n=2)	27
Figure 15. Observation au microscope optique de coupe histologique de colon (GX10)	28
Figure 16. Observation au microscope optique à deux différents grossissements de coupe histologique hépatique	30

Introduction

L'inflammation est la réponse du système immunitaire à des stimuli nocifs, tels que des agents pathogènes, des cellules endommagées, des composés toxiques ou des radiations. Elle agit en éliminant ces stimuli et en initiant le processus de guérison (**Medzhitov, 2010 ; Chen et al., 2018**).

Habituellement, lors des réponses inflammatoires aiguës, les événements et interactions cellulaires et moléculaires minimisent efficacement le risque de lésion ou d'infection. Ce processus d'atténuation contribue au rétablissement de l'homéostasie tissulaire et à la résolution de l'inflammation aiguë. Cependant, une inflammation aiguë non contrôlée peut devenir chronique et contribuer à diverses maladies inflammatoires chroniques (**Zhou et al., 2016**). Parmi les différents facteurs impliqués dans l'initiation de la réponse inflammatoire, le lipopolysaccharide (LPS) joue un rôle majeur.

Le LPS ou endotoxine est un composant thermostable de la partie externe de la membrane cellulaire de la plupart des micro-organismes Gram négatifs. Cette macromolécule peut entraîner une dérégulation du système immunitaire jouant ainsi un rôle important dans le développement d'un large éventail de pathologies, notamment neurodégénératives, métaboliques et cardiovasculaires (**Kell et Pretorius, 2015**).

La recherche d'une approche thérapeutique est principalement associée à la neutralisation du LPS ou à l'inhibition de l'activation des cellules immunitaires qu'il induit. Le microbiote intestinal, grâce à ses métabolites, se révèle être un atout supplémentaire en régulant les pathogènes, en modulant l'immunité et en préservant l'intégrité de la barrière intestinale face au LPS (**Baucells et al., 2023**).

L'administration de bactéries probiotiques, connus pour leur capacité à restaurer la composition du microbiote intestinal, pourrait contrecarrer les effets toxiques du LPS. En effet, les probiotiques sont capables de conférer des fonctions bénéfiques aux communautés microbiennes intestinales de l'hôte, ce qui, à son tour, réduit ou prévient le développement de l'inflammation intestinale et d'autres maladies intestinales ou systémiques (**Hemarajata et Versalovic, 2013**).

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui peuvent être intégrés dans différents types de produits alimentaires et pharmaceutiques. En effet, un rapport de la FAO et l'OMS en 2001 décrit que ces microorganismes, lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante, exerceraient un effet bénéfique sur la santé de l'hôte (**Benguier et al., 2015**).

Les probiotiques exercent leurs effets bénéfiques par plusieurs mécanismes, notamment le rétablissement de l'équilibre du microbiote intestinal, l'inhibition des microorganismes pathogènes par compétition et production de substances antimicrobiennes, le renforcement de la barrière intestinale ainsi que la modulation de la réponse immunitaire. Ils contribuent également à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires et à favoriser un environnement intestinal propice au maintien de l'homéostasie (**Plaza-Díaz et al. ,2019**).

Globalement, les bactéries appartenant au genre *Lactobacillus* possèdent la capacité de moduler la réponse immunitaire et de produire des effets anti-inflammatoires (**Aghamohammad et al., 2022**).

L'objectif de notre travail est de déterminer la capacité d'un probiotique, *Lactobacillus* sp, à prévenir ou limiter les atteintes histopathologiques provoquées par le LPS chez la souris Balb/c.

Le manuscrit comporte deux parties :

- Une première partie relative à l'étude bibliographique comprenant trois chapitres dont le premier aborde des généralités sur l'anatomie et l'histologie, le second fait le point sur l'inflammation, et le troisième présente des généralités sur les probiotiques.
- La seconde partie de ce travail est consacrée à l'étude expérimentale. Elle expose le matériel et les méthodes employés, puis présente les résultats obtenus ainsi que leur discussion. Enfin, une conclusion générale synthétise l'ensemble des résultats et ouvre sur les perspectives de cette recherche.

Partie bibliographique

Partie I

Rappel anatomique et histologique

1. Intestin grêle

L'intestin grêle mesure entre 5 et 7 m de longueur et 2 à 5 cm de diamètre, rattaché à la paroi postérieure de l'abdomen par le mésentère, il est divisé en trois parties distinctes :

- le duodénum (environ 30 cm de longueur), qui s'étend du sphincter pylorique à l'angle de Treitz, là où le chyme acide provenant de l'estomac est mis en contact avec les sécrétions biliaires et pancréatiques.

- le jéjunum (environ 2,5 m de longueur), site majeur de l'absorption de macronutriments (**Bessaguet et Desmoulière, 2021**).

- l'iléon (environ 3,5 m), sa partie terminale, qui permet l'absorption de la vitamine B12 et des sels biliaires (**Lacour et Belon, 2015**).

❖ Au niveau histologique

L'intestin grêle présente une organisation morphologique hautement spécialisée permettant d'optimiser les phénomènes de digestion et d'absorption. L'augmentation de la surface d'échange est assurée par la présence des valvules conniventes, constituées de replis de la muqueuse et de la sous-muqueuse, des villosités intestinales, qui sont des prolongements digitiformes de la muqueuse, ainsi que des microvillosités formant la bordure en brosse des entérocytes. L'ensemble de ces structures confère à l'intestin grêle une surface d'absorption estimée à près de 200 m².

La muqueuse intestinale est également caractérisée par la présence de cryptes ou glandes de *Lieberkühn*, localisées entre les villosités. Ces invaginations constituent le siège du renouvellement continu de l'épithélium grâce aux cellules souches pluripotentes qu'elles renferment. Les cellules nouvellement formées migrent progressivement vers le sommet des villosités tout en se différenciant, puis sont éliminées par apoptose et desquamation dans la lumière intestinale.

Sur le plan histologique, l'épithélium des villosités est constitué principalement d'entérocytes, dont la bordure en brosse assure la digestion terminale et l'absorption des nutriments, ainsi que de cellules caliciformes responsables de la sécrétion du mucus. Il contient également des cellules impliquées dans la défense immunitaire, notamment les cellules M et les lymphocytes intraépithéliaux. Les cryptes de *Lieberkühn* abritent, en plus des cellules souches, des cellules de *Paneth* qui participent à l'immunité innée en produisant des peptides antimicrobiens, ainsi que des cellules neuroendocrines intervenant dans la régulation des fonctions digestives (**Gunther et al., 2021**)(Figure 1).

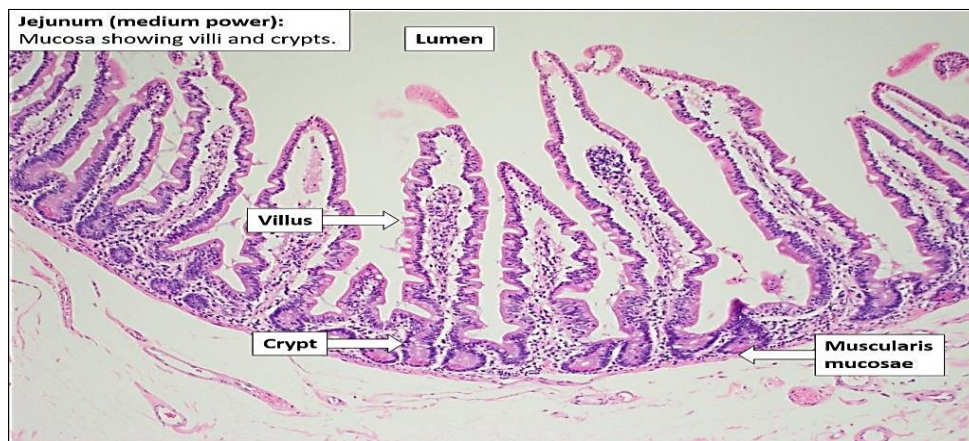


Figure 1. Histologie de l'intestin grêle (jéjunum) (Mescher, 2021).

2. Gros intestin ou colon

Le gros intestin représente le segment terminal du tube digestif et s'étend sur une longueur d'environ 1 à 1,5 m pour un diamètre moyen de 6 à 6,5 cm. Il intervient principalement dans la réabsorption terminale de l'eau et des électrolytes, le stockage du contenu intestinal ainsi que l'évacuation des matières fécales au cours de la défécation.

Sur le plan anatomique, il débute à la jonction iléo-cæcale par le cæcum, une poche dans laquelle s'abouche l'appendice vermiciforme, et se poursuit par le côlon, subdivisé en segments ascendant, transverse et descendant. Sa partie terminale est constituée du côlon sigmoïde, qui se prolonge par le rectum, l'ampoule rectale et le canal anal.

❖ Au niveau histologique

Sur le plan histologique, la muqueuse du gros intestin se distingue de celle de l'intestin grêle par l'absence de villosités et par l'abondance des cryptes de *Lieberkühn*. Ces dernières sont riches en cellules caliciformes sécrétrices d'un mucus alcalin riche en bicarbonates, indispensable à la protection de l'épithélium colique. Les colonocytes possèdent une activité métabolique plus limitée que les cellules épithéliales de l'intestin grêle, leur rôle principal étant d'assurer la réabsorption active de l'eau et des ions sodium, particulièrement au niveau des segments droit et transverse du côlon. En outre, la présence de follicules lymphoïdes, plus développés bien que moins nombreux, participe au maintien de la défense immunitaire face à la forte densité microbienne caractéristique du gros intestin (Lacour et Belon, 2015)(Figure2).

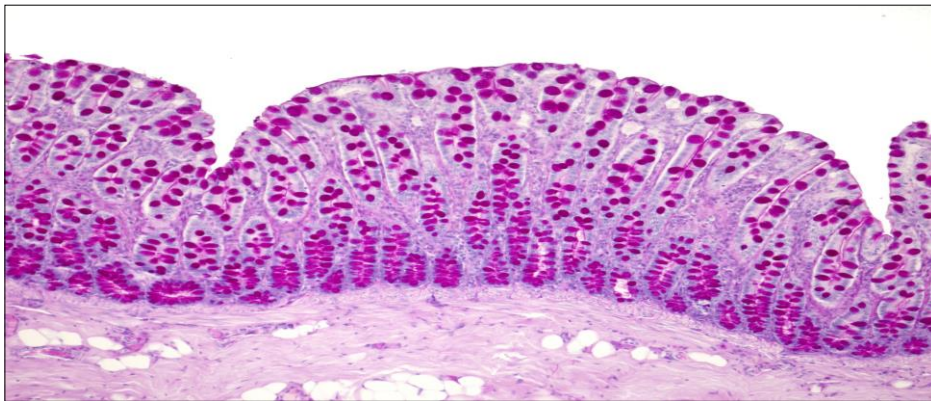


Figure 2. Histologie du côlon (Ross etPawlina, 2020).

3. Foie

Le foie représente la glande la plus volumineuse de tout l'organisme, il pèse environ 1500 g chez l'adulte, il est de couleur rouge brune, de consistance assez ferme mais très friable. Il est situé dans la loge sous phrénique droite de la cavité abdominale, limité par le diaphragme en haut et en dehors, le colon transverse et le méso colon transverse en bas (**Klotz et al., 2000**).

