



République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Larbi Tébessi- Tébessa



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie
Département : Biologie Appliquée

Mémoire de fin d'étude
En vue de l'obtention du diplôme de master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

Thème :

**EFFET DU MIEL DANS L'AMELIORATION DU
MICROBIOTE INTESTINAL**

Présenté par :

❖ ZEGHDANI Souraya

❖ ZOGHLAMI May

Membre de jury :

Mr. MECHAI Abdelbasset

Pr

Université Larbi-Tebessi

Président

Mme. AZIZI Nassima

MAA

Université Larbi-Tebessi

Examinatrice

Mme. CHADI Hafidha

MAA

Université Larbi-Tebessi

Promotrice

Date de soutenance : 09/ 06 / 2022

Année universitaire : 2021/ 2022

DEDICACES

A Allah de m'avoir donné la patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

Du profond de mon cœur et d'un sentiment plein d'amour, je dédie ce travail:

A mes très chers parents :

Ma fierté mon père **Sebti**, mon idole, le premier enseignant dans ma vie, le meilleur exemple à suivre, ma gloire qui m'a soutenue tout au long de ma vie scolaire, qui n'a jamais épargné un effort pour mon bien, toujours soucieux pour mon avenir pour mieux réussir, je t'en serai a jamais reconnaissante.

Mon paradis ma mère **Zaara HAMIDA**, l'espoir de ma vie qui a tout donné pour bien éduqué ses enfants, la mère qui s'est battue de toutes ses forces pour voir ses enfants réussir, la mère qui m'a soutenue toute ma vie, tu es mon refuge, mon remède dans mes moments difficiles. Je remercie Dieu de m'avoir donné l'honneur de grandir sous l'aile de cette femme.

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction. Je ne pourrais pas être assez reconnaissante pour votre générosité, votre patience, vos sacrifices et c'est grâce à vous que j'en suis la pour prier Dieu le tout puissant que dieu vous protège et vous garde pour moi.

A mes chères et adorables frères: **Salim et Ammar**

Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite. Vous êtes mes protecteurs et ma force, sachez que je suis très fière des hommes que vous êtes devenu.

A la prunelle de mes yeux ma sœur : **Wided**

Ma perle **Dodo**, tu es ma petit monde. je n'aurais pas pu imaginer une vie sans toi.

Que Dieu, te protège et te garde.

A la mémoire de mon étoile ma grande mère : **Oum elkhir**

J'aurais tant souhaité que tu sois parmi nous en ce jour mémorable 'رحمك الله وجعل مثواك الجنة'

A toutes mes amies et mes amours :

Chayma '3chirti', **May** 'doba', **Yasmine** 'balwti', **Aziza** 'ma jolie', Merci pour votre présence dans ma vie et je n'oublierai pas mon gris 'watini...'

A Mes enseignants du primaire à l'université.

Et à tous ceux qui me connaissent, qui me sont chers que je n'ai pas pu nommer ici.



SOURAYA

DEDICACES

Chaque jour qui passe je remercie **Allah** et le pris tout le temps de me donner la force de suivre le chemin qu'il m'a tracé afin de mener à bien le destin qu'il m'a prévu.

Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite.

Je dédie ce modeste travail

Aux personnes les plus chères au monde, à **mes adorables parents**

La raison de ce que je suis devenue aujourd'hui

A ma maman

Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments profonds d'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Tu as été toujours présente à mes côtés et m'a soutenue et encouragée durant toutes mes études, tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Que ce modeste travail puisse être le résultat de tes efforts et de tes sacrifices et un début de mes récompenses envers toi. Puisse Dieu, le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie.

A mon papa

Je t'exprime mes profondes affections et ma gratitude, Tu m'as appris à me battre jusqu'au bout pour réussir, A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, Aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, mon amour et mon profond respect. Puisse Dieu, tout puissant, te prêter longue vie, santé et bonheur.

A mes deux chers frères « Tarek » et « Wail », pour l'encouragement et le soutien, je souhaite que vous soyez heureux et en bonne santé pendant toute la vie.

A toute la famille **Zoghlami**, Chacun par son nom

A ma copine, ma chère amie et ma binôme **« Souraya »** pour nos cinq ans ensemble, a nos moments de rire, de joie, de stress, de bonheur, merci de tout mon cœur.

A mes amis surtout **« Chaima, Souraya, Abir, Yasmine, Aziza »** Merci pour les bons moments qu'on a passés ensemble. Merci pour votre présence dans ma vie.

A tous mes collègues d'étude.

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

A mon chère frère **Hamza « Allah yarhmah »**.



MAY

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions "Allah" tout puissant qui nous a donné le courage, la volonté et la force pour accomplir ce modeste travail et de nous avoir donné la foi et éclairé notre chemin vers la réussite durant toutes nos années d'étude.

Nous commençons par exprimer notre profonde reconnaissance et nos vifs remerciements pour notre encadreur **Mme. CHADI HAFIDHA** qui a fait tout son possible pour nous orienter et nous guider afin de réaliser ce mémoire avec compétence, pour tous les conseils précieux qu'elle nous a prodigués, pour sa confiance et sa compréhension. Nous ne pouvons, Madame, que sincèrement vous exprimer notre respect et notre gratitude. Veuillez accepter nos vifs remerciements pour la présence et la sympathie dont vous avez fait preuve.

Nos vifs remerciements à tous les membres de jury pour avoir accepté de juger ce travail:
A **Mr. MECHAI ABDELBASSET**, pour l'intérêt qu'il avait bien voulu porter à ce travail, pour son aide et pour avoir fait l'honneur de présider ce jury.

A **Mme. AZIZI NASSIMA**, pour accepter d'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions.

Un grand merci à **nos parents**, vous nous avez soutenu et encouragé tout au long de nos études et permis d'arriver jusque-là... sans vous rien n'aurait été possible.

Aussi un grand merci spécialement à **Mr. SELLAMI SEIF EDDINE**, pour ses efforts et sa debout avec nous, pour son aide, sa compréhension et son encouragement. Veuillez accepter notre grand respect.

Nous n'oublions pas de remercier tous les professeurs et les enseignants de l'université de Tebessa qui nous ont enseigné au cours de nos cinq années d'université... notre respect et notre appréciation pour eux tous.

Enfin, nous remercions les plus sincères à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Merci

RESUME :

Le miel est un aliment naturel consommé par l'homme, depuis de nombreux siècles, en raison de ses riches valeurs nutritionnelles et thérapeutiques. Il est employé dans une variété d'applications parmi elles, il agit directement sur la sphère digestive .Il est efficace pour traiter les infections de l'estomac et de l'intestin, diminuer les inflammations ou les ulcères gastriques, ainsi que les constipations passagères.

Actuellement, des travaux se sont intéressés au microbiote intestinal qui est un acteur phare de notre santé. Si le microbiote intestinal est équilibré, cela aura une influence sur le transit et l'immunité. C'est pour cela les chercheurs ont fait recours aux probiotiques qui apportent des bénéfices à l'organisme auquel ils sont administrés en venant d'enrichir le microbiote et le protéger de l'invasion potentielle de bactéries pathogènes. De ce fait, les prébiotiques sont choisis pour favoriser leurs croissances et leurs permettent d'exercer plus efficacement leurs fonctions bénéfiques sur la santé.

A ce propos, Le miel qui est un agent puissant, contient également des glucides non digestibles qui aurait possiblement un effet prébiotique.

Devant ce constat, ce travail vise à monter certaines études scientifiques qui sont appliquées pour évaluer le potentiel prébiotique du miel et les résultats, de la plupart des enquêtes, ont démontré l'effet synergique bénéfique du miel dans l'amélioration de la croissance des probiotiques et dans l'inhibition des pathogènes.

Mots clés : microbiote intestinal, probiotique, prébiotique, miel, *Bifidobacterium*.

ABSTRACT:

Honey is a natural food consumed by man, for many centuries, due to its rich nutritional and therapeutic values. It is used in a variety of applications among them, it acts directly on the digestive sphere. It is effective in treating stomach and intestinal infections, reducing inflammation or gastric ulcers, as well as temporary constipation.

Currently, work is interested in the intestinal microbiota which is a key player in our health. If the intestinal microbiota is balanced, this will influence transit and immunity. This is why researchers have used probiotics, which provide benefits to the organism to which they are administered by enriching the microbiota and protecting it from the potential invasion of pathogenic bacteria. As a result, prebiotics are chosen to promote their growth and allow them to more effectively perform their beneficial functions on health.

In this regard, honey, which is a powerful agent, also contains indigestible carbohydrates which would possibly have a prebiotic effect.

Faced with this observation, this work aims to set up certain scientific studies which are applied to evaluate the prebiotic potential of honey and the results, of most of the investigations, have demonstrated the beneficial synergistic effect of honey in improving the growth of probiotics. And in the inhibition of pathogens.

Keywords: gut microbiota, probiotic, prebiotic, honey, *Bifidobacterium*.

ملخص:

العسل غذاء طبيعي يستهلكه الإنسان، منذ قرون عديدة، لما له من قيم غذائية وعلاجية غنية. يستخدم في العديد من التطبيقات من بينها، فهو يعمل مباشرة على الجهاز الهضمي، وهو فعال في علاج التهابات المعدة والأمعاء، والحد من الالتهابات أو قرحة المعدة ، وكذلك الإمساك المؤقت.

في الوقت الحالي، يهتم العمل بالميكروبات المعوية التي تلعب دورًا رئيسيًا في صحتنا. إذا كانت الجراثيم المعوية متوازنة ، فسيؤثر ذلك على العبور والمناعة. هذا هو السبب في أن الباحثين استخدموا البروبيوتيك ، التي تقدم فوائد للكائن الحي الذي يتم إعطاؤه لها عن طريق إثراء الكائنات الحية الدقيقة وحمائتها من الغزو المحتمل للبكتيريا المسببة للأمراض. نتيجة لذلك ، يتم اختيار البريبايوتكس لتعزيز نموها والسماح لها بأداء وظائفها المفيدة على الصحة بشكل أكثر فعالية.

في هذا الصدد ، فإن العسل ، وهو عامل قوي ، يحتوي أيضًا على كربوهيدرات غير قابلة للهضم والتي من المحتمل أن يكون لها تأثير حيوي.

في مواجهة هذه الملاحظة ، يهدف هذا العمل إلى تقديم بعض الدراسات العلمية التي يتم تطبيقها لتقييم إمكانات البريبايوتيك للعسل ، وقد أظهرت نتائج معظم الأبحاث التأثير التآزري المفيد للعسل في تحسين نمو البروبيوتيك و تثبيط مسببات الأمراض.

الكلمات المفتاحية : ميكروبيوت الأمعاء ، البروبيوتيك ، البريبايوتيك ، العسل ، البيفيدوباكثيريوم

La liste des tableaux

Tableau N°	Titre	Page
01	Flore du microbiote intestinal.	26
02	Les symptômes d'une dysbiose intestinale.	35
03	Liste des principales souches microbiennes considérées comme probiotiques.	42
04	Principaux mécanismes d'action des probiotiques.	47
05	Études rapportant le potentiel prébiotique du miel pour les probiotiques lactobacilles et les bifidobactéries.	59

Liste des figures

Figure N°	Titre	Page
01	Le miel.	02
02	Carte représentant la répartition de la production de miel en algérie en tonnes par Wilaya.	04
03	L'abeille <i>Apis mellifera</i> .	05
04	Le processus de fabrication naturel du miel.	06
05	Etapes de la récolte du miel par l'apiculteur.	08
06	Diagramme de composition du miel.	08
07	Déshydratation du fructose en 5-HMF.	11
08	Palette des couleurs de différents miels.	14
09	Effet osmotique et action des molécules de sucres sur la croissance microbienne.	17
10	Les entérotypes prédominant chez les individus	28
11	Schéma représentant la variation qualitative et quantitative bactérienne le long du tractus gastro-intestinal	29
12	Fonctions du microbiote intestinal.	31
13	Les différents phénomènes de dysbiose.	34
14	Représentation schématique de la FMT.	39
15	Critères de sélection des souches probiotiques.	46
16	Représentation schématique des principaux mécanismes d'action des probiotiques.	47
17	Critères de classification d'un ingrédient alimentaire comme prébiotique .	53
18	Le miel en tant que produit alimentaire symbiotique.	63

La liste des annexes

Annexe N°	Titre
01	Origine du miel.
02	La composition moyenne d'un miel.
03	Evolution d'une plaie traitée par du miel au CHU de Limoges après ablation d'une colostomie latérale gauche.
04	Composition de la flore intestinale.
05	Les pathologies humaines associées à une altération du microbiote intestinal.
06	Etapes de la transplantation du microbiote fécal.
07	Exemples de souches de probiotiques dans des produits.
08	Principaux critères utilisés pour la sélection des souches probiotiques.
09	Principaux effets bénéfiques associés à la prise de probiotiques et les mécanismes supposés.
10	Types, structure, production et avantages potentiels des prébiotiques.
11	miels monofloraux stimulant la croissance et l'activité des microorganismes probiotiques.

La liste des abréviations

Les abréviations	
ADN	Acide désoxyribonucléique.
AFSSA	Agence française de sécurité sanitaire des aliments.
AGCC	Acides gras à chaîne courte.
ARNr	16S Acide ribonucléique ribosomal 16 Svedberg.
ATP	Adénosine triphosphate.
BSH	Bile salts hydrolase.
CHU	Centre hospitalier universitaire.
COVID-19	<i>Coronavirus</i> disease 2019.
Déf-1	La Défensine-1.
DHA	La di-hydroxy- acétone.
ECN	Entérocolite nécrosante.
ERV	<i>Enterococcus</i> résistant à la vancomycine.
FOS	Fructooligosaccharides.
GOS	Galacto-oligosaccharides.
GRAS	Generally Recognized As Safe.
GS	Galacto-oligosaccharide.
H2O2	Le peroxyde d'hydrogène.
HFCS	Sirop de maïs à haute teneur en fructose.
HMF	Hydroxyméthylfurfural.
HSV	Virus de l'herpès simplex.
IL-1	Interleukine-1.
IL-1a	Interleukine-1a.
IL-1b	Interleukine-1b.
IL-6	Interleukine-6.
IL-8	Interleukine-8.
IL-12	Interleukine-12.
INF-γ	Interféron gamma.
IgA	Immunoglobuline A.
IgG	Immunoglobuline G.
IMO	Isomalto-oligosaccharides.
ISAPP	Association Scientifique Internationale des Probiotiques et Prébiotiques.
LA(B)	Acide lactique (bactéries).
LPS	Lipopolysaccharide.
MC	Maladie de Crohn.
MetaHit	Metagenomics of Human Intestinal Tract.
MGO	Méthylglyoxal.
MI	Microbiote intestinal.
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
NH3	Ammoniac.
OMS	Organisation mondiale de la santé.
pH	Potentiel d'hydrogène.
PI	Prebiotic Index.

POS	Oligosaccharide pectique.
QSP	Qualified Presumption of Safety.
RCM	Milieu clostridien renforcé.
RS	Amidon résistant.
RSM	Lait écrémé reconstitué.
SII	Syndrome de l'intestin irritable.
SNC	Système nerveux central.
SOS	Oligosaccharides de soja.
SRAS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.
TMA	Triméthylamine.
TMF	Transfert de microbiote fécal.
TNF-α	Facteurs de nécrose tumorale.
UFC	Unité formant colonie.
UFC/g	Unité forant colonie par gramme.
UFC/ml	Unité formant colonie par millilitre.
USA	The United States of America.
VIH	Immunodéficience humaine.
VRS	Virus respiratoire syncytial.
VZV	Virus varicelle-zona.
WGO	Word Gastroenterplogy Organisation.
XOS	Xylooligosaccharides.
XPS	Xylo-polysaccharide.

Sommaire	Page
Dédicaces	
Remerciements	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des Tableaux	
Liste des figures	
Liste des annexes	
Liste des abréviations	
Introduction	01
<i>Chapitre I : Généralités sur le miel</i>	
I.1. Définition du miel	02
I.2. Les différents types de miel.....	02
I.2.1. Selon l'origine florale	02
I.2.1.1. Miels monofloraux.....	02
I.2.1.2. Miels multifloraux	02
I.2.2. Selon l'origine sécrétoire	03
I.2.2.1. Miels de nectar	03
I.2.2.2. Miel de miellat.....	03
I.3. Le miel en Algérie	04
I.4. Processus d'élaboration du miel	05
I.4.1. Définition de l'abeille	05
I.4.2. Fabrication du miel par les abeilles	05
I.4.2.1. Transformation du nectar.....	05
I.4.2.2. Trophalaxie et enrichissement	06
I.4.2.3. L'évaporation et la conservation.....	06
I.5. Récolte du miel par l'apiculteur	07
I.5.1. Enlèvement des cadres	07
I.5.2. Désoperculation	07
I.5.3. Centrifugation.....	07
I.5.4. Filtration	07

I.5.5. Maturation et écumage.....	07
I.5.6. Conditionnement et stockage	07
I.6. Composition chimique du miel	08
I.7. Propriétés physicochimiques du miel	12
I.8. Propriétés organoleptiques	14
I.9. Altération du miel	15
I.9.1. Cristallisation	15
I.9.2. Fermentation	15
I.9.3. Autres transformations	15
I.10. Propriétés nutritionnelles et thérapeutiques du miel	16
I.10.1. Propriétés nutritionnelles	16
I.10.2. Propriétés thérapeutiques du miel	16
I.10.2.1. Propriétés antibactériennes	16
I.10.2.2. Propriétés antifongiques	29
I.10.2.4. Propriétés antivirales	20
I.10.2.3. Propriétés cicatrisantes	20
I.10.2.5. Propriétés anti-inflammatoire	20
I.10.2.6. L'activité anti-oxydante	21
I.10.2.7. Propriétés anti-diarrhéiques.....	21
I.10.2.8. Activités antidiabétique.....	21
I.10.2.9. Activités anticancéreuse	22
I.10.2.10. Effets métaboliques.....	22
I.10.2.11. Effets antifatigue et antidépresseurs.....	22
I.11. Les dangers microbiologiques du miel	22
<i>Chapitre II : Le microbiote intestinal</i>	
II.1. Définition du microbiote intestinale.....	24
II.2. Composition du microbiote intestinale.....	24
II.2.1. Composition taxonomique du microbiote intestinale	24
II.2.1.1. Microbiote endogène résident (autochtone)	24
II.2.1.2. Microbiote exogène transit (allochtone).....	26
II.2.1.3. Autres.....	26
II.2.1.3. Enterotype.....	27
II.2.2. Répartition topographique du microbiote intestinal.....	28

II.3. Mise en place et évolution du microbiote intestinal au cours de la vie.....	29
II.3.1. Etablissement du microbiote intestinal.....	29
II.3.2. Facteurs influençant la mise en place du microbiote intestinal.....	30
II.4. Fonction du microbiote intestinal.....	31
II.4.1. Fonctions métaboliques et nutritives.....	31
II.4.2. Fonction protectrices et effet barrière.....	33
II.4.3. Fonction immunitaire.....	33
II.4.4. Fonctions de neuromodulation.....	34
II.5. Déséquilibre du microbiote intestinal.....	34
II.5.1. Définition de la dysbiose intestinal.....	34
II.5.2. Les cause du dysbiose.....	35
II.5.3. Symptômes du dysbiose.....	35
II.6. Conséquences de la dysbiose en pathologies.....	35
II.6.1. Pathologie digestifs.....	35
II.6.2. Les pathologies extra-digestives.....	36
II.6.2.1. Pathologies métaboliques.....	36
II.6.2.2. Les pathologies cardio-vasculaires.....	36
II.6.2.3. Pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes.....	37
II.6.2.4. Les troubles neurologiques et/ou comportementarax.....	37
II.6.2.5. Pathologies respiratoires.....	37
II.6.2.6. Dysbiose du microbiote intestinal liée au Covid-19.....	38
II.7. Rééquilibrage de la flore intestinale.....	38
II.8. La transplantation de microbiote fécal.....	38
II.8.1. Définition du TMF.....	38
II.8.2. Les étapes de la trasplantation fécale.....	39
II.8.3. Effets indésirable du TMF.....	40
<i>Chapitre III : Effet du miel dans l'amélioration du microbiote intestinal</i>	
III.1. Les probiotiques.....	41
III.1.1. Définition du probiotique.....	41
III.1.2. Les microorganismes probiotiques.....	41
III.1.2.1. Les bactéries lactiques.....	42
III.1.2.2. Les bactéries non lactiques.....	43
III.1.2.3. Les levures.....	44

III.1.3. Les critères de sélection des souches probiotiques	44
III.1.3.1. Critères de Sécurité	44
a. Identification de la souche	44
b. Innocuité	44
c. Origine	45
III.1.3.2. Critères fonctionnels	45
a. Survie au cours du transit digestif	45
b. Adhésion au mucus et/ou cellules épithéliales humaines	45
c. Activité d'hydrolase des sels biliaires	46
d. Activité antimicrobienne	46
III.1.3.3. Critères technologiques	46
III.1.4. Mode d'action des probiotiques	46
III.1.5. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé	48
III.1.5.1. Diarrhées	48
III.1.5.2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	48
III.1.5.3. Infection à <i>Helicobacter pylori</i>	48
III.1.5.4. Allergies	49
III.1.5.5. Probiotique et autres pathologies gastro-intestinales.....	49
III.1.5.6. L'amélioration de la tolérance du lactose	49
III.1.5.7. Réduction du taux de cholestérol	49
III.1.5.8. La prévention du cancer du côlon	49
III.1.5.9. Effets sur le système immunitaire	49
III.2. Les prébiotiques.....	50
III.2.1. Définition	50
III.2.2. Classes des prébiotiques	50
a. Fructanes.....	50
b. Les galacto-oligosaccharides (GOS)	51
c. Oligosaccharides dérivés de l'amidon et du glucose	51
d. Autre oligosaccharides	51
e. Oligosaccharides non glucidiques	52
III.2.3. Critères de sélection des prébiotiques	52
III.2.4. Effets des prébiotiques	53
III.2.4.1. Effet des prébiotiques sur le microbiote intestinal.....	53

III.2.4.2. Effet des prébiotiques sur la production de métabolites	54
III.2.4.3. Effet des prébiotiques sur l'absorption des minéraux	54
III.2.4.4. Effet des prébiotiques sur les allergies	54
III.2.4.5. Effet des prébiotiques sur l'entérocolite nécrosante	55
III.2.4.6. Effet des prébiotiques sur les troubles métaboliques	55
III.2.4.7. Effet des prébiotique sur les cytokines	55
III.2.4.8. Effet des prébiotiques sur le métabolisme hépatique	55
III.2.4.9. Effet des prébiotiques sur le developpement de cancer du côlon...	56
III.2.4.10. Effets indésirables	56
III.2.5. Le miel comme prébiotique	56
III.2.6. Effet du miel sur les micro-organismes probiotiques	57
III.2.7. Symbiotiques et métabiotiques	62
III.2.7.1. Définitions	62
a. Le symbiotique	62
b. Les métabiotiques	62
III.2.7.2. Produits symbiotiques utilisant le miel comme prébiotique..	62
Conclusion.....	63
Références bibliographiques	
Annexes	

Introduction



Introduction :

L'organisme humain vit normalement en symbiose avec un environnement microscopique considérable, présent sur toutes les interfaces avec le milieu extérieur. Le microbiote représente une diversité génique (microbiome) 100 à 150 fois plus élevée que celle du génome humain. Ces germes sont localisés essentiellement dans l'intestin **(Debré et Le Gall, 2014)**.

En effet, le microbiote intestinal joue un rôle majeur dans : le développement et la maturation du système immunitaire, la protection contre les pathogènes, les fonctions métaboliques, la maturation du tube digestif, etc. **(Bruneau et al., 2018)**.

Cependant, des modifications quantitatives et qualitatives du microbiote sont observées dans un large éventail de pathologies : l'obésité, le cancer colorectal, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies auto-immunes, allergiques, etc. **(Debré et Le Gall, 2014)**. De ce fait, les manipulations thérapeutiques du microbiote peuvent utiliser des antibiotiques mais aussi des microorganismes probiotiques ou des substrats prébiotiques **(Marteau et Doré, 2017)**. Ces derniers sont des substrats alimentaires non viables contrairement aux probiotiques. Ils sont généralement composés de sucres liés comme les oligosaccharides et les polysaccharides à chaînes courtes. Ces molécules ont pour caractéristique chimique d'être indigestibles par les enzymes présentes dans le tractus intestinal. Elles vont donc pouvoir servir de substrats nutritionnels aux microorganismes considérés « bénéfiques » comme *Bifidobacterium* et *Bacteroides* ou entrer en contact directement avec les cellules environnantes **(Sellé et al., 2019)**.

Il a été démontré que les constituants oligosaccharidiques du miel ont des effets prébiotiques, similaires à ceux des fructo-oligosaccharides **(Bogdanov et al., 2008)**. Grâce à ces sucres, il peut stimuler l'accroissement des populations bénéfiques de microorganismes intestinaux dit « probiotiques » **(Bemmo et al., 2016)**. D'ailleurs, Ce produit miraculeux est utilisé, depuis l'Antiquité, pour ses précieuses propriétés nutritionnelles et médicinales **(Nolan et al., 2019)**.

A ce propos, de nombreuses études ont été menées pour évaluer le potentiel prébiotique du miel pour les probiotiques et ce travail vise à mettre en évidence certaines découvertes scientifiques récentes associées à cet objectif.

Enfin, dans ce manuscrit, nous aborderons des généralités sur le miel en démontrant son origine, sa composition précieuse et son rôle biologique. Par la suite, nous présenterons le microbiote intestinal avec sa grande biodiversité des espèces et leurs fonctions bénéfiques pour la santé humaine ainsi que les dysbioses engendrées et leurs conséquences néfastes. Enfin, une dernière partie qui nous mènera à découvrir les probiotiques et les substrats prébiotiques ainsi que de nombreux travaux mis en œuvre qui montreront l'effet prébiotique du miel sur l'amélioration des populations bénéfiques.

Chapitre I



Généralités sur le miel

I.1. Définition du miel :

Le miel est la substance sucrée naturelle produite par les abeilles de l'espèce *Apis mellifera* à partir du nectar de plantes ou des sécrétions provenant des parties vivantes des plantes ou à partir d'excrétions laissées sur celle-ci par des insectes suceurs, qu'elles butinent, transforment en les combinant avec des substances spécifiques qu'elles sécrètent elles-mêmes, déposent, déshydratent, emmagasinent et laissent affiner et murir dans les rayons de la ruche (**Codex standard, 2001**).



Figure 01 : Le miel (Tafer, 2021)

I.2. Les différents types de miel :**I.2.1. Selon l'origine florale :**

On peut citer (**Annexe 01**):

I.2.1.1. Miels monofloraux :

Aussi appelés unifloraux « miels de cru » sont élaborés à partir du nectar et/ou du miellat provenant d'une seule espèce végétale, ce qui nécessite d'installer les ruches à proximité de la plante recherchée (**Bonté et Desmoulière, 2013**).

I.2.1.2. Miels multifloraux :

Les miels poly floraux, ou miels « mille fleurs », sont produits à partir du nectar et/ou du miellat de plusieurs espèces végétales sans prédominance particulière : ils résultent d'un butinage dans un environnement où plusieurs variétés de plantes donnent simultanément du nectar (**Clement, 2011**).

On peut trouver des miels de fleurs mélangées, les miels de châtaignier et tilleul, les miels de fleurs de montagne, etc. **(Romano et Ticinese, 2009)**.

I.2.2. Selon l'origine sécrétoire :

On peut citer :

I.2.2.1. Miels de nectar :

Le nectar est la source sucrée la plus régulière et la plus répandue. Il est produit par des organes spécifiques aux végétaux à fleurs appelés nectaires ou glandes nectarifères. On en distingue deux types : les premiers, situés le plus souvent à la base des pétales au cœur de la fleur, sont appelés nectaires floraux. Quant aux autres, ils peuvent se trouver sur d'autres parties de la plante comme les bractées, les pétioles ou encore à la base de certaines feuilles comme celles du laurier, il s'agit alors de nectaires extra-floraux **(Clement, 2011)**.

Les principaux constituants du nectar sont l'eau et les sucres, la teneur en eau est fortement variable de 20 à 90%, mais contient aussi des acides organiques, des acides aminés, des protéines, des enzymes, des vitamines et des substances aromatiques. Ces substances sont présentées en faible quantité qui ne dépasse pas 1% **(Schweitzer, 2004)**.

I.2.2.2. Miel de miellat:

Le miellat est un liquide épais et visqueux constitué par les excréments liquides des Homoptères (psylles, cochenilles et surtout pucerons) .Il est récolté par les abeilles. En complément ou en remplacement du nectar, il est moins humide que le miel de nectar. La récolte du miellat par les abeilles est très aléatoire, se réalisant essentiellement sur les arbres forestiers ou d'ornementation comme le sapin, l'épicéa, le pin sylvestre, le tilleul et le chêne **(Bonté et Desmoulière, 2013)**.

Le miellat est composé généralement des sucres d'où la composition est très différente des nectars avec présence du glucose, de triholoside comme le mélézitose et même quelquefois de sucres supérieurs **(Bogdanov et al., 2004)**. Il contient aussi de dextrine, de gommes, de protéines et d'acides aminés, de vitamines telles que la thiamine et la biotine et d'acides organiques, la charge minérale est également très importante **(Bruneau, 2004)**.

Selon son origine, il existe deux types de miellats :

➤ Miellat d'origine animale :

Produit par des pucerons qui attaquent les feuilles particulièrement riche en liquide sucré, ces pucerons ne digérant qu'une faible partie de matière absorbée, et expulsent la plus grande portion de liquide qui retombe sur les feuilles en gouttes **(Bessas et al., 2008)**.

➤ **Miellat d'origine végétale ou miellée :**

Provient d'une exsudation des feuilles, on peut alors la voir perler par toutes les orifices stomatiques et se réunir en gouttelettes sucrées sur toute la surface de la feuille, surtout sur la face inférieure (Bessas et al., 2008) .

I.3. Le miel en Algérie :

L'activité apicole est intimement dépendante des ressources mellifères dont dispose le pays et qui sont très riches et variées. L'apiculture est prédominante dans les régions suivantes :

- **Zone de littoral:** miel d'agrumes et eucalyptus.
- **Zone de montagne: Kabylie :** miel de toutes fleurs, lavande, carotte sauvage et bruyère.
- **Hauts plateaux:** miel de sainfoin, romarin et jujubier.
- **Maquis et forêts:** miel toutes fleurs et miellat (Oudjet, 2012).

Malgré une augmentation de la production nationale du miel qui est passé de 4.770 en 2010 à 7.000 tonnes en 2018 (MADR, 2019), elle reste néanmoins très faible par rapport au potentiel mellifère dont dispose le pays (Bocquet, 2019).