C'est une glande amphicrine homotypique, ayant une fonction exocrine d'une part par la sécrétion de la bile drainée vers la vésicule biliaire et déversée dans le duodénum, et une fonction endocrine d'autre part puisque les produits métabolisés sont pour la plupart déversés dans le sang (**Grignon, 1997**).

❖ Au niveau histologique

Sur le plan histologique, le parenchyme hépatique est constitué de lobules schématiquement hexagonaux avec un espace porte à chaque sommet. Les lobules sont centrés par une veine dite centro-lobulaire.

L'espace porte est constitué d'un tissu conjonctif contenant :

- une branche veine porte.
- une branche de l'artère hépatique.
- un ou plusieurs canaux biliaires inter-lobulaires.

Les hépatocytes sont organisés en travées cellulaires séparées par des sinusoides hépatiques. La rangée d'hépatocytes située au contact de l'espace porte forme la lame bordante hépatocytaire. Les sinusoides, tapissés de cellules endothéliales spécialisées et de cellules de *Küpffer*, correspondant aux macrophages résidents du foie, assurent le drainage du sang provenant des espaces portes vers les veines centro-lobulaires (**Fontugne et al., 2013**)(Figure 3).

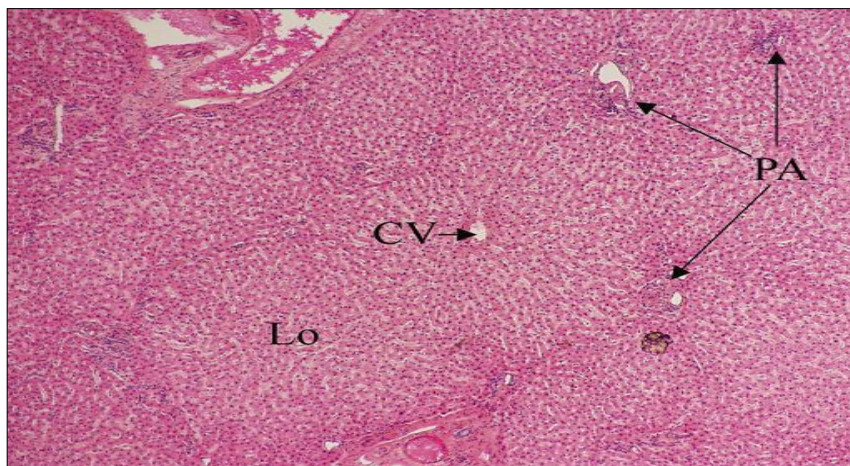


Figure 3. Histologie du foie. **CV** : veine centro-lobulaire ; **PA** : espace porte (triade portale) ; **LO** : lobule hépatique (**Mescher, 2021**).

Partie II
Inflammation

1. Définition

L'inflammation fait partie des mécanismes de défense de l'organisme. C'est le processus par lequel le système immunitaire reconnaît et élimine les agents nocifs et étrangers, et amorce la guérison (**Pahwa et al., 2023**).

Elle peut être causée par des agressions physiques (comme le chaud, le froid, les radiations ionisantes) ou chimiques (composés acides ou basiques, des toxines bactériennes). Elle peut être la conséquence d'une infection due à la présence dans l'organisme vivant des pathogènes tels que bactéries, virus, parasites ou champignons (**Rakoninindrina, 2013**).

2. Types et phases d'inflammation

2.1. Inflammation aigue

L'inflammation aiguë peut être induite par des lésions tissulaires dues à un traumatisme, une invasion microbienne ou des substances nocives. Elle débute rapidement, s'aggrave en peu de temps et les symptômes peuvent persister quelques jours (**Pahwa et al., 2023**).

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Charles et al., 2010**). Elle se déroule en trois phases :

2.2.1. Phase d'initiation (vasculaire)

La réponse vasculaire comporte une vasoconstriction ; réponse très brève suivie d'une vasodilatation durable suite à une lésion tissulaire ou un signal de danger endogène ou exogène, ce qui entraîne une exsudation de liquide plasmatique et donc la formation d'œdème (**Dorword et al., 2012**). L'augmentation de la perméabilité entraîne aussi la diapédèse et la migration extravasculaire des leucocytes. Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes (**Rousselet et al., 2005**) :

a. Congestion active

À l'issue de l'agression tissulaire apparaît très rapidement une congestion active qui correspond à une modification du calibre vasculaire après une brève vasoconstriction. Elle consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire au niveau de la zone atteinte (**Crouzilles et Siebert, 2010**).

b. Œdème inflammatoire

Elle résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques tels que l'histamine (**Rousselet et al., 2005**).

c. Diapédèse leucocytaire

La diapédèse leucocytaire est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (de 6 à 24 première heures), puis, un peu plus tard (en 24 à 48 heures), les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires (**Crouzilles et Siebert, 2010**).

2.2.2. Phase cellulaire (amplification)

L'exsudation plasmatique permet l'apparition de plusieurs substances dans les espaces extravasculaires : anticorps, substances bactéricides, facteurs de coagulation, composants du complément, interleukines, interférons et des dérivés de l'acide arachidonique. Ceci conduit à un afflux extravasculaire des leucocytes attirés par les chimio-attractants existants dans l'exsudat et ceux libérés au niveau du site enflammé (**Schoroderet, 1992**). Cet afflux consiste en une marginalisation des leucocytes grâce à l'expression d'adhésines au niveau des cellules endothéliales et des leucocytes activés. Ceci permet l'interaction entre l'endothélium et les phagocytes, notamment les polynucléaires neutrophiles et les monocytes (PMNs), et leur passage à travers les cellules endothéliales contractées sous l'effet de certains médiateurs inflammatoires vers le site enflammé. Les monocytes achèvent leur différenciation en macrophages et amorcent avec les PMNs la phagocytose des agents extérieurs et/ou des débris cellulaires. De nombreuses protéases (collagénase, élastase) et des radicaux libres dérivés sont produits au cours de la phagocytose (**Fauve et Hevin, 1998**).

2.2.3. Phase de résolution

Les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires et les produits de dégradation et les débris cellulaires sont phagocytés. La réparation de l'endothélium est assurée par les cellules endothéliales, mais si l'atteinte est plus sérieuse et entraîne une destruction tissulaire, ce sont surtout les fibrocytes puis les fibroblastes qui produisent les protéines de la matrice intercellulaire comme le collagène, la fibronectine et la laminine, qui permettent la reconstruction des tissus. Le système d'angiogenèse est ainsi remis au repos et la réaction inflammatoire va s'éteindre (**Weill et al., 2003**)(Figure 4).

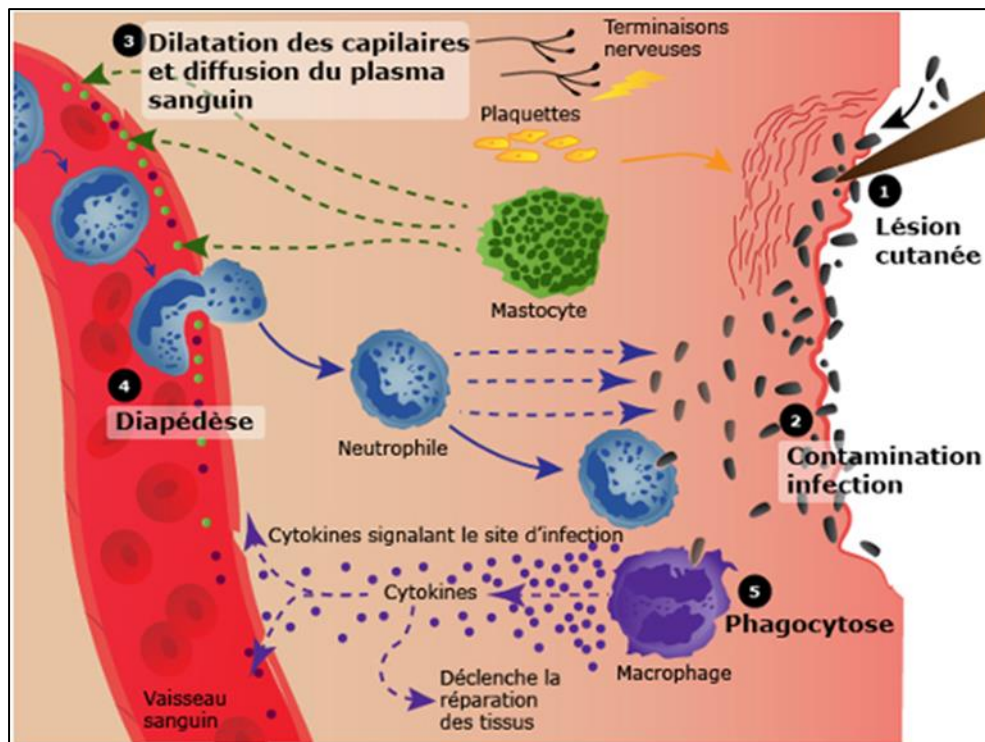


Figure 4. Processus de la réponse inflammatoire aiguë, phase d'initiation (Patrice, 2014).

2.2. Inflammation chronique

Ce type d'inflammation est également appelée inflammation lente ou à long terme, qui dure pendant des périodes prolongées de plusieurs mois à plusieurs années. En général, l'ampleur et les effets de l'inflammation chronique varient en fonction de la cause de la blessure et de la capacité de l'organisme à réparer et à surmonter les dommages (Pahwa et al., 2022). Un nombre important de cellules immunitaires, notamment les macrophages, les neutrophiles et les éosinophiles, participent directement ou par le biais de la production de cytokines inflammatoires (Petryk et Shevchenko, 2020).

3. Déclenchement inflammatoire par endotoxine (lipopolysaccharide)

Le lipopolysaccharide (LPS), constituant majeur de la membrane externe des bactéries Gram négatif, est un puissant inducteur de la réponse inflammatoire. Après sa reconnaissance par le complexe CD14/TLR4/MD-2 présent à la surface des cellules immunitaires, le LPS déclenche plusieurs voies de signalisation intracellulaires, notamment les voies dépendantes de MyD88 et de TRIF. Ces cascades aboutissent à l'activation des facteurs de transcription NF- κ B et AP-1, responsables de l'expression de nombreux gènes pro-inflammatoires.

Cette activation conduit à la libération de cytokines telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6, ainsi qu'à la production de chimiokines, de prostaglandines, de monoxyde d'azote et

d'espèces réactives de l'oxygène. Ces médiateurs favorisent le recrutement des cellules inflammatoires et amplifient la réponse immunitaire.

Lorsque la stimulation par le LPS est prolongée ou excessive, elle peut entraîner une inflammation chronique, une altération de la barrière intestinale, un stress oxydatif et des lésions tissulaires touchant différents organes, notamment l'intestin et le foie. Ainsi, le LPS est largement utilisé comme modèle expérimental d'inflammation, car il reproduit de nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans les maladies inflammatoires chroniques (Page et al., 2022) (Figure 5).

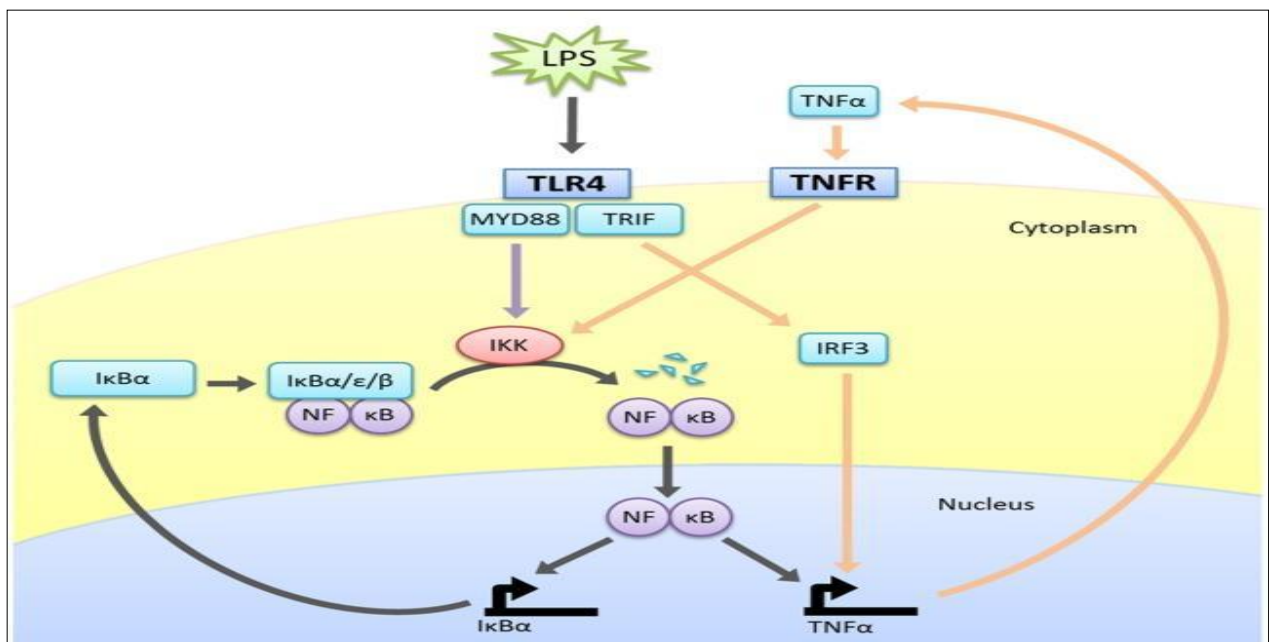


Figure 5. Schéma simplifié de la voie de signalisation NF-κB activée par le LPS (Sharp et al., 2010).

IκB : inhibiteur du facteur nucléaire κB ; **IKK** : kinase de IκB ; **LPS** : lipopolysaccharide ; **MyD88** : gène 88 de réponse primaire de différenciation myéloïde ; **NF-κB** : facteur nucléaire κB ; **TLR4** : récepteur Toll-like 4 ; **TNF-α** : facteur de nécrose tumorale alpha ; **TNFR** : récepteur du facteur de nécrose tumorale ; **TRIF** : adaptateur contenant un domaine TIR induisant l'interféron β.

Partie III
Probiotique

1. Historique

L'histoire des probiotiques a commencé avec la consommation d'aliments fermentés, observés pour la première fois dans les anciens Grecs et les Romains. En 1907, Ellie Metchnikoff, lauréate du prix Nobel, a d'abord proposé les effets bénéfiques des microorganismes probiotiques sur la santé humaine. Metchnikoff a émis l'hypothèse que les Bulgares étaient en bonne santé et vivaient longtemps en raison de la consommation de produits laitiers fermentés constitués de bactéries en forme de bâtonnets (*Lactobacillus spp*). Ces bactéries affectent positivement la microflore intestinale et diminuent l'activité toxique microbienne. Le terme « probiotique » a été utilisé pour la première fois en 1965 par Lilly et Stillwell pour décrire des substances qui stimulent la croissance d'autres micro-organismes. Depuis lors, le mot « probiotique » a été utilisé dans différents contextes en fonction de son mécanisme et des effets sur la santé humaine (Hyland et Stanton, 2023).

2. Définition

Le terme « probiotique » vient du grec « pro bios », qui signifie « pour la vie ». Selon la définition de 2002 de la FAO (Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture) et de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), les probiotiques sont « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité suffisante, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte ». Ces micro-organismes contribuent activement à l'équilibre microbien intestinal, crucial pour maintenir la santé globale. Les probiotiques sont couramment présents dans les produits laitiers et non laitiers, souvent recommandés après une antibiothérapie pour reconstituer le microbiote intestinal. La consommation régulière d'aliments riches en probiotiques aide à établir un équilibre favorable des microbes bénéfiques dans la flore intestinale (FAO, 2002).

3. Critères de sélection des souches probiotiques

Pour la sélection d'un microorganisme comme étant un probiotique, une évaluation basée sur plusieurs critères doit être effectuée et conçue par les experts de la FAO et l'OMS. Ces critères sont variables selon l'espèce ou la souche microbienne (Gómez et al., 2016 ; Li et al., 2019). Pour que les micro-organismes soient considérés comme des probiotiques, les critères cités dans le tableau 1 doivent être remplis.

Tableau 1. Les critères de sélection des souches (FAO, 2002 ;Binda et al., 2020).

Critères de sécurité	<ul style="list-style-type: none"> • Identification taxonomique et caractérisation par des techniques génotypiques et phénotypiques de la souche • Innocuité
Critères Fonctionnels	<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à l'acidité gastrique, à la bile et aux enzymes digestives. • Production de substances antimicrobiennes telles que des bactériocines, des acides organiques, ou d'autres composés inhibiteurs, avec un antagonisme envers les pathogènes. • Survie dans les sites pertinents de l'organisme. • Adhésion au mucus ou aux cellules épithéliales intestinales. • Stimulation de système immunitaire. • Aptitude à produire des effets bénéfiques sur la santé.
Critères Technologiques	<ul style="list-style-type: none"> • stables et viables pendant une longue période au cours du processus de stockage et de fermentation des aliments. • Préservation des bienfaits probiotiques post-production. • Conservation des qualités sensorielles du produit final.

4. Principaux microorganismes probiotiques

Les microorganismes probiotiques sont en majorité des bactéries lactiques, utilisées dans la production des produits lactés fermentés. Les espèces associées aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* ont été signalées comme étant les souches bactériennes les plus utilisées. Les espèces représentatives sont *Lb. acidophilus*, *Lb. casei*, *Lb. plantarum*, *B. lactis*, *B. longum* et *B. bifidum* (Shi et al., 2016) (Tableau 2).

Tableau 2. Principales souches microbiennes considérées comme probiotiques
(Holzapfel et al., 2001).

Lactobacilles	Bifidobactéries	Autres bactéries lactiques	Autres microorganismes non lactiques
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Saccharomyces</i>
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>boulardii</i>
<i>Limosilactobacillus reuteri</i>	<i>B. bifidum</i>		<i>Saccharomyces</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	<i>B. infantis</i>		<i>cerevisiae</i>
	<i>B. lactis</i>		

4.1. Bactéries lactiques

Les bactéries lactiques (LAB) parmi les groupes de procaryotes les plus représentatifs (Mora-Villalobos et al., 2020), possèdent la capacité à produire de l'acide lactique lors de la fermentation des glucides. Outre cette production essentielle, elles génèrent également des composés organiques qui enrichissent la saveur, la texture et l'arôme des produits finis, leur conférant ainsi des caractéristiques organoleptiques uniques (Ayivi et al., 2020).

Leur utilisation est répandue dans la transformation de divers produits alimentaires fermentés, tels que le kéfir, le fromage, le beurre, le yaourt, la choucroute, la viande fermentée et les boissons. Leurs capacités à prolonger la durée de conservation des aliments et à améliorer leur digestibilité en les rendant plus facilement assimilables par l'organisme en font des microorganismes extrêmement précieux dans l'industrie alimentaire (Gupta et al., 2018).

4.1.1. Caractères généraux des bactéries lactiques

Les bactéries lactiques représentent un groupe de bacilles, de cocci et de coccobacilles Gram-positifs, non sporulants, non respiratoires, aérotolérants, tolérants à l'acide et négatifs pour la catalase (Gupta et al., 2018), représentent des groupes hétérogènes capables de produire de l'acide lactique par fermentation des glucides (Sharma et al., 2020).

La fermentation est dite :

- **Homofermentaires** : telles que *Lactococcus* et *Streptococcus* produisent deux molécules de lactates à partir d'une molécule de glucose.

- **Hétérofermentaires** : telles que *Leuconostoc*, *Wiessella* et certains lactobacilles génèrent du lactate, de l'éthanol et du dioxyde de carbone à partir d'une molécule de glucose (Gupta et al., 2018).

4.1.2. Genre *Lactobacillus*

Sont des bacilles Gram positifs, anaérobies, aéro-tolérantes, acidophiles, leur température optimale de croissance est de 30 °C à 40 °C, le pH optimal est de 5.5-6.2, utilisant le glucose par le processus de fermentation appelé glycolyse (Taye et al., 2021). Il existe plus de 200 espèces de *Lactobacillus*, le genre le plus important et le plus diversifié parmi les bactéries lactiques. Les *Lactobacillus spp* font partie du microbiote des humains et des animaux où ils colonisent le tractus gastro-intestinal (GIT). On les trouve également dans une variété de produits alimentaires, des fruits et légumes à une gamme de produits naturellement fermentés (Hill et al., 2018).

5. Mécanismes d'action des probiotiques

Il existe différents mécanismes d'action par lesquels les probiotiques exercent un antagonisme vis-à-vis plusieurs microorganismes, parmi ces mécanismes (Monteagudo-Mera et al., 2019)(Figure 6).

5.1. Inhibition de la croissance des microorganismes pathogènes

Les probiotiques, en produisant divers composés antibactériens tels que les bactériocines, les acides organiques, les acides gras libres, l'ammoniac et le peroxyde d'hydrogène, ont la capacité de restreindre la croissance des agents pathogènes dans le tractus intestinal (Nectoux, 2022). En effet, les acides organiques (acide lactique, acétique) induisent la diminution du pH de manière à créer un environnement défavorable aux pathogènes (Monteagudo-Mera et al., 2019). L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. Les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes vis-à-vis des nutriments disponibles dans le milieu (Coudeyras et Forestier, 2010).

5.2. Amélioration de la fonction barrière

L'amélioration de la fonction barrière de la muqueuse intestinale s'effectue par le renforcement des jonctions serrées, l'augmentation du renouvellement entérocytaire, la stimulation de la synthèse de la mucine, la diminution de la perméabilité intestinale, la

sécrétion de peptides antimicrobiens comme les β -défensines, lysozyme et la synthèse des vitamines (Gogineni et al., 2013).

5.3. Modulation de système immunitaire

Les bactéries probiotiques peuvent exercer un effet immunomodulateur. Il a été découvert que ces bactéries contribuent à l'homéostasie intestinale par une interaction avec le système immunitaire inné ou adaptatif (Kim et al., 2016). Elles ont la capacité d'interagir avec les cellules épithéliales et dendritiques, monocytes, macrophages et lymphocytes.