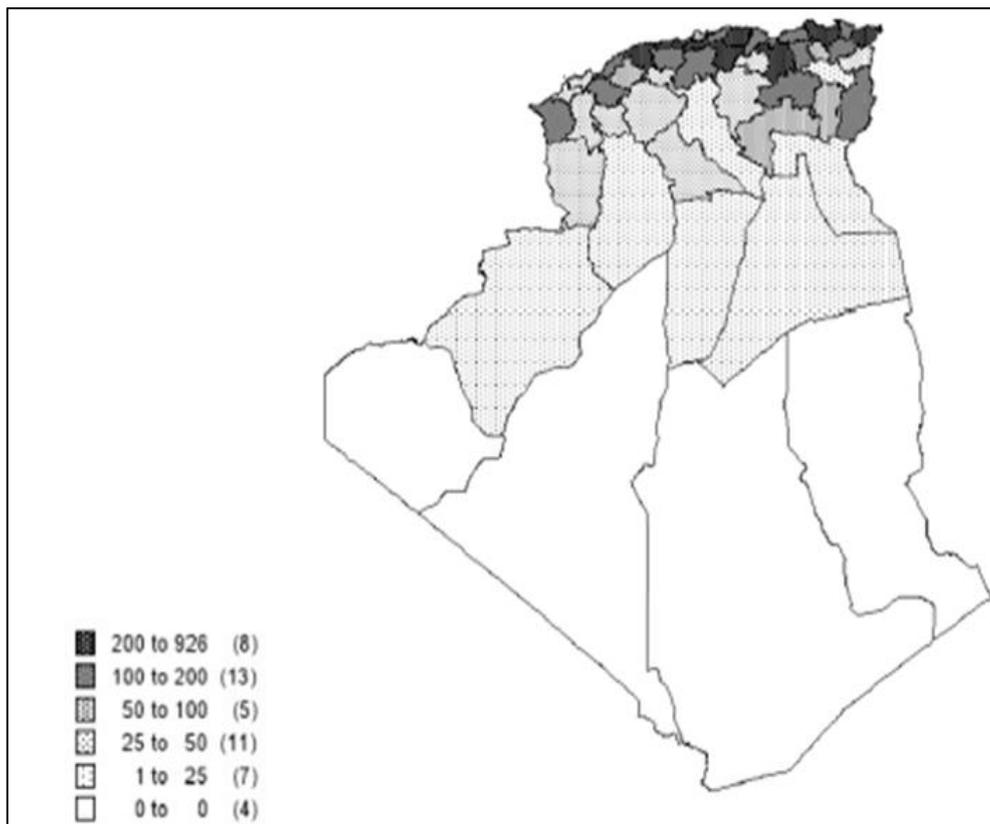


Figure 02: Carte représentant la répartition de la production de miel en Algérie en tonnes par wilaya (Bocquet, 2019).

I.4. Processus d'élaboration du miel :

Il comporte les étapes suivantes (**Figure 04**).

I.4.1. Définition de l'abeille :

Les abeilles sont des hyménoptères sociaux appartenant au genre *Apis*, caractérisées par la production et le stockage de miel et d'autres substances potentiellement utiles aux humains (**Laura et al., 2017**). L'ensemble des abeilles constitue une colonie, cette dernière se compose d'une reine unique, de nombreuses ouvrières (femelles), de faux bourdons (mâles) et de couvain (œufs, larves, nymphes). De nombreux rôles sont impartis aux abeilles à l'intérieur de la ruche comme gardiennes, ouvrières ou butineuses, etc. celle-ci étant caractérisée par la division et la spécialisation du travail. Les abeilles mènent donc une vie type communautaire (**Biri, 2002**).

L'Apis mellifera est l'espèce la plus largement élevée et étudiée à travers le monde, ses multiples variétés ou races sont souvent liées à son adaptation aux climats et à la biodiversité de la faune. Les races d'abeilles mellifiques du point de vue comportemental, de leur facilité à essaimer, de leur agressivité, de leur capacité de production de miel, de propolis, de gelée royale et de cire (**Figure 03**) (**Biri, 2002**).



Figure 03: L'abeille *Apis mellifera* (**Benbareka et Hafsaoui, 2019**)

I.4.2. Fabrication du miel par les abeilles :

Elle comporte les étapes suivantes (**Figure 04**):

I.4.2.1. Transformation du nectar:

Une butineuse effectue entre 20 et 50 voyages par jour, elle prélève sur les fleurs le nectar présenté sur des nombreuses plantes. Le changement de la solution sucrée en miel commence déjà lors du voyage, au cours duquel elle est accumulée dans le jabot de l'abeille. C'est dans son tube digestif

que s'amorce la longue transformation, des enzymes agissent sur le nectar. Le saccharose sous l'action de l'invertase, se transforme en glucose, fructose, maltose et autres sucres (Huchet et al., 1996).

I.4.2.2. Trophallaxie et enrichissement :

De retour à la ruche, la butineuse transfère le nectar « prédigéré » à des abeilles ouvrières qui vont par trophallaxie compléter et achever la transformation commencée, avant d'aller dégorger ce liquide dans les alvéoles de cire disponibles. La trophallaxie correspond au transfert du nectar d'une abeille à une autre, de bouche en bouche, par régurgitations successives (Figure 04). Compléteront et termineront la transformation commencée, avant d'aller dégorger ce liquide dans les alvéoles de cire disponibles. D'individu en individu, la teneur en eau s'abaisse et le liquide s'enrichit en sucres gastriques et en substances salivaires, notamment des enzymes : invertase, diastase et glucose-oxydase. Simultanément, d'autres sucres qui n'existaient pas au départ, sont synthétisés comme l'erlose et le raffinose (Bonté et Desmoulière, 2013).

I.4.2.2. L'évaporation et la conservation :

En moins de cinq jours, la composition du miel passe de 50 % à un peu moins de 18 % d'eau pour 80 % de sucre (Bonté et Desmoulière, 2013).

Elle se fait sous la double influence de la chaleur régnant dans la ruche et de la ventilation assurée par le travail des ventileuses qui entretiennent un puissant courant d'air ascendant par un mouvement très rapide de leurs ailes. Lorsque la teneur en eau atteint un seuil inférieur à 18%, le miel est alors emmagasiné dans d'autres alvéoles, qui une fois remplies, seront operculées (Figure 05) (Balas, 2005).

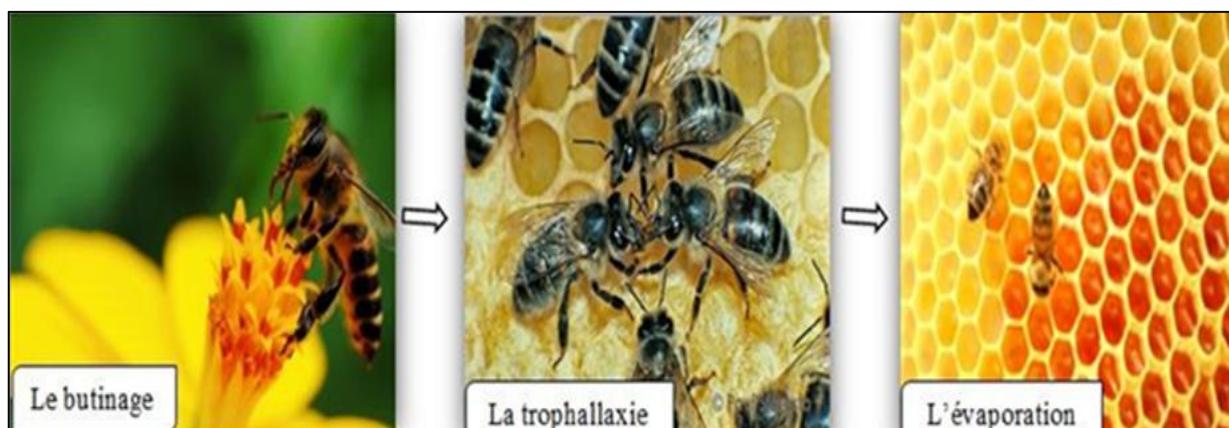


Figure 04: Le processus de fabrication naturel du miel (Anicet et Anne-Virginie, 2013).

I.5. Récolte du miel par l'apiculteur :

La récolte du miel par l'apiculteur a lieu en général après une miellée lorsque les 3/4 des alvéoles des rayons de cire sont operculés (**Figure 05**) (**Donadieu, 2003**).

I.5.1. Enlèvement des cadres :

L'apiculteur retire les cadres de miel, après avoir chassé les abeilles par enfumage, il transporte les hausses dans la miellerie et enlève les opercules à l'aide d'un couteau à désoperculer (**Huchet et al., 1996**).

I.5.2. Désoperculation :

Avant d'extraire le miel d'un cadre, il est indispensable de retirer la fine pellicule de cire qui obstrue les alvéoles remplies de miel grâce à un couteau ou à une griffe à désoperculer en acier inoxydable. Les déchets de cire obtenus sont mis de côté dans un bac spécial afin de permettre la récupération de la cire (pour en faire des bougies par exemple) et du miel qu'elle emporte avec elle (pour l'utiliser comme nourriture pour les abeilles) (**Kouanou et al., 2020**).

I.5.3. Centrifugation :

Une fois libérés de leurs opercules, les cadres sont placés dans la centrifugeuse, en les répartissant de manière équilibrée selon leur poids (**Kouanou et al., 2020**).

I.5.4. Filtration :

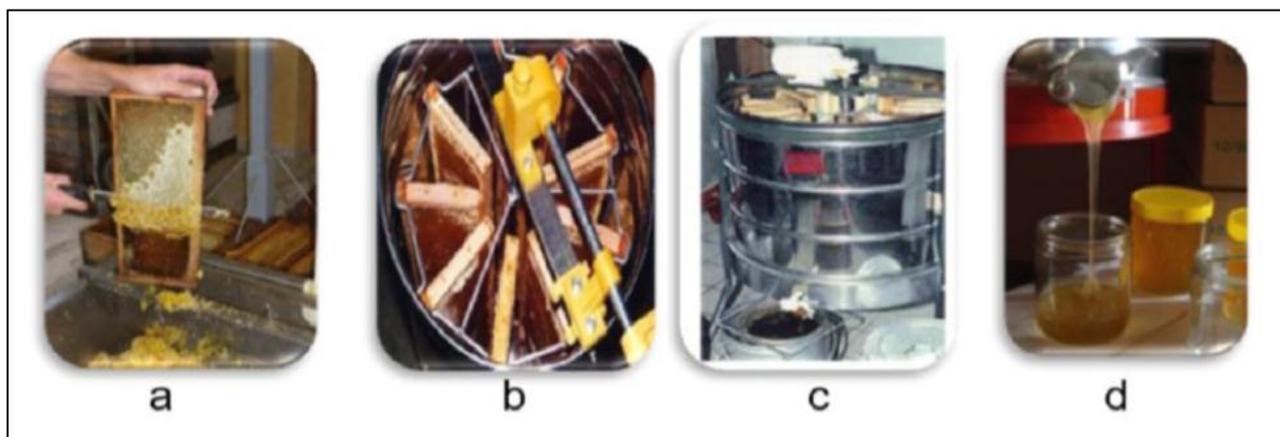
Le miel est ensuite récupéré et transvasé dans le maturateur muni de filtres de diamètres décroissants (**Kouanou et al., 2020**).

I.5.5. Maturation et écumage:

Le miel est laissé au repos pendant trois à quatre jours à une température de 20°C dans un maturateur hermétiquement fermé afin que l'ensemble des impuretés remonte à la surface et constitue une écume qui sera retirée (**Kouanou et al., 2020**).

I.5.6. Conditionnement et stockage :

Après ouverture du couvercle du maturateur puis de la vanne située en partie déclinée, les pots sont remplis un à un et fermés immédiatement (**Kouanou et al., 2020**).



a. Désoperculation b. Centrifugation c. Maturateur d. Mise en pot

Figure 05: Etapes de la récolte du miel par l’apiculteur (Clemence, 2005).

I.6. Composition chimique du miel :

La composition du miel est très complexe et variable (Annexe 02). Elle est influencée par plusieurs facteurs comprenant l’espèce végétale butinée, la nature du sol, la race de l’abeille, l’état physiologique de la colonie, les conditions environnementales et les techniques pratiquées par les apiculteurs (Jean-Prost et Medori, 2005). Le miel est un aliment qui contient environ 200 substances (Figure 08) (Terzo et al., 2020).

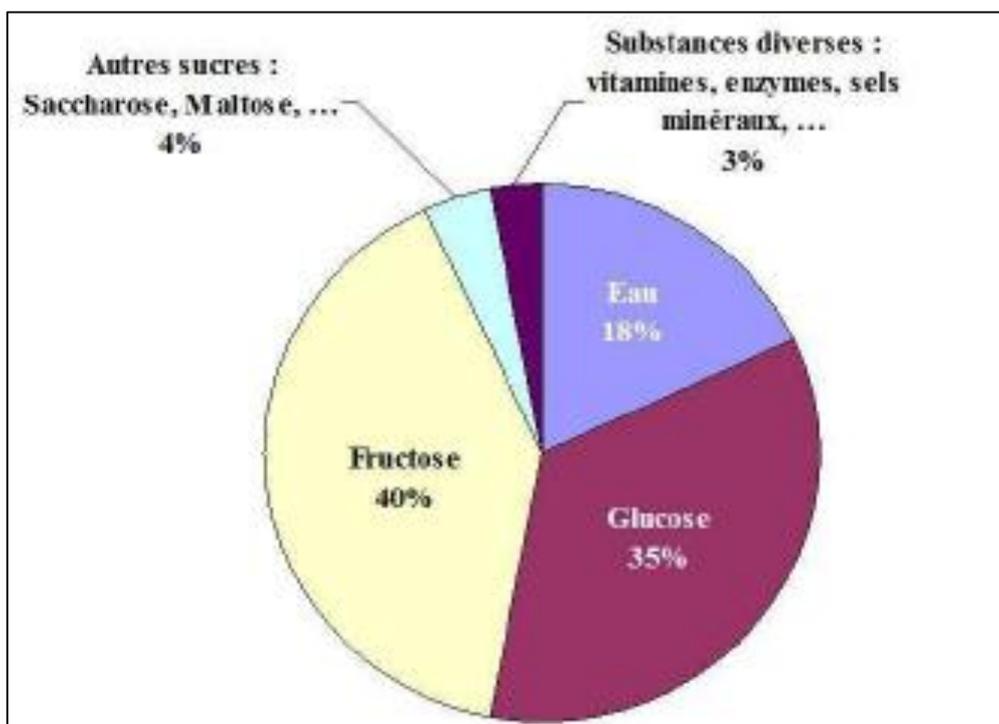


Figure 06: Diagramme de composition du miel (Kouanou et al, 2020)

➤ **Eau :**

Dans le miel, la quantité d'eau influence ses propriétés organoleptiques et physiques comme la couleur, la cristallisation, la viscosité, la saveur et la densité. La présence d'eau dans le miel détermine la stabilité pendant le stockage et empêche la granulation et la fermentation (**Taleuzzaman et al., 2020**).

➤ **Hydrates de carbone (Les Glucides) :**

Le miel contient :

- les monosaccharides, en particulier le fructose et le glucose, qui représentent 75 % des sucres totaux trouvés dans la structure du miel;
- les disaccharides qui sont composés de maltose, saccharose, turanose, le maltulose, le laminaribiose, l'isomaltose, le nigerose, le kojibiose, le gentiobiose et le B-tréhalose ;
- les trisaccharides qui comprennent: le maltotriose, l'erlose, le mélézitose, le centose 3-a5, le l-kestose, l'isomaltosylglucose, l'isomaltotriose, le panose, l'isopanose et la théandrose (**Ahmed et al., 2018**).

La concentration en sucre du miel est influencée principalement par le type de fleurs utilisées par les abeilles pour butiner, et elle peut être affectée par plusieurs facteurs externes, la durée et les conditions de stockage étant les plus significatifs (**Santos-Buelga et González-Paramás, 2017**).

➤ **Les acides organiques :**

Même si les acides organiques sont présents dans la composition du miel en faible quantité (moins de 0,6%), leurs importances sont encore critiques pour certains paramètres physico-chimiques tels que : la saveur, la couleur et la conservation (**Machado De-Melo et al., 2018 ; Suto et al., 2020**).

Les acides présents dans la composition du miel sont acétique, butyrique, citrique, formique, fumarique, glyoxylique, propionique, lactique, maléique, malique, gluconique, pyroglutamique, oxalique et succinique. En fait, l'acide gluconique est considéré comme le principal acide organique présent dans la composition du miel. Sa proportion représentant 70 à 90 % du total (**Cucu et al., 2021**).

➤ **Les protéines :**

Ils sont présents en faible quantité dans le miel (0,26%). Ils proviennent des nectars, des sécrétions des abeilles et des grains de pollen (**Meda et al., 2005**). Le miel contient 20 protéines non

enzymatiques, comprenant des albumines, de la globuline, des protéases et des nucléoprotéines communes à toutes les formes de miel (**Rehman et Majid, 2020**).

➤ **Les vitamines :**

Le miel contient de petites quantités de vitamines, telles que le tocophérol (E), vitamine anti-hémorragique (K), acide ascorbique (C), thiamine (B1), riboflavine (B2), niacine (B3), acide pantothénique (B5) et pyridoxine (B6) (**Terzo et al., 2020**). Dans les miels de miellat, les vitamines que l'on retrouve généralement sont les vitamines du groupe B et la vitamine C est déterminée dans les miels de fleurs (nectar) (**Seraglio et al., 2019**).

➤ **Les enzymes:**

Le miel contient diverses enzymes actives qui jouent un rôle clé dans sa fonction biologique. La source de ces enzymes provient probablement du nectar, de l'abeille ou de micro-organismes présents dans le miel (**Ranneh et al., 2021**). Deux enzymes sont étudiées plus particulièrement: l'invertase qui provoque la scission du saccharose en fructose et en glucose, et l'amylase (couramment appelée diastase) qui provoque la dégradation de l'amidon en dextrine puis en maltose. On trouve également une catalase, une phosphatase et une glucose-oxydase. Cette dernière transforme le glucose en acide gluconique (**Kouanou et al., 2020**). Ces enzymes sont détruites par la chaleur et leurs présences ou leurs absences peuvent servir d'indicateur de surchauffe du miel (**Roussant, 2011**).

➤ **Les acides aminés :**

Dans le miel *d'A. mellifera*, la proline représente environ 50 à 85% du totale des acides aminés. Elle est créée et sécrétée par la salive et les glandes hypopharyngiennes pendant la transformation du nectar en miel. Les autres acides aminés du miel sont comme la glutamine, la glycine, l'acide glutamique, le tryptophane, l'histidine, l'arginine, la leucine, la tyrosine, l'alanine, l'acide aspartique, l'ornithine, l'isoleucine, la méthionine, la lysine, la thréonine, l'acide butyrique, la valine, la cystéine, la sérine, la phénylalanine et l'asparagine (**Agussalim et al., 2021**).

➤ **Les lipides:**

La quantité des composés lipidiques présents dans le miel est faible (environ 0,04%), parmi lesquels des glycérides, des stérols, divers phospholipides et des acides tels que palmitique, oléique, laurique, myristique, stéarique et linoléique. Ils proviennent des végétaux et principalement des résidus de cire (**Machado De-Melo et al., 2018**).

- **Autres composée :**

- **Hydroxyméthylfurfural (HMF) :**

On appelle hydroxyméthylfurfural, ou simplement HMF, un dérivé (aldéhyde cyclique) de déshydratation des hexoses (glucose ou fructose) qui se forme dans le miel au cours de son vieillissement (**Figure 07**). A température ordinaire (entre 10°C et 15°C), le taux d'HMF augmente tout d'abord progressivement pour s'accélérer par la suite. Cette progression serait plus rapide dans le miel à pH faible (compris entre 3 et 3.5) (**Paul et al., 2013**). La teneur en HMF est un Paramètre qui indique le degré de détérioration (**Chirsanova et al., 2021**). La valeur excessive de HMF indique une surchauffe pendant le traitement thermique, un stockage prolongé ou une falsification avec des sucres invertis (**Gairola et al., 2013**).

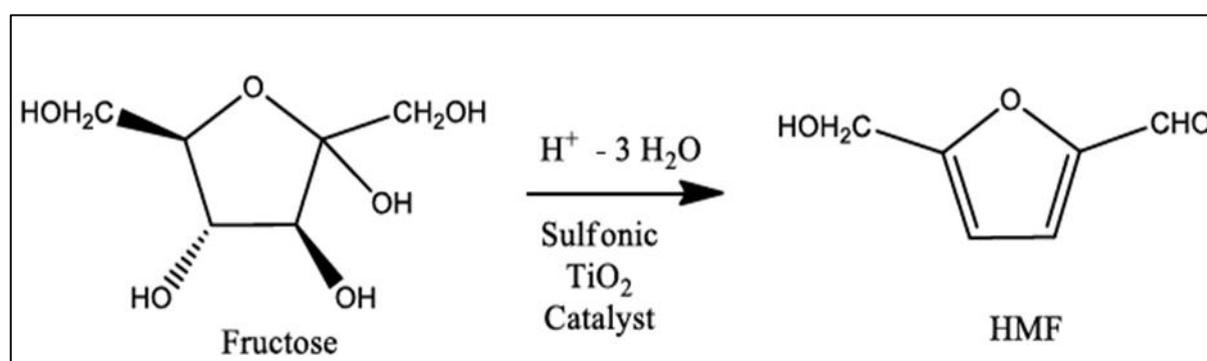


Figure 07 : Déshydratation du fructose en 5-HMF (**Luisa Testa et al., 2020**).

- **Les sels minéraux :**

La teneur en minéraux du miel varie de 0,04 %, dans les miels clairs, à 0,2 %, dans les miels foncés (**Miguel et al., 2017**). Le miel contient une variété d'éléments minéraux, y compris des macroéléments (tels que le potassium, calcium et sodium), des oligo-éléments (tels que le fer, le cuivre, le zinc et le manganèse) et des métaux lourds (comme le plomb). Les principaux minéraux sont principalement dérivés du sol et des plantes nectarifères récoltées par les abeilles, mais il faut aussi tenir compte de la pollution de l'environnement (**Zhu et al., 2020**).

- **Les substances aromatiques :**

Plus de 100 substances aromatiques ont été détectés dans le miel (**Bogdanov et al., 2005**). Certaines de ces arômes ont été identifiées, notamment le méthylantranilate dans les miels d'orangers et de lavandes ; le formaldéhyde et l'acétaldéhyde dans les miels de colza et de trèfle. Des alcools et des esters peuvent aussi être rencontrés dans la plupart des miels (**Jelen, 2012**). Outre des composés issus de voies biosynthétiques distinctes, tels que les terpénoïdes et les dérivés phénoliques qui sont contribuent grandement à la saveur du miel (**Machado et al., 2020**).

➤ **Les composés phénoliques :**

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires dont les principales sources sont les sécrétions végétales (propolis, nectar et pollen) (Can et al., 2015). Ils peuvent être classés en différentes classes selon leur composition l'acides phénoliques, y compris les esters phénoliques et les flavonoïdes (Matović et al., 2018). Les plus importants acides phénoliques trouvés dans le miel sont les acides hydroxybenzoïques (acide gallique, acide benzoïque et acide vanillique) et les acides hydroxycinnamiques (acide caféique, acide p-coumarique, acide férulique et acide cinnamique), chacun ayant une structure chimique différente (Cheung et al., 2019). En plus des acides phénoliques présents dans le miel, les flavonoïdes peuvent être subdivisés en d'autres groupes en fonction de leur complexité structurelle, y compris: flavonols (tels que myricitine, galangine, quercétine, rutine et kaempférol), flavones (comme la chryisine, la tectochryisine, la lutéoline et l'apigénine), les flavanols (tels que la catéchine), les flavanones (comme l'hespérétine, la naringénine, la pinocembrine et la pinobanksine), les isoflavones, les anthocyanes et chalcones (Machado De-Melo et al., 2018).

➤ **Les pigments :**

Les flavonoïdes et les caroténoïdes sont les principaux pigments du miel, et ils sont responsables de leur coloration qui dépend de la botanique et de l'origine géographique du produit (Al-farsi et al., 2018). De même, ils sont intéressants au niveau de l'alimentation (Cuvillier, 2015).

➤ **Les inhibines :**

Le miel contient également des substances antibiotiques naturelles appelées inhibines, des bactériostatiques comme l'eau oxygénée, des résidus de médicaments, comme le chloramphénicol, la tétracycline, le sulfatiazol servant à la base au traitement de la colonie peuvent être également présents (Homrani, 2020).

I.7. Propriétés physicochimiques du miel :

Le miel présente une grande variété de caractéristiques physico-chimiques qui ont été utilisés pour déterminer sa qualité (Dardón et al., 2013).

➤ **La Densité :**

La densité du miel est relativement élevée, elle se situe ente 1,40 à 1,45 g /cm³ à 20°C. Elle varie en fonction de la teneur en eau mais aussi de la composition chimique du miel (Bogdanov, 2011). On peut pratiquement se servir de la densité comme moyen pour connaitre la teneur en eau d'un

miel. Plus un miel est riche en eau, moins il est dense (**Khoudegnon et al., 2021**). La source florale affecte légèrement la densité du miel (**Boukraa, 2010**).

➤ **Viscosité :**

Il existe une grande variabilité de la viscosité selon la teneur en eau, la composition chimique, la vitesse de cristallisation et la température extérieure (cette dernière étant inversement proportionnelle à la viscosité) (**Da Silva et al., 2016**). Aussi liée à sa densité relative; moins il y a d'eau, plus la densité et la viscosité sont élevées (**Alves et al., 2005**).

➤ **Le pH:**

Est l'un des critères de qualité du miel, en raison de son influence sur la texture, la stabilité et la résistance (**Yabrir et al., 2021**), Le pH acide inhibe à la fois la présence et la croissance des micro-organisme (**Ratiu et al., 2020**).

➤ **Acidité libre :**

L'acidité du miel est due à des acides organiques tels que l'acide gluconique, les esters, les lactones et des ions inorganiques de chlorure et de phosphate (**Naila, 2018**).

Le miel est naturellement acide, quelle que soit son origine géographique, ce qui peut être dû à la présence d'acides organiques qui contribuent à sa saveur et à sa stabilité contre la détérioration microbienne (**Khalil et al., 2012**).

➤ **La teneur en eau :**

La teneur en eau est un facteur hautement important car il permet l'estimation du degré de maturité des miels et peut renseigner sur la stabilité contre la fermentation et la cristallisation au cours de stockage; donc elle conditionne la conservation du produit. De ce fait, La faible teneur en eau des mieles permet d'assurer leur bonne conservation. En revanche, Sa teneur élevée peut développer une mauvaise saveur et peut réduire la durée de conservation du miel (**Isla et al., 2011**).

➤ **L'hygroscopiques :**

Le miel a tendance de retenir l'humidité de l'air grâce à ses propriétés hygroscopique, due en partie au fructose, cela permet au miel de générer un milieu humide permettant l'hydratation de la peau ce qui est favorable dans le processus de la cicatrisation (**Clemence, 2005**).

➤ **La conductivité électrique:**

Peut être utilisée pour la classification des différents types de miel selon leur origine botanique et pureté (Mohd Kamal et al., 2021). Elle est étroitement liée à la teneur en : sels minéraux, acides organiques et protéines (Zhu, 2020).

I.8. Propriétés organoleptiques :

➤ **La couleur :**

La coloration est une caractéristique physique importante des miels car elle est en rapport avec leur origine florale ainsi qu'avec leur composition. La couleur du miel peut aller d'une teinte presque incolore au brun sombre (Figure 08). Le chauffage, le vieillissement ainsi que la lumière provoquent une intensification de la coloration du miel (Kouanou et al., 2020).

La couleur n'est pas incluse dans le système de contrôle de la qualité du miel, mais c'est un paramètre pour déterminer la valeur marchande du produit (Dettori et al., 2018).



Figure 08: Palette des couleurs de différents miels (Rigale, 2012)

➤ **La texture :**

La texture est largement tributaire de la provenance du nectar, elle influence l'expérience gustative qui suivra et représente un trait caractéristique du miel. Celui-ci peut être liquide, crémeux, visqueux ou même granuleux (Amouchi et Kali, 2019).

➤ **L'arôme :**

L'arôme est un facteur de qualité important dans les produits alimentaires. L'arôme de miel d'abeille dépend de la composition de la fraction volatile (Cueva-gloire et al., 2007). En règle générale, les miels foncés sont plus aromatiques que les autres (Guerzou et Nadji, 2002).

➤ **La saveur :**

La saveur est aussi extrêmement variable et dépend des fleurs. Il s'agit des arômes, du goût (acide, sucré, salé et amer) et de la flaveur par voie rétronasale (**Halimi, 2018**).

I.9. Altération du miel :

Comme tous les produits biologiques, le miel vieillit avec le temps. Il subit des modifications aboutissant inévitablement à la perte de ses qualités essentielles. D'abord, sa couleur fonce rapidement, puis plus lentement. La rapidité de la dégradation dépend de la composition du produit et des conditions de sa conservation (**Hamroni, 2020**).

I.9.1. Cristallisation :

La cristallisation est un phénomène physique naturel et non une altération. Cependant, dans la ruche à 36 °C, le miel est liquide mais une fois récolté il peut se cristalliser (**Ouchemoukh, 2012**). Les facteurs qui influencent la vitesse de cristallisation sont nombreux, tels que la composition en sucre, la teneur en eau, présence de germes de nucléation, degré de sursaturation et viscosité; les deux derniers facteurs dépendent de la température (**Dettori et al., 2018**).

I.9.2. Fermentation :

Les miels naturels contiennent des levures responsables des fermentations. Une teneur en eau trop importante (à partir de 18%) et une température excessive leur permettent de se développer, ce qui provoque la fermentation du miel. D'autres micro-organismes présents dans le miel peuvent engendrer différentes fermentations (lactique, butyrique, acétique, etc.). Toutes ces fermentations altèrent fortement les miels qui possèdent alors une acidité supérieure à la normale. Un miel fermenté présente généralement des bulles d'air dans sa masse et devient impropre à la consommation (**Pham-Délégue M., 1999**).

I.9.3. Autres transformations :

Au cours du vieillissement, le miel se transforme lentement en fonction de sa composition et de la température à laquelle il est conservé. On peut ainsi noter :

- une intensification de la coloration et une augmentation de l'acidité ;
- une diminution de la teneur en invertase et en amylase. Leur activité dépend de la température et de l'acidité du miel ;
- une diminution de la concentration en glucose ;
- une augmentation de la teneur en HMF ;

- une perte des propriétés antibactériennes du miel (**Rossant, 2011**).

I.10. Propriétés nutritionnelles et thérapeutiques du miel :

I.10.1. Propriétés nutritionnelles :

La consommation de miel est un très bon complément à la ration alimentaire habituelle. Elle assure un meilleur équilibre en éléments vitaux indispensables au bon fonctionnement de l'organisme (**Nordqvist, 2021**). Les principaux constituants du miel sont les glucides simples, le fructose et le glucose qui sont utilisés pour les besoins énergétiques du corps humain après avoir été rapidement absorbés dans le sang sans digestion préalable. Il contribue à améliorer la santé des personnes âgées et les performances des sportifs, l'augmentation du rajeunissement des muscles sans avoir besoin d'autres activateurs d'activités sportives. Ainsi, le miel a été décrit comme un aliment bien tolérant et une source efficace de glucides pour les athlètes (**Pascual mate, 2016**). le miel contient également des substances saines comme la choline (la fonction cardiovasculaire, cérébrale, etc.) et l'acétylcholine (un neurotransmetteur) (**Ajibola et al., 2012**).

I.10.2. Propriétés thérapeutiques du miel :

I.10.2.1. Propriétés antibactériennes :

Les espèces les plus sensibles aux spectres antibactériens du miel sont les *Streptococcus pyogènes*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Les autres espèces telles qu'*Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus species*, *Clostridium welchii*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Clostridium tetani* ont une sensibilité moindre au miel. Ainsi, le spectre d'activité est large, intéressant les germes Gram positifs et négatifs (**Olaitan et al., 2007**).

Par ailleurs, Le miel présente des activités antimicrobiennes potentielles contre les pathogènes multi-résistants tels que *P. aeruginosa*, *A. baumannii* et les membres de la famille des *Enterobacteriaceae* ainsi que les cocci Gram-positifs résistants aux antibiotiques, qui ont été liés aux infections nosocomiales (**Moughadam et Khaledi, 2021**).

En fait, l'activité antimicrobienne du miel est liée à plusieurs facteurs :

➤ **L'osmolarité :**

La faible concentration hydrique inhibe la croissance bactérienne et la forte teneur en sucres (solution hypertonique) provoque une déshydratation osmotique, ce qui laisse très peu de molécules d'eau disponibles pour les micro-organismes (**Figure 09**). Cependant, certaines levures peuvent se développer dans les miels ayant une teneur élevée en eau, et provoquer la fermentation de ces miels

mais généralement l'activité hydrique du miel est trop basse pour permettre la croissance de microorganismes (Abdulrhman et al., 2013).

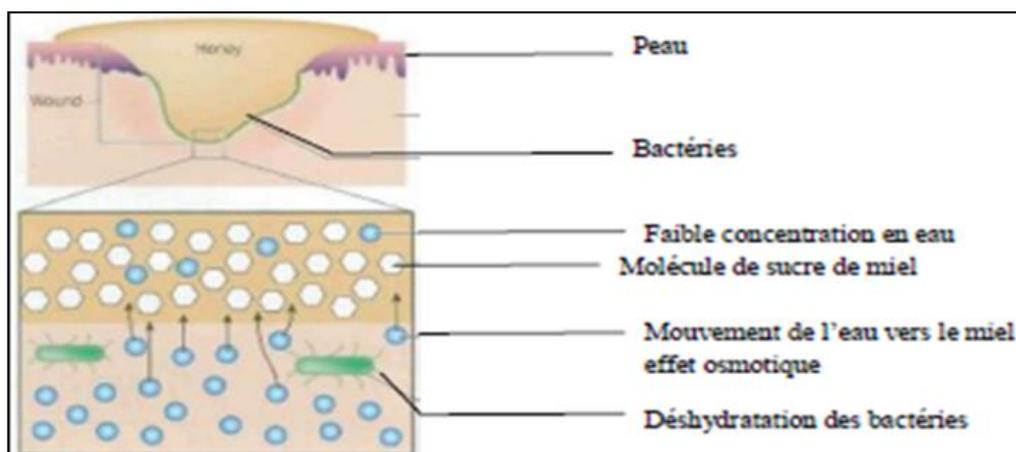


Figure 09: Effet osmotique et action des molécules de sucres sur la croissance microbienne (Lay-flurrie, 2008).

➤ **Le pH :**

Relativement acide, le pH du miel se situe entre 3.5 et 5,5 (Abdulrhman et al., 2013). Le miel favorise l'élimination des bactéries en maintenant l'acidité du milieu (Singh, 2016).

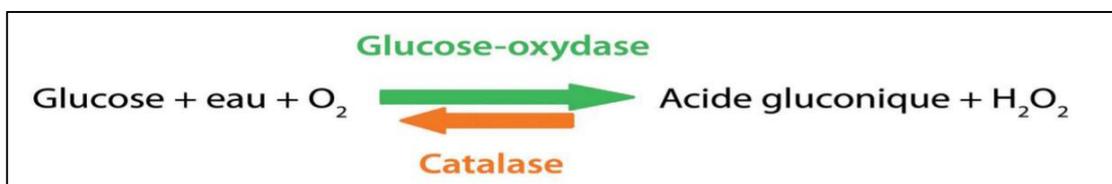
➤ **La viscosité :**

La viscosité du miel lui permet parallèlement de former une barrière protectrice au niveau de la plaie (Koechler, 2015).

➤ **Le système peroxyde d'hydrogène :**

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ou eau oxygénée constitue le principal agent antibactérien retrouvé dans la plupart des miels (Olaitan et al., 2007).

Le peroxyde d'hydrogène est produit par réaction enzymatique. En effet, le glucose oxydase, sécrétée par les glandes hypopharyngiennes de l'abeille, transforme le glucose, en présence d'eau et d'oxygène, en peroxyde d'hydrogène et d'acide gluconique (Boulaaba, 2019), Selon l'équation suivante :



Dans le cas du miel de miellat, la production de l'H₂O₂ à médiation phytochimique était cruciale pour sa forte activité antibactérienne. Il a été précédemment déclaré que les concentrations de H₂O₂ trouvées dans le miel ne sont pas suffisantes pour tuer les bactéries, mais interagissent plutôt avec les signaux de prolifération des cellules bactériennes et par conséquent, affectent leur croissance. Ce fait indique que H₂O₂ en lui-même n'est pas le seul facteur responsable de l'activité antimicrobienne du miel mais doit agir en synergie avec d'autres composants pour que le miel puisse exercer sa fonction bactéricide (**Proano et al., 2021**).

Les miels possèdent une activité de dégradation de l'ADN d'origine bactérien et plasmidique médiée par le peroxyde d'hydrogène du miel et un ou plusieurs composants inconnus du miel (**Brudzynski et al., 2012**).

➤ **Les facteurs phytochimiques :**

Parmi les facteurs phytochimiques se retrouvent les huiles essentielles des nectars de fleurs dont le pouvoir antibactérien est déjà connu, comme le thymol du thym ou la pinocembrine, flavonoïde identifié récemment dans une douzaine de miels. De par son effet antiseptique, cette dernière jouerait un rôle important dans le maintien de l'hygiène à l'intérieur de la ruche (**Couquet, 2013**).

➤ **La Défensine-1 :**

La défensine-1 est une protéine fabriquée par les glandes hypopharyngiennes et mandibulaires des abeilles (**Kwakman et al., 2010**). Il est sécrété dans la gelée royale et le miel pour protéger les larves (**Cebrero et al., 2020**). La Déf-1 d'abeille est l'un des facteurs antibactériens clés mais quantitativement variables de chaque miel. Bien que la Déf-1 soit un peptide antibactérien résistant à la chaleur qui est actif contre les bactéries à Gram positif aussi bien contre les bactéries à Gram-négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et *Salmonella choleraesuis*. De plus, la Déf-1 possède une activité anti- biofilm contre les biofilm multi-espèces (**Bucikova et al., 2018**).

➤ **Le méthylglyoxal (MGO):**

C'est le principal composé responsable de l'effet antibactérien du miel, il est formé par la déshydratation non-enzymatique due à la di-hydroxy- acétone (DHA) présente dans le nectar. Le méthylglyoxal en tant que composant antimicrobien est capable d'interagir avec les centres nucléophiles des macromolécules telles que l'ADN. Dans les organismes à Gram positif, le MGO abaisse la régulation de l'enzyme d'autolysine qui implique le clivage des composants de la paroi cellulaire bactérienne et la division cellulaire (**Oryan et al., 2016**).

Le miel de "Manuka" miel de *Leptospermum scoparium* ou arbre à thé de Nouvelle-Zélande possédant une activité antibactérienne hors du commun. L'étude de son spectre a montré son efficacité sur 60 espèces de bactéries aérobies, anaérobies, Gram positifs et Gram négatifs. L'analyse de "Manuka" a révélé une concentration en méthylglyoxal 44 fois plus élevée en moyenne que dans les autres miels. C'est le méthylglyoxal qui lui confère ses propriétés antibactériennes supérieures aux autres miels. Il montre aussi une activité bactéricide sur des souches bactériennes multi-résistantes aux antibiotiques (Vallianou et al., 2014 ; Saranraj et al., 2016).

➤ **Rôle des bactéries lactiques :**

Les recherches récentes ont identifié une nouvelle source d'activité antibactérienne dans le miel frais: un groupe de bactéries lactiques habitant la récolte du miel de diverses sous-espèces d'abeilles à travers le monde. Le microbiote récemment découvert joue non seulement un rôle important dans la production de miel, mais protège également l'abeille domestique contre différents agents pathogènes rencontrés dans la ruche et lors de la recherche de nectar (Piccart et al., 2016). Ces bactéries se révèlent, par ailleurs, être de puissantes substances antibactériennes puisqu'elles sont destinées à protéger leurs hôtes des agents pathogènes extérieurs et à empêcher leur intrusion dans la ruche. Elle inhibe la croissance de nombreux germes résistants aux antibiotiques fréquemment rencontrés dans les plaies infectées tels que *Staphylococcus aureus* résistant à la méthiciline, *Pseudomonas aeruginosa* ou encore *Enterococcus* résistant à la vancomycine (ERV). Cette activité est réalisée grâce à la production d'une importante quantité de métabolites bioactifs bactericides (des acides organiques et des substances volatiles, etc.) (Olofsson et al., 2016).

I.10.2.2. Propriétés antifongiques :

Il a été démontré que le miel est capable d'éliminer certaines toxines, notamment d'origine fongique. Il inhibe complètement la croissance des moisissures comme *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatis*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus parasiticus*, *Candida albicans*, *Penicillium spp*, *Penicillium chrysogenum* (Rossant, 2011).

Les propriétés antifongiques du miel font un traitement alternatif attrayant pour les infections associées aux *Candida*, en particulier pour une application topique sur la peau et les muqueuses. De plus, contrairement à la plupart des antibiotiques ou antifongiques, la résistance au miel ne peut pas être induite, l'effet osmotique du miel devrait être considéré comme un mécanisme antifongique intrinsèque (Fernandes et al., 2021).

I.10.2.3. Propriétés antivirales :

Plusieurs études ont montré l'activité antivirale du miel contre un large éventail de virus tels que le virus de l'herpès simplex (HSV), l'immunodéficience humaine (VIH), le virus respiratoire syncytial (VRS), le virus varicelle-zona (VZV), l'adénovirus et la grippe. Bien que certains composés bioactifs du miel ont montré des effets antiviraux potentiels. La consommation de miel pourrait contribuer à réduire la gravité de l'infection par COVID-19, soit directement sur la base de ses effets antiviraux potentiels contre le SRAS-CoV-2, ou indirectement par le renforcement des réponses de défenses immunitaires (**Al-Hatamleh, 2020**).

I.10.2.4. Propriétés cicatrisantes :

L'une des utilisations les plus étudiées et les plus efficaces du miel concerne la cicatrisation des plaies (**Medhi et al., 2008**), car il est non irritant, non toxique, stérile, bactéricide, mutatis appliqué et plus confortable que les autres pansements (**Annexe 04**) (**Boukraa, 2008**).

Au contact d'une plaie, le miel réalise une barrière physique et contribue à maintenir un milieu humide du fait de sa teneur en eau. De plus, du fait de son hyper osmolarité au niveau des plaies, il absorbe les exsudats et favorise la diminution de l'œdème lésionnel, améliorant ainsi indirectement la microcirculation locale (**Couquet et al., 2013**). Lors de la dégradation du glucose (du miel) en présence d'eau et d'oxygène par la glucose- oxydase, il y a formation d'acide gluconique et d'eau oxygénée. L'eau oxygénée, outre ses propriétés antiseptiques, joue un rôle très important dans les processus de cicatrisation (**Couquet et al., 2013**). En effet, le H₂O₂ au contact des tissus et du sang, se décompose en eau et en oxygène qui permet de nettoyer la plaie (détersion). De plus, l'eau oxygénée favorise l'angiogenèse, la prolifération des fibroblastes et des cellules épithéliales qui participeront à la réparation tissulaire (**Chaudhary et al., 2015**). Le fait de son hyper-osmolarité au niveau des plaies, le miel draine la lymphe et le plasma des tissus sous-adjacent et périphériques, ce qui contribue à maintenir un milieu humide (**Koenig et al., 2016**). Ce milieu humide est responsable de l'élimination des agents pathogènes ; le débridement mécanique par les mouvements des fluides, ainsi un nettoyage de la plaie (détorsion); la résorption de l'œdème lésionnel. La défensine-1 et la méthylglyoxal sont efficaces pour la détersion, la formation des tissus de granulation et l'élimination des exsudats et permettent souvent une bonne cicatrisation (**Chaudhary et al., 2015**).

I.10.2.5. Propriétés anti-inflammatoire :

L'action anti- inflammatoire du miel entraîne une diminution des cicatrices. En plus de ces observations cliniques, des expériences sur des animaux ont montré que l'application du miel entraîne une réduction de l'inflammation. Elle conduit également à une diminution du nombre de

cellules inflammatoires trouvées dans les tissus brûlés et dans les plaies, selon des études histologiques (**Hadagali et Chua, 2014**). Outre son action antibactérienne directe, le miel permet de combattre l'infection en stimulant le système immunitaire. Il a été, également, rapporté que la stimulation des monocytes en culture libère les cytokines TNF- α , interleukine IL-1 et IL-6 impliquées comme messagers cellulaires activant la réponse (**Fukuda et al., 2011**). Cette activité immunomodulatrice et immunoprotectrice du miel est souvent liée à l'action anticancéreuse (**Attia et al., 2008 ; Fukuda et al., 2011**). Le miel stimule les anticorps, les lymphocytes B et T, les neutrophiles, les monocytes, les éosinophiles et les cellules NK lors de la réponse immunitaire primaire et secondaire en culture tissulaire (**Al-Waili et Haq, 2004, Attia et al., 2008**). Il a été démontré que le miel stimule les macrophages, les cellules T et les cellules B pour provoquer un effet antitumoral (**Attia et al., 2008**).

Le miel fournit le glucose pour la synthèse du peroxyde d'hydrogène qui assure l'éclatement cellulaire des macrophages pour détruire les bactéries et les substrats glycolisés pour permettre la production d'énergie nécessaire à l'action des macrophages dans les tissus lésés avec faible apport en oxygène (**Molan, 2001**).

I.10.2.6. L'activité anti-oxydante :

L'activité antioxydante du miel est due à la présence dans ce produit naturelle, des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, notamment la glucose-oxydase, la catalase, l'acide ascorbique, les acides organiques, les produits de la réaction de Maillard, les acides aminés, les protéines et plus de 150 composés phénoliques comprenant les flavonoïdes et les acides phénoliques (**Dimitrova et al., 2007**).

I.10.2.7. Propriétés anti-diarrhéiques :

A une concentration de 40%, le miel a un effet bactéricide sur différentes bactéries de l'intestin souvent associées à la diarrhée et la dysenterie comme *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli enteropathogène* et *Vibrio cholera*. Une étude a montré que le miel donné avec un liquide de réhydratation aux enfants réduit la durée de la diarrhée bactérienne (**Amri, 2016**).

I.10.2.8. Activités anti-diabétique:

L'utilisation du miel dans le diabète de type I et II a été associée à l'index glycémique significativement inférieur avec du glucose ou du saccharose dans le diabète normal. Il a été également démontré que le miel stimule la sécrétion d'insuline qui diminue les niveaux de glucose dans le sang et élève la concentration d'hémoglobine et améliore le profil lipidique

(Eteraf-Oskouei et Najafi, 2013). Les composés du miel possédant une activité analogue à l'insuline sont originaires des glandes hypopharyngiennes des abeilles (Cortés et al., 2011).

Les principaux facteurs de régulation du glucose sont l'insuline et les C-peptides. La supplémentation en miel a amélioré les îlots pancréatiques, l'insuline sérique ou les niveaux de peptide C et améliore la résistance à l'insuline mieux que le saccharose ou le glucose. Le C-peptide est un bon marqueur de la sécrétion d'insuline et rend les diabétiques moins enclins à développer des complications microvasculaires (Sharma et al., 2020).

I.10.2.9. Activités anticancéreuse :

Des études ont montré que le miel a un effet anticancéreux en bloquant de multiples voies de signalisation cellulaire, comme l'induction de l'apoptose, des voies antiprolifératives, anti-inflammatoires et antimutagènes. Le miel contient des acides phénoliques et des polyphénols qui auraient des propriétés anticancéreuses contre plusieurs types de cancer. Basé sur plusieurs études *in vivo*, la consommation à long terme de régimes riches en ces types de polyphénols améliore considérablement les effets indésirables de plusieurs maladies associées au foie, au cœur, aux reins, au cerveau et au pancréas ainsi que ceux de troubles génétiques tels que les tumeurs et le cancer (Sujanto et al., 2021).

I.10.2.10. Effets métaboliques:

L'effet du miel sur les micro-organismes intestinaux non pathogènes est bénéfique et bien documenté. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le miel augmente de manière largement significative le nombre de *Lactobacillus* (*L. acidophilus* et *L. plantarum*). Il renforce également la croissance de *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus* et *Lactobacillus delbrukei subsp. Bulgaricus* (Erejuwa et al., 2011).

I.10.2.11. Effets anti-fatigue et antidépresseurs:

Il a été dit que le miel a une qualité antifatique et apaisante en raison de son équilibre alcalin. Le miel, qui affecte également le système nerveux, est bon pour les maux de tête, l'insomnie et la dépression avec ses propriétés antidépresseurs et sédatives (Mărgăoan et al., 2021).

I.11. Les dangers microbiologiques du miel :

En raison des caractéristiques citées ci-dessus, seules les bactéries pathogènes capables de sporulation ont la capacité de se maintenir dans le miel, mais elles n'ont aucune capacité de reproduction ou de cellules végétatives. Les champignons et les levures sont capables de maintenir

leur forme végétative. La présence de champignons n'implique pas la présence de mycotoxine; elle a des conditions idéales nécessaires telles que l'activité élevée de l'eau, la présence de sucres et la présence d'acides organiques capables de réduire le pH. Les conditions nécessaires à la croissance fongique ne sont pas toujours les conditions nécessaires à la production de mycotoxines (Silva et al., 2017).

➤ **Botulisme :**

Les cas de botulisme sont très rares, souvent dus à des souillures de plaie ou des contaminations alimentaires avec des préparations familiales. Cependant, le botulisme infantile est souvent associé à la consommation de miel de fabrication artisanale (Koepke et al., 2008). Le miel est en effet susceptible de contenir des spores de *Clostridium botulinum*, bactérie présente dans l'environnement, le sol et les poussières (Kouanou et al., 2020).

Dans une actualité du 14 mai 2010, l'AFSSA rappelle, conformément aux recommandations de l'OMS, que la consommation de miel est déconseillée aux nourrissons de moins de 12 mois. En cas d'ingestion de spores de *Clostridium botulinum*, les défenses immunitaires du nourrisson ne sont pas suffisantes pour empêcher la germination des spores bactériennes et la production de la toxine botulique (Kouanou et al., 2020).

Chapitre II



Le microbiote intestinal

II.1. Définition du microbiote intestinale :

La flore, ou microbiote, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (**Burcelin et al., 2016**). Le corps humain renferme plusieurs microbiotes (buccal, vaginal, intestinal, cutané) et la flore intestinale en représente la niche écologique principale (**Marteau et Doré, 2017**). Le microbiote intestinal est un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons et des archées (**Landmana et Quévraina, 2016**). En effet, ce microbiote est représenté par 10^{14} bactéries, soit dix fois plus que le nombre de cellules présentes au sein d'un corps humain. De plus, le génome de cet ensemble de bactéries représente à lui seul 3 millions de gènes, soit 150 fois plus que le génome humain (**Nicholson et al., 2012**). Il se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal, il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon (**O'Hara et Shanahan, 2006**). Il joue également un rôle majeur dans l'émergence et la dissémination de la résistance aux antibiotiques, et est considéré comme l'épicentre de cette résistance (**Carleté 2012**).

II.2. Composition du microbiote intestinale :

II.2.1. Composition taxonomique du microbiote intestinale :

D'une manière générale, la microflore intestinale est qualitativement mais aussi quantitativement très hétérogène. En effet, de nombreuses espèces bactériennes entrent dans sa composition et de plus : quelques espèces d'archées, virus et champignon.

La flore intestinale est constituée par une flore endogène résidente, ou autochtone, et une flore de transit ou allochtone (**Rambaud, 2004**).

II.2.1.1. Microbiote endogène résident (autochtone) :

Le microbiote « normal », dit endogène résident ou autochtone, comprend l'ensemble des espèces microbiennes présentes dans l'écosystème digestif de façon permanente. Ces espèces ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement car elles sont parfaitement adaptées aux conditions du milieu (**Collignon et Butel, 2004**).

Le microbiote gastro-intestinal résident fournit une barrière microbienne contre les agents pathogènes microbiens. *Lactobacillus sp* et *Bifidobacterium sp* d'origine intestinal humaine produisent des substances antimicrobiennes actives in vitro et in vivo contre les microorganismes

entéropathogènes impliqués dans la diarrhée alors les deux ont la capacité d'interférer ou bloquer les pathogènes (Mary et al., 2010). La flore autochtone est divisée en deux sous-groupes, la flore dominante qui correspond à 1% ou plus des bactéries totales et la flore sous-dominante (Riché, 2008).

➤ **La flore dominante :**

Qui est la plus nombreuse se localise essentiellement au niveau du colon où le taux de colonisation de chacun des groupes bactériens qui la compose atteint 10^9 à 10^{11} UFC/g ou ml de contenu intraluminal avec très peu de variations inter individuelles, elle est composée essentiellement de germes anaérobies stricte (Grall et al., 2017). Ce sont ces bactéries qui contribuent le plus significativement aux fonctionnalités de l'écosystème digestif. La diversité d'espèces du cortège microbien intestinal dominant est propre à chaque individu, le nombre d'espèces communes à plusieurs individus étant très restreint (voire nul). De plus, la composition du microbiote fécal dominant apparaît très stable au cours du temps pour un individu donné sur des échelles de temps allant de quelques jours à plusieurs années (Boclé et Thomann, 2005).

Le profilage de la séquence du gène 16S ARNr a montré que les groupes bactériens prédominants appartiennent à 5 Phyla tels que *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* et *Arachaea* (Tableau 01). Les cyanobactéries, les fusobactéries et les spirochèes constituent les bactéries les moins prédominantes présentes dans l'intestin. Au niveau du genre, la dominance des bactéries peut probablement être due à quelques facteurs, et l'un d'entre eux est l'âge. De ce fait, on a une prédominance de *Bacteroides*, *Alistipes*, *Sporobacter*, *Dorea*, *Faecalibacterium*, *Roseburia* et *Ruminococcus*, où elle est observée de plus chez les personnes âgées que chez les groupe d'âge plus jeune (Annexe 04) (Pushpanathan et al., 2019).

Tableau 01: Flore de microbiote intestinal (Pushpanathan et al., 2019).

Classe	Genre	Rôle dans le microbiote intestinal
Phylum <i>Bacteroidetes</i>	<i>Bacteroides, Prevotella, Xylanibacter</i>	Dégrader une variété de glycanes.
Phylum <i>Firmicutes</i>	<i>Ruminococcus, Clostridium, Lactobacillus, Roseburia, Eubacterium et Faecalibacterium</i>	Probiotiques et producteurs de butyrate.
Phylum <i>Actinobacteria</i>	<i>Collinsella et Bifidobacterium</i>	Probiotiques.
Phylum <i>Proteobacteria</i>	<i>Escherichia et Desulfovibrio</i>	Bactéries sulfato-réductrices.
Phylum <i>Verrucomicrobia</i> (découvert récemment)	<i>Akkermansia</i>	Dégradation de mucus.
<i>Arachaea (Euryarchaeota)</i>	<i>Methanobrevibacter</i>	Poursuite de la méthanogénèse intestinale.

II.2.1.2. Microbiote exogène transit (allochtone) :

Le microbiote de transitoire, appelé également allochtone ou de passage, correspond aux espèces bactériennes qui, sauf lors de circonstances pathologiques, traversent le tube digestif sans pouvoir le coloniser. Il est représenté par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Enterobacter*, mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida*. Les bactéries de ce microbiote polymorphe sont présentes à des taux inférieurs à 10^6 UFC par gramme de fèces et proviennent surtout de l'alimentation (Collignon et Butel, 2004). Certains de ces microorganismes sont potentiellement pathogènes mais, généralement, ils sont réprimés par le microbiote dominant et n'expriment donc pas leur toxicité (Fonty et al., 2007).

II.2.1.3. Autres :

➤ Les virus :

Ils composent le virome intestinal, représentent près de 6% des microorganismes de l'intestin et chez l'homme, ils sont essentiellement constitués de phages (virus de bactéries) (Minot et al., 2011). On estime le nombre de phages de 10^{12} à 10^{13} particules par microbiote qui sont répartis dans environ une centaine d'espèces dont le taxon prédominant appartient à la famille des Podoviridés (Salonen et al., 2014).

➤ **Les eucaryotes :**

L'étude complète du composant eucaryote dans le microbiote intestinal n'en est qu'à son début, loin derrière l'étude des bactéries. Les premières études ont été réalisées sur les parasites présentant une pathogénicité certaine (*Entamoeba histolytica* et *Giardia intestinalis*). Chez l'adulte sain, ils représentent environ 0,5% de la flore microbienne intestinale. (Salonen et al., 2014).

➤ **Les champignons et les levures :**

Font également partie du microbiote intestinal et représentent ~0.1% des microorganismes du tube digestif humain. De plus, les approches d'étude du mycobiome intestinal sont encore très récentes et en constante évolution (Tang et al., 2015).

II.2.1.4. Enterotype :

Plusieurs microbiotes distincts ont été identifiés selon une étude menée par des scientifiques du consortium européen *MetaHit* (*Metagenomics of Human Intestinal Tract*). Après avoir étudié le métagénome de la flore intestinale, ils ont mis en évidence 3 types de microbiotes qui se différencient selon le genre de bactéries qui les composent, leur abondance et les fonctions exprimées par les micro-organismes. Ils sont qualifiés d'«entérotypes» ou «signatures bactériennes intestinales» et permettent de répartir l'ensemble des individus en 3 groupes indépendamment des facteurs influençant la constitution de la flore intestinale (Corblin, 2020).

Le microbiote intestinal est principalement divisé en trois entérotypes dominés chacun par un genre différent *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus* et ne sont pas affectés par le sexe, l'âge ou la nationalité et ne se limitent pas à la seule race humaine (Figure 10) (Pushpanathan et al., 2019).

- Dans l'entérotype 1, le principal contributeur est *Bacteroides*, cependant, les genres co-occurents avec une corrélation positive sont *Alkaliphilus*, *Lactobacillus*, *Parabacteroides Clostridiales* et *Slackia*, et ceux avec une corrélation négative sont *Catenibacterium*, *Methanobrevibacter* et *Geobacter*.
- *Prevotella* est le principal contributeur dans l'entérotype 2 avec des contributeurs co-occurents en corrélation positive sont *Veillonella*, *Helicobacter*, *Leuconostoc*, *Staphylococcus*, *Holdermania*, *Rhodospirillum*, *Desulfovibrio*, *Eggerthella* et *Ruminococcaceae* et en corrélation négative est *Escherichia*, *Shigella* et *Akkermansia*.
- L'entérotype 3 montre une prédominance de *Ruminococcus* et les genres positivement co-occurents sont *Gordonibacter*, *Akkermansia*, *Staphylococcus*, *Dialister*, *Symbiobacterium*, *Marvinbryantia*, *Ruminococcaceae* et corrélation négative de *Sphingobacterium* (Pushpanathan et al., 2019).

Ces trois genres ont des propriétés métaboliques divergentes : les genres *Bacteroides* et *Parabacteroides* ont un pouvoir saccharolytique important et produisent de l'énergie par fermentation des polysaccharides et des protéines. Les types 2 et 3 ont des propriétés majeures de dégradation des mucines. Les entérotypes 1 et 2 sont capables de synthèse vitaminique (biotine, riboflavine, pantothenate, thiamine et acide ascorbique) (Fond, 2018).

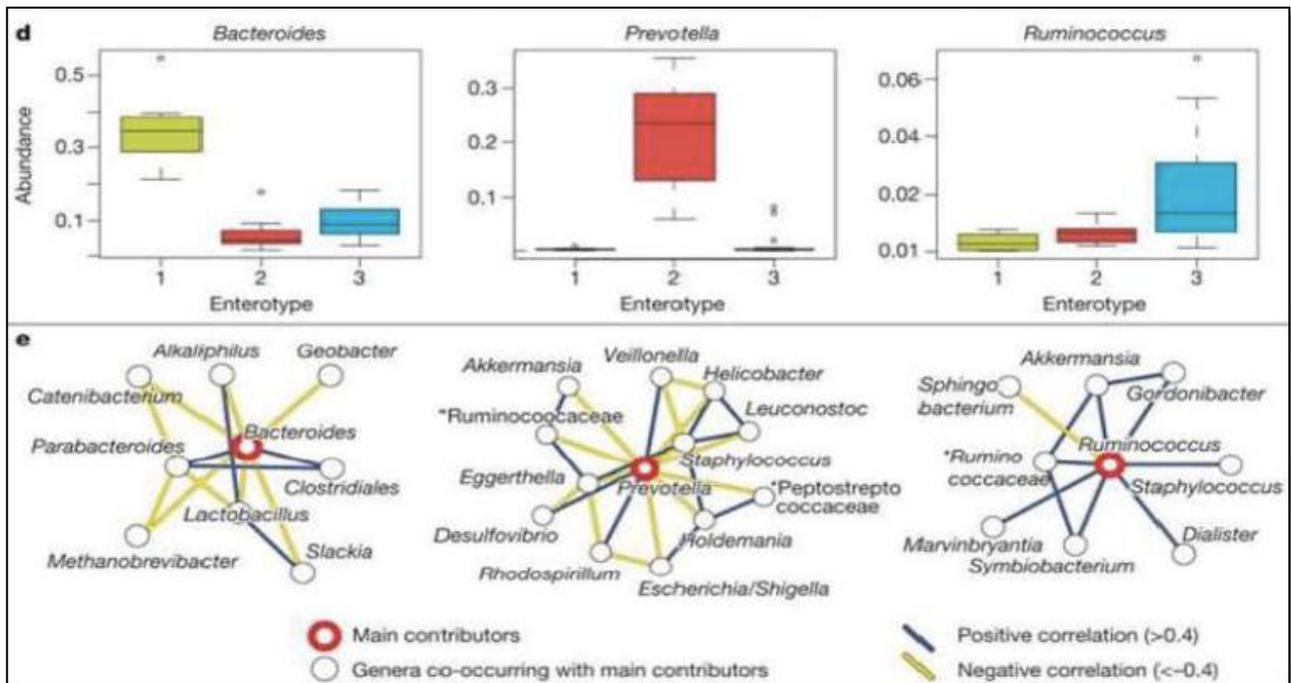


Figure 10: Les entérotypes prédominant chez les individus (Bourlioux, 2014)

II.2.2. Répartition topographique du microbiote intestinal :

La composition et le nombre de microorganismes varient tout au long du tube digestif (Figure 11) (O’Hara et Shanahan, 2006 ; Sekirov et al., 2010). Il existe un gradient croissant oral-aboral :

- **L’estomac** : Se caractérise par sa forte acidité (pH = 1-2) mais aussi par la présence d’oxygène apportée lors de la déglutition. Ainsi face à cette constatation, ce dernier n’offre que très peu de conditions favorables au développement bactérien. Seules les bactéries acidotolérantes telles que *les Streptococcus* ou *les Lactobacillus* résident, persistent à ce niveau du tube digestif (Tahar, 2005).
- **L’intestin grêle** : Le petit intestin abrite très peu de bactéries, si ce n’est des microorganismes anaérobies facultatifs. Les facteurs à l’origine de cette déficience sont nombreux ; les sécrétions digestives (sels biliaires, sécrétions pancréatiques, etc.) et plus particulièrement le péristaltisme constituent les principaux acteurs de cet effet antibactérien. On y trouve donc *des Streptococcus*, *des Lactobacillus*, des Enterobacteries (anaérobies

facultatives) mais aussi des *Bacteroides* et des Clostridies (anaérobies strictes) (Tahar, 2005).