Les probiotiques influencent la production des cytokines et la différenciation des cellules immunitaires. Ils peuvent stimuler ou inhiber les réponses inflammatoires en modulant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6) et anti-inflammatoires (IL-10, TGF- β). Plusieurs souches de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* favorisent ainsi l'équilibre entre les réponses immunitaires Th1, Th2, Th17 et T régulatrices, contribuant au maintien de l'homéostasie immunitaire et à la tolérance de la muqueuse intestinale (Hardy et al., 2013).

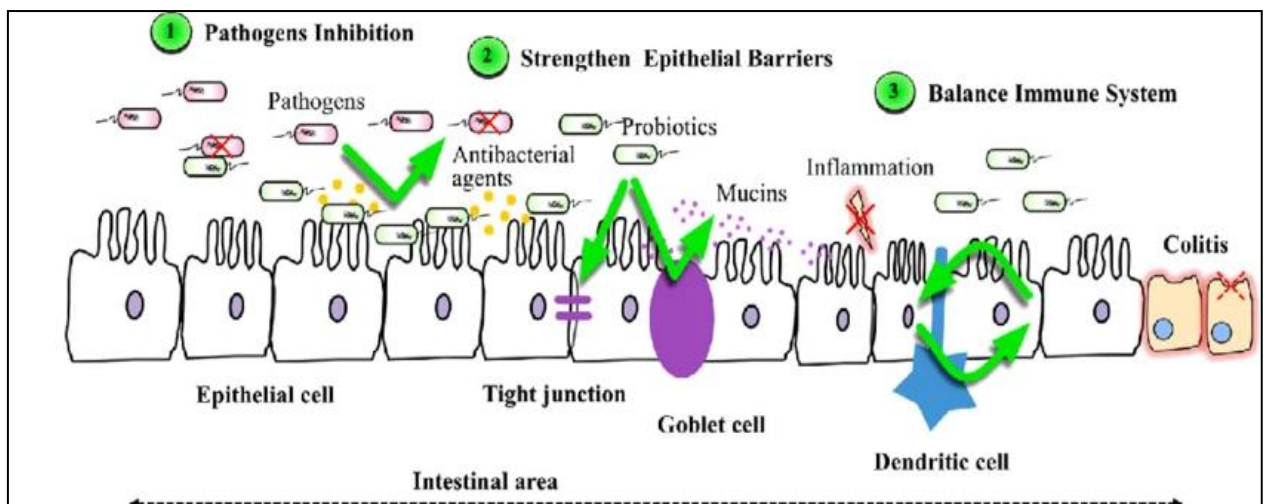


Figure 6. Mécanismes d'action des probiotiques (Kim et al., 2016).

(1) Les probiotiques inhibent les pathogènes en se faisant concurrence pour la nutrition et le site de liaison, ou en sécrètent des agents antibactériens. **(2)** Les probiotiques améliorent la jonction serrée et favorisent la sécrétion de mucines. **(3)** Les probiotiques contribuent à l'homéostasie intestinale par un effet d'immunomodulation.

Partie Expérimentale

Matériels et méthodes

1. Origine des différents échantillons

Les différents échantillons (fragments intestinaux et hépatiques) sur lesquels nous avons travaillé ont été préparés au Laboratoire de Physiologie de la Nutrition et de Sécurité Alimentaire (Université Oran 1).

2. Rappel sur le protocole expérimental

18 souris femelles de souche Balb/c âgées de 4 à 5 semaines et pesant en début de manipulation $14,90 \pm 0,55$ g ont été utilisées. Elles sont réparties en trois lots de six souris chacun :

- **Lot 1** : recevant quotidiennement 0,3 ml de solution saline (NaCl 9 ‰) par voie intragastrique pendant 7 jours (groupe contrôle) ;
- **Lot 2** : recevant quotidiennement 0,3 ml de solution saline (NaCl 9 ‰) par voie intragastrique pendant 7 jours, suivis d'une administration de solution PBS (1/10) à pH 7,4 contenant du LPS (groupe enflammé) ;
- **Lot 3** : recevant quotidiennement 0,3 ml de *Lactobacillus sp* par voie intragastrique pendant 7 jours, suivis d'une administration de solution PBS (1/10) à pH 7,4 contenant du LPS (groupe traité).

L'inflammation a été induite au 8^{ème} jour par une administration intrapéritonéale unique du LPS (2,5 mg/kg) chez le groupe enflammé et traité.

2.1. Croissance pondérale

Le poids des souris a été mesuré régulièrement chaque 3 jours, du début de l'expérimentation jusqu'au jour du sacrifice.

2.2. Prélèvement des organes

Au 9^{ème} jour d'expérimentation, les trois groupes de souris sont sacrifiés. Les organes (foie, intestin, colon) sont soigneusement prélevés, rincés avec une solution fraîche de PBS (1/10) et pesés. La longueur du jéjunum, de l'iléon et du côlon a été mesurée. Un fragment de chaque organe a été conservé au formol à 10 % pour l'analyse histologique.

2. Eude histologique

L'étude histologique a été réalisée au sein du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital pédiatrique de Canastel à Oran, et s'est déroulée selon le protocole suivant :

2.1. Fixation

Les tissus sont fixés dans du formol à 10 % pendant 24 h. les solutions de formaldéhyde sont les fixateurs les plus répandus. On les utilise fréquemment à des concentrations variantes de 10 % à 20 %. Le formaldéhyde a de nombreuses qualités : il pénètre rapidement, conserve bien les structures et n'entraîne pas de durcissement excessif ni de rétrécissement notable des tissus. Par contre, le stockage prolongé des échantillons provoque une rigidité excessive des échantillons ainsi qu'une faible coloration du noyau.

2.2. La déshydratation

Après fixation, les tissus ont été déshydratés dans 4 bains successifs d'acétone à l'étuve et à 56 °C. Chaque bain dure 30 minutes.

2.3. La clarification

Cette opération s'effectue après la déshydratation. Les pièces sont placées dans un bain de toluène, pendant 30 min, à l'étuve à 56 °C.

2.4. L'inclusion

L'inclusion s'effectue avec de la paraffine, qui est un mélange d'hydrocarbure solide à poids moléculaire élevé et de faible affinité. Ces substances sont caractérisées par leur indifférence aux agents chimiques. Les échantillons sont placés dans deux bains successifs de paraffine pendant une heure chacun.

2.5. Traitement des lames

Après inclusion à la paraffine, les blocs contenant le fragment sont coupés à l'aide d'un microtome à une épaisseur de 4 µm.

2.6. Étalement sur lames

Une fois les coupes terminées, elles sont mises sur une lame de verre recouverte de colle (2 g d'albumine + 50 ml de glycérine dans 1000 ml d'eau distillée) puis placées sur une plaque chauffante réglée à une température convenable, inférieure à celle du point de fusion de la paraffine. À l'aide d'une pince, les plis de la paraffine sont tirés légèrement de chaque côté. Ensuite, l'ensemble coupe-lame est retiré de la plaque et égoutté, essoré au papier Joseph.

2.7. Déparaffinage

Pour déparaffiner les lames, il suffit de les placer dans deux bains successifs de toluène. Chaque bain dure 2 minutes.

2.8. Réhydratation

L'hydratation se fait dans 3 bains successifs d'alcool éthylique de degrés décroissants (100 °, 95 °, 90 °, 70 °). Chaque bain dure 2 minutes. Le dernier est suivi d'un rinçage à l'eau courante.

2.9. Coloration

Les lames sont colorées à l'hémalum-éosine, qui représente la plus simple des colorations combinées. On a fait agir successivement un colorant nucléaire « basique » l'hématéine, et un colorant cytoplasmique « acide », l'éosine. La coloration du noyau est bleu noir et le cytoplasme rose à rouge. La coloration des lames est effectuée comme suit (**Hould, 1984**).

- Mettre les lames dans l'hématoxyline de Harris durant 2 à 3 minutes.
- Laver les lames à l'eau ordinaire.
- En cas de sur coloration, les lames sont trempées légèrement dans de l'alcool chlorhydrique pendant quelques secondes (100 ml d'alcool à 95 ° + 5 gouttes de HCl à 1 %).
- Bleuir dans une solution aqueuse saturée de carbonate de lithium (rinçage).
- Laver les lames à l'eau ordinaire.
- Mettre les lames dans un bain d'alcool éthylique 1 à 2 minutes.
- Colorer les lames à l'éosine alcoolisée (2 g d'éosine dans 100 ml d'alcool éthylique) pendant 5 minutes.
- Rinçage des lames dans deux bains successifs d'alcool éthylique à 70 ° puis à 95°.
- Mettre les lames dans du toluène pendant 1 minute.
- Mettre entre lame et lamelle une goutte de baume de Canada ou d'eukitt.
- Laisser sécher puis observer au microscope.

3. Mesure de la hauteur des villosités

La mesure de la hauteur villositaire a été effectuée pour vérifier l'existence d'une atrophie villositaire chez les différents lots par rapport aux témoins.

3.1. Le principe

Les mensurations des hauteurs villositaires sont effectuées sous un microscope optique muni d'un micromètre oculaire. Pour déterminer le nombre de microns correspondant pour chaque objectif, nous plaçons sous le microscope un micromètre objectif qui est une sorte de lame présentant 200 divisions, chaque division correspond à 2 mm. Le micromètre oculaire comporte 100 divisions. Ces 100 divisions correspondent à 128 divisions sur le micromètre objectif pour l'objectif (x10). Puisque les 200 divisions sur le micromètre objectif correspondent à 2000 μm , donc les 128 divisions correspondent à 1280 μm . Pour l'objectif (x10) chaque division correspond à 12,8.

3.2. Dénombrement des cellules caliciformes

Le dénombrement des cellules caliciformes a été effectué sur des coupes histologiques d'iléon colorées à l'hémalun-éosine, observés au grossissement X400. Les cellules ont été identifiées sur la base de leurs caractéristiques morphologiques, notamment leur forme en calice et leur cytoplasme clair.

4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne $\pm$ erreur standard ($X \pm \text{ES}$). Les comparaisons de moyennes sont réalisées à l'aide de l'analyse de variance (ANOVA). La signification statistique a été établie pour un seuil de signification de $p < 0,05$.

Résultats

1. Cinétique de croissance pondérale des souris

La figure 7 représente l'évolution de la croissance pondérale des souris de différents groupes au cours du temps. Tous les lots expérimentaux ont présenté une augmentation similaire et progressive de leur poids corporel au cours de l'étude, sans écart significatif entre les groupes.

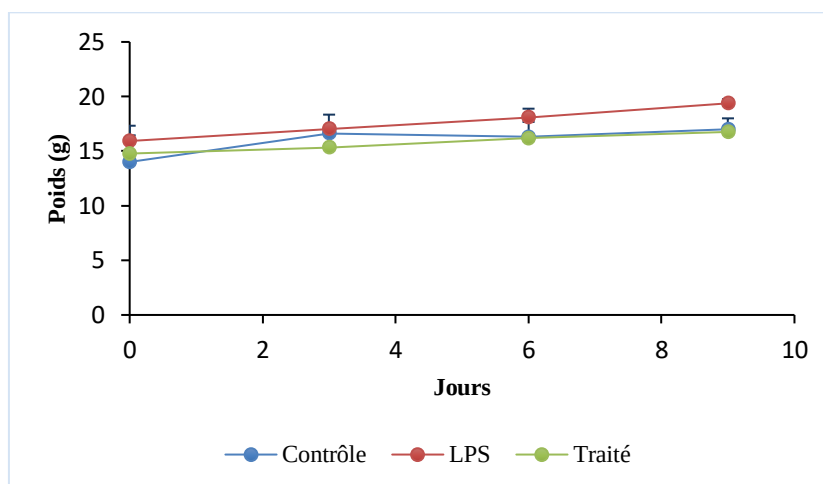


Figure 7. Cinétique pondérale des souris chez les différents groupes pendant 9 jours (n=6).

2. Évaluation du poids des organes

Le poids du foie, de l'iléon, du jéjunum et du côlon chez les différents groupes sont présentés dans le tableau 3.

Aucune variation importante du poids du foie n'a été observée entre les groupes contrôle, enflammé et traité. En revanche, une augmentation, bien que ne soit pas statistiquement significative, du poids du jéjunum et du côlon a été observée chez le groupe enflammé par rapport au groupe contrôle, ce qui pourrait être attribué à l'œdème et à l'infiltration inflammatoire induits par le LPS.

Chez le groupe traité, le poids du côlon et du jéjunum tend à se rapprocher des valeurs du groupe contrôle, suggérant un effet bénéfique du traitement sur les altérations induites par l'inflammation.

Tableau 3. Poids des organes chez les différents groupes (n=6).

Organes	Foie	Iléon	Jéjunum	Colon
Contrôle				
	0.922 ± 0.050	0.201 ± 0.026	0.723 ± 0.026	0.567 ± 0.032
LPS				
	0.905 ± 0.037	0.203 ± 0.019	0.841 ± 0.043	0.641 ± 0.066
Traité				
	0.922 ± 0.119	0.245 ± 0.029	0.697 ± 0.035	0.526 ± 0.078

3. Étude histologique

Afin d'évaluer l'effet préventif du probiotique contre les altérations inflammatoires induites par le LPS sur l'architecture tissulaire des organes, des analyses histologiques ont été réalisées au niveau du foie, de l'intestin (jéjunum et iléon) et du côlon. Ces examens ont été effectués chez les trois groupes.

3.1. Effets du probiotique sur la structure histologique de l'intestin grêle

L'observation microscopique des coupes histologiques réalisées au niveau de l'intestin grêle révèle une architecture normale chez les souris contrôles. Les villosités apparaissent fines et longues avec un épithélium uni stratifié. Les cellules immunitaires du chorion et les lymphocytes intraépithéliaux (LIEs) sont peu abondants.

Le groupe de souris enflammées se caractérise par des lésions du tissu conjonctif et des villosités élargies, traduisant un infiltrat inflammatoire dense au sein du chorion. De plus, une hyperplasie cryptique ainsi qu'un épithélium pseudostratifié ont été constatés.

Contrairement au groupe enflammé, les souris prétraitées avec le probiotique puis soumises au LPS n'ont présenté qu'une inflammation d'intensité modérée. Celle-ci se traduisait par un infiltrat inflammatoire peu dense au sein du chorion ainsi qu'une hyperplasie peu marquée des cryptes. Ces résultats suggèrent que l'administration de *Lactobacillus* à titre préventif semble atténuer l'inflammation causée par le LPS au niveau du jéjunum et de l'iléon (**Figure 8 et 9**).

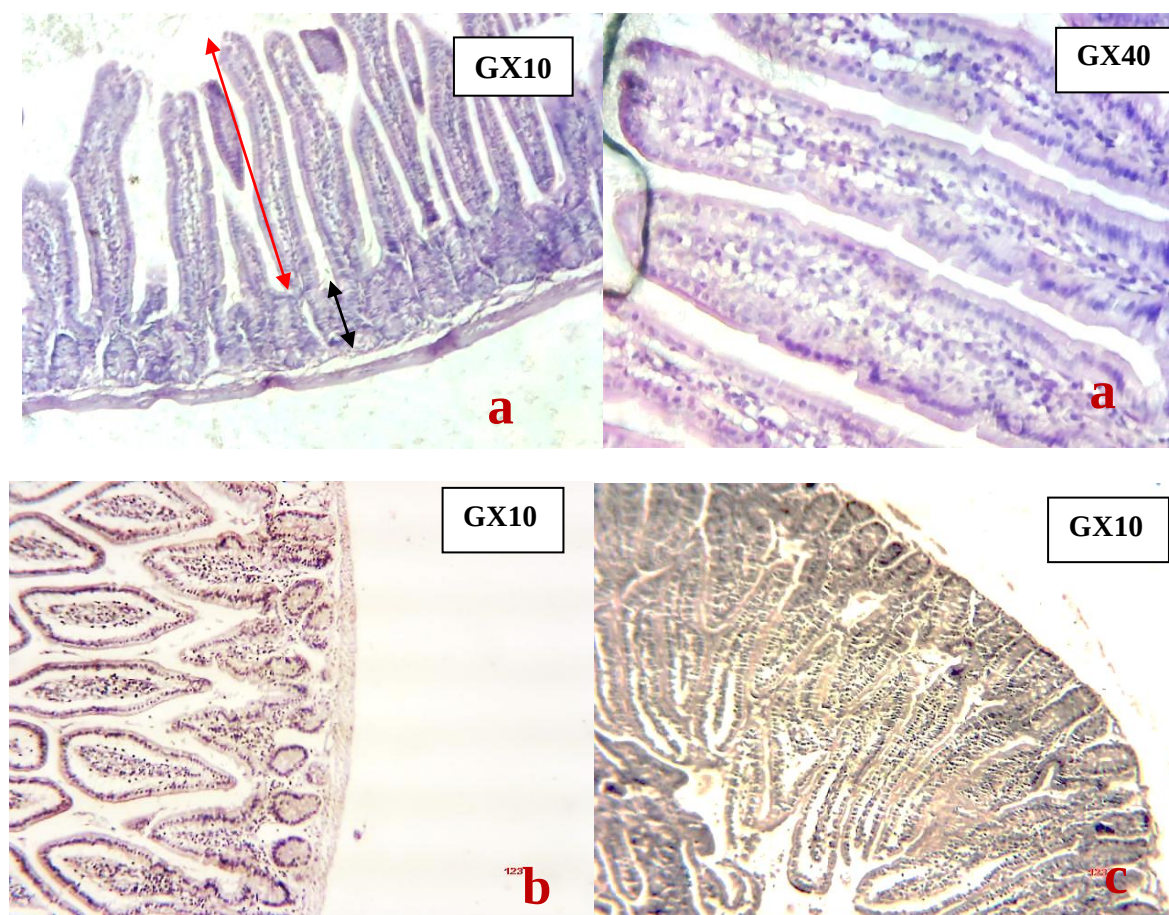


Figure 8. Observation au microscope optique à différents grossissements de villosités jéjunales. **a** : Contrôle ; **b** : enflammé par le LPS ; **c** : traité par *LB*

↕ : Longueur de villosité

↕ : Crypte de taille normale

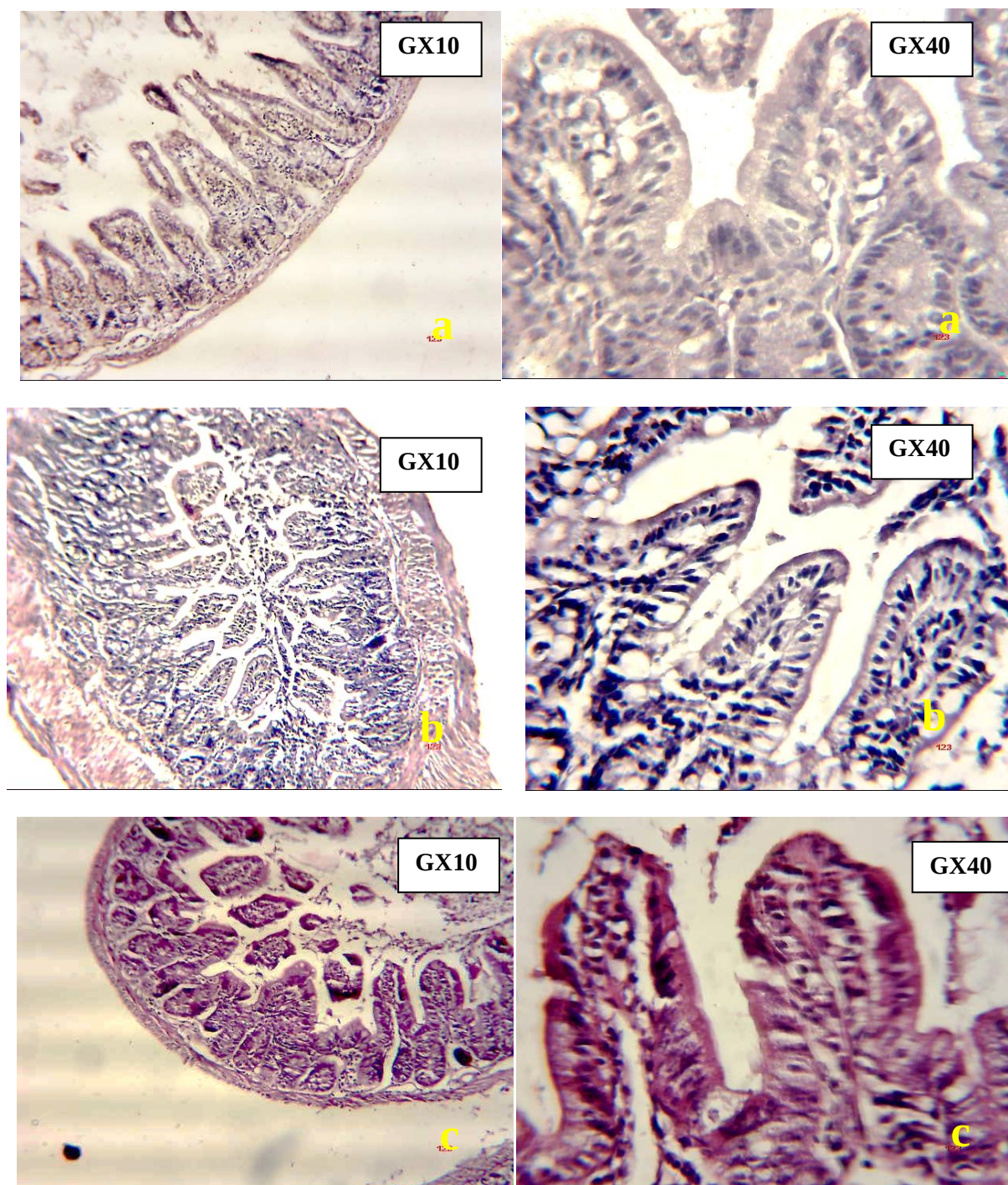


Figure 9. Observation au microscope optique à différents grossissements de villosités iléales.

a : Contrôle ; **b :** enflammé par le LPS ; **c :** traité par LB

3.1.1. Effet du probiotique sur la hauteur villositaire et la profondeur des cryptes

➤ Au niveau jéjunal

La mesure de la hauteur des villosités permet une évaluation plus précise du degré d'atrophie.