- **Le côlon** : Dans ce dernier compartiment, la diversité bactérienne atteint son maximum. L'absence d'oxygène, ainsi qu'un transit plus lent favorise la pullulation microbienne. Ainsi, le microbiote intestinal devient à ce niveau d'une extrême complexité. Une flore anaérobie stricte représentée par : *Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium* prédomine dans ce gros intestin, et ceci est d'autant plus marqué que l'on se rapproche du côlon distal. Les bactéries anaérobies facultatives (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, etc.) sont quant à elles beaucoup moins représentatives du compartiment colique (environ 25% de la flore dominante) (Tahar, 2005 ; Marteau, 2013).

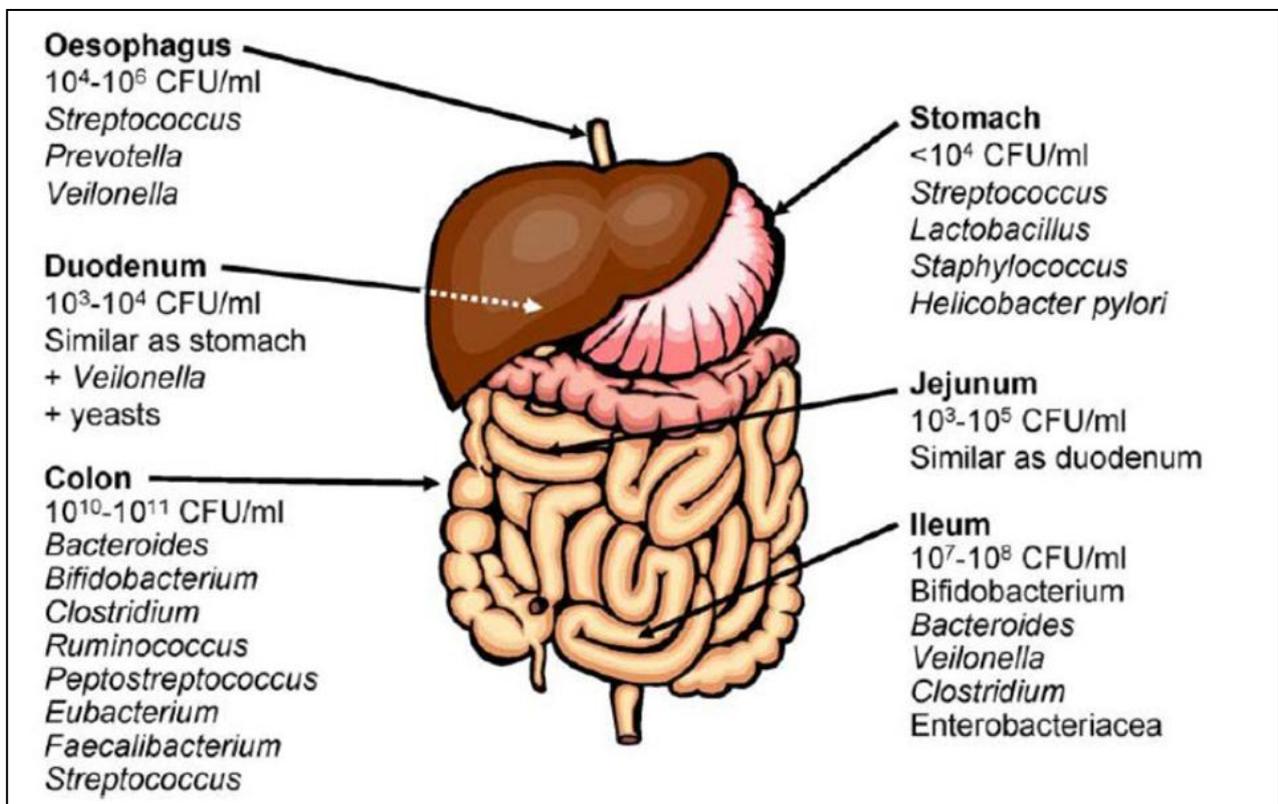


Figure 11: Schéma représentant la variation qualitative et quantitative bactérienne le long du tractus gastro-intestinal (Tiihonen, 2010).

II.3. Mise en place et évolution du microbiote intestinal au cours de la vie :

II.3.1. Etablissement du microbiote intestinal:

Le microbiote intestinal s'acquiert à la naissance. En effet, le nouveau-né naît stérile et son tractus digestif est colonisé dès l'accouchement par la flore de sa mère : vaginale (*lactobacilles*) et fécale (les entérobactéries et les bifidobactéries). Cette colonisation est donc régie par les

microorganismes de l'entourage de l'enfant (transmis lors de gestes affectifs et allaitement) mais également par des facteurs environnementaux (alimentation et hygiène) (Arrieta et al., 2014). Il est retrouvé également des entérocoques et des staphylocoques qui consomment de l'oxygène et permettent par la suite l'implantation de bactéries anaérobies stricts et des lactobacilles (Burcelin et al., 2016 ; Cassard et Thomas, 2019).

Le nouveau-né est ensuite continuellement exposé à de nouvelles bactéries provenant de l'environnement, de la nourriture et des bactéries cutanées de l'adulte. Vers l'âge d'un mois, la flore intestinale présente une majorité de bifidobactéries chez tous les enfants, ainsi que la présence d'*E.coli* et *B. fragilis*, la présence de lactobacilles et de *C. difficile* est moins constante.

C'est entre 2 et 4 ans que la composition du microbiote de l'enfant se stabilise. L'individu a alors constitué un microbiote qui lui est propre et le définit. Cependant, certaines données viennent perturber cette chronologie. En effet, la présence de bactéries dans le méconium et le liquide amniotique laisse à penser que le nouveau-né est au contact d'espèces bactériennes avant la naissance (Chan et al., 2013 ; Salazar et al., 2014 ; Arrieta et al., 2014 ; Albenberg et Wu, 2014).

Des études ont démontré, que la diversité du MI est affectée par les périodes de changement hormonaux (Yurkovetskiy et al., 2013). Durant la puberté, l'évolution dépend aux taux d'androgène où la stabilité du MI est la même chez les mâles et les femelles. Au cours de la grossesse, principalement au troisième trimestre, une diminution de la proportion de *Firmicutes* est observée et une augmentation de bactéries issues de phyla minoritaires, *Actinobacteriae* et *Proteobacteriae* (Koren et al., 2012). A la ménopause, l'influence oestrogénique implique une modulation des proportions des *Clostridia* et des *Ruminococcaceae* (Flores et al., 2012).

Chez la personne âgée, de nombreux facteurs modulent la flore intestinale : les changements physiologiques liés à l'âge, la malnutrition, la polymédication avec l'utilisation d'antibiotiques, les hospitalisations. Dès 65 ans, le rapport *Firmicutes/Bacteroidetes* diminue, avec une augmentation de *Bacteroides* et une diminution de bifidobactéries dans les fèces (Claesson et al., 2007).

II.3.2. Facteurs influençant la mise en place du microbiote intestinal :

De nombreux facteurs vont influencer l'établissement de ce microbiote : mode d'accouchement, environnement, mode d'alimentation, âge gestationnel et antibiothérapie. Des données récentes font état de modification dans l'établissement de cette flore, avec un retard d'implantation des bactéries entériques d'origine maternelle, dues entre autres aux conditions d'hygiène strictes entourant les accouchements. Les conséquences cliniques de ces modifications sont mal connues mais pourraient être responsables d'une absence de flore de barrière ou d'une mauvaise stimulation du système immunitaire intestinal (Campeotto et al., 2007).

II.4. Fonction du microbiote intestinal :

Le microbiote exerce de nombreuses fonctions essentielles pour le maintien de la santé de l'hôte au niveau intestinal et aussi sur la physiologie générale de l'hôte (Figure 12) (O'Hara et Shanahan, 2006 ; Montalto et al., 2009).

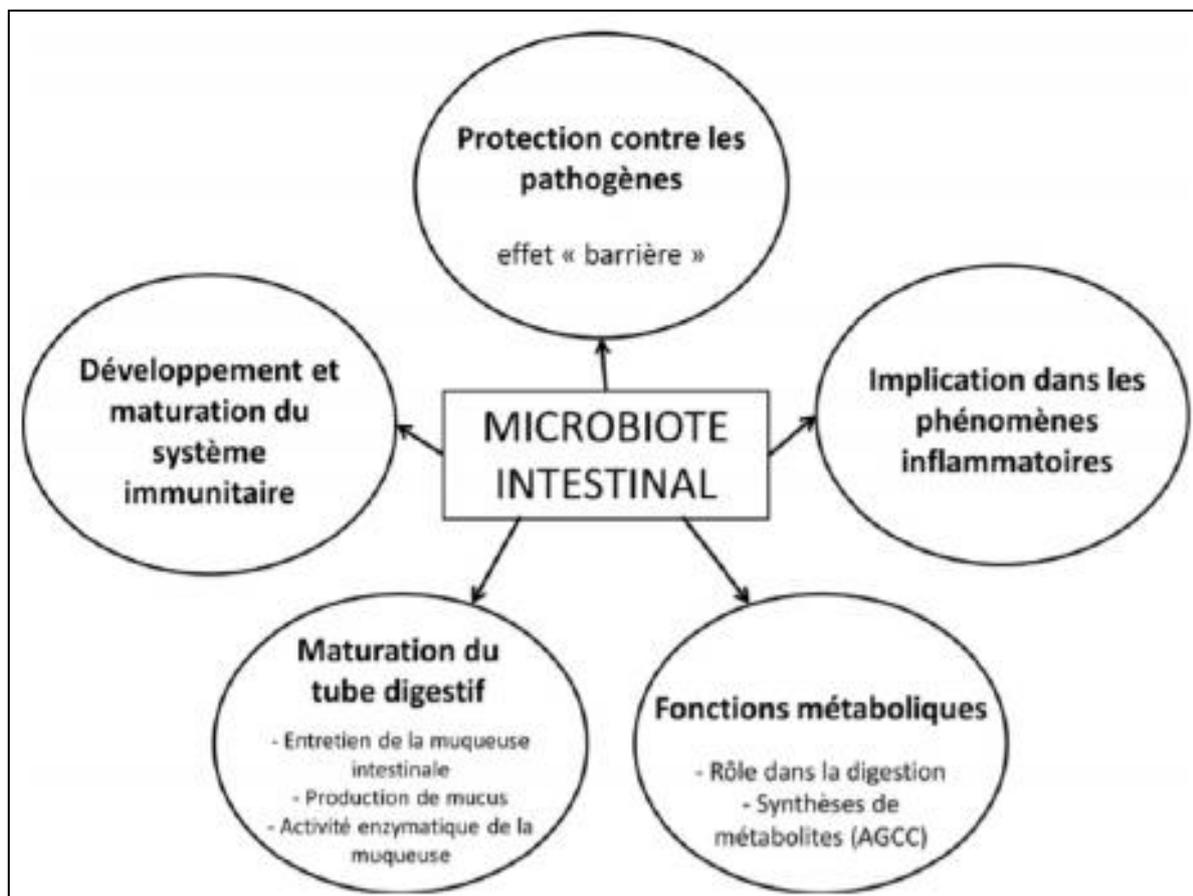


Figure 12: Fonctions du microbiote intestinal (Bruneau et al., 2018).

II.4.1. Fonctions métaboliques et nutritives:

Une des fonctions majeures du microbiote dans le maintien de la physiologie de l'hôte est le métabolisme des substrats non digérés dans la partie haute de tractus digestif. Ces substrats peuvent être d'origine endogène (mucus intestinal) ou exogène (alimentation). Celle-ci permet de produire des métabolites assimilables par l'hôte, servant ensuite par exemple de source d'énergie (Bernalier-Donadille, 2010 ; Flint et al., 2012).

➤ Métabolisme des glucides

La fermentation des glucides est majoritairement réalisée par la fraction bactérienne du microbiote intestinal et concerne principalement les genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, et

Roseburia. Certaines espèces appartenant aux genres *Clostridium*, *Eubacterium* et *Enterococcus* possèdent également des activités hydrolytiques impliquées dans la dégradation des polysaccharides (**Bernalier-Donadille, 2010**). Les principaux produits de la fermentation microbienne des glucides sont des gaz (hydrogène, dioxyde de carbone, et pour certains individus du méthane) et des acides gras à chaîne courte (AGCC) (**Rajilić-Stojanović, 2014**). Les AGCC majoritairement produits à partir des fermentations bactériennes sont l'acétate, le propionate et le butyrate. De nombreux genres bactériens présents au niveau colique, tels que *les Bacteroides*, *les Clostridium*, *les Bifidobacterium* ou encore *les Ruminococcus*, sont capables de produire de l'acétate (**Bernalier-Donadille, 2010**). Le propionate est lui essentiellement synthétisé au niveau du côlon par les genres *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*. Les principales espèces productrices de butyrate appartiennent aux genres *Eubacterium*, *Coprococcus* et *Faecalibacterium*. Les AGCC sont rapidement absorbés par la muqueuse colique et ils ont un rôle primordial dans le métabolisme de l'hôte. Ils servent de sources d'énergie pour les cellules intestinales mais aussi pour les cellules rénales, cardiaques ou encore musculaires. Ils ont également des effets sur le système immunitaire, la motricité, la structure épithéliale, et le pH du côlon. De plus, ils jouent un rôle modulateur dans la sécrétion du mucus (**Papillon et al., 1999**). Le butyrate est une source de nutriments pour les colonocytes, il possède un effet anti-inflammatoire, un effet protecteur de l'intestin et prévient l'accumulation de métabolites intermédiaires toxiques pour l'intestin tels que le lactate (**Sun et al., 2001 ; Bourriaud et al., 2005; Berni Canani et al., 2012**).

➤ **Métabolisme des lipides :**

Les lipides présents dans le côlon sont : les lipides issus du cycle entérohépatique (les acides biliaires, la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens). Les acides gras sont transformés (hydrolyse, oxydation, réduction, hydroxylation, etc.) par les bactéries du microbiote colique (**Gerard et al., 2007**). Les acides biliaires proviennent du cycle entéro-hépatique seront déconjugués par les bactéries intestinales sous l'action principale d'*Escherichia coli*, des *Bacteroides* et plus minoritairement des *Clostridium*, des *Lactobacillus*, d'*Eubacterium* et des *Peptococcus*. Une fois déconjugués, les acides biliaires ne peuvent plus être absorbés par l'épithélium intestinal (**Salonen et al., 2014**).

➤ **Le métabolisme des protéines :**

Le microbiote intestinal participe au métabolisme des protéines. De nombreuses protéases bactériennes hydrolysent les protéines en acides aminés réutilisés par les micro-organismes (*Veillonella*, *Peptococcus*, *Acidaminococcus*, *Clostridium* et *Eubacterium*) comme source d'azote et

d'énergie. L'activité de ces enzymes est régie par le pH, c'est pourquoi le côlon distal est la zone la plus favorable au métabolisme des protéines. Ces processus de dégradation et de partage des acides aminés entre microorganismes aboutissent à la production d'ammoniac (NH₃) et d'AGCC (propionate, butyrate et acétate) par des réactions de désamination, mais aussi de molécules toxiques telles que le p-crésol et des sulfures (**Salonen et al. , 2014**).

➤ **Synthèse de vitamines :**

L'apport en vitamines provenant du microbiote intestinal est essentiel pour la santé de l'hôte (**Fernández et al., 2016**). Par exemple, les vitamines B, C et K peuvent être synthétisées par les bactéries comme les *Prevotella* ou les *Bacteroides* (**Li et al., 2016**).

II.4.2. Fonction protectrices et Effet barrière :

L'effet de barrière est un effet protecteur du microbiote intestinal essentiellement vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes. Les mécanismes impliqués sont multiples :

- une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliale entre les pathogènes et les bactéries commensales ;
- l'induction par le microbiote de la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales ;
- la production par les bactéries du microbiote de bactériocines détruisant les bactéries pathogènes ;
- la stimulation de la production des IgA sécrétoires ;
- le bon fonctionnement de jonctions serrées entre les cellules épithéliales (**Seksik ,2016**).

II.4.3. Fonction immunitaire :

Le microbiote possède trois rôles primordiaux sur les systèmes immunitaires intestinaux et périphériques :

- un rôle d'activation du système immunitaire ;
- un rôle de modulation des réponses immunes ;
- un rôle de régulation des réponses permettant à court et long termes une bonne adaptation de celles-ci par rapport à leur environnement (**Cao et al., 2014**).

Le système immunitaire intestinal doit remplir deux fonctions qui semblent contradictoires. En effet, il doit défendre le tractus intestinal contre les agents pathogènes (bactéries, virus, parasites, etc.) et empêcher leur translocation à travers la barrière intestinale. Cependant, il doit également développer une tolérance vis-à-vis des antigènes alimentaires et du microbiote intestinal pour

prévenir l'induction d'une réponse immunitaire excessive et dommageable pour la physiologie de l'organisme. Ce phénomène dit de tolérance orale est médié notamment par le système immunitaire inné (Clemente et al., 2012).

II.4.4. Fonctions de neuromodulation :

Le microbiote est en relation directe avec le système nerveux central et joue un rôle sur le développement, la maturation et le fonctionnement du cerveau. Il produit également des neuromédiateurs identiques à ceux produits dans le cerveau. La modulation se fait par voie neuronale via le nerf vague, au niveau endocrine par l'intermédiaire du cortisol et de l'axe hypothalamo-hypophysaire ou encore au niveau immunologique par la production de cytokines. Cette relation évoque un système de communication bidirectionnel entre l'intestin et le système nerveux central pouvant influencer un large spectre de maladies telles que le syndrome de l'intestin irritable (Corblin, 2020).

II.5. Déséquilibre du microbiote intestinal:

II.5.1. Définition de la dysbiose intestinal :

La dysbiose est un déséquilibre du microbiote associé à des conséquences néfastes pour l'hôte. Une dysbiose peut résulter de l'excès de microorganismes délétères et/ou de l'insuffisance relative de micro-organismes bénéfiques à l'hôte (Doré et Corthier, 2010).

Trois phénomènes définissent la dysbiose : La diminution des populations commensales/bénéfiques, l'expansion des bactéries pathogènes et la perte de diversité (Figure 13) (Lapierre, 2021).

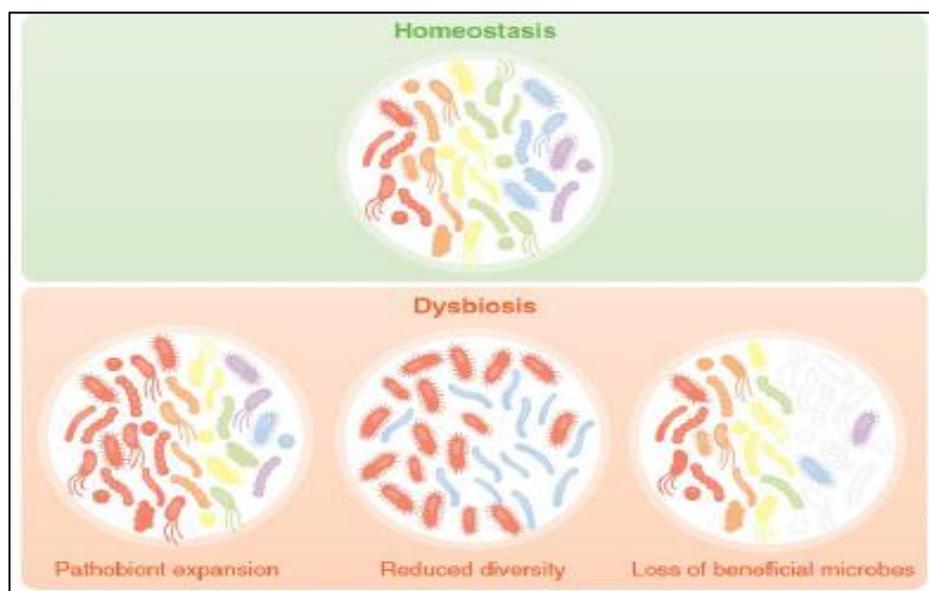


Figure 13: Les différents phénomènes de dysbiose (Petersen et Round, 2014).

II.5.2. Les cause du dysbiose :

Plusieurs facteurs peuvent influencer la structure du microbiote. Ils peuvent être endogènes, comme le genre, l'âge, le génotype, le stress psychologique et l'état de santé général de l'individu. Les composants environnementaux engendrent également des fluctuations dans les populations du microbiote. Parmi ces composants, l'alimentation, l'habitat et le mode de vie ainsi que l'apport médicamenteux peuvent modifier le microbiote, de façon temporaire ou permanente (Lapiere, 2021).

II.5.3.Symptômes du dysbiose

Les patients souffrant de dysbiose intestinale présentent des symptômes divers et variés. Ces symptômes sont cités et détaillés dans le tableau suivant (Tableau 02).

Tableau 02: Les symptômes d'une dysbiose intestinale (Corblin, 2020).

Troubles digestifs	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrhées et constipations. • Ballonnements, flatulences et douleurs abdominales. • Reflux gastro-oesophagiens et brûlures d'estomac. • Mauvaise halein.
Troubles psychiques	<ul style="list-style-type: none"> • Dépression, anxiété et stress. • Troubles du sommeil. • Confusion mentale et troubles de la concentration. • Troubles obsessionnels compulsif.
Troubles cutanés	<ul style="list-style-type: none"> • Acné, eczéma, psoriasis et allergies.
Troubles immunologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Infections chroniques et à répétition des voies digestives et respiratoires.
Carences en vitamines et minéraux	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamines D, K et B. • Magnésium, calcium et fer.
Désordres hormonaux	<ul style="list-style-type: none"> • Chez les femmes, infections vaginales à répétition.

II.6. Conséquences de la dysbiose en pathologies :

De nombreuses études ont mis en évidence une association entre des pathologies humaines et une dysbiose du microbiote intestinal. Ces pathologies ne se limitent pas à l'environnement digestif mais touchent l'ensemble de l'organisme (Annexe 05).

II.6.1. Pathologies digestifs :

Le microbiote intestinal est responsable des différents paramètres, sensibilité et la motricité digestifs. Lors d'une perturbation, des modifications apparaissent au niveau fonctionnel. Ce changement se traduit par des douleurs abdominales, perturbation des transits soit avec une diarrhée soit constipation chroniques ou peut être une alternance entre les deux. Au niveau physiologique, la

dysbiose peut également causée des troubles de la motricité, affecte les voies connectant l'intestin aux voies immunitaires (Corblin, 2020).

Ces changements spectaculaires du microbiote intestinal peuvent être associés aux inflammatoires chroniques de l'intestin telle que la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn et les cancers colorectaux (Pushpanathan et al., 2019).

II.6.2. Les pathologies extra-digestives :

II.6.2.1. Pathologies métaboliques :

De par son rôle primordial dans le métabolisme de l'hôte, le microbiote intestinal est également impliqué dans les troubles métaboliques tels que l'obésité ou le diabète de type 2. Dans le cadre de l'obésité, des études conduites en modèle murin ont ainsi permis de montrer que contrairement aux animaux conventionnels, les souris axéniques ne développent pas d'obésité lorsqu'elles consomment une alimentation riche en sucres et en graisses (Bäckhed et al., 2007). Par ailleurs, il a aussi été démontré que le phénotype d'obésité est transmissible par transplantation fécale d'une souris obèse à une souris maigre sans modification de l'alimentation (Turnbaugh et al., 2006). De manière générale, le phénotype d'obésité est associé à une augmentation de l'abondance *des Firmicutes* et une diminution de celle *des Bacteroidetes*. Cette modification est liée à une augmentation de la capacité du microbiote à extraire de l'énergie à partir des aliments et elle produit une inflammation de faible niveau (Ley et al., 2005 ; Turnbaugh et al., 2006). Le diabète de type 2, dont l'obésité est un facteur de risque avéré, est également associé à une altération de la composition du microbiote intestinal. Ce dernier serait impliqué dans le développement de la résistance à l'insuline et dans l'instauration d'un état inflammatoire (Bekkering et al., 2013; Naseer et al., 2013).

II.6.2.2. Les pathologies cardio-vasculaires :

Le microbiote intestinal est aussi impliqué dans le développement des maladies cardiovasculaires de par son rôle dans le métabolisme de la choline (Lau et al., 2017 ; Tang et al., 2017). Cette dernière est un nutriment essentiel apporté par l'alimentation en particulier par les œufs et la viande rouge. La choline est métabolisée principalement par le foie mais le microbiote intestinal catalyse aussi sa conversion en triméthylamine (TMA) (Romano et al., 2015 ; Rath et al., 2017). La triméthylamine est ensuite métabolisée en triméthylamine-N-oxide au niveau hépatique. Cette molécule possède des propriétés pathogènes qui favorisent le développement de l'athérosclérose, établissant ainsi le lien entre le microbiote intestinal et les maladies cardio-vasculaires (Wang et al., 2011 ; Zhu et al., 2016).

II.6.2.3. Pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes :

Le microbiote intestinal est en dialogue permanent avec le syndrome irritable de l'hôte afin de maintenir une protection contre les agressions exogènes. Lorsque cette interaction vient à être altérée, des pathologies inflammatoires et/ou auto-immunes peuvent survenir au niveau systémique. Les maladies auto-immunes représentent un état physiopathologique où les réponses immunitaires sont anormalement dirigées contre les cellules propres de l'organisme. Le microbiote intestinal a été associé à diverses maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde (**Wu et al., 2016**), la sclérose en plaque (**Berer et al., 2011 ; Jangi et al., 2016 ; Colpitts et al., 2017**), le lupus érythémateux (**Mu et al., 2015**) ou encore le diabète de type 1 (**Kostic et al., 2015 ; Giancchetti et Fierabracci, 2017**). Il a également été montré qu'une altération du microbiote intestinal est associée au développement de l'asthme et des allergies via une perturbation de la tolérance immunitaire. Les corps exogènes, normalement tolérés par l'organisme, vont alors adopter une réponse immunitaire disproportionnée (**Ferreira et al., 2014**).

II.6.2.4. Les troubles neurologiques et/ou comportementaux :

De nombreux liens entre microbiote intestinal et système nerveux central (SNC) ont pu être établis, à la fois au niveau de la morphologie et de la physiologie du cerveau, mais également sur le développement de troubles neurologiques et/ou comportementaux comme l'autisme ou encore la maladie d'Alzheimer (**Sudo et al. 2004 ; Heijtz et al., 2011**). La recherche, basée sur l'étude d'animaux axéniques, a permis de révéler le rôle du microbiote :

- dans l'intégrité structurale de certaines régions du cerveau comme l'amygdale et l'hippocampe (**Luczynski et al., 2016**) ;
- dans les mécanismes de neurogénèse et de myélinisation (**Hoban et al., 2016 ; Ogonnaya et al., 2015**), ainsi que dans la modulation de la barrière hémato-encéphalique (**Braniste et al., 2014**).

II.6.2.5. Pathologies respiratoires :

Un déséquilibre du microbiote pourrait jouer un rôle dans l'apparition de pathologies respiratoires puisque ses fonctions et son rôle protecteur contre les agents pathogènes se retrouvent fragilisés. Les défenses immunitaires sont affectées et moins efficaces, permettant aux virus et aux bactéries responsables d'infections respiratoires de s'installer et de proliférer. De plus, un lien entre le microbiote intestinal et pulmonaire a été mis en évidence (**Budden et al., 2017**).

II.6.2.6. Dysbiose du microbiote intestinal liée au Covid-19 :

Les patients atteints la maladie Covid-19 ayant des symptômes gastro-intestinaux, ont présenté une dysbiose intestinale et un taux de chimiokine pro-inflammatoire et une libération excessive de cytokines. Ce qui suggère que le SARS-CoV-2 peut être hébergé dans le tube digestif des patients et transmis par voie féco-orale (**Chen et al., 2020 ; Lamers et al. , 2020 ; Xiao et al.,2020**).

Dans une étude chinoise, les chercheurs ont analysé les données de laboratoire de 100 patients Covid-19 positifs dont la moitié présentait des symptômes gastro-intestinaux et une cohorte de sujets non-Covid-19. Les résultats obtenus ont montré que ces patients ont présenté des profils microbiens déséquilibrés et une présence abondante des espèces pathogènes par rapport aux espèces commensaux tels que *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* et les bifidobactéries. Ces commensaux intestinaux ayant un potentiel immunomodulateurs, ont été enregistrés à des faibles proportions jusqu'à 30 jours après la guérison. Par ailleurs, les phylums des Bacteriodes et des Actinobactéries ont été plus abondants chez les sujets atteints et les témoins non-Covid-19 respectivement. De plus, cette perturbation est marquée par de fortes concentrations de cytokines inflammatoires et elle est donc associée à un état grave de la maladie. L'augmentation de la perméabilité intestinale peut également entraîner des fuites de produits bactériens pro-inflammatoires et une circulation systémique, déclenchant ainsi une cascade inflammatoire dit « tempête de cytokines » (**Dolié, 2018 ; Bruchilli et al., 2021 ; Yeoh et al., 2021**).

II.7. Rééquilibrage de la flore intestinale :

Les modulations thérapeutiques volontaires ou involontaires du microbiote intestinal sont susceptibles d'entraîner des conséquences cliniques bénéfiques ou néfastes pour l'hôte. Partant de l'observation que certain micro-organismes du microbiote intestinale ont des effets bénéfiques pour la santé, l'idée est venue d'administrer par voie orale des micro-organismes vivants bénéfiques (Probiotique) ou de favoriser la croissance sélective d'un microbiote bénéfiques pour l'administration de substrats préférentiels (prébiotiques) (**Marteau, 2013**).