Nos résultats montrent une diminution significative de la hauteur des villosités chez les souris du groupe LPS comparativement au groupe contrôle ($p = 0,0073$), traduisant une altération de l'architecture intestinale induite par l'inflammation. Cependant, le traitement a significativement augmenté la hauteur des villosités par rapport au groupe LPS ($p = 0,0085$), suggérant un effet protecteur sur la muqueuse intestinale. De plus, l'absence de différence significative entre les groupes traité et contrôle ($p = 0,1187$) indique que le traitement a permis de restaurer la morphologie villositaire à des valeurs comparables à celles du groupe témoin. Ces résultats confirment l'effet bénéfique du probiotique dans la préservation de l'intégrité intestinale face à l'inflammation induite par le LPS (**Figure 10**).

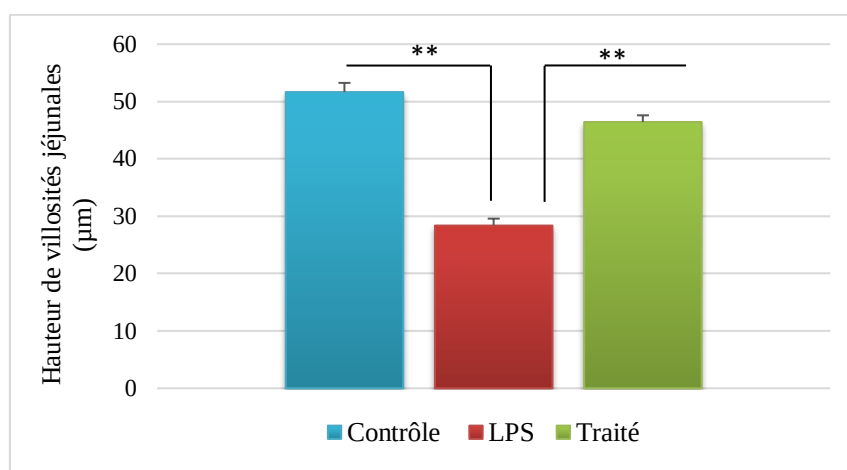


Figure 10. Hauteur de villosités jéjunales des différents groupes (n=2).

****p < 0.01** : Contrôle vs LPS

****p < 0.01**: LPS vs traité

La profondeur des cryptes du jéjunum a montré une légère augmentation dans le groupe LPS par rapport au groupe contrôle. Le groupe traité a présenté une valeur intermédiaire. Cependant, l'analyse statistique n'a révélé aucune différence significative entre les groupes étudiés (**Figure 11**).

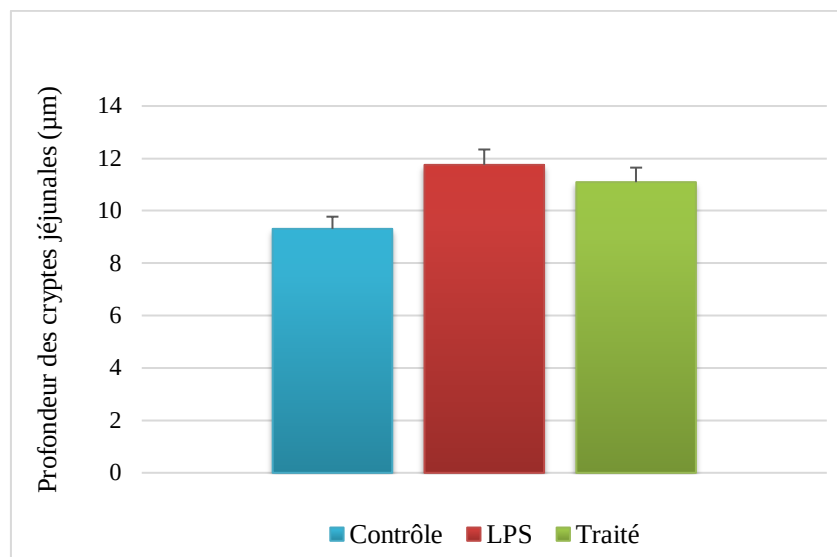


Figure 11. Hauteur de cryptes jéjunales des différents groupes (n=2).

➤ Au niveau iléal

Les résultats montrent une diminution significative de la hauteur des villosités iléales chez les souris enflammées par rapport au groupe contrôle ($p = 0,0417$), traduisant une altération de l'architecture intestinale induite par l'inflammation. Une augmentation de la hauteur des villosités est observée chez le groupe traité comparativement au groupe LPS, mais cette différence demeure non significative.

De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes traité et contrôle. Ces résultats suggèrent que le traitement tend à améliorer la morphologie intestinale altérée par le LPS, sans toutefois restaurer significativement la hauteur villositaire (**Figure 12**).

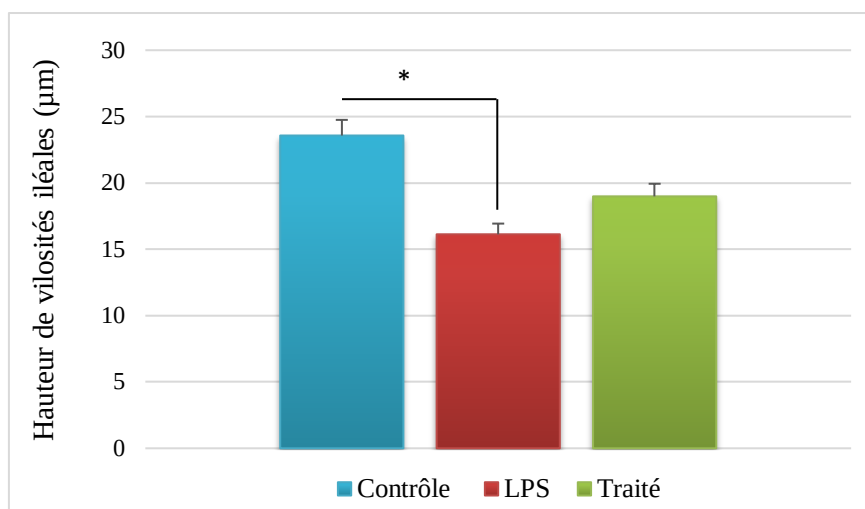


Figure 12. Hauteur de villosités iléales des différents groupes (n=2).

***p<0.05** : Contrôle vs LPS

Aucune variation significative de la profondeur des cryptes iléales n'a été mise en évidence entre le groupe LPS et le groupe contrôle. En revanche, le groupe traité présentait une profondeur cryptique significativement inférieure à celle du groupe LPS ($p = 0,0342$) (Figure 13).

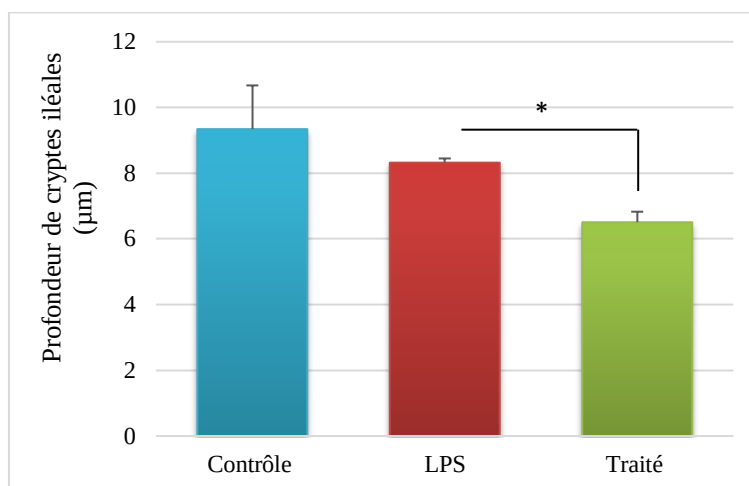


Figure13. Profondeur des cryptes iléales des différents groupes (n=2).

***p <0.05** : Contrôle vs Traité

3.1.2. Effet du probiotique sur le nombre des cellules caliciformes

Le nombre de cellules caliciformes a significativement augmenté chez le groupe LPS comparativement au groupe contrôle ($p < 0,001$), indiquant une réponse immunitaire de la muqueuse intestinale à l'inflammation induite par le LPS. Cependant, le prétraitement probiotique a entraîné une diminution significative de ce nombre par rapport au groupe LPS ($p < 0,01$), suggérant un effet protecteur du probiotique contre les perturbations histologiques associées à l'inflammation intestinale (**Figure 14**).

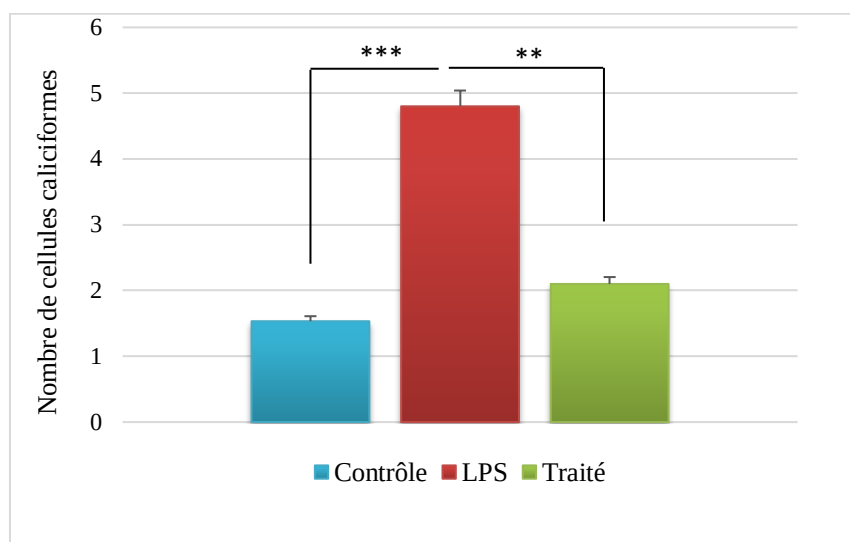


Figure 14. Dénombrement des cellules caliciformes des différents groupes (n=2).

*** $p < 0,001$: Contrôle vs LPS

** $p < 0,01$: LPS vs Traité

3.2. Effets du probiotique sur la structure histologique du colon

L'examen du côlon des souris enflammées montre une paroi abîmée par une forte inflammation. La muqueuse contient de nombreuses cellules inflammatoires, signe d'un recrutement de leucocytes. Cependant, le côlon de souris traitées par le probiotique présente une infiltration modérée (**Figure 15**).

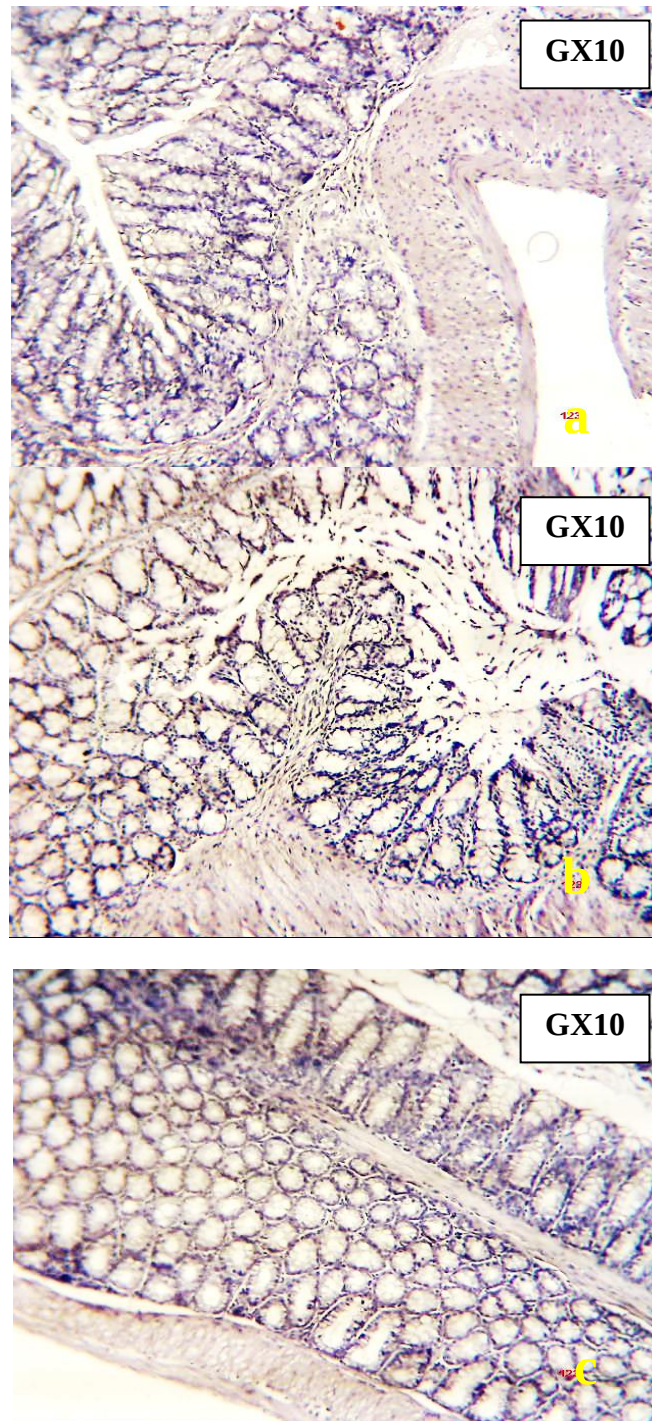


Figure 15. Observation au microscope optique de coupe histologique de colon (GX10);

a : témoin négatif ; **b :** enflammé LPS ; **c :** traité LB

3.3. Effets du probiotique sur la structure histologique hépatique

L'observation microscopique réalisée sur des coupes histologiques des souris enflammées par le LPS révèle une dégénérescence cellulaire. Les hépatocytes apparaissent hypertrophiés à cytoplasme clair. Les veines centro-lobulaires sont congestives. Nous avons observé également la présence d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lymphocytaire, des espaces portes et des travées sinusoidales.

Chez les animaux traités au probiotique, l'examen histopathologique montre un parenchyme hépatique d'architecture conservée, fait de lobules hépatiques avec des veines centro-lobulaires légèrement dilatées et des travées hépatiques élargies. Par ailleurs, nous avons noté un discret infiltrat inflammatoire essentiellement lymphocytaire autour des espaces portes congestifs et une absence de fibrose (**Figure16**).

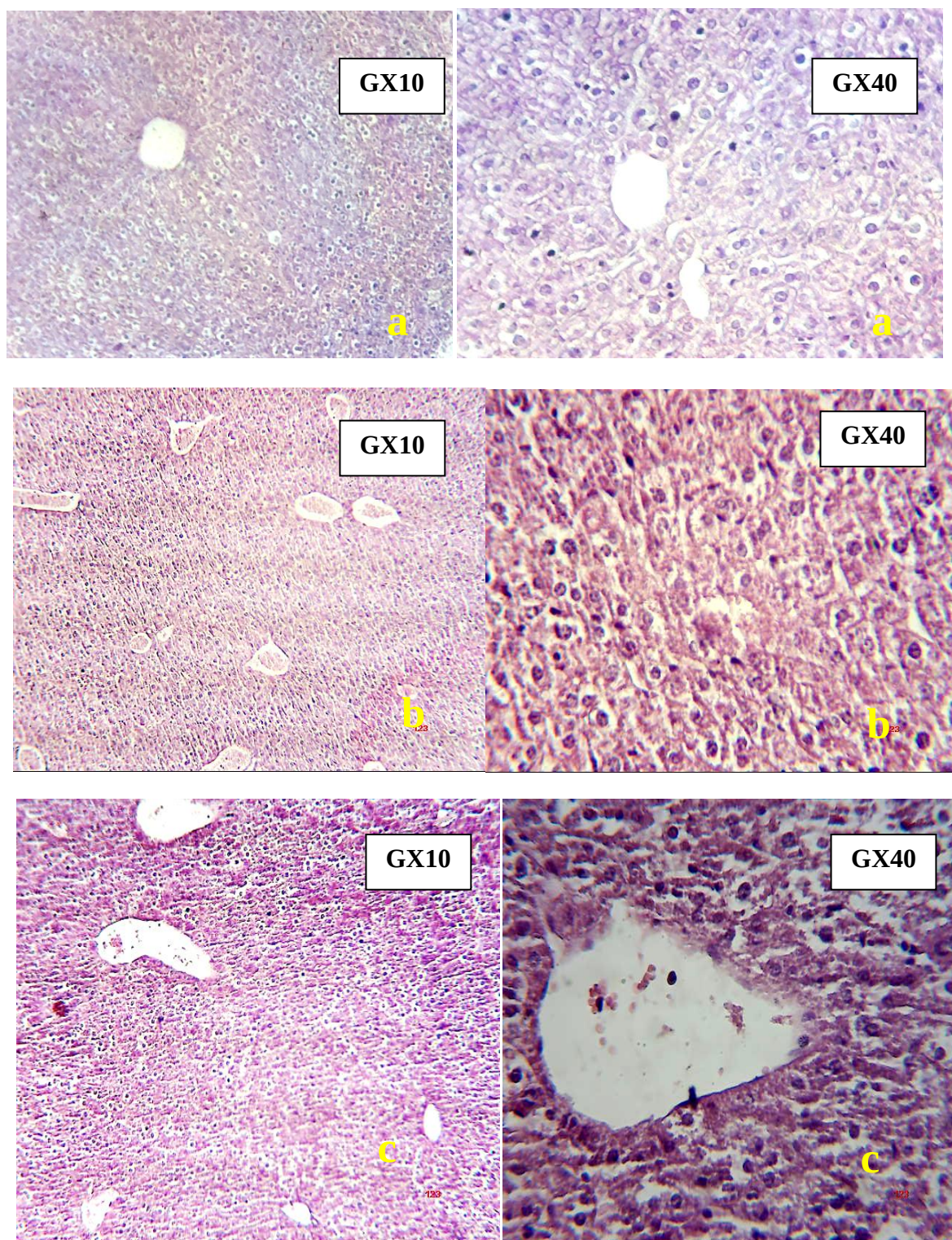


Figure 16. Observation au microscope optique à deux différents grossissements de coupe histologique hépatique. **a** : Contrôle ; **b** : enflammé LPS ; **c** : traité LB

Discussion

Ce travail a été réalisé afin d'étudier l'effet préventif de *Lactobacillus sp* vis-à-vis l'inflammation induite par le lipopolysaccharide (LPS) chez des souris Balb/c. Pour ce faire, les animaux ont été répartis en trois groupes expérimentaux : un groupe contrôle, un groupe ayant reçu uniquement le LPS et un groupe prétraité par *Lactobacillus sp* avant l'administration du LPS.

Le prétraitement par les probiotiques avant l'induction de l'inflammation permet de déterminer leur capacité à prévenir ou à atténuer les effets délétères du LPS. Cette approche expérimentale a été utilisée par plusieurs auteurs, qui ont rapporté que certaines souches de *Lactobacillus* réduisent les lésions intestinales, limitent la perte de poids et améliorent les paramètres et immunologiques chez les animaux soumis à une inflammation expérimentale (Plaza-Díaz et al., 2019 ; Bhatia et al., 2022).

Dans notre étude, les souris traitées par les probiotiques ont maintenu un poids relativement stable. Ces résultats montrent que l'administration du LPS ainsi que celle de *Lactobacillus sp*. N'ont pas eu d'impact notable sur la croissance pondérale des animaux. Cette constatation est cohérente avec les données rapportées par Bhatia et al., (2022), qui ont observé que l'injection intrapéritonéale de LPS chez la souris induit une réponse inflammatoire systémique importante, caractérisée par une augmentation des concentrations de TNF- α , d'IL-6 et d'IL-1 β , sans affecter significativement le poids corporel à court terme.

Dans notre travail, l'augmentation, bien que non significative, du poids du jéjunum et du côlon chez le groupe enflammé par rapport au groupe contrôle pourrait être expliquée par l'œdème tissulaire et l'infiltration leucocytaire consécutifs à l'activation de la réponse inflammatoire induite par le LPS.

Les observations histologiques réalisées au niveau du jéjunum et de l'iléon montrent que l'administration du LPS induit des altérations importantes de la muqueuse intestinale, caractérisées par une infiltration inflammatoire à prédominance lymphocytaire, une atrophie villositaire subtotale et une hyperplasie des cryptes. Ces modifications traduisent une atteinte sévère de l'architecture intestinale et témoignent de l'installation d'une réponse inflammatoire aiguë. Le LPS est reconnu pour activer la voie TLR4/NF- κ B, entraînant la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6, responsables des lésions tissulaires et de l'altération de la fonction de barrière intestinale (Bawa et Saraswat, 2013).

Dans notre travail, le probiotique, administré en prétraitement, a diminué significativement le nombre de cellules caliciformes, attestant de son rôle protecteur contre les lésions histologiques intestinales d'origine inflammatoire. Nos résultats sont en accord avec ceux de Plaza-Díaz et *al.*, (2019), qui ont rapporté que les bactéries probiotiques contribuent au maintien de l'intégrité de la couche de mucus et à la régulation de la fonction des cellules caliciformes. De même, Allaire et *al.*, (2018) ont montré que l'interaction entre le microbiote intestinal et les cellules caliciformes est essentielle au maintien de l'homéostasie intestinale.

Les lésions du colon observées chez le groupe LPS sont en accord avec les travaux de Liu et *al.*, (2018), qui ont rapporté que l'exposition au LPS induit une destruction de la muqueuse colique, un œdème important ainsi qu'une infiltration massive de cellules inflammatoires.

Concernant le foie, les souris traitées par le LPS ont présenté des altérations histopathologiques importantes, notamment une hypertrophie des hépatocytes, une congestion des veines centro-lobulaires, une infiltration inflammatoire à prédominance lymphocytaire et la présence de quelques polynucléaires neutrophiles ainsi que des suffusions hémorragiques. Ces modifications traduisent une atteinte hépatique secondaire à l'inflammation systémique provoquée par le LPS. En effet, l'axe intestin-foie joue un rôle majeur dans la propagation de l'inflammation, le LPS circulant pouvant atteindre le foie via la circulation porte et activer les cellules de Kupffer, entraînant la libération de cytokines inflammatoires et la survenue de lésions hépatiques **(Bawa et Saraswat, 2013)**.

L'ensemble de nos observations suggère que l'administration préventive de *Lactobacillus sp* contribue à atténuer les lésions tissulaires provoquées par le LPS et à préserver l'intégrité structurale des organes étudiés, confirmant le rôle bénéfique des probiotiques dans la régulation des processus inflammatoires.