II.8. La transplantation de microbiote fécal :

II.8.1. Définition du TMF :

Le transfert de microbiote fécal aussi appelé transplantation de microbiote fécal, bactériothérapie fécale ou transfert de flore, consiste à introduire une préparation constituée d'une dilution de celle d'un donneur sain dans le tube digestif d'un patient receveur (**Annexe 06**), afin de rééquilibrer le microbiote altéré de l'hôte (dysbiose) (**Figure 14**). La TMF a été particulièrement étudiée et a montré de très bons résultats dans le cas d'infection à *Clostridium difficile* réfractaires à un

traitement antibiotique conventionnel. Le TMF ne dispose que d'une indication robustement documentée dans l'infection à *C.difficile* (Batista et al., 2015). La pratique de la transplantation fécale reste néanmoins extrêmement restreinte de par le risque d'introduire de nouveaux agents pathogènes chez le receveur (Fond et Chevalier, 2016).

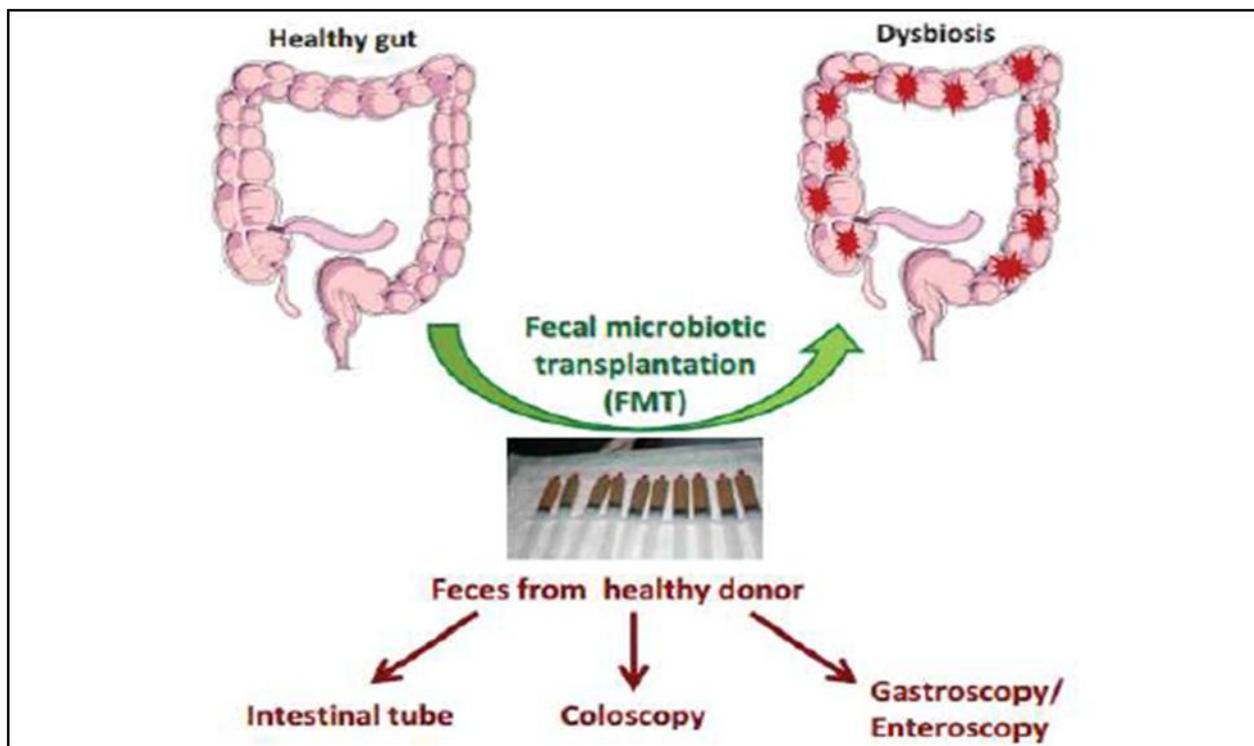


Figure 14: Représentation schématique de la TMF (Orbie, 2015).

II.8.2. Les étapes de la transplantation fécale (Annexe 06) :

Les principales étapes sont les suivantes:

- la validation de l'indication de la TMF ;
- la sélection du donneur ;
- la préparation des selles du donneur ;
- le choix du mode et du contexte d'administration ;
- la préparation colique ;
- l'administration elle-même (Sokol, 2018).

La seule indication reconnue de la TMF en pratique clinique est l'infection à *Clostridium difficile* récidivante. La sélection du donneur répond à des critères spécifiques visant à réduire au maximum les risques infectieux. La préparation consiste à homogénéiser les selles du donneur dans du sérum physiologique, à réaliser une filtration simple visant à éliminer les résidus, puis à conditionner la solution fécale en fonction de la voie d'administration choisie (Sokol, 2018).

Si les premiers protocoles de TMF étaient basés sur l'utilisation de selles fraîchement émises et ré-administrées dans un délai court, en général ≤ 6 h, ce qui était à l'origine de contraintes organisationnelles et logistiques lourdes, ces difficultés se voient peu à peu surmontées par l'utilisation de matériel congelé (en présence de cryoprotecteur), donc immédiatement disponible et associé à une amélioration de la sécurité de la procédure en réduisant au maximum le délai entre les examens réalisés chez le donneur et l'émission de la selle utilisée pour la TMF. Toute cette procédure de préparation doit se faire dans des conditions strictes d'hygiène afin de garantir la qualité du don et la sécurité du personnel manipulant. Elle se fait sous la responsabilité de la pharmacie hospitalière et en tenant compte de la nécessité de traçabilité. L'administration, le plus souvent après une préparation colique par polyéthylène glycol, peut se faire selon trois voies principales : le lavement, au cours d'une coloscopie ou au moyen d'une sonde nasoduodénale (voir nasogastrique). Plus récemment des capsules congelées pour administration orale ont également été développées (Sokol, 2018).

II.8.3. Effets indésirable du TMF :

Les effets indésirables constatés sont bénins et principalement dus à la voie d'administration:

- des diarrhées, des crampes et des ballonnements ;
- des maux de gorge par sonde naso-gastrique ;
- un inconfort rectal, des flatulences, des nausées et des ballonnements par voie coloscopique;
- une prolifération bactérienne dans l'intestin grêle par voie naso-gastrique ou du colon (Gough et al., 2011).

Chapitre III



Effet du miel dans l'amélioration du
microbiote intestinal

III.1. Les probiotiques :**III.1.1. Définition du probiotique :**

Les probiotiques sont désormais définis comme « tout microorganisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantité suffisante, exerce un effet bénéfique sur la santé de l'hôte » (Guarner et al., 2011 ; Hill et al., 2014).

En effet, les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les suppléments alimentaires (Annexe 07). Les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques (Guarner et al., 2011).

III.1.2. Les microorganismes probiotiques :

Les probiotiques incluent différentes espèces bactériennes dont les plus courantes sont des bactéries à Gram positif qui appartiennent aux genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Mais d'autres genres bactériens peuvent être utilisés comme des souches appartenant aux streptocoques, entérocoques ou encore des bactéries à Gram négatif comme *Escherichia coli*, de même que des levures comme *Saccharomyces boulardii* (Tableau 03) (Butel, 2014).

Tableau 03: Liste des principales souches microbiennes considérées comme probiotiques
(Pyar et al., 2013)

Genre <i>Lactobacillus</i>	Genre <i>Bifidobacterium</i>	Autres micro-organismes
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<i>L. crispatus</i>	<i>B. longum</i>	<i>Saccharomyces boulardii (levure)</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>B. breve</i>	<i>Lactococcus lactis</i>
<i>L. rhamnosus GG</i>	<i>B. infantis</i>	<i>Streptomyces (levure)</i>
<i>L. salivarius</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Escherichia coli Nissle</i>
<i>L. gasseri</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Streptococcus phocae</i>
<i>L. buchneri</i>	<i>B. gallicum</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>L. johnsonii</i>	<i>B. asteroides</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>
<i>L. reuteri</i>	<i>B. merycicum</i>	(Markowiak et Slizewska, 2017)
<i>L. fermentum</i>	<i>B. magnum</i>	
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. indicum</i>	
<i>L. acetotolerans</i>	<i>B. gallinarum</i>	
<i>L. acidifarinae</i>	<i>B. cuniculi</i>	
<i>L. zymae</i>	<i>B. boum</i>	
<i>L. agilis</i>	<i>B. coryneforme</i>	
<i>L. alimentarius</i>	<i>B. choerium</i>	
	<i>B. ruminale</i>	
	<i>B. minimum</i>	
	<i>B. subtile</i>	
	<i>B. thermaacidophilum</i>	
	<i>B. psuedocatenulapum</i>	

L. *Lactobacillus*, B. *Bifidobacterium*.

III.1.2.1. Les bactéries lactiques:

Les bactéries probiotiques sont principalement des bactéries lactiques et des bifidobactéries, les principales souches reconnues en tant que probiotiques chez l'humain sont des bactéries appartenant aux genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et aussi des souches du genre *Enterococcus* et *Streptococcus* (Sreeja et al., 2013; Mizock, 2015; Nader-Macías et Juárez Tomás, 2015). Ils sont non-pathogènes, non-putréfactifs, non-toxigénique et ont des propriétés saccharolytiques, ce qui permet de les considérer comme des bactéries « bénéfiques » pour la santé (Villeger, 2014).

➤ Genre *Lactobacillus* :

Les lactobacilles font partie du phylum des *Firmicutes*, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae*. Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes (Gálvez et al., 2008). On les retrouve notamment au niveau de la flore vaginale mais aussi au niveau digestif (Tailliez, 2004). Les *lactobacilles* sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier *Lactobacillus acidophilus*,

Lactobacillus casei et *Lactobacillus rhamnosus*, car ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales (Bernardeau et al., 2008).

➤ **Les cocci :**

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*. L'espèce *Streptococcus thermophilus*, largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est utilisée dans certains produits probiotiques. Les espèces *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* est utilisée pour ses effets probiotiques (Guiraud, 2003 ; Corrieu et Luquet, 2008).

➤ **Les bifidobactéries :**

Les Bifidobactéries sont des bâtonnets en formes variées dont la forme Y est la plus caractéristique, elles sont des Gram positives, non sporulées, strictement anaérobies, hétérofermentaires produisent de l'acide lactique ou acétiques (Lee et Salminen, 2009). Les bifidobactéries présentent un composant de la flore normale de l'homme ; chez le nourrisson, elles prédominent sa flore intestinale.

III.1.2.2. Les bactéries non lactiques :

➤ ***Bacillus* :**

Les espèces les plus largement étudiées sont *Bacillus subtilis*, *Bacillus clausii*, *Bacillus cereus*, *Bacillus coagulans* et *Bacillus licheniformis*. Elles sont utilisées chez l'homme en tant que compléments alimentaires. Chez les animaux sont utilisées comme promoteurs de croissance et agents d'exclusion compétitive et dans l'aquaculture leur utilisation est pour l'amélioration de la croissance et la résistance aux maladies de la crevette (Cutting, 2011).

➤ ***Escherichia coli* Nissle :**

Escherichia coli Nissle 1917 est une bactérie à Gram négatif non pathogène appartenant à la famille des entérobactéries (Schultz, 2008). C'est une souche probiotique bien connue avec de multiples effets bénéfiques sur l'homéostasie intestinale. Contrairement à d'autres souches de *E. coli*, elle ne

produit pas de facteurs de virulence, donc elle est incapable d'induire des dommages à la surface de l'épithélium intestinal (**Grozdánov, 2004**). Elle peut stimuler la production de bêta-défensine 2 humaine, une molécule qui se révèle être cruciale dans la protection de la barrière muqueuse contre l'adhérence et l'invasion par les bactéries pathogènes. En outre, elle peut sécréter des facteurs (microcines, adhésines, protéases) qui améliorent la production de l'adénosine triphosphate (ATP), améliorant ainsi la disponibilité de l'énergie, ainsi qu'elle peut moduler la réponse inflammatoire de la muqueuse par une action directe sur les lymphocytes T activés (**Schlee et al., 2007**).

III.1.2.3. Les levures :

Les levures font partie de la famille des champignons unicellulaires, utilisés dans l'industrie alimentaire pour la production de boissons alcoolisées mais aussi pour la fabrication boulangère (**Steensels et al., 2014**).

Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae* et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii* (**Dalmaso et al., 2006**).

Cette dernière a été utilisée au cours des 30 dernières années pour la prophylaxie et le traitement des maladies diarrhéiques causées par les bactéries et d'autres troubles gastro-intestinaux provoqués par l'administration d'agents antimicrobiens (**Kelesidis et Pothoulakis, 2012**).

III.1.3. Les critères de sélection des souches probiotiques :

Pour qu'un produit soit reconnu comme étant probiotique, une évaluation du produit basée sur plusieurs critères doit être effectuée suivant les recommandations de la FAO/OMS (**Annexe08**) (**Figure15**) (**Guarner et al., 2008**).

III.1.3.1. Critères de Sécurité :

a. Identification de la souche :

Les souches probiotiques doivent être identifiées via des méthodes fiables de détermination de phénotype et de génotype (**Colarelli, 2010**), et décrits selon la nomenclature internationale : genre, espèce, jusqu'à la souche, et ceci pour tous les micro-organismes inclus dans le produit. Les fabricants sont également tenus de déposer le nom des souches commercialisées dans un registre international (AFSSA, WGO) (**Vitton et Damon, 2020**).

b. Innocuité :

Un microorganisme probiotique doit présenter pour le consommateur, c'est-à-dire être non toxique et exempt de toute pathogénicité. Ce critère de sécurité semble évident, mais il est important de

l'évaluer précisément pour chaque souche potentiellement probiotique, en étudiant tout effet indésirable possible (résistance aux antibiotiques, activités métaboliques nocives, production de toxines, potentiel infectieux et activité hémolytique). Leur consommation de longue date sans risque établi pour l'homme demeure la meilleure preuve de leur sûreté. Selon cette approche, il a été dressé une liste de souches probiotiques jugées historiquement sécuritaires : on parle de souches à statut QSP (Qualified Presumption of Safety) en Europe ou GRAS (Generally Recognized As Safe) aux Etats-Unis (Ezzariga, 2015).

c. Origine :

Les microorganismes comme n'importe quels autres êtres vivants sont bien adaptées à leur environnement spécifique. De plus la muqueuse intestinale et la microflore partagent des épitopes antigéniques communs sans doute responsable de la tolérance immunologique de l'hôte vis-à-vis de ses bactéries résidentes. (Ezzariga, 2015).

III.1.3.2. Critères fonctionnels :

a. Survie au cours du transit digestif :

La survie des bactéries dans le suc gastrique dépend de leur capacité à tolérer les pH bas. Le temps de passage peut-être d'une à trois heures selon l'individu et le régime. Par conséquent, des auteurs proposent que les souches probiotiques doivent résister à un pH de 2,5 dans un milieu de cultures pendant quatre heures (Ammor et Mayo, 2007).

b. Adhésion au mucus et/ou cellules épithéliales humaines :

L'adhérence constitue le premier mécanisme de défense contre l'invasion des bactéries pathogènes (Iñiguez-Palomares et al., 2007 ; Clara et al., 2011), De même, les probiotiques peuvent se fixer au mucus qui recouvre les entérocytes ou aux divers microorganismes que l'on retrouve dans le tractus gastro-intestinal (Lamoureux, 2000).

L'adhésion permet d'augmenter le temps de rétention des probiotiques dans l'intestin pour mieux résister aux mouvements péristaltiques intestinaux (Izquierdo, 2009). L'effet probiotique aura d'autant plus de chance d'être maximal que le microorganisme vivant séjournera longtemps dans le tube digestif. Selon plusieurs études pharmacocinétiques cliniques, la culture probiotique doit être continuellement ingérée pour qu'un effet probiotique exogène continu soit obtenu (Marteau et Rambaud, 1998).

c. Activité d'hydrolase des sels biliaires :

Les BSH (bile salts hydrolase) sont généralement des enzymes intracellulaires, insensibles à l'oxygène qui catalysent l'hydrolyse des sels biliaires. Un certain nombre de BSH a été identifié et caractérisé chez des bactéries probiotiques, la capacité des souches probiotiques à produire des BSH a été souvent considérée comme critère de sélection des souches probiotiques (Belhamra, 2017).

d. Activité antimicrobienne :

Les bactéries lactiques synthétisent des molécules à action bactéricide/ bactériostatique comme les acides organiques, le peroxyde d'hydrogène, le dioxyde de carbone, le diacétyle et les bactériocines. Ces mécanismes antimicrobiens ont été exploités pour améliorer la préservation des aliments (Labioui et al., 2005).

III.1.3.3. Critères technologiques :

Ces critères sont de bonnes propriétés sensorielles, une résistance aux phages, une viabilité durant le traitement technologique et une stabilité dans le produit et durant le stockage (Saarela et al., 2000).

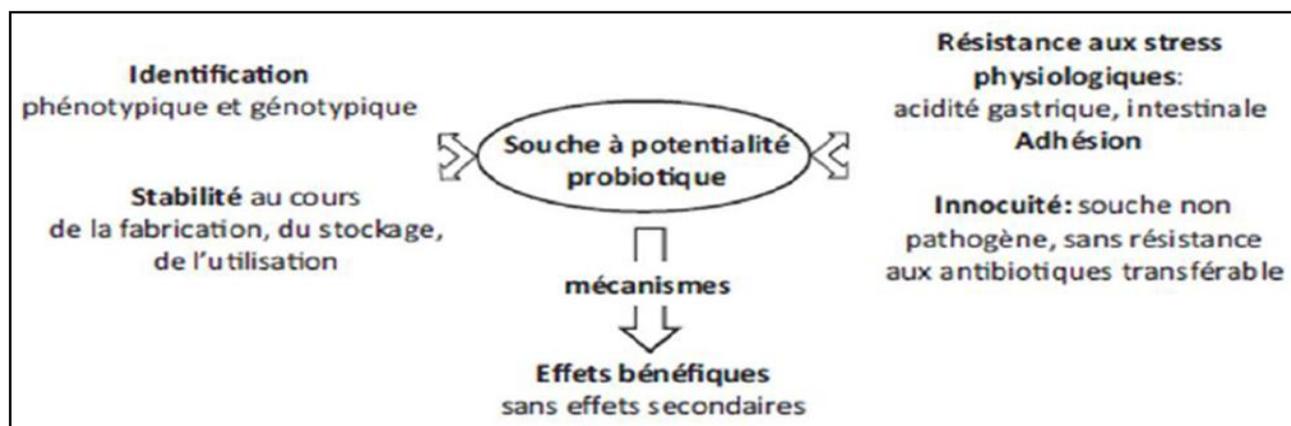


Figure 15: Critères de sélection des souches probiotiques (Yahla, 2017)

III.1.4. Mode d'action des probiotiques :

Les probiotiques font actuellement l'objet d'un certain consensus dans la communauté scientifique grâce à leurs effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Plusieurs mécanismes par lesquels certains probiotiques exercent des effets protecteurs ou thérapeutiques ont été proposés (Tableau 04) (Mizock et al., 2015). Toutefois, ces modes d'action ne sont pas encore complètement élucidés. Parmi ces principaux mécanismes d'action, on retrouve le renforcement de la barrière intestinale, l'inhibition de l'adhésion des pathogènes à la muqueuse intestinale, la production de substances antimicrobienne et la modulation du système immunitaire (Figure 16) (Jokers, 2016).

Tableau 04: Principaux mécanismes d'action des probiotiques (Villegier, 2014).

Mécanismes d'action des probiotiques
<ul style="list-style-type: none"> • Activité antimicrobienne. • Diminution du pH luminal par la production de métabolites acides. • Sécrétion de peptides antimicrobiens. • Inhibition de l'invasion bactérienne par compétition pour les nutriments. • Inhibition de l'adhésion bactérienne aux cellules épithéliales par compétition pour les récepteurs.
<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des fonctions de barrières. • Stimulation de la production de mucus. • Augmentation de l'intégrité de la barrière intestinale (jonctions serrées).
<ul style="list-style-type: none"> • Immunomodulation. • Effets sur les cellules épithéliales intestinales. • Effets sur les cellules dendritiques. • Effets sur les monocytes/macrophages. • Effets sur les lymphocytes. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lymphocytes B. ▪ Lymphocytes T. ▪ Cellules NK

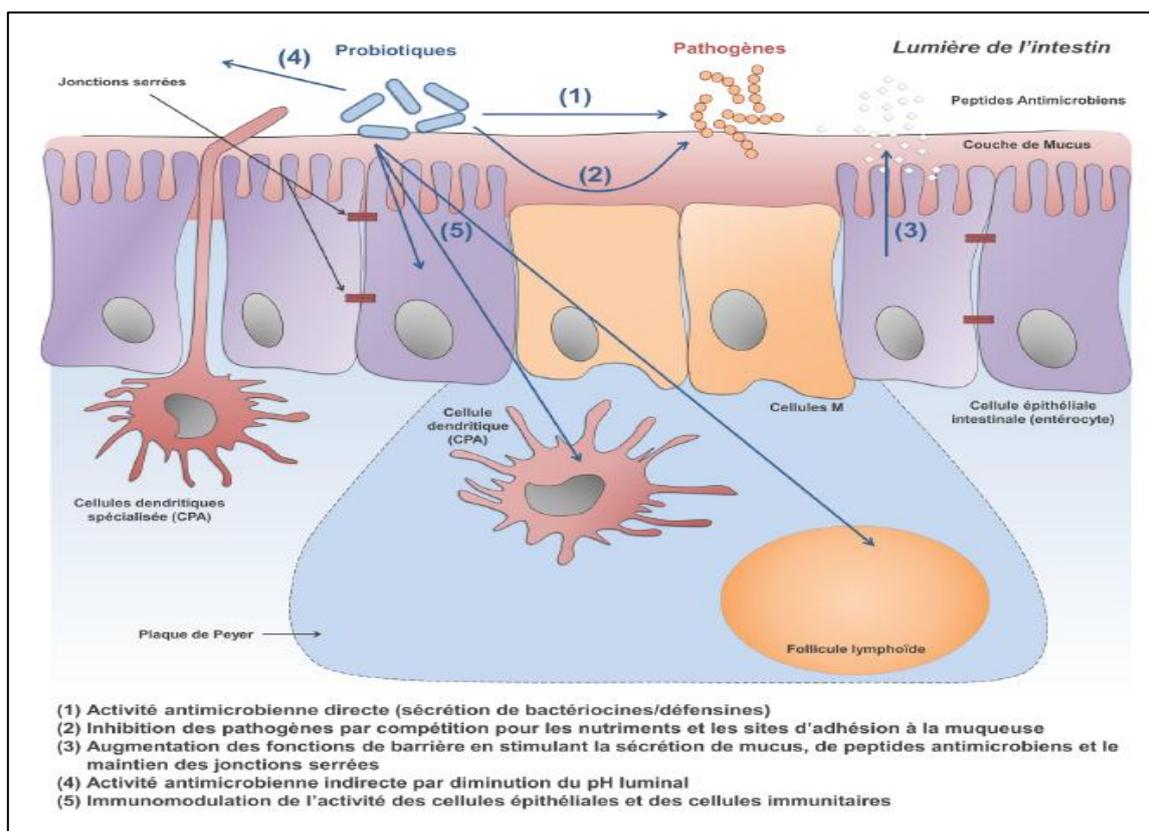


Figure 16: Représentation schématique des principaux mécanismes d'action des probiotiques (Villegier, 2014).

III.1.5. Effets bénéfiques des probiotiques sur la santé :

Les probiotiques ont pour but d'aider la flore microbienne naturelle de l'intestin (**Annexe 09**).

III.1.5.1. Diarrhées :

Les infections intestinales (aiguës ou chroniques) sont une des principales cibles des probiotiques. Parmi elles, les diarrhées d'origine infectieuses qui sont une des premières utilisations des probiotiques par leur effet barrière contre les pathogènes (**Butel, 2014**). L'effet de probiotiques sur les diarrhées a été largement étudié, et leur efficacité dans la prévention et le traitement des diarrhées de différentes étiologies a été démontré, principalement lors de la mise en oeuvre des souches *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* (**Jones, 2010**).

Récemment, les probiotiques ont été proposés comme traitement d'appoint pour le traitement de la diarrhée aiguë, principalement pour réduire la durée des épisodes diarrhéiques. Les études menées montrent concrètement l'efficacité de deux souches de probiotiques, *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii*. Leurs effets sur la durée de la diarrhée sont bien établis, et l'efficacité de la souche LGG comme traitement d'appoint est considérée comme la plus concluante (**Szajewska et al., 2007; Basu et al., 2009; Grandy et al., 2010**).

III.1.5.2. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) :

Le microbiote intestinal est impliqué dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La consommation de bactéries probiotiques sélectionnées peut induire ou prolonger des rémissions dans le cas de MICI telles que la rectocolite hémorragique (**Jan, 2019**). Ces maladies incluent un spectre de pathologies caractérisées par une inflammation, des ulcères et un rétrécissement du tractus gastro-intestinal entraînant des douleurs abdominales, des diarrhées et des saignements gastro-intestinaux. Des souches probiotiques différentes ont été utilisées pour traiter la maladie de Crohn. La souche probiotique *Saccharomyces boulardii* a récemment été utilisée pour prévenir les rechutes (**Bourreille et al., 2013**).

III.1.5.3. Infection à *Helicobacter pylori* :

L'utilisation des probiotiques dans les inflammations gastriques chez les sujets colonisés par *H. pylori* est soutenue par de nombreuses observations. Les souches spécifiques de *Lactobacillus* et de *Bifidobacterium* exercent des effets bactéricides contre *H. pylori in vitro* par la libération des bactériocines, et/ ou l'inhibition de son adhérence aux cellules épithéliales. Ces effets protecteurs ont été confirmés dans des modèles d'animaux (**Huang et al., 2014; Vandenplas et al., 2015**).

III.1.5.4. Allergies :

L'évidence la plus forte réside dans la prévention de la dermatite atopique lorsque certains probiotiques sont administrés à des femmes enceintes ou à des nouveaux nés de moins de 6 mois. Cependant, un essai clinique récent n'a pas confirmé ces résultats. En ce qui concerne le traitement des maladies allergiques, quelques études contrôlées ont prouvé que des souches spécifiques de probiotiques pouvaient être efficaces dans le traitement d'un sous-groupe de patients avec eczéma atopique. On connaît peu de choses sur l'efficacité des probiotiques dans la prévention de l'allergie alimentaire (Guarner et al., 2011).

III.1.5.5. Probiotique et autres pathologies gastro-intestinales :

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) ou colopathie fonctionnelle est caractérisée par des douleurs abdominales récurrentes et des ballonnements associés à des troubles du transit (diarrhée ou constipation). L'utilisation des probiotiques dans le traitement de cette affection vient après les recommandations pour une hygiène de vie adéquate, et leur mode d'action passerait en partie par leurs effets anti-inflammatoire et immunomodulateur (Butel, 2014 ; Mizock et al., 2015).

III.1.5.6. L'amélioration de la tolérance du lactose :

Beaucoup de gens dans le monde ne sont pas capables de digérer le lactose. Ces personnes peuvent néanmoins consommer du lait fermenté car les bactéries lactiques aident au catabolisme du lactose. Une augmentation de l'activité β -galactosidase après administration de yaourt enrichi en probiotiques a été également démontrée (Montalto et al., 2006).

III.1.5.7. Réduction du taux de cholestérol :

Le cholestérol constitue un facteur de risque de plusieurs maladies telles que: le cancer du côlon, l'hypercholestérolémie et les maladies cardiovasculaires. Les bactéries lactiques, particulièrement, *Lactobacillus* et des espèces du genre *Bifidobacterium* sont capables de métaboliser le cholestérol, ce qui réduit son taux sanguin (Mahrous et al., 2011).

III.1.5.8. La prévention du cancer du côlon :

Des travaux chez l'animal ont montré l'effet protecteur des probiotiques sur le cancer colique par l'inhibition des processus conduisant à sa formation (Wollowski et al., 2001; Liong, 2008).

III.1.5.9. Effets sur le système immunitaire :

Il a été établi que les bactéries lactiques étaient capables d'agir positivement sur le système immunitaire, affectant à la fois la réponse immunitaire innée et adaptative, réduisant ainsi la

colonisation par des agents pathogènes. Les probiotiques peuvent moduler l'activité du système immunitaire par différentes voies comme la stimulation des macrophages, augmentant ainsi la phagocytose et l'expression d'IFN- γ et IL-1 β , IL-6, IL-8 et IL-12 (Saiz Vieco, 2019).

III.2. Les prébiotiques :

III.2.1. Définition :

Le prébiotique a été décrit pour la première fois comme « un ingrédient alimentaire non digestible qui a un effet bénéfique sur l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité de bactéries dans le côlon, et améliore ainsi la santé de l'hôte ». Selon cette définition, seuls quelques composés du groupe des glucides, tels que les β -fructanes à chaîne courte et longue [FOS et inuline], le lactulose et le GOS peuvent être classés comme prébiotiques. En 2008, la 6^{ème} réunion de l'Association Scientifique Internationale des Probiotiques et Prébiotiques (ISAPP) définit les « prébiotiques alimentaires » comme « un ingrédient sélectivement fermenté qui entraîne des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote gastro-intestinal, conférant ainsi un ou des bénéfices à la santé de l'hôte » (Davani-Davari et al., 2019).

III.2.2. Classes des prébiotiques :

Les prébiotiques bien connus impliquent des glucides non digestibles, tels que les fructooligosaccharides (FOS), les galacto-oligosaccharides (GOS), l'inuline et le lactulose. De plus, d'autres glucides non digestibles tels que l'arabinoxylane, les bêta-glucanes, les isomalto-oligosaccharides (IMO), le polydextrose, les oligosaccharides de soja, le XOS et le xylo-polysaccharide (XPS), ont également été revendiqués comme présentant un potentiel prébiotique basé sur des études cliniques (Annexe 10) (Kaur et al., 2021).

a. Fructanes:

Cette catégorie comprend l'inuline et le fructo-oligosaccharide (FOS) ou oligofructose. Auparavant, certaines études impliquaient que les fructanes pouvaient stimuler sélectivement les bactéries lactiques. Cependant, au cours des dernières années, certaines études ont montré que la longueur de la chaîne des fructanes est un critère important pour déterminer quelles bactéries peuvent les fermenter (Davani-Davari et al., 2019).

L'oligofructose prébiotique se trouve naturellement dans de nombreux aliments tels le blé, les oignons, les bananes, le miel, l'ail et les poireaux. Il peut aussi être isolé à partir de la racine de la chicorée ou être synthétisé par des enzymes à partir du sucrose (Guarner et al., 2017).

La fermentation de l'oligofructose dans le côlon génère un grand nombre d'effets physiologiques qui incluent:

- une augmentation du nombre des bifidobactéries dans le côlon ;
- un accroissement de l'absorption de calcium ;
- une augmentation du poids des selles ;
- un raccourcissement du temps de transit gastro-intestinal ;
- une diminution du taux de lipides sanguins.

b. Les galacto-oligosaccharides (GOS) :

Les galacto-oligosaccharides produits de l'extension du lactose, ils stimulent fortement les bifidobactéries et les lactobacilles. Les bifidobactéries chez les nourrissons ont montré des taux élevés avec l'incorporation de GOS. Les entérobactéries, les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes* sont également stimulés par le GOS, mais dans une moindre mesure que les bifidobactéries. Il existe des GOS dérivés du lactulose, l'isomère du lactose, ils sont également considérés comme des prébiotiques (Davani-Davari et al., 2019).

c. Oligosaccharides dérivés de l'amidon et du glucose :

Il existe une sorte d'amidon résistant à la digestion de l'intestin supérieur appelé amidon résistant (RS). Ce dernier peut favoriser la santé en produisant un niveau élevé de butyrate ; il a donc été suggéré d'être classé comme prébiotique. Divers groupes de *Firmicutes* montrent la plus forte incorporation avec une haute quantité de RS. Une étude in vitro a démontré que RS pouvait aussi être dégradé par *Ruminococcus bromii* et *Bifidobacterium adolescentis*, et aussi dans une moindre mesure par *Eubacterium rectale* et *Bacteroides thetaiotaomicron*. Cependant, dans les incubations mixtes bactériennes et fécales, la dégradation du RS est impossible en l'absence de *Ruminococcus bromii*.

Le polydextrose est un oligosaccharide dérivé du glucose. Il se compose de glucane avec beaucoup de branches et des liaisons glycosidiques. Il existe des preuves qu'il peut stimuler les bifidobactéries, mais il n'a pas été encore confirmé (Davani-Davari et al., 2019).

d. Autre oligosaccharides :

Certains oligosaccharides proviennent d'un polysaccharide appelé pectine. Ce type d'oligosaccharide est appelé oligosaccharide pectique (POS). Ils sont basés sur l'extension de l'acide galacturonique (homogalacturonan) ou le rhamnose (rhamnogalacturonan I). Leurs structures varient fortement selon les sources de POS (Davani-Davari et al., 2019).

e. Oligosaccharides non glucidiques :

Il existe certains composés qui ne sont pas classés comme glucides mais qu'il est recommandé de les classés comme prébiotiques tels que les flavanols dérivés du cacao. Des expériences in vivo et in vitro démontrent que les flavanols peuvent stimuler les bactéries lactiques (Davani-Davari et al., 2019).

III.2.3. Critères de sélection des prébiotiques :

Afin de déterminer et de démontrer qu'une substance est un prébiotique potentiel, il faut indiquer sa source, son origine, sa pureté, sa composition chimique et sa structure. Les prébiotiques doivent couvrir les réglementations de sécurité requises par toutes les nations, Tels que ceux qui possèdent le statut GRAS (Generally Recognized As Safe), une évaluation appropriée de la dose et des effets secondaires, aucun contaminant ni impureté, ne modifient pas le microbiote intestinal pour obtenir des effets négatifs sur l'hôte (Markowiak et Śliżewska, 2018).

Selon Wang (2009), il existe cinq critères de base pour la classification des composants alimentaires en tant que prébiotiques (Figure17). Tout d'abord, on suppose que les substances prébiotiques doivent être résistantes à la digestion dans les parties supérieures du tube digestif. Par conséquent, les prébiotiques atteignent le gros intestin, où ils deviennent sélectivement fermentés par les bactéries intestinales potentiellement bénéfiques (deuxième critère). La fermentation peut entraîner des modifications du processus métabolique, et à un meilleur fonctionnement du système immunologique, exerçant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte (troisième critère). La chose très importante est la stimulation sélective de la croissance des bactéries probiotiques (un autre critère). Aussi les caractéristiques technologiques des prébiotiques, associées à leur fabrication réussie et leur disponibilité pour le métabolisme bactérien dans l'intestin, sont importantes (le dernier critère).

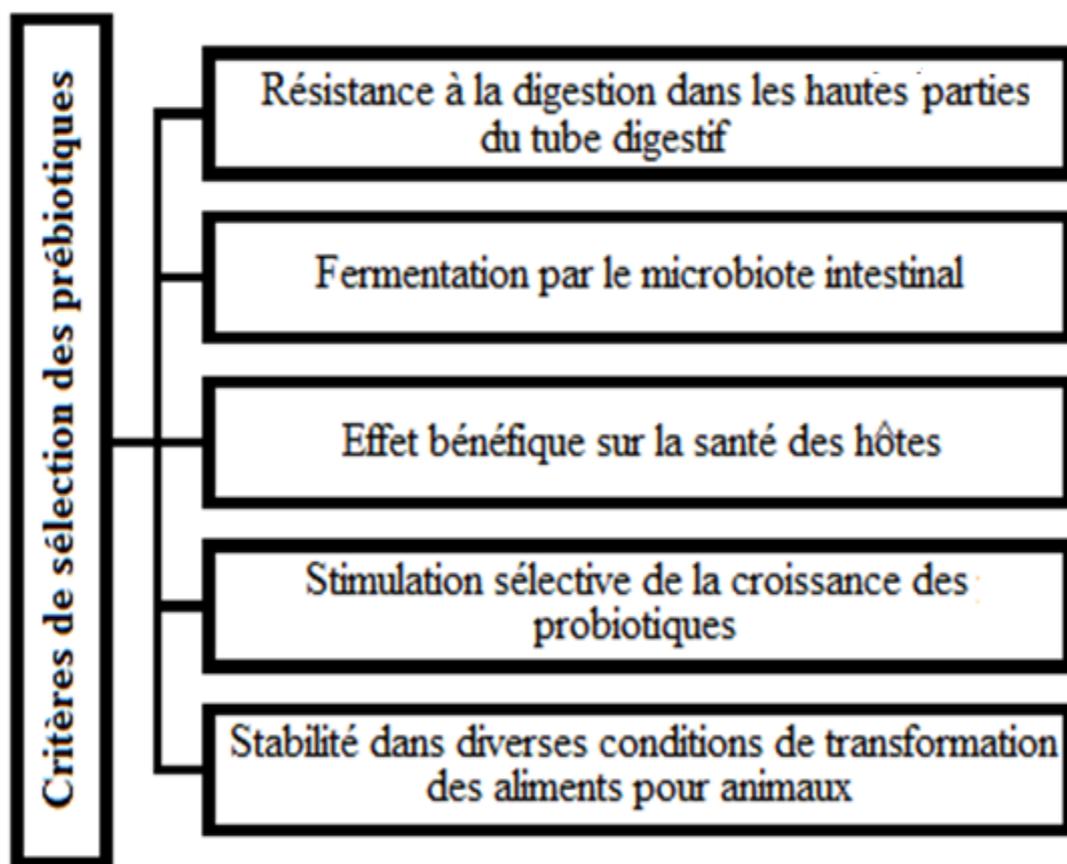


Figure 17: Critères de classification d'un ingrédient alimentaire comme prébiotique (Markowiak et Śliżewska, 2018).

III.2.4. Effets des prébiotiques :

III.2.4.1. Effet des prébiotiques sur le microbiote intestinal :

Un microbiote intestinal sain améliore significativement le bien-être et la santé des individus, qui est la cible principale des compléments alimentaires. Il a été rapporté que les lactobacilles, un important colonisateur intestinal, diminuent l'inflammation de la muqueuse intestinale, dégradent le lactose chez les personnes intolérantes au lactose, soulagent la constipation, préviennent la diarrhée du voyageur et améliorent le syndrome du côlon irritable. De plus, les bifidobactéries se trouvent couramment dans le gastro-intestinale des humains en bonne santé et sont utiles dans la fermentation sélective des oligosaccharides. Les clostridies commensales, appartenant au phylum Firmicutes, connus par jouer un rôle crucial dans la modulation immunitaire, physiologique et les processus métaboliques. Par ailleurs, *C. butyricum* et *A. muciniphila* ont été signalés pour synthétiser les AGCC et exercer des effets anti-inflammatoires. En revanche, des souches de *Bacillus* et certains *Clostridium* influencent positivement la santé intestinale en limitant la prolifération de bactéries pathogènes (Kaur et al., 2021).

Les prébiotiques servent de nutriments aux microbes intestinaux bénéfiques, augmentant ainsi leur abondance au niveau épithélial par rapport aux micro-organismes pathogènes en synthétisant certains composés antimicrobiens (**Kaur et al., 2021**).

Ils aident également à stimuler l'activité du système immunitaire et à traiter de nombreux problèmes de troubles digestifs. De plus, ils améliorent l'absorption du calcium et du magnésium, contrôler l'anxiété, améliorer la densité osseuse, renforcer le système immunitaire, diminuer le niveau des triglycérides dans le sang, réguler le poids et l'appétit, freiner l'infection intestinale, améliorer la régularité de l'intestin et réduire l'inflammation des parois du côlon (**Kaur et al., 2021**).

III.2.4.2. Effet des prébiotiques sur la production de métabolites :

La fermentation directe et indirecte de composés spécifiques génère des métabolites primaires et secondaires, qui présentent des avantages pour la santé humaine. Les microbes présents dans l'intestin synthétisent les AGCC via la fermentation des glucides, des acides aminés et d'autres nutriments qui ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle. L'acétate, le butyrate et le propionate sont des AGCC qui sont synthétisés après la fermentation anaérobie primaire des prébiotiques par microbes entériques. Ces AGCC jouent un rôle clé en tant que substrat pour le cholestérol, le glucose et le métabolisme des lipides. L'acétate et le propionate agissent comme substrats pour les tissus périphériques; le butyrate joue un rôle vital en tant que nutriment primaire pour les colonocytes et sert d'histone inhibitrice de désacétylase (**Kaur et al., 2021**).

III.2.4.3. Effet des prébiotiques sur l'absorption des minéraux :

L'objectif principal de la consommation de prébiotiques est d'augmenter l'absorption et la biodisponibilité du calcium pour rendre les os sains chez les nourrissons et les personnes âgées. Dans le monde entier, la consommation de prébiotiques a réduit le risque de fractures osseuses et d'ostéoporose (**Kaur et al., 2021**).

III.2.4.4. Effet des prébiotiques sur les allergies :

Diverses études suggèrent que la cause des maladies allergiques au cours des cinq premières années de la vie est attribuée à une colonisation réduite des lactobacilles et des bifidobactéries dans l'intestin des enfants atteints. Différents mécanismes ont été répertoriés, tous soulignant l'effet immunomodulateur ainsi que l'importance de l'alimentation oligosaccharides. Une formule hypoallergénique contenant des suppléments de GOS/FOS ont montré des capacités protectrices contre les allergies, en particulier contre la rhinoconjonctivite et l'eczéma. Ces rapports ont montré

que les nourrissons consommant des suppléments contenant des GOS/FOS ont un risque réduit de développer un eczéma (Kaur et al., 2021).

III.2.4.5. Effet des prébiotiques sur l'entérocolite nécrosante :

Les prébiotiques, tels que GOS et FOS, peuvent déclencher la prolifération du microbiote intestinal bénéfique (par exemple, *Bifidobacterium*), altérant ainsi la croissance des pathogènes intestinaux chez les nouveau-nés prématurés, et par conséquent, ils empêchent l'entérocolite nécrosante (ECN) (Kaur et al., 2021).

III.2.4.6. Effet des prébiotiques sur les troubles métaboliques :

Le syndrome du côlon irritable est un trouble qui affecte négativement le microbiote intestinal, étant directement lié à des anomalies de la muqueuse, du système nerveux, des neurotransmetteurs, du système immunitaire et des hormones. Les habitudes alimentaires influencent directement à l'apparition de divers symptômes, tels que les ballonnements, les flatulences et les douleurs abdominales, qui peut être freiné en incorporant des prébiotiques dans l'alimentation régulière. Plusieurs études affirment que la modulation résultante de la microflore intestinale via l'ajout de prébiotiques dans le régime alimentaire réduit ces symptômes indésirables (Kaur et al., 2021).

III.2.4.7. Effet des prébiotique sur les cytokines :

De nombreuses études ont rapporté l'effet potentiel des prébiotiques sur la modulation de l'expression des cytokines. Une étude a été menée pour évaluer l'effet des glucides prébiotiques sur des souris obèses. Le résultat obtenu a montré une réduction d'expression du stress oxydatif et des marqueurs inflammatoires, faible profil du LPS plasmatique et augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires (INF- γ , IL-1a, IL-1b, IL-6 et TNF- α) (Kaur et al., 2021).

III.2.4.8. Effet des prébiotiques sur le métabolisme hépatique :

Divers modèles ont été utilisés pour vérifier l'effet des prébiotiques sur différents organes du corps. Il a été démontré qu'ils régulent la lipogénèse du foie, qui améliore la production d'AGCC, comme les acides butyrique et propionique. Ces produits fermentés augmentent l'expression des gènes transcriptionnels, aidant à la prolifération de la microflore intestinale bénéfique (Manning et Gibson, 2004).

III.2.4.9. Effet des prébiotiques sur le développement de cancer du côlon :

La fermentation des protéines et des lipides dans l'intestin conduit à la production de produits finaux cancérigènes ou pré-cancérigènes. Les prébiotiques modifient le métabolisme dans le intestin à un saccharolytique (glucides), ce qui entraîne la production de substances bénéfiques ou des produits finaux bénins. En présence de prébiotiques, les agents potentiellement pathogènes : espèces de *bactéroïdes* et de clostridies passent d'une fermentation protéolytique à une saccharolytique (Manning et Gibson, 2004).

III.2.4.10. Effets indésirables :

Cependant, Les prébiotiques peuvent provoquer des effets indésirables liés à la dose qui n'a pas été métabolisée. Ils exercent un effet osmotique dans la lumière intestinale, négativement corrélé à leur poids moléculaire, ce qui augmente le débit d'eau dans l'intestin et pouvant ainsi induire les borborygmes, des douleurs abdominales et éventuellement de la diarrhée et prendre leur origine dans l'intestin grêle ou du côlon (Rambaud, 2004).

Ainsi, la fermentation des prébiotiques peut induire des émissions excessives des gaz rectaux, mais qui va par contre supprimer la diarrhée puisque cela va permettre de diminuer l'effet osmotique (Rambaud, 2004).

III.2.5. Le miel comme prébiotique :

Il a été démontré que les constituants oligosaccharidiques du miel ont des effets prébiotiques, similaires à ceux des fructo-oligosaccharides (Bogdanov et al., 2008). Cependant, ces études ont été limitées et souvent les miels ont été mal caractérisés par une source florale et une composition chimique inconnues (Ustunol, 2007).

Une autre étude sur trois miels jordaniens ont eu une influence positive sur la croissance et le métabolisme de deux souches bactériennes bénéfiques d'origine intestinale humaine, lorsqu'on les compare aux autres sucres témoin (Haddadin et al., 2007). Trois miels différents (bois sour, luzerne et sauge) ont également favorisé la croissance et l'activité de cinq souches de *bifidobactéries* isolées de l'intestin humain (Shin et Ustunol, 2005).

Les effets bénéfiques observés dans les études *in vitro* ci-dessus ont été attribués principalement aux composants oligosaccharidiques du miel. Une chose importante à noter lors du test du potentiel prébiotique du miel est que différents miels contiennent des oligosaccharides (Sanz et al., 2004).

Sanz et al. (2005) ont quantifié l'effet *in vitro* des oligosaccharides du miel sur la croissance des bactéries fécales en utilisant le calcul PI (Prebiotic Index). Leurs résultats ont montré que l'impact

positif des oligosaccharides du miel sur le microbiote était similaire à celui des prébiotiques FOS. De même, la croissance de *Bifidobacterium longum* a été améliorée par la présence de deux miels sauvages et d'un miel commercial de la Malaisie (Jan Mei et al., 2010).

III.2.6. Effet du miel sur les micro-organismes probiotiques :

Des études *in vitro* et *in vivo* démontrent un effet stimulant du miel et de ses composants glucidiques sur les micro-organismes bénéfiques habitant les parties inférieures du tube digestif humain et animal (Annexe 11).

Les *bifidobactéries* sont des organismes assez exigeants. De nombreux chercheurs ont rapporté que les *bifidobactéries* se développent mal dans le lait et nécessitent donc l'ajout de facteurs de croissance. On suppose que les substrats les plus préférés pour les *bifidobactéries* sont les polysaccharides à faible degré de polymérisation présents dans le miel (Gaifullina et al., 2016).

Ainsi, il a été démontré que les miels de bois aigre, de luzerne et de sauge ont une action stimulante sur la croissance et l'activité de *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. breve*, *B. Bifidum* et *B. infantis* habitant l'intestin humain et ils sont utilisés dans la production de produits laitiers fermentés. L'effet du miel présenté était similaire à celui des oligosaccharides commerciaux FOS, GOS et inuline. De plus, le miel natif était plus efficace que la combinaison de ses composants saccharidiques basiques purifiés. Sur la base de ces résultats, un effet synergique des composants glucidiques du miel pour améliorer la croissance et l'activité des *bifidobactéries* a été proposé. Cependant, il n'est pas impossible que le miel testé puisse contenir d'autres saccharides inexplorés qui sont plus efficaces pour favoriser la croissance des *bifidobactéries*.

Deux types de miel monofloral, le miel de châtaignier foncé et le miel d'acacia clair, ont augmenté l'activité enzymatique et le nombre de cellules viables de *B. lactis* (Bb-12) et *B. longum* (Bb-46) dans le lait de soja. De plus, l'ajout de miel, en particulier de miel de châtaignier, a augmenté le potentiel inhibiteur du lait de soja fermenté contre *Listeria monocytogenes* (Gaifullina et al., 2016).

Les miels jordaniens ont amélioré la croissance et augmenté la production d'acides gras à chaîne courte des deux bactéries intestinales, *B. infantis* et *L. acidophilus*. De plus, différentes souches de *bifidobactéries* ont répondu spécifiquement à l'ajout de ce type de miel dans le milieu. Les miels australiens ont contribué à la croissance de *B. lactis* et *L. plantarum* plus que le saccharose et l'inuline (Gaifullina et al., 2016).

Les différences dans la composition en glucides de divers miels suggèrent leur effet prébiotique diversifié. La comparaison des miels de sauge, de luzerne et d'oxydendrum avec le saccharose, le sirop de maïs à haute teneur en fructose et l'inuline a été réalisée en fonction de leur capacité à soutenir la croissance, l'activité et la viabilité des *bifidobactéries* et des bactéries lactiques

couramment utilisées dans la production de yogourt. Le miel de luzerne a été plus efficace pour améliorer la croissance de *Streptococcus thermophilus* (St-133), le miel de sourwood - *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* (Lr-78), et les trois types de miel ont contribué à la culture de *B. bifidum* (Bf-1). Les miels de luzerne et de sourwood étaient les plus efficaces pour stimuler la production d'acide lactique de *L. delbrueckii subsp. bulgaricus* (Lr-78) et *L. acidophilus* (La-7) (Gaifullina et al., 2016).

Dans une étude détaillée des miels australiens réalisée par Conway et al. (2010), le miel de mugga a montré un effet prébiotique pour quatre cultures probiotiques : *B. lactis*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum* et *L. acidophilus*. Le miel de Leatherwood de Tasmanie a démontré de bons effets prébiotiques sur 3 cultures probiotiques : *L. rhamnosus*, *L. acidophilus* et *L. paracasei*. Le miel de *Banksia*, le miel de mégot laineux, le miel d'écorce de fer gris et le miel d'écorce filandreuse jaune ont eu un effet prébiotique sur au moins une culture probiotique. En comparaison avec l'inuline et le saccharose, tous les miels testés ont montré des valeurs plus élevées d'indice prébiotique (IP), mesurées par des changements dans le nombre de quatre groupes bactériens (bifidobactéries, lactobacilles, clostridies et bactéroïdes).

Dans une autre étude, le potentiel prébiotique du miel a été évalué en comparaison avec l'inuline et la gomme arabique vis-à-vis des lactobacilles isolés de matières fécales humaines. Le taux de croissance spécifique le plus élevé des lactobacilles a été observé en présence de miel (Gaifullina et al., 2016).

Une étude *in vivo* a révélé que le nombre de bactéries lactiques viables dans l'intestin des rats était significativement plus élevé lorsqu'ils étaient nourris avec du miel qu'avec du saccharose (Gaifullina et al., 2016).

Par ailleurs, dans des expériences réalisées *in vivo* par El-Arab et al. (2006) ont démontré que l'ajout de miel dans l'alimentation des souris augmente la quantité de bifidobactéries et de lactobacilles dans leurs intestins et réduit également les effets histopathologiques et génotoxiques des mycotoxines.

De même, un effet prébiotique a été attribué également au miel dans de nombreuses études qui ont été présentés dans le tableau ci-dessous. Ces dernières ont utilisé une seule souche ou seulement quelques cultures pures en milieu(s) sélectif(s), ce qui peut être précieux pour des études préalables permettant d'établir que le prébiotique expérimental en cours d'évaluation a une sélectivité de fermentation pour les bifidobactéries et les lactobacilles par rapport aux autres bactéries indésirables (Mohan et al., 2017).

Tableau 05: Études rapportant le potentiel prébiotique du miel pour les probiotiques lactobacilles et les bifidobactéries.

Probiotique	Miel	Méthodes	Principale conclusions	Références
<i>Lactococcus lactis</i>	D'origine locale (Inde)	Incubation in vitro et études de stockage	La croissance et la capacité de survie pendant le stockage réfrigéré du dahi* préparé avec du miel ont considérablement augmenté	(Manhar et al., 2016)
<i>L. helveticus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>	D'origine locale (Inde)	Incubation in vitro et études de stockage	Les comptes viables du probiotique ont été maintenus de manière optimale pendant 3 semaines en lassi* additionné de miel (5% w/v)	(Sharma et al., 2016)
<i>Bifidobacterium fécal spp.</i>	D'origine locale (Inde)	Incubation in vitro	Nombre total de souches viables augmenté de manière significative avec l'ajout de miel (3 %) au milieu de lactosérum	(Narayanan et Subramonian, 2015)
<i>L. acidophilus</i> , <i>B. animalis ssp.</i> , <i>Lactis et Streptococcus thermophilus</i>	Criquet noir (Hongrie)	Incubation in vitro et études de stockage	Le miel (5 % p/v) n'a pas inhibé la culture starter dans le lait de vache et de chamelle. Viabilité en entrepôt frigorifique jusqu'à 5 semaines a été signalée plus élevée pour les bifidobactéries que les lactobacilles	(Varga et al., 2014)
Yaourt starters** <i>plus B. bifidum ou</i> <i>L. rhamnosus ou</i> <i>L. reuteri</i>	D'origine locale (Arabie Saoudite)	Incubation in vitro et études de stockage	L'un des deux types de miel (3 % p/v) ajouté était plus efficace que même l'inuline pour améliorer la croissance et la viabilité des LAB dans le lait de vache.	(Rayes, 2012)
Cinq lactobacilles spp.	D'origine locale (Inde)	Incubation in vitro et études de stockage	Croissance et viabilité pendant le stockage réfrigéré en RSM avec du miel (5 % p/v) a été améliorée, mais pas de manière aussi évidente comme FOS, et l'activité était spécifique à la souche.	(Nagpal et Kaur, 2011)
<i>L. acidophilus</i>	D'origine locale	Incubation in vitro	L'auto-agrégation et l'hydrophobicité de la surface	(Saran et al., 2011)

	(Inde)	et agrégation dosages	cellulaire étaient améliorées en présence d'inuline, et le miel était plus efficace pour la Co-agrégation avec <i>Escherichia coli</i> .	
Yaourt starters** <i>L. acidophilus et B. bifidum</i>	Trois unifloraux (ETATS-UNIS)	Incubation in vitro et études de croissance	Toutes les variétés de miels (5% p/v) ont soutenu la croissance et l'activité des quatre espèces bactériennes dans RSM, et l'effet était comparable au saccharose, au HFCS et à l'inuline.	(Popa et Ustunol, 2011)
<i>L. casei Lc-01</i>	Châtaignier et acacia (Croatie)	Fermentation in vitro	La croissance et l'activité ont été stimulées par les deux miels, plus rapidement dans le lait de chèvre que dans le lait de vache.	(Slacanac et al., 2011)
<i>B. longum spp. BB536</i>	Tulang et Tapah (Malaisie)	Incubation in vitro après élimination des sucres	Tous les types de miel (sauvage et commercial, 5%) pris en charge la croissance et la production d'acide dans RSM.	(Jan Mei et al., 2010)
<i>B. lactis Bb-12</i>	Châtaignier et acacia (Croatie)	Incubation in vitro, et diffusion sur gélose dosage de l'agent pathogène inhibition	La croissance et la production d'AL ont été améliorées chez les vaches et le lait de chèvre, et un potentiel inhibiteur contre <i>Listeria monocytogenes</i> a été démontré.	(Lucan et al., 2009)
Yaourt starters**	Polyfloral (Algérie), Unifloral (France)	Incubation in vitro et études de stockage	Les deux miels n'étaient pas inhibiteurs pour les cultures starter à la concentration optimale (5 % p/v) pendant 28 jours de stockage réfrigéré de yaourt.	(Riazi and Ziar, 2008)
Lactobacille et Bifidobacterium spp.	Apis mellifera	Incubation in vitro et études de	Croissance et viabilité, en stockage réfrigéré jusqu'à 46 jours dans du RSM fermenté additionné de miel	(Macedo et al., 2008)

	(Brésil)	stockage	(3 % p/v), a été amélioré de plus pour les bifidobactéries que pour les lactobacilles.	
<i>B. infantis</i> et <i>L. acidophilus</i>	Trois régions (Jordan)	Incubation in vitro	Croissance et production de SCFA et LA augmentées significativement dans le RSM et le lait écrémé.	(Haddadin et al., 2007)
Bifidobactéries fécales et lactobacilles	Miellat artisanal (Espagne)	Fermentation discontinue après élimination des sucres	Activité prébiotique des oligosaccharides extraits du miel était prometteuse mais pas équivalente à celle du FOS.	(Sanz et al., 2005)
Culture mixte de 5 bifidobactéries et 5 autres bactéries intestinales	Trois unifloraux (ETATS-UNIS)	Croissance in vitro et études de co-culture	Tous les miels (5 % p/v) avec des oligosaccharides distincts le contenu a amélioré la croissance de <i>Bifidobacterium</i> dans le milieu, et inhibe sélectivement <i>Clostridium</i> et <i>Eubacterium sp.</i>	(Shin et Ustunol, 2005)
Cinq bifidobactéries spp	Clover (USA)	Incubation in vitro	Le miel (5 % p/v) a également soutenu la croissance et la production d'AL par les bactéries dans le RCM, comparable à FOS, GOS et l'inuline.	(Kajiwara et al., 2002)
Deux bifidobactéries spp.	Clover (USA)	Incubation in vitro et études de stockage	La croissance, la production d'AL et la capacité de survie au stockage réfrigéré jusqu'à 14 jours étaient plus élevées avec l'ajout de miel (5 % p/v) dans RSM que les mono- et disaccharides.	(Ustunol et Gandhi, 2001)
Yaourt starters** <i>L. acidophilus</i> <i>B. bifidum</i>	Clover (USA)	Incubation in vitro	Le miel (5 % p/v) n'a pas inhibé la croissance de tous les quatre microbes du RSM et les <i>Bifidobacterium spp.</i> améliorer la production de LA.	(Chick et al., 2001)
<i>L. acidophilus</i> <i>L. plantarum</i>	D'origine locale	Incubation in vitro, et études in	La croissance in vitro de LAB dans le milieu gélifié a été améliorée plus par addition de miel que de saccharose (1% de sucre), et cela a	(Shamala et al., 2000)

	(Inde)	vivo sur les rats	été corroboré par des essais in vivo.	
--	--------	----------------------	---------------------------------------	--

*Produits laitiers fermentés traditionnels indiens.

** yaourt starters (*Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* et *Streptococcus thermophilus*).

III.2.7. Symbiotiques et métabiotiques :

III.2.7.1. Définitions :

a. Le symbiotique : est un mélange de probiotiques et de prébiotiques qui affecte bénéfiquement l'hôte en améliorants la survie et l'implantation de complément alimentaires microbiens vivants dans le tractus gastro-intestinal, en stimulant sélectivement la croissance et/ou activant le métabolisme d'un nombre limité de bactéries favorables à la santé et améliorant ainsi le bien-être de l'hôte (Markowiak et Śliżewska, 2018).

b. Les métabiotiques : sont des métabolites produits par les bactéries probiotiques.

Exemples :

- La bactérie probiotique *Bacillus subtilis* produit un antibiotique l'amicoumacin A qui inhibe la prolifération de *Helicobacter pylori* (Pinchuk et al., 2001).
- Le surnageant de culture de 2 souches de *Lactobacillus acidophilus* (ATCC 4356 et 43121) stimule l'angiogénèse chez la souris (Halper et al., 2003).

III.2.7.2. Produits symbiotiques utilisant le miel comme prébiotique :

Cependant, des combinaisons symbiotiques appropriées peuvent être plus efficace au profit de l'hôte que l'administration individuelle de probiotique ou prébiotique. Dans les systèmes alimentaires symbiotiques, la souche probiotique est co-administrée avec des glucides prébiotiques spécifiques afin que le substrat est suffisamment disponible pour sa prolifération. Le miel contient des oligosaccharides potentiellement prébiotiques (Figure 18), à côté de l'augmentation du nombre de cellules viables, d'autres avantages signalés comprennent l'amélioration de la persistance des probiotiques dans le tractus gastro-intestinal et une résistance accrue aux agents pathogènes. A ce propos, Un effet synergique bénéfique du miel de Manuka dans l'amélioration de la croissance des probiotiques (*Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium lactis*) et dans l'inhibition des pathogènes (*Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, et *Staphylococcus aureus*) (Mohan et al., 2017).

La stimulation de la croissance probiotique par le miel a été signalée dans de nombreux travaux. Une étude a montré que le miel maintient le niveau de *L. acidophilus* au-dessus du niveau

thérapeutique (10^6 UFC/ml) pendant 15 jours de conservation en crème glacée. Une autre étude a démontré l'effet stimulant de 5% et 7% de miel sur la croissance des bifidobactéries et des lactobacilles. Autre a également noté que *Lactobacillus acidophilus* et *L. plantarum* avaient des comptes viables plus élevés dans un milieu contenant du miel dilué (équivalent à une concentration en sucre de 1 % ; source florale inconnue) que dans un milieu contenant du saccharose (1 %) ou un mélange de glucose (0,5 %) et de lactose (0,5 %) (Bemmo et al., 2016).

Une étude in vivo menée dans la même étude, a également montré que les numérations viables de bactéries lactiques provenant de l'intestin grêle et du gros intestin de rats nourris avec du miel étaient nettement supérieur à celui des rats nourris avec du saccharose. De la même manière, autre étude a démontré que le nombre de bifidobactéries et de lactobacilles du côlon chez les souris mâles suisses albinos a été nettement augmenté dans le groupe recevoir une alimentation complétée par un miel monofloral (de coton). Des chercheurs ont observé l'effet protecteur de miel sur la viabilité cellulaire des bactéries lactiques pendant 28 jours de conservation réfrigérée. En plus, le miel dans le lait écrémé et le lait de soja favorise la croissance de *B. longum* BB536, *B. longum* Bb-46 et *B. lactis* Bb-12 (Bemmo et al., 2016).

En effet, le miel améliorerait la croissance, l'activité et la viabilité des souches commerciales de bifidobactéries généralement utilisé dans la fabrication de produits laitiers fermentés. Cependant, cet effet était spécifique à la souche (Bemmo et al., 2016).

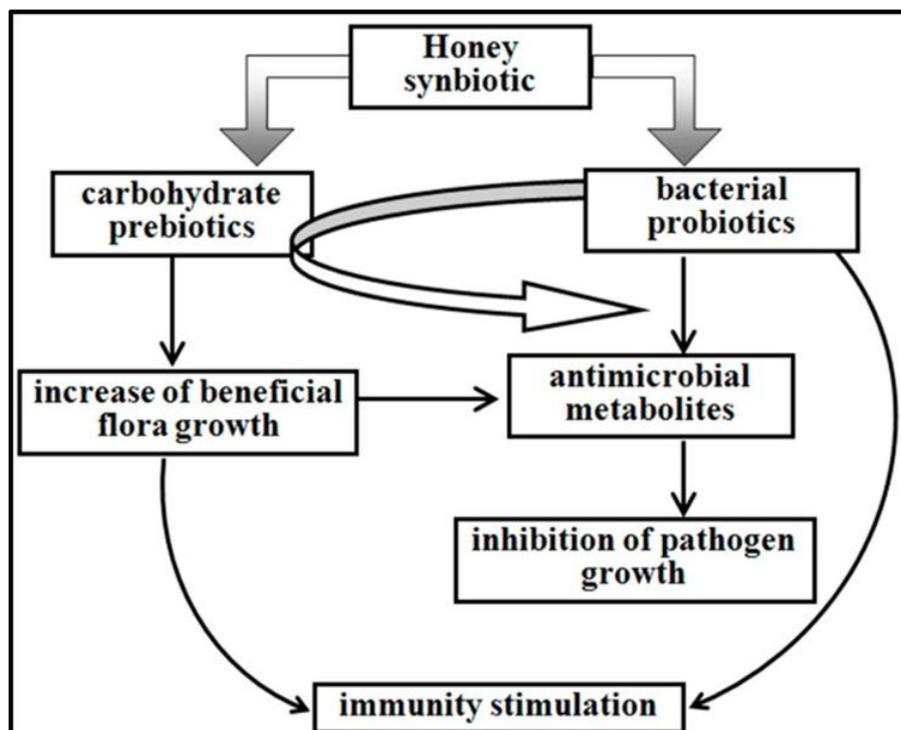


Figure 18: Le miel en tant que produit alimentaire symbiotique (Gaifullina et al., 2016).

Conclusion



Conclusion :

Notre compréhension du rôle de la microflore intestinale dans le maintien de la santé et de la nutrition de l'hôte s'est considérablement améliorée ces derniers temps, en grande partie grâce aux progrès des techniques d'analyse et aux initiatives de recherche mondiales sur le microbiome intestinal.

Par conséquent, l'application alimentaire de souches probiotiques et d'oligosaccharides non digestibles vise pour atteindre un équilibre microbien positif vers une communauté bactérienne favorable.

Devant ce constat, des études ont montré que le miel est également reconnu comme un prébiotique potentiel car il augmente de manière largement significative le nombre des bactéries bénéfiques de notre flore intestinale. En plus, il possède une activité antibactérienne qui peut agir en synergie avec les probiotiques contre certains agents pathogènes.

De ce fait, Il pourrait être utilisé comme une matrice alimentaire exceptionnelle pour la fabrication de formulations symbiotiques efficaces à base de miel.

Références 

bibliographiques



- **Abdulrhman, M. M., El-Hefnawy, M. H., Aly, R. H., Shatla, R. H. et al. (2013).** Metabolic effects of honey in type 1 diabetes mellitus: a randomized crossover pilot study. *Journal of medicinal food*, 16(1), p. 66-72.
- **AFFSSA. (2005).** (Agence Française de sécurité des produits alimentaires) “Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults.”.
- **Agussalim, A., Umami, N., Nurliyani, N., Agus, A. (2021).** The physicochemical composition of honey from Indonesian stingless bee (*Tetragonula laeviceps*). *Biodiversitas Journal of Biological Diversity*, 22(8).
- **Ahmed, S., Sulaiman, S. A., Baig, A. A., Ibrahim, M. et al. (2018).** Honey as a potential natural antioxidant medicine: an insight into its molecular mechanisms of action. *Oxidative medicine and cellular longevity*, p. 1-19.
- **Ajibola, A., Chamunorwa, J. P., Erlwanger, K. H. (2012).** Nutraceutical values of natural honey and its contribution to human health and wealth. *Nutrition & metabolism*, 9(1), p. 1-12.
- **Albenberg, L. G. et Wu G. D., (2014).** Diet and the intestinal microbiome: associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*, 146 (6), p. 1564–1572
- **Al-Farsi, M., Al-Amri, A., Al-Hadhrami, A., Al-Belushi, S. (2018).** Color, flavonoids, phenolics and antioxidants of Omani honey. *Heliyon*, 4(10), p. e00874.
- **Al-Hatamleh, M. A., Hatmal, M. M. M., Sattar, K., Ahmad, S. et al. (2020).** Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against COVID-19: Potential mechanisms of action and future directions. *Molecules*, 25(21), p. 5017.
- **Alves, R. M. D. O., Carvalho, C. A. L. D., Souza, B. D. A., Sodré, G. D. S. et al. (2005).** Características físico-químicas de amostras de mel de *Melipona mandacaia* Smith (Hymenoptera: Apidae). *Food Science and Technology*, 25(4), p. 644-650.
- **Al-Waili, N. S., Haq, A. (2004).** Effect of honey on antibody production against thymus-dependent and thymus-independent antigens in primary and secondary immune responses. *Journal of medicinal food*, 7(4), p. 491-494.
- **Ammor, M. S., Mayo, B. (2007).** Selection criteria for lactic acid bacteria to be used as functional starter cultures in dry sausage production: An update. *Meat science*, 76(1), p. 138-146.

- **Amri, A. (2006).** Evaluation physico-chimique et détermination de l'origine botanique de quelques variétés de miel produites à l'Est d'Algérie. Mémoire de Magistère : Biochimie Appliquée. Annaba : université de Badji Mokhtar, 51p.
- **Amouchi, T., Kali, A. (2019).** Etude microbiologique de quelques miels de la région de Tizi-Ouzou. Mémoire de master: Sciences Agronomiques. Tizi-Ouzou : université Mouloud Mammeri. 62p.
- **Anicet, D., Anne-Virginie, S. (2013).** Le Miel. L'art des abeilles, l'or de la ruche. 4e de couverture, 192p.
- **Arrieta, M.C., Stiemsma, L. T., Amenyogbe, N., Brown, E.M. et al. (2014).** The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in Immunology*.5, p. 427.
- **Assie, B., Descottes, B. (2004).** Le miel comme agent cicatrisant. Thèse d'exercice: médecine. Toulouse: université de Toulouse III, 115 p.
- **Attia, W. Y., Gabry, M. S., El-Shaikh, K. A., Othman, G. A. (2008).** The anti-tumor effect of bee honey in Ehrlich ascite tumor model of mice is coincided with stimulation of the immune cells. *Egypt J Immunol*, 15(2), p. 169-183.



-
- **Bäckhed, F., Manchester, J. K., Semenkovich, C. F. et Gordon, J. I. (2007).** Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(3), p. 979-984.
 - **Balas, F. (2005).** Les propriétés thérapeutiques du miel et leurs domaines d'application en médecine générale : revue de la littérature. Thèse de doctorat : Pharmacie. France : université de Nice Sophia-Antipolis, 86p.
 - **Basu, S., Paul, D. K., Ganguly, S., Chatterjee, M. et al. (2009).** Efficacy of high-dose *Lactobacillus rhamnosus* GG in controlling acute watery diarrhea in Indian children: a randomized controlled trial. *Journal of clinical gastroenterology*, 43(3), p. 208-213.
 - **Batista, R., Kapel, N., Megerlin, F., Chaumeil, J. C. et al. (2015).** Fecal microbiota transplantation in recurrent *Clostridium difficile* infections. Frame work and pharmaceutical preparation aspects. *Annales pharmaceutiques françaises* ; 73, p. 323-33.
 - **Becker, A. (2005).** Botulisme et Miel. L'Abeille de France, 910, p. 18-20.
 - **Bekkering, P., Jafri, I., Van Overveld, F. J. et Rijkers, G. T. (2013).** The intricate association between gut microbiota and development of type 1, type 2 and type 3 diabetes. *Expert review of clinical immunology*, 9(11), p. 1031-1041.

- **Belhamra, Z. (2017).** Croissance et survie des probiotiques en présence des édulcorants et des additifs alimentaires. Thèse de doctorat : Microbiologie. Sétif : université Ferhat Abbas Sétif 1, 147p.
- **Bemmo, K. U. L., Sahoo, M., Jayabalan, R., et Zambou, N. F. (2016).** Honey, probiotics and prebiotics: review. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 7(5), p. 2428-38.
- **Benbareka, O., Hafsaoui I. (2019).** Etude de l'activité antibactérienne de miel récolté du territoire algérien. Thèse de doctorat : Pharmacie. Blida : université Saad dahlab-blida, 83p.
- **Berer, K., Mues, M., Koutrolas, M., Rasbi, Z. A. et al. (2011).** Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 479(7374), p. 538-541.
- **Bernalier-Donadille, A. (2010).** Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 34(4), p. 17-23.
- **Bernardeau, M., Vernoux, J. P., Henri-Dubernet, S., Guéguen, M. (2008).** Safety assessment of dairy microorganisms: the Lactobacillus genus. *International journal of food microbiology*, 126(3), p. 278-285.
- **Berni Canani, R., Di Costanzo, M. et Leone, L. (2012).** The epigenetic effects of butyrate: potential therapeutic implications for clinical practice. *Clinical epigenetics*, 4(1), p. 1-7.
- **Bessas, A., Benmoussa, L. et Kerarma, M. (2008).** Dosage biochimique des polyphénols dans les dattes et le miel récolté dans le sud algérien. Mémoire d'ingénieur : contrôle de qualité et analyses. Sidi Bel Abbès: université Djilali Liabes, 81 p.
- **Bigache Larrieu M, (2019).** Intérêt d'un rétablissement systématique précoce de la flore intestinale chez les nouveau-nés nés par césarienne. Un enjeu thérapeutique. Thèse de doctorat : médecine. Poitiers : université de Poitiers. 79p.
- **Biri, M. (2002).** Le grand livre des abeilles. Editeur : De Vecchi SA paris. 260p
- **Boclé, J. C. et Thomann, C. (2005).** Effects of probiotics and prebiotics on flora and immunity in adults. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments report. *L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments*, Maisons-Alfort, France, p. 59-128.
- **Bocquet, M. (2019).** Mise en valeur des produits de l'apiculture locaux dans les wilayas de Aïn temouchent, Laghouat, Sétif et Tlemcen. PAP-ENPARD, Algérie. Disponible sur :
- <http://pap-enpardalgerie.com/>
- **Bogdanov, S. (2011).** Honey Composition. In Honey Book; Bee Product Science: Muehlethurnen, Switzerland, p. 1–10. Disponible sur : https://www.researchgate.net/publication/304011775_Honey_Composition/link/5762bdcb08ae0eda64310fdd/download (Consulter le 7/02/2022).

- **Bogdanov, S., Bieri, K., Kilchenmann, V. et Gallmand, P. (2005).** Miels monofloraux suisses. In *APL forum, 1st edition, Schwarzenburgstrasse, Switzzeland: APL editor*.23, p. 1-55.
- **Bogdanov, S., Jurendic, T., Sieber, R., Gallmann, P. (2008).** Honey for nutrition and health: a review. *Journal of the American college of Nutrition*, 27(6), p. 677-689.
- **Bogdanov, S., Ruoff, K., Oddo, L. P. (2004).** Physico-chemical methods for the characterisation of unifloral honeys: a review. *Apidologie*, 35(Suppl. 1), S4-S17.
- **Bonté, F., Desmoulière, A. (2013).** Le miel: origine et composition. *Actualités pharmaceutiques*, 52(531), p. 18-21.
- **Boukraâ, L. (2010).** Honey in Traditional and Modern Medicine, *CRC Press*, p. 26-32. ISBN: 978-1-4398-4016-0.
- **Boukraa, L. (2008).** Additive activity of royal jelly and honey against *Pseudomonas aeruginosa*. *Altern Med Rev*, 13(4), p. 330-333.
- **Boulaaba, I-A. (2019).** Place du miel à l'officine. Thèse de doctorat : Pharmacie. Marseille : université d'Aix-Marseille, 83p.
- **Bourlioux, P. (2014).** Actualité du microbiote intestinal. In *Annales pharmaceutiques françaises*, 72 (1), p. 15-21. Elsevier Masson.
- **Bourreille, A., Cadiot, G., Le Dreau, G., Laharie, D. et al. (2013).** *Saccharomyces boulardii* does not prevent relapse of Crohn's disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 11(8), p. 982-987.
- **Bourriaud, C., Robins, R. J., Martin, L., Kozlowski, F. et al. (2005).** Lactate is mainly fermented to butyrate by human intestinal microfloras but inter-individual variation is evident. *Journal of applied microbiology*, 99(1), p. 201-212.
- **Braniste, V., Al-Asmakh, M., Kowal, C., Anuar, F. et al. (2014).** The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine*, 6(263), 263ra158-263ra158.
- **Brudzynski, K., Abubaker, K. et Miotto, D. (2012).** Démêler un mécanisme d'action antibactérienne du miel: effet oxydant induit par le polyphénol / H₂O₂ sur la croissance des cellules bactériennes et sur la dégradation de l'ADN. *Chimie alimentaire*, 133 (2), p.329-336.
- **Brudzynski, K., Lannigan, R. (2012).** Mechanism of honey bacteriostatic action against MRSA and VRE involves hydroxyl radicals generated from honey's hydrogen peroxide. *Frontiers in microbiology*, 3, p. 36.

- **Bruneau, A., Baylatry, M. T., Joly, A. C. et Sokol, H. (2018).** Le microbiote intestinal: quels impacts sur la carcinogenèse et le traitement du cancer colorectal?. *Bulletin du Cancer*, 105(1), p. 70-80.
- **Bruneau, E. (2004).** Les produits de la ruche. *Ed: RUSTICA*. p.354-384.
- **Bucekova, M., Juricova, V., Monton, E., Martinotti, S. et al. (2018).** Microwave processing of honey negatively affects honey antibacterial activity by inactivation of bee-derived glucose oxidase and defensin-1. *Food chemistry*, 240, p. 1131-1136.
- **Budden, K. F., Gellatly, S. L., Wood, D. L., Cooper, M. A. et al. (2017).** Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, 15(1), p. 55-63.
- **Burcelin, R., Zitvogel, L., Fond, G. et Sokol, H. (2016).** Microbiote intestinal (flore intestinale). *Inserm-La science pour la santé*.
- **Butel, M. J. (2014).** Les probiotiques et leur place en médecine humaine. *Journal des Anti-infectieux*, 16(2), p. 33-43.



- **Campeotto, F., Waligora-Dupriet, A. J., Doucet-Populaire, F., Kalach, N. et al. (2007).** Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 31(5), p. 533-542.
- **Can, Z., Yildiz, O., Sahin, H., Turumtay, E. A. et al. (2015).** An investigation of Turkish honeys: their physico-chemical properties, antioxidant capacities and phenolic profiles. *Food chemistry*, 180, p. 133-141.
- **Cao, S., Feehley, T. J. et Nagler, C. R. (2014).** The role of commensal bacteria in the regulation of sensitization to food allergens. *FEBS letters*, 588(22), p. 4258-4266.
- **Carlet, J. (2012).** The gut is the epicentre of antibiotic resistance. *Antimicrobial resistance and infection control*, 1(1), p. 1-7.
- **Cassard, A. M. et Thomas, M. (2019).** Les microbiotes humains: des alliés pour notre santé. *Encyclopédie de l'Environnement*.
- **Cebrero, G., Sanhueza, O., Pezoa, M., Báez, M. E. et al. (2020).** Relationship among the minor constituents, antibacterial activity and geographical origin of honey: A multifactor perspective. *Food Chemistry*, 315, p.126-296.
- **Chan, Y. K., Estaki, M. et Gibson, D. L. (2013).** Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 63(Suppl. 2), p. 28-40.

- **Chaudhary, A. R., Sharma, S., Shukla, A., Joshi, A. et al. (2015).** Honey ‘the Life Saviour’ in Necrotising Fascitis: A Case Report. *Dermatol Case Rep*, 1(102), p. 2.
- **Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J. et al. (2020).** Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*, 395(10223), p.507-513.
- **Cheung, Y., Meenu, M., Yu, X., Xu, B. (2019).** Phenolic acids and flavonoids profiles of commercial honey from different floral sources and geographic sources. *International Journal of Food Properties*, 22(1), p. 290-308.
- **Chick, H., Shin, H. S., Ustunol, Z. (2001).** Growth and acid production by lactic acid bacteria and bifidobacteria grown in skim milk containing honey. *Journal of Food Science*, 66(3), p. 478-481.
- **Chirsanova, A., Capcanari, T., Boistean, A., Siminiuc, R. (2021).** Physico-Chemical Profile of Four Types of Honey from the South of the Republic of Moldova. *Food and Nutrition Sciences*, 12(9), p. 874-888.
- **Claesson, M. J., Van Sinderen, D., O'Toole, P. W. (2007).** The genus *Lactobacillus*—a genomic basis for understanding its diversity. *FEMS microbiology letters*, 269(1), 22-28.
- **Clara, G., Suárez, A., Fernández-García, M., Margolles, A. et al. (2011).** Adhesion of bile-adapted *Bifidobacterium* strains to the HT29-MTX cell line is modified after sequential gastrointestinal challenge simulated in vitro using human gastric and duodenal juices. *Research in Microbiology*, 162(5), p. 514-519.
- **Clemence, H. (2005).** le miel : de la source à la thérapeutique. Thèse de doctorat : pharmacie. France : université Henri Poincaré - Nancy, 96p
- **Clement, H. (2011).** Le traité Rustica de l’apiculture. Rustica Ed. 528 p.
- **Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W., Knight, R. (2012).** The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148(6), p. 1258-1270.
- **Codex Alimentarius. (2001).** Commission Standards, Codex Standards for Honey, (1981/ revised 1987/revised), *FAO– Rome*, p.1-7.
- **Coconnier, M. H., Klaenhammer, T. R., Kerneis, S., Bernet, M. F. et al. (1992).** Protein-mediated adhesion of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 on human enterocyte and mucus-secreting cell lines in culture. *Applied and Environmental Microbiology*, 58(6), p. 2034-2039.
- **Collignon, A. et Butel, M. J. (2004).** Établissement et composition de la flore microbienne intestinale. *Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives (Rimbaud JC, Buts JP, Corthier G, Flourié B, eds)*. P. 19-35.

- **Colpitts, S. L., Kasper, E. J., Keever, A., Liljenberg, C. et al. (2017).** A bidirectional association between the gut microbiota and CNS disease in a biphasic murine model of multiple sclerosis. *Gut microbes*, 8(6), p.561-573.
- **Conway, P. L., Stern, R., Tran, L. (2010).** The value-adding potential of prebiotic components of Australian honey. *Rural Industries Research and Development Corporation*.
- **Corblin, M. (2020).** L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Limoges: université de Limoges. 110p.
- **Corblin, M.L. (2020).** Les symptômes d'une dysbiose intestinale. Dans : L'implication du microbiote intestinal dans l'apparition des troubles dépressifs. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Limoges: université de Limoges. 25p.
- **Corrieu, G., Luquet, F. M. (2008).** Bactéries lactiques : De la génétique au ferment. Paris : Édition Tec et Doc, p. 849.
- **Cortés, M. E., Vigil, P., Montenegro, G. (2011).** The medicinal value of honey: a review on its benefits to human health, with a special focus on its effects on glycemic regulation. *Ciencia e investigación agraria: revista latinoamericana de ciencias de l'agricultura*, 38 (2), p. 303-317.
- **Couquet, Y., Desmoulière, A., Rigal, M. L. (2013).** Les propriétés antibactériennes et cicatrisantes du miel. *Actualités pharmaceutiques*, 52(531), p. 22-25.
- **Cremon, C., Barbaro, M. R., Ventura, M. et Barbara, G. (2018).** Pre-and probiotic overview. *Current opinion in pharmacology*, 43, p. 87-92.
- **Cucu, A. A., Baci, G. M., Moise, A. R. et al. (2021).** Towards a Better Understanding of Nutritional and Therapeutic Effects of Honey and Their Applications in Apitherapy. *Applied Sciences*, 11(9), p. 4190.
- **Cuevas-Glory, L. F., Pino, J. A., Santiago, L. S., Sauri-Duch, E. (2007).** A review of volatile analytical methods for determining the botanical origin of honey. *Food Chemistry*, 103(3), p. 1032-1043.
- **Cutting, S. M. (2011).** Bacillus probiotics. *Food microbiology*, 28(2), p. 214-220.
- **Cuvillier, A. (2015).** Miel, Propolis, Gelée royale : Les abeilles alliées de notre système immunitaire. Thèse de doctorat : Pharmacie. université de Lille 2, 90p.

D

- **Dalmasso, G., Cottrez, F., Imbert, V., Lagadec, P. et al. (2006).** Saccharomyces boulardii inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*, 131(6), p. 1812-1825.
- **Dardón, M. J., Maldonado-Aguilera, C., Enriquez, E. (2013).** The Pot-Honey of Guatemalan Bees. In Pot Honey. Springer, New York, p.395-408.
- **Da Silva, P. M., Gauche, C., Gonzaga, L. V., Costa, A. C. O. et al. (2016).** Honey: Chemical composition, stability and authenticity. *Food chemistry*, 196, p.309-323.
- **Debré, P. and Le Gall, J.Y. (2014).** Le microbiote intestinal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 198(9), pp.1667-1684.
- **Defois, C. (2017).** Etude de l'impact de contaminants chimiques alimentaires sur le microbiote intestinal humaine. Thèse de doctorat : écologie microbienne, environnement et santé. Clermont-ferrand: université Clermont Auvergne. 196p
- **Descottes, B. (2009).** Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. *Phytothérapie*, 7(2), p.112-116.
- **Dettori, A., Tappi, S., Piana, L., Dalla Rosa, M. et al. (2018).** Kinetic of induced honey crystallization and related evolution of structural and physical properties. *LWT*, 95, p. 333-338.
- **Dimitrova, B., Gevrenova, R., Anklam, E. (2007).** Analysis of phenolic acids in honeys of different floral origin by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques*, 18(1), p.24-32.
- **Dolié, E. (2018).** Rôle de la flore intestinale dans l'immunité : usage actuel de la probiotique et future indication. Thèse de doctorat: sciences pharmaceutiques. Toulouse: université Toulouse III Paul Sabatier. 112 p
- **Donadieu, Y. (2003).** Qu'est que le miel. Chapitre 1. Faculté de médecine de paris. 07p.
- <http://apisite.online.fr/donadieu4a.htm>
- **Doré, J. et Corthier, G. (2010).** Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 34(4), p. 7-16.

E

- **Erejuwa, O. O., Sulaiman, S. A., Ab Wahab, M. S., Sirajudeen, K. N. S. et al. (2011).** Glibenclamide or metformin combined with honey improves glycemic control in

streptozotocin-induced diabetic rats. *International journal of biological sciences*, 7(2), p. 244.

- **Eteraf-Oskouei, T., Najafi, M. (2013).** Traditional and modern uses of natural honey in human diseases: a review. *Iranian journal of basic medical sciences*, 16(6), p.731.
- **Ezzariga N, (2015).** Probiotiques : applications thérapeutiques et effets secondaires. Thèse de doctorat : Pharmacie. Rabat : université Mohammed VI de Rabat. 95p.
- **Ezz El-Arab, A.M., Girgis, S.M., Hegazy, E.M., El-Khalek, A. et al. (2006).** Effect of dietary honey on intestinal microflora and toxicity of mycotoxins in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), p.1-13.



- **Fernández, J., Redondo-Blanco, S., Gutiérrez-del-Río, I., Miguélez, E. M. et al. (2016).** Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. *Journal of Functional Foods*, 25, p. 511-522.
- **Fernandes, L., Ribeiro, H., Oliveira, A., Silva, A. S. et al. (2021).** Portuguese honeys as antimicrobial agents against *Candida* species. *Journal of traditional and complementary medicine*, 11(2), p.130-136.
- **Ferreira, C. M., Vieira, A. T., Vinolo, M. A. R., Oliveira, F. A. et al. (2014).** The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *Journal of immunology research*.
- **Fond, G. et Chevalier, G. (2016).** Les traitements ciblant le microbiote intestinal et leurs applications en psychiatrie. *L'information psychiatrique*, 93(10), p. 825-830.
- **Fond, G. (2018).** Le microbiote intestinal gouverne-t-il notre cerveau?. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 176 (8), p. 824-830. Elsevier Masson.
- **Fonty, J. F., Chaucheyras-durand, P. et Larpent, J. P. (2007).** Les écosystèmes digestifs. *Technique et Documentation*.
- **Flint, H. J., Scott, K. P., Duncan, S. H., Louis, P. et al. (2012).** Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut microbes*, 3(4), p. 289-306.
- **Flores, R., Shi, J., Gail, M. H., Gajer, P. et al. (2012).** Assessment of the human faecal microbiota: II. Reproducibility and associations of 16S rRNA pyrosequences. *European journal of clinical investigation*, 42(8), p. 855-863.

- **Fukuda, M., Kobayashi, K., Hirono, Y., Miyagawa, M., et al. (2011).** Jungle honey enhances immune function and antitumor activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.



- **Gaifullina, L. R., Saltykova, E. S., Nikolenko, A. G. (2016).** Prebiotic and probiotic properties of honey. In *Honey: Geographical Origins, Bioactive Properties and Health Benefits*. p. 53-79.
- **Gairola, A., Tiwari, P., Tiwari, J. K. (2013).** Physico-chemical properties of Apis cerana-indica F. honey from Uttarkashi district of Uttarakhand, India. *Journal of Global Biosciences*, 2(1), p. 20-25.
- **Gérard, P., Lepercq, P., Leclerc, M., Gavini, F. et al. (2007).** Bacteroides sp. strain D8, the first cholesterol-reducing bacterium isolated from human feces. *Applied and environmental microbiology*, 73(18), p. 5742-5749.
- **Gianhecchi, E. et Fierabracci, A. (2017).** On the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus: the role of microbiota. *Immunologic research*, 65(1), p. 242-256.
- **Gough, E., Shaikh, H. et Manges, A. R. (2011).** Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clinical infectious diseases*, 53(10), p. 994-1002.
- **Goulet, O. (2009).** La flore intestinale: un monde vivant à préserver. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 22(3), p. 102-106.
- **Grall, N., Andremont, A., Ruppé E, (2017).** Microbiote intestinal, In (les probiotique dans la prise en charge d'affections gastro-intestinales et vaginales. Thèse de doctorat. Lille : université de Lille.
- **Grandy, G., Medina, M., Soria, R., Terán, C. G. et al. (2010).** Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC infectious diseases*, 10(1), p. 1-7.
- **Grozdanov, L., Raasch, C., Schulze, J., Sonnenborn, U. et al. (2004).** Analysis of the genome structure of the nonpathogenic probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917. *Journal of bacteriology*, 186(16), p. 5432-5441.
- **Guarner, F., Khan, A., Garisch, J., Eliakim, R. et al. (2008).** Probiotiques et Prébiotiques. *WGO Practice Guidelines*, p.1-28.
- **Guarner, F., Khan, A.G., Garisch, J., Eliakim, R. et al. (2011).** Probiotiques et prébiotiques. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, p.1-28.

- **Guarner F, Sanders M. E, Eliakim R, Fedorak R. et al. (2017).** Probiotiques et prébiotiques. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*.
- **Guiraud J.-P. (2003).** In probiotique : application thérapeutique et effet secondaire. thèse de doctorat : Microbiologie alimentaire. Paris: université de Mohammed V de Rabat. 651 p.
- **Gurezou, M. N., Nadji, N. (2002).** «Etude comparative entre quelques miels locaux et autre importés». Mémoire d'ingénieur d'état agronomie. Djalfa : université de Djelfa, 86 p.



- **Hadagali, M. D., Chua, L. S. (2014).** The anti-inflammatory and wound healing properties of honey. *European Food Research and Technology*, 239(6), p. 1003-1014.
- **Haddadin, M. S. Y., Nazer, I., Jamal, S., Raddad, A. et al. (2007).** Effect of honey on the growth and metabolism of two bacterial species of intestinal origin. *Pakistan Journal of Nutrition*, 6(6), p. 693-697.
- **Halimi, H. (2018).** Etude melissopalynologique, physicochimique et antibactérienne de quelques échantillons de miels du sud algérien. Thèse de doctorat: sciences agronomiques. Ouargla: Université kasdi merbah, 111 p.
- **Halper, J., Leshin, L. S., Lewis, S. J., Li, W. I. (2003).** Wound healing and angiogenic properties of supernatants from *Lactobacillus* cultures. *Experimental Biology and Medicine*, 228(11), p. 1329-1337.
- **Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y. et al. (2011).** Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), p. 3047-3052.
- **Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R. et al. (2014).** Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 11, (8) : p. 506–514.
- **Hoban, A. E., Stilling, R. M., Ryan, F. J., Shanahan, F. et al. (2016).** Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Translational psychiatry*, 6(4), e774-e774.
- **Homrani, M. (2020).** Caractéristiques physico-chimiques, spectre pollinique et propriétés biologiques de miel algériens crus de différentes origines florales. Thèse de doctorat : production et biotechnologie animales. Mostaganem: université de Abd-Elhamid Ibn Nadia, 232 p.
- **Hornig, M. (2013).** The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Current opinion in rheumatology*, 25(4), p. 488-795.

- **Huang, H. Y., Hsieh, H. Y., King, V. A. E., Chi, L. L. et al. (2014).** To pre-challenge lactic acid bacteria with simulated gastrointestinal conditions is a suitable approach to studying potential probiotic properties. *Journal of microbiological methods*, 107, p. 138-146.
- **Huchet, E., Coustel, J., Guinot, L. (1996).** Les constituants chimiques du miel: méthode d'analyses chimiques. *Département sciences de l'aliment*, p. 1-5.

I

- **Iñiguez-Palomares, C., Pérez-Morales, R., Acedo-Félix, E. (2007).** Evaluation of probiotic properties in *Lactobacillus* isolated from small intestine of piglets. *Revista Latinoamericana de Microbiología*, 49(3-4), p. 46-54.
- **Isla, M. I., Craig, A., Ordoñez, R., Zampini, C. et al. (2011).** Physico chemical and bioactive properties of honeys from Northwestern Argentina. *LWT-Food Science and Technology*, 44(9), p. 1922-1930.
- **Izquierdo, A. E. (2009).** Les protéines bactériennes en tant que biomarqueurs de l'activité probiotique (Thèse de doctorat). IPHC Strasbourg ; p. 1-230.

J

- **Jangi, S., Gandhi, R., Cox, L. M., Li, N. et al. (2016).** Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature communications*, 7(1), p. 1-11.
- **Jan, G. (2019).** Contribution de la cytométrie en flux à la compréhension des interactions entre le probiotique *Propionibacterium freudenreichii* et l'hôte. En 23. congrès annuel de l'AFC, Association Française de Cytométrie
- **Jan Mei, S., Mohd Nordin, M. S., Norrakiah, A. S. (2010).** Fructooligosaccharides in honey and effects of honey on growth of *Bifidobacterium longum* BB 536. *Int Food Res J*, 17, p. 557-561.
- **Jean-Prost P., Medori PA. (2005).** Apiculture : connaître l'abeille, conduire le rucher : Editions Tec & Doc. Paris - 7e édition revue et complétée, par Yves Le Conte, p 698.
- **Jelen, H. (2012).** Food flavors: chemical sensory technology properties. *E. Taylors & Fransic Group, LLC*, p.389-390.
- **Jones, K. (2010).** Probiotics: Preventing Antibiotic-Associated Diarrhea. *Journal for specialists in pediatric nursing*, 15(2), p. 160-162.



- **Kajiwara, S., Gandhi, H., Ustunol, Z. (2002).** Effect of honey on the growth of and acid production by human intestinal Bifidobacterium spp.: an in vitro comparison with commercial oligosaccharides and inulin. *Journal of Food Protection*, 65(1), p. 214-218.
- **Karl von Frisch (2011).** Vie et moeurs des abeilles. Editeur : Albin Michel, Paris. 256p, ISBN : 2226187278.
- **Kaur, A. P., Bhardwaj, S., Dhanjal, D. S., Nepovimova, E. et al. (2021).** Plant prebiotics and their role in the amelioration of diseases. *Biomolecules*, 11(3), p. 440.
- **Kelesidis, T., Pothoulakis, C. (2012).** Efficacy and safety of the probiotic *Saccharomyces boulardii* for the prevention and therapy of gastrointestinal disorders. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 5(2), p.111-125.
- **Khalil, M., Moniruzzaman, M., Boukraâ, L., Benhanifia, M. et al. (2012).** Physicochemical and antioxidant properties of Algerian honey. *Molecules*, 17(9), p. 11199-11215.
- **Koehler, S. (2015).** Le miel dans la cicatrisation des plaies : un nouveau médicament ?. Thèse de doctorat : Pharmacie. Université de Lorraine, 114p.
- **Koenig, T., Roh, J. L. C. (2016).** Healing wounds with honey. *Undergraduate Research Journal for the Human Sciences*, 15(1).
- **Koepke, R., Sobel, J., Arnon, S. S. (2008).** Global occurrence of infant botulism, 1976–2006. *Pediatrics*, 122(1), e73-e82.
- **Koren, O., Goodrich, J. K., Cullender, T. C., Spor, A. et al. (2012).** Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 150(3), p. 470-480.
- **Kostic, A. D., Gevers, D., Siljander, H., Vatanen, T. et al. (2015).** The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell host & microbe*, 17(2), p. 260-273.
- **Kouanou, E.F.B., Latifou, A.B., Christiane, A.D.D.A., Lucienne, E.D.A.H. et al. (2020).** Le Miel: Facteurs Influençant sa Qualité. *International Journal of Progressive Sciences and Technologies*, 21(1), p.79-107.
- **Koudegnan, C., Coulibaly, S., Quashie, M. L., Radji, P. et al. (2021).** Caractérisations physico-chimiques des miels de la zone Guinéenne du Togo. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 9(2).
- **Kwakman, P. H., Zaat, S. A. (2012).** Antibacterial components of honey. *IUBMB life*, 64(1), p. 48-55.



- **Labioui, H., Elmoualdi, L., El yachioui, M., OuhssinE, M. (2005).** Sélection de souches de bactéries lactiques antibactériennes. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 144(3-4), p. 237-250.
- **Lamers, M. M., Beumer, J., Van Der Vaart, J., Knoop, K. et al. (2020).** SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*, 369(6499), p. 50-54.
- **Lamoureux, L. (2000).** Exploitation de l'activité [beta]-galactosidase de cultures de bifidobactéries en vue d'enrichir des produits laitiers en galacto-oligosaccharides. *National Library of Canada*. p. 23-47.
- **Landman, C., et Quévrain, E. (2016).** Le microbiote intestinal: description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de médecine interne*, 37(6), p. 418-423.
- **Lapiere, A. (2021).** Etude de l'effet d'un traitement par *Faecalibacterium prausnitzii* dans un modèle pré-clinique d'atteintes colorectales radio-induites. Thèse de doctorat : Physiologie, physiopathologie et thérapeutique. Paris : Sorbonne université. 257p.
- **Lau, K., Srivatsav, V., Rizwan, A., Nashed, A. et al. (2017).** Bridging the gap between gut microbial dysbiosis and cardiovascular diseases. *Nutrients*, 9(8), p. 859.
- **Lay-Flurrie, K. (2008).** Honey in wound care: effects, clinical application and patient benefit. *British Journal of Nursing*, 17(Sup5), p.S30-S36.
- **Lee, Y. K., Salminen, S. (2009).** Handbook of probiotics and prebiotics. *John Wiley & Sons*.
- **Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A. et al. (2005).** Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(31), p. 11070-11075.
- **Liong, M. T. (2008).** Roles of probiotics and prebiotics in colon cancer prevention: postulated mechanisms and in-vivo evidence. *International journal of molecular sciences*, 9(5), p. 854-863.
- **Li, Y. S., Tran, H., Bundy, J. W., Burkey, T. E. et al. (2016).** Evaluation of collection method and diet effects on apparent digestibility and energy values of swine diets. *Journal of animal science*, 94(6), p. 2415-2424.
- **Lobreau-callen, D., Clement, M.C., Marmion, V. (2000).** Les miels. Techniques de l'ingénieur, traité Agroalimentaire, n° F 7000, p. 1-20.
- **Lučan, M., Slačanac, V., Hardi, J., Mastanjević, K. et al. (2009).** Inhibitory effect of honey-sweetened goat and cow milk fermented with *Bifidobacterium lactis* Bb-12 on the

growth of *Listeria monocytogenes*. *Mljekarstvo: časopis za unaprjeđenje proizvodnje i prerade mlijeka*, 59(2), p. 96-106.

- **Luczynski, P., Whelan, S. O., O'Sullivan, C., Clarke, G. et al. (2016).** Adult microbiota-deficient mice have distinct dendritic morphological changes: Differential effects in the amygdala and hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 44(9), p. 2654-2666.
- **Luisa Testa M., Miroddi G., Russo M., La Parola V. et al. (2020).** Dehydration of Fructose to 5-HMF over Acidic TiO₂ Catalysts. *Materials*, 13(5), p. 1178.



- **Macedo, L. N., Luchese, R. H., Guerra, A. F., Barbosa, C. G. (2008).** Efeito prebiótico do mel sobre o crescimento e viabilidade de *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. em leite. *Food Science and Technology*, 28(4), p. 935-942.
- **Machado, A. M., Miguel, M. G., Vilas-Boas, M., Figueiredo, A. C. (2020).** Honey volatiles as a fingerprint for botanical origin—A review on their occurrence on monofloral honeys. *Molecules*, 25(2), p. 374.
- **Machado De-Melo, A. A., Almeida-Muradian, L. B. D., Sancho, M. T., Pascual-Maté, A. (2018).** Composition and properties of *Apis mellifera* honey: A review. *Journal of apicultural research*, 57(1), p. 5-37.
- **MADR. (2019).** Ministère de l'Agriculture, du Développement Rural et des Pêche. www.madrp.gov.dz
- **Mahrous, H., Shaalan, U. F., Ibrahim, A. M. (2011).** The role of some probiotic lactic acid bacteria in the reduction of cholesterol on mice. *International Research Journal of Microbiology*, 2(7), p. 242-248.
- **Manhar, A. K., Saikia, D., Borah, A., Das, A. S. et al. (2016).** Assessment of goat milk-derived potential probiotic *L. lactis* AMD17 and its application for preparation of dahi using honey. *Annals of Microbiology*, 66(3), p. 1217-1228.
- **Manning, T. S., Gibson, G. R. (2004).** Prebiotics. Best practice & research clinical gastroenterology, 18(2), p. 287-298.
- **Mărgăoan, R., Topal, E., Balkanska, R., Yücel, B. et al. (2021).** Monofloral Honeys as a Potential Source of Natural Antioxidants, Minerals and Medicine. *Antioxidants*, 10(7), p. 1023.
- **Markowiak, P., Śliżewska, K. (2017).** Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), p. 1021.

- **Markowiak, P., Śliżewska, K. (2018).** The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut pathogens*, 10(1), p. 1-20.
- **Mary, ES., Louis, Akkermans, M.A., Dirk, H. et al. (2010).** Gut Microbes. *Landes Bioscience*, 1(3), p. 164-185.
- **Marteau, P. (2013).** Microbiote intestinale. *EMC- Gastro- Entérologie*.8, p. 1-8.
- **Marteau, P. et Doré, J. (2017).** Le microbiote intestinal. *EMC-Gastro-entérologie*, 12, p. 1-8.
- **Marteau, P. et Rambaud, J-C. (1998).** Probiotiques en gastroentérologie: bases rationnelles, effets démontrés et perspective. *Hépatogastro*; 5 (4) , p. 267-273.
- **Matović, K., Ćirić, J., Kaljević, V., Nedić, N. et al. (2018).** Physicochemical parameters and microbiological status of honey produced in an urban environment in Serbia. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(14), p.14148-14157.
- **Meda, A., Lamien, C. E., Romito, M., Millogo, J. et al. (2005).** Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. *Food chemistry*, 91(3), p. 571-577.
- **Medhi, B., Puri, A., Upadhyay, S., Kaman, L. (2008).** Topical application of honey in the treatment of wound healing: a metaanalysis. *JK Sci*, 10(4), p.166-169.
- **Miguel, M. G., Antunes, M. D., Faleiro, M. L. (2017).** Honey as a complementary medicine. *Integrative medicine insights*, 12, p. 1–15
- **Minot, S., Sinha, R., Chen, J., Li, H. et al. (2011).** The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome research*, 21(10), p. 1616-1625.
- **Mizock, B. A. (2015).** Probiotics. *Disease-a-month*, 61, p. 259-290.
- **Mohan, A., Quek, S. Y., Gutierrez-Maddox, N., Gao, Y. et al. (2017).** Effect of honey in improving the gut microbial balance. *Food Quality and Safety*, 1(2), p. 107-115.
- **Mohd Kamal, D. A., Ibrahim, S. F., Kamal, H., Kashim, M. I. A. M. et al. (2021).** Physicochemical and Medicinal Properties of Tualang, Gelam and Kelulut Honeys: A Comprehensive Review. *Nutrients*, 13(1), p. 197.
- **Moghadam, M. N., Khaledi, E. M. (2021).** Antibacterial activity and mechanism of action of some Iranian honeys compared to manuka honey against multidrug-resistant respiratory and urinary infections. *Food Bioscience*, 41, 101003.
- **Molan, P. C. (2001).** Potential of honey in the treatment of wounds and burns. *American journal of clinical dermatology*, 2(1), p.13-19.
- **Montalto, M., Curigliano, V., Santoro, L., Vastola, M. et al. (2006).** Management and treatment of lactose malabsorption. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(2), p. 187.

- **Montalto, M., D'onofrio, F., Gallo, A., Cazzato, A. et al. (2009).** Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplements*, 3(2), p. 30-34.
- **Mu, Q., Zhang, H. et Luo, X. M. (2015).** SLE: another autoimmune disorder influenced by microbes and diet?. *Frontiers in immunology*, p. 608.



- **Nader-Macías, M. E. F., Tomás, M. S. J. (2015).** Profiles and technological requirements of urogenital probiotics. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 92, p. 84-104.
- **Nagpal, R., Kaur, A. (2011).** Synbiotic effect of various prebiotics on in vitro activities of probiotic lactobacilli. *Ecology of food and nutrition*, 50(1), p. 63-68.
- **Naila, A., Flint, S. H., Sulaiman, A. Z., Ajit, A. et al. (2018).** Classical and novel approaches to the analysis of honey and detection of adulterants. *Food Control*, 90, p. 152-165.
- **Narayanan, R., Subramonian, B. S. (2015).** Effect of prebiotics on bifidobacterial species isolated from infant faeces.
- **Naseer, M.I., Bibi, F., Al-qahtani, M., Azhar, E.I. et al. (2013).** Role of Gut Microbiota in Obesity , Type 2 Diabetes and Alzheimer 's Disease. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 13, p. 305–311.
- **Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R. et al. (2012).** Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 336(6086), p. 1262-1267.
- **Nordqvist, J. (2021).** Everything you need to know about honey. Disponible sur: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/264667> (Consulter le : 15/02/2022).
- **Noverr, M. C. et Huffnagle, G. B. (2005).** The 'microflora hypothesis' of allergic diseases. *Clinical & Experimental Allergy*, 35(12), p. 1511-1520.



- **Ogbonnaya, E. S., Clarke, G., Shanahan, F., Dinan, T. G. et al. (2015).** Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome. *Biological psychiatry*, 78(4), p. e7-e9.
- **O'Hara, A. M. et Shanahan, F. (2006).** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports*, 7(7), p. 688-693.
- **Oudjet, k. (2012).** C.A.C.Q.E (Centre Algérien du Contrôle de la Qualité et de l'Emballage). Etude et enquête: le miel une denrée à promouvoir, p. 3.

- **Olaitan, P. B., Adeleke, O. E., Iyabo, O. O. (2007).** Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *African health sciences*, 7(3), p. 159-165.
- **Olofsson, T.C., Butler, E., Markowicz, P., Lindholm, C. et al. (2016).** Lactic acid bacterial symbionts in honeybees - an unknown key to honey's antimicrobial and therapeutic activities. *International Wound Journal*. 13(5), p. 668-679.
- **Orbie J, (2015).** L'importance d'une flore intestinale mature equilibree sur la sante de l'homme. Thèse de doctorat : pharmacie. Lille : université de Lille 2. 179p.
- **Oryan, A., Alemzadeh, E. et Moshiri, A. (2016).** Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *Journal of tissue viability*, 25 (2), p.98-118.
- **Ouchemoukh, S., Louaileche, H., Schweitzer, P. (2007).** Physicochemical characteristics and pollen spectrum of some Algerian honeys. *Food Control*, 18(1), p. 52-58.



- **Papillon, E., Bonaz, B. et Fournet, J. (1999).** Acides gras à chaîne courte: effets sur le fonctionnement gastro-intestinal et potentiel thérapeutique en Gastroentérologie. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 23(6-7), p. 761-769.
- **Pascual Maté, A. (2016).** Characterization of artisanal honeys from castilla y león (spain). Thèse de doctorat: biotechnologie et science alimentaire. Burgos: université de Burgos, 369p.
- **Paul, S. Issa, N., Kwame, A., Joseph, B. I. (2013).** Physic-chemical and labeling control of imported honeys Burkina Fasco. *Food and Nutrition Food*, 4, p. 1266-1270.
- **Petersen, C. et Round, J. L. (2014).** Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular microbiology*, 16(7), p. 1024-1033.
- **Pham-delegue, M.H. (1999).** Les abeilles. Genève, Minerva, 1999, p. 206.
- **Piccart, K., Vasquez, A., Piepers, S., De Vlieghe, S. et al. (2016).** Short communication: Lactic acid bacteria from the honeybee inhibit the in vitro growth of mastitis pathogens. *Journal of Dairy Science*, 99 (4), p. 2940-2944.
- **Pinchuk, I. V., Bressollier, P., Verneuil, B., Fenet, B. et al. (2001).** In vitro anti-Helicobacter pylori activity of the probiotic strain Bacillus subtilis 3 is due to secretion of antibiotics. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 45(11), p. 3156-3161.
- **Pitt, J. I. (2000).** Toxigenic fungi and mycotoxins. *British Medical Bulletin*, 56 (1), p.184-192.

- **Popa, D., Ustunol, Z. (2011).** Influence of sucrose, high fructose corn syrup and honey from different floral sources on growth and acid production by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *International journal of dairy technology*, 64(2), p. 247-253.
- **Proaño, A., Coello, D., Villacrés-Granda, I., Ballesteros, I. et al. (2021).** The osmotic action of sugar combined with hydrogen peroxide and bee-derived antibacterial peptide Defensin-1 is crucial for the antibiofilm activity of eucalyptus honey. *LWT*, 136, p.110379.
- **Prost, P. J., Le Conte, Y. (2005).** Apiculture: connaître l'abeille, conduire le rucher. *Lavoisier, Paris*, 382 p.
- **Pushpanathan, P., Mathew, G. S., Selvarajan, S., Seshadri, K. G. et al. (2019).** Gut microbiota and its mysteries. *Indian journal of medical microbiology*, 37(2), p. 268-277.
- **Pyar, H., Liong, M.T., Peh, K.K. (2013).** Recent advances in probiotics and biomedical applications. *Journal of Medical Sciences*, 13(8), p.601.



- **Rajilić-Stojanović, M. et De Vos, W. M. (2014).** The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS microbiology reviews*, 38(5), p. 996-1047.
- **Rambaud, J. C. (2004).** Flore microbienne intestinale: physiologie et pathologie digestives. *John Libbey Eurotext*. p. 264
- **Rambaud J-C, Buts J, Corthier G, Flourié B, (2004).** Flor microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive s, *Édition John Libbey Eurotext*, amazone France, p. 28-30.
- **Ranneh, Y., Akim, A. M., Hamid, H. A., Khazaai, H. et al. (2021).** Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapeis*, 21 (1), p.1-17.
- **Rath, S., Heidrich, B., Pieper, D. H. et Vital, M. (2017).** Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome*, 5(1), p. 1-14.
- **Ratiu, I. A., Al-Suod, H., Bukowska, M., Ligor, M. et al. (2020).** Correlation study of honey regarding their physicochemical properties and sugars and cyclitols content. *Molecules*, 25(1), p.34.
- **Rayes, A. A. (2012).** Enhancement of probiotic bioactivity by some prebiotics to produce bio-fermented milk. *Life Science Journal*, 9(3), p. 2246-2253.
- **Rehman, M. U., Majid, S. (2020).** Honey and Its Phyto-Constituents: From Chemistry to Medicine. In: *Therapeutic Applications of Honey and its Phytochemicals*. Springer.Singapour: Springer Nature Singapore Pte Ltd.sin, p. 399.

- **Riazi, A., Ziar, H. (2008).** Growth and viability of yogurt starter organisms in honey-sweetened skimmed milk. *African Journal of Biotechnology*, 7(12).
- **Rivière, C. (2015).** Impact d'un polluant environnemental, le benzo[a]pyrène, sur le microbiote intestinal en modèle murin. Thèse de doctorat : biologie moléculaire et microbiologie. Clermont-Ferrand : université d'Auvergne.157p.
- **Riché, D. (2008).** Micronutrition, santé et Performance. Bruxelles: De boeck.
- **Riché, D. (2008).** Micronutrition, santé et performance. Paris: De boeck.
- **Rigale, M-L. (2012)** .Miel et gelée royale : utilisations thérapeutiques dans le domaine cutané et applications en cosmétologie.Thèse de doctorat : Pharmacie. (France): université de Limoges, 160 p
- **Romano, B. Ticinese, U. C. (2009).** L'école à la ferme : le chemin du miel. AGRIDEA Lausanne et Lindau, p.1-26.
- **Romano, K. A., Vivas, E. I., Amador-Noguez, D. et Rey, F. E. (2015).** Intestinal microbiota composition modulates choline bioavailability from diet and accumulation of the proatherogenic metabolite trimethylamine-N-oxide. *MBio*, 6(2), p. e02481-14.
- **Rossant, A. (2011).** Le Miel Un Compose Complexe Aux Propriétés Surprenantes. Thèse de doctorat: Pharmacie. France: Université de Limoges, 133 p.



- **Saarela, M., Mogensen, G., Fonden, R., Mättö, J. et al. (2000).** Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of biotechnology*, 84(3), p. 197-215.
- **Saiz Vieco, N. (2019).** Potentiel probiotique et activités anti_clostridium perfringens établies in vitro et in vivo pour des souches du genre lctobacillus nouvellement isolées du caecum de poulets. Thèse de doctorat : science de la matière, du rayonnement et de l'environnement. France : Université de Lille., 213p.
- **Salazar, N., Arboleya, S., Valdés, L., Stanton, C. et al. (2014).** The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Frontiers in genetics*, 5, p. 406.
- **Salonen, A. et de Vos, W. M. (2014).** Impact of diet on human intestinal microbiota and health. *Annual review of food science and technology*, 5, p. 239-262.
- **Samuel, B. S. et Gordon, J. I. (2006).** A humanized gnotobiotic mouse model of host–archaeal–bacterial mutualism. *Proceedings of the national academy of sciences*, 103(26), p. 10011-10016.

- **Santos-Buelga, C., González-Paramás, A. M. (2017).** Chemical composition of honey. In *Bee products-chemical and biological properties* Springer, Cham, 2017. p. 43-82.
- **Sanz, M. L., Gonzalez, M., De Lorenzo, C., Sanz, J. et al. (2004).** Carbohydrate composition and physico chemical properties of artisanal honeys from Madrid (Spain): occurrence of Echium sp honey. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(12), p. 1577-1584.
- **Sanz, M. L., Polemis, N., Morales, V., Corzo, N. et al. (2005).** In vitro investigation into the potential prebiotic activity of honey oligosaccharides. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(8), p. 2914-2921.
- **Saranraj, P., Sivasakthi, S., Feliciano, G. D. (2016).** Pharmacology of honey: A review. *Advances in Biological Research*, 10(4), p. 271-289.
- **Saran, S., Singh, K., Bisht, M. S., Teotia, U. V. et al. (2011).** Comparison of prebiotics for the functional attributes of an indigenous isolate of lactobacillus acidophilus. *International Journal of Probiotics & Prebiotics*, 6.
- **Schlee, M., Wehkamp, J., Altenhoefer, A., Oelschlaeger, T. A. et al. (2007).** Induction of human β -defensin 2 by the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is mediated through flagellin. *Infection and immunity*, 75(5), p. 2399-2407.
- **Schultz, M. (2008).** Clinical use of E. coli Nissle 1917 in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 14(7), p. 1012-1018.
- **Schweitzer, P. (2004).** la cristallisation des miels. L'abeille de France, 901,149-157. *Science of Food and Agriculture*, 84, p.1801-1805.
- **Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M. et Finlay, B. B. (2010).** Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 90(3), p. 859-904.
- **Seksik P, (2016).** Le microbiote intestinal, un véritable nouvel organe : ce que le psychiatre doit savoir. *Psychiatre*, 6. P. 128-130.
- **Sellé, A., Brosseau, C., Barbarot, S., Bodinier, M. (2019).** Les prébiotiques: une stratégie nutritionnelle pour prévenir des allergies. *Revue Française d'Allergologie*, 59(2), p. 90-101.
- **Seraglio, S. K. T., Silva, B., Bergamo, G., Brugnerotto, P. et al. (2019).** An overview of physicochemical characteristics and health-promoting properties of honeydew honey. *Food Research International*, 119, p. 44-66.
- **Shamala, T. R., Shri Jyothi, Y., Saibaba, P. (2000).** Stimulatory effect of honey on multiplication of lactic acid bacteria under in vitro and in vivo conditions. *Letters in applied microbiology*, 30(6), p. 453-455.

- **Sharma, R., Martins, N., Chaudhary, A., Garg, N. et al. (2020).** Adjunct use of honey in diabetes mellitus: A consensus or conundrum?. *Trends in Food Science & Technology*, 106, p.254-274.
- **Sharma, S., Sreeja, V., Prajapati, J. B. (2016).** Development of synbiotic lassi containing honey: studies on probiotic viability, product characteristics and shelf life. *Indian Journal of Dairy Science*, 69, p. 148–153.
- **Shin, H. S., Ustunol, Z. (2005).** Carbohydrate composition of honey from different floral sources and their influence on growth of selected intestinal bacteria: An in vitro comparison. *Food research international*, 38(6), p. 721-728.
- **Silva, M. S., Rabadzhiev, Y., Eller, M. R., Iliev, I., et al. (2017).** Microorganisms in honey. *Honey analysis*, 500, p.239-253.
- **Sinacori, M., Francesca, N., Alfonzo, A., Cruciata, M. et al. (2014).** Cultivable microorganisms associated with honeys of different geographical and botanical origin. *Food microbiology*, 38, p. 284-294.
- **Singh, V. (2016).** Honey-Golden Liquid for Health. 4 (2), p.16- 22.
- **Slačanac, V., Hardi, J., Lučan, M., Kun, S. et al. (2011).** Effect of honey addition on fermentation activity of *Lactobacillus casei* Lc-01 in cow's and goat's milk: a kinetic study. *Acta Alimentaria*, 40(2), p. 270-281.
- **Snowdon, J. A., Cliver, D. O. (1996).** Microorganisms in honey. *International journal of food microbiology*, 31(1-3), p. 1-26.
- **Sokol, H. (2018).** Transplantation fécale. Gastro-entérologie. *POST'U* .P. 24.
- **Sreeja, V., Prajapati, J. B. (2013).** Probiotic formulations: Application and status as pharmaceuticals—A review. *Probiotics and antimicrobial proteins*, 5(2), p. 81-91.
- **Steensels, J., Snoek, T., Meersman, E., Nicolino, M. P. et al., (2014).** Improving industrial yeast strains: exploiting natural and artificial diversity. *FEMS microbiology reviews*, 38(5), p. 947-995.
- **Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J. et al. (2004).** Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *The Journal of physiology*, 558(1), p.263-275.
- **Sujanto, I. S. R., Ramly, N. S., Abd Ghani, A., Huat, J. T. Y. et al. (2021).** The Composition and Functional Properties of Stingless Bee Honey: A Review. *Malaysian Journal of Applied Sciences*, 6(1), p. 111-127.

- **Sun, X. Q., Fu, X. B., Rong-Zhang, Y. L., Deng, Q. et al. (2001).** Relationship between plasma D (-)-lactate and intestinal damage after severe injuries in rats. *World journal of gastroenterology*, 7(4), p. 555.
- **Suto, M., Kawashima, H., Nakamura, Y. (2020).** Determination of organic acids in honey by liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food Analytical Methods*, 13(12), p. 2249-2257.
- **Szajewska, H., Skórka, A., Ruszczyński, M., Gieruszczak-Bialek, D. (2007).** Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute diarrhoea in children. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 25(8), p.871-881.



- **Tafere, D. (2021).** Chemical Composition and uses of Honey: A Review. *Journal of Food Science and Nutrition Research*; 4 (3), p. 194-201.
- **Tahar A; (2005).** Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués. Thèse de doctorat : science et technologie des aliments. Québec: l'alimentation université Laval. 155p.
- **Tailliez, P. (2004).** Les lactobacilles: propriétés, habitats, rôle physiologique et intérêt en santé humaine. *Antibiotiques*, 6(1), p. 35-41.
- **Taleuzzaman, M., Kala, C., Gilani, S. J. (2020).** Validation, Chemical Composition, and Stability of Honey from Indian Himalayas. In: *Therapeutic Applications of Honey and its Phytochemicals*, Springer, Singapour, p.81-100.
- **Tang, J., Iliev, I. D., Brown, J., Underhill, D. M. et al. (2015).** Mycobiome: approaches to analysis of intestinal fungi. *Journal of immunological methods*, 421, p. 112-121.
- **Tang, W. W., Kitai, T. et Hazen, S. L. (2017).** Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circulation research*, 120(7), p. 1183-1196.
- **Terzo, S., Mulè, F., Amato, A. (2020).** Honey and Obesity-Related Dysfunctions: A Summary on Health Benefits. *J. Nutr. Biochem*, 82, p.1-8.
- **Tiihonen, K., Ouwehand, A. C. et Rautonen, N. (2010).** Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing research reviews*, 9(2), p. 107-116.
- **Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V. et al. (2006).** An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *nature*, 444(7122), p. 1027-1031.

U

- **Ustunol, Z. (2007).** The effect of honey on the growth of bifidobacteria. Report for the National Honey Board 1-8, 2000.
- **Ustunol, Z., Gandhi, H. (2001).** Growth and viability of commercial Bifidobacterium spp. in honey-sweetened skim milk. *Journal of Food Protection*, 64(11), p. 1775-1779.

V

- **Vallianou, N. G., Gounari, P., Skourtis, A., Panagos, J. et al. (2014).** Honey and its anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-oxidant properties. *Gen Med (Los Angel)*, 2(132), p. 1-5.
- **Vandenplas, Y., Huys, G., Daube, G. (2015).** Probióticos: informações atualizadas. *Jornal de pediatria*, 91, p. 06-21.
- **Varga, L., Süle, J., Nagy, P. (2014).** Viability of culture organisms in honey-enriched acidophilus-bifidus-thermophilus (ABT)-type fermented camel milk. *Journal of dairy science*, 97(11), p. 6814-6818.
- **Villeger, R. (2014).** Etude in vitro des propriétés probiotiques de bactéries du genre Bacillus : Interaction avec l'hôte et effets de l'association avec un prébiotique, thèse de doctorat: biochimie et microbiologie appliquée. France : Université de Limoges. 276p.
- **Vitton, V., Damon, H. (2020).** Probiotiques en pratique dans le syndrome de l'intestin irritable: des réponses scientifiques à des questions pratiques. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 27(6), p. 605-612.

W

- **Wang, Y. (2009).** Prebiotics: Present and future in food science and technology. *Food Research International*, 42(1), 8-12.
- **Wang, Z., Klipfell, E., Bennett, B. J., Koeth, R. et al. (2011).** Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, 472(7341), p. 57-63.
- **Wollowski, I., Rechkemmer, G., Pool-Zobel, B. L. (2001).** Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *The American journal of clinical nutrition*, 73(2), p. 451s-455s.
- **Wu, G. D., Compher, C., Chen, E. Z., Smith, S. A. et al. (2016).** Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut*, 65(1), p. 63-72.

X

- **Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X. et al. (2020).** Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*, 158(6), p. 1831-1833.

Y

- **Yabrir B., Touati M., Hamidi M., Hachi M. et al. (2021).** Effet de l'étage bioclimatique sur la qualité et activité antibactérienne du miel récolté dans la région de djelfa (milieu stéppique). *Revue Agrobiologia*, 