Conclusion

Ce travail de mémoire a été réalisé dans le but d'évaluer l'efficacité d'un probiotique dans la prévention des altérations histologiques induites par le lipopolysaccharide (LPS) chez la souris Balb/c.

Le LPS, connu pour son puissant effet pro-inflammatoire, a entraîné des modifications histologiques au niveau du jéjunum, de l'iléon, du côlon et du foie.

Nos résultats histologiques ont clairement montré que l'administration du probiotique a permis d'atténuer significativement plusieurs perturbations induites par le LPS.

Au niveau intestinal, le traitement probiotique a contribué à préserver l'architecture de la muqueuse, notamment la morphologie des villosités, des cryptes et des cellules caliciformes, tout en limitant les signes inflammatoires.

Au niveau du côlon, une meilleure conservation de la structure tissulaire a été observée chez les souris traitées.

Ainsi, le probiotique a exercé un effet protecteur au niveau hépatique en réduisant l'importance des lésions associées à l'inflammation provoquée par le LPS.

Dans l'ensemble, les résultats obtenus suggèrent que le probiotique étudié possède un potentiel préventif contre les dommages histologiques induits par le LPS chez la souris Balb/c. Son action pourrait être attribuée à ses propriétés anti-inflammatoires.

Références bibliographique

-A-

Aghamohammad, S., Sepehr, A., Miri, S. T., Najafi, S., Pourshafie, M. R., & Rohani, M. (2022). Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of *Lactobacillus* spp. as a preservative and therapeutic agent for IBD control. *Immunity, Inflammation and Disease*, 10(8), e635.

Ayivi, R. D., Gyawali, R., Krastanov, A., Aljaloud, S. O., Worku, M., Tahergorabi, R., Silva, R. C., & Ibrahim, S. A. (2020). Lactic acid bacteria: Food safety and human health applications. *Dairy*, 1(3), 202–232.

-B-

Baucells, B. J., Sebastiani, G., Herrero-Aizpurua, L., Andreu-Fernández, V., Navarro-Tapia, E., García-Algar, O., & Figueras-Aloy, J. (2023). Effectiveness of a probiotic combination on the neurodevelopment of the very premature infant. *Scientific Reports*, 13, Article 10344.

Baucells, B. J., Sebastiani, G., Herrero-Aizpurua, L., Andreu-Fernández, V., Navarro-Tapia, E., García-Algar, O., & Figueras-Aloy, J. (2023). Effectiveness of a probiotic combination on the neurodevelopment of the very premature infant. *Scientific Reports*, 13, Article 10344.

Benguier, R., Benaraba, R., & Riazi, A. (2015). Effet de l'extrait de caroube sur la croissance de deux candidats probiotiques : *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus rhamnosus*. *Nature & Technologie. B – Sciences Agronomiques et Biologiques*, (27), 22–23.

Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., & Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160–174.

Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57–61.

Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., Tremblay, A., & Ouwehand, A. C. (2020). Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1662.

-C-

Charles, N., Serhan, P. A., Ward, D. W., & Gilroy, D. W. (2010). *Fundamentals of inflammation*. Cambridge University Press.

Chen L, Deng H, Cui H, Fang J, Zuo Z, Deng J, Li Y, Wang X, Zhao L. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*. 2018 Jan 23;9(6):7204-7218

Coudeyras, S., & Forestier, C. (2010). Microbiote et probiotiques : impact en santé humaine. *Canadian Journal of Microbiology*, 56(8), 611–650.

-D-

Dauphinee, S. M., &Karsan, A. (2006). Lipopolysaccharide signaling in endothelial cells. *Laboratory Investigation*, 86(1), 9–22.

DiScipio, R. G. (1982). The activation of the alternative pathway C3 convertase by human plasma kallikrein. *Immunology*, 45(3), 587–595.

Dorward, D. A., Lucas, C. D., Rossi, A. G., Haslett, C., & Dhaliwal, K. (2012). Imaging inflammation: Molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology & Therapeutics*, 135(2), 182–199.

Drake, R. L., Vogl, W., & Mitchell, A. W. M. (2019). *Gray's anatomy for students* (4th ed.). Elsevier.

-F-

Fauve R.M., Hevin M. (1998). Réaction inflammatoire et réactions immunitaires. In :L'inflammation. John Libbey Eurotext, France, pp. 10–19

Food and Agriculture Organization of the United Nations, & World Health Organization. (2002). *Guidelines for the evaluation of probiotics in food: Report of a joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food.* World Health Organization.

-G-

Gogineni, V. K., Morrow, L. E., Gregory, P. J., &Malesker, M. A. (2013). Probiotics: History and evolution. *Journal of Ancient Diseases and Preventive Remedies*, 1(2), 1–7.

Gómez, N. C., Ramiro, J. M., Quecan, B. X., & de Melo Franco, B. D. G. (2016). Use of potential probiotic lactic acid bacteria (LAB) biofilms for the control of *Listeria monocytogenes*, *Salmonella Typhimurium*, and *Escherichia coli* O157:H7 biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, 7, 863.

Guha, M., O'Connell, M. A., Pawlinski, R., Hollis, A., McGovern, P., Yan, S. F., Stern, D., &Mackman, N. (2001). Lipopolysaccharide activation of the MEK–ERK1/2 pathway in human monocytic cells mediates tissue factor and tumor necrosis factor- α expression by inducing Elk-1 phosphorylation and Egr-1 expression. *Blood*, 98(5), 1429–1439.

Günther, C., Neumann, H., Neurath, M. F., & Becker, C. (2021). The intestinal epithelium—Fluid fate and rigid structure from crypt bottom to villus tip. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, 661942.

Gupta, R., Jeevaratnam, K., & Fatima, A. (2018). Lactic acid bacteria: Probiotic characteristic, selection criteria, and its role in human health (A review). *International Journal of Emerging Technologies and Innovative Research*, 5(10), 411–424.

-H-

Hemarajata, P., &Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 39–51.

Hemarajata, P., &Versalovic, J. (2013). Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 6(1), 39–51.

Hill, D., Sugrue, I., Tobin, C., Hill, C., Stanton, C., & Ross, R. P. (2018). The *Lactobacillus casei* group: History and health-related applications. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2107.

Hyland, N., & Stanton, C. (2023). *The gut-brain axis: Dietary, probiotic, and prebiotic interventions on the microbiota*. Elsevier.

-J-

Jean, B. (2009). *Sémiologie clinique* (8e éd., pp. 430–443). Elsevier Masson.

-K-

Kell, D. B., & Pretorius, E. (2015). On the translocation of bacteria and their lipopolysaccharides between blood and peripheral locations in chronic inflammatory diseases: The central roles of LPS and LPS-induced cell death. *Integrative Biology*, 7(11), 1339–1377.

Kim, J., Muhammad, N., Jhun, B. H., &Yoo, J. W. (2016). Probiotic delivery systems: A brief overview. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 46(4), 377–386.

-L-

Lacour, B., & Belon, J. P. (2015). Physiologie du système digestif. Dans B. Lacour & J. P. Belon (Éds.), *Physiologie* (pp. 225–258). Elsevier Masson.

Li, Y., Liu, T., Zhao, M., Zhong, H., Luo, W., & Feng, F. (2019). In vitro and in vivo investigations of probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from Chinese traditional sourdough. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(4), 1893–1903.

-M-

Magnard, P. (2014). *La réaction inflammatoire aiguë*. Maxi Cours.

Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New adventures of an old flame. *Cell*, 140(6), 771–776.

Mescher, A. L. (2021). *Junqueira's basic histology: Text and atlas* (16th ed.). McGraw-Hill Education.

Monteagudo-Mera, A., Rastall, R. A., Gibson, G. R., Charalampopoulos, D., &Chatzifragkou, A. (2019). Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics

and their potential impact on human health. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(16), 6463–6472.

Mora-Villalobos, J. A., Montero-Zamora, J., Barboza, N., Rojas-Garbanzo, C., Usaga, J., Redondo-Solano, M., Schroedter, L., Olszewska-Widdrat, A., & López-Gómez, J. P. (2020).Multi-productlacticacidbacteriafermentations: A review. *Fermentation*, 6(1), 23.

-N-

Nectoux, H. (2022).*Probiotiques : état des lieux des connaissances, rôles thérapeutiques actuels et à venir* (Thèse d'exercice de doctorat en pharmacie, Université de Limoges, France).

Ngo, M. L., Mahdi, F., Kolte, D., & Shariat-Madar, Z. (2009). Upregulation of prolylcarboxypeptidase (PRCP) in lipopolysaccharide (LPS)-treated endothelium promotes inflammation. *Journal of Inflammation*, 6, Article 3.

-P-

Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2022). Chronic inflammation. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Petryk, N., & Shevchenko, O. (2020). Anti-inflammatory activity of mesenchymal stem cells in λ -carrageenan-induced chronic inflammation in rats: Reactions of the blood system, leukocyte-monocyte ratio. *Inflammation*, 43(5), 1893–1901.

Plaza-Díaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). *Mechanisms of Action of Probiotics*. *Advances in Nutrition*, 10(Suppl. 1), S49–S66.

-R-

Rakotoninindrina, N. H. (2013).*Évaluation de la tolérance digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens en rhumatologie* (Thèse de doctorat en pharmacie). Université d'Antananarivo.

Rousselet, M. C., Vignaud, J. M., Hofman, P., & Chatelet, F. P. (2005).*Inflammation et pathologie inflammatoire* (pp. 1–75). AFECAP.

Russo-Marie F., Petter A., Polla B. (1998). L'inflammation. John Libbey Eurotext, Paris, France. 565 p.

-S-

Schoroderet M (1992). Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applicationsthérapeutiques. Volume 2. Eds, Office des publications universitaires (Alger), 523-530.

Sharma, N., Angural, S., Rana, M., Puri, N., Kondepudi, K. K., & Gupta, N. (2020). Phytase-producing lactic acid bacteria: Cell factories for enhancing micronutrient bioavailability of phytate-rich foods. *Trends in Food Science & Technology*, 96, 1–12.

-T-

Taye, Y., Degu, T., Fesseha, H., & Mathewos, M. (2021). Isolation and identification of lactic acid bacteria from cow milk and milk products. *The Scientific World Journal*, 2021, 1–8.

Toossi, Z., Sedor, J. R., Mettler, M. A., Everson, B., Young, T., & Ratnoff, O. D. (1992). Induction of expression of monocyte interleukin-1 by Hageman factor (factor XII). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(24), 11969–11972.

-W-

Weill B, Batteux F, Dhainaut J (2003). Immunopathologie et reactions inflammatoires. Eds, De Boeck Université (Paris), 12-23.

-Z-

Zhang, X., Kimura, Y., Fang, C., Zhou, L., Sfyroera, G., Lambris, J. D., Wetsel, R. A., Miwa, T., & Song, W. C. (2007). Regulation of Toll-like receptor-mediated inflammatory response by complement in vivo. *Blood*, 110(1), 228–236.

Zhou, Y., Hong, Y., & Huang, H. (2016). Triptolide attenuates inflammatory response in membranous glomerulonephritis rat via downregulation of NF- κ B signaling pathway. *Kidney and Blood Pressure Research*, 41(6), 901–910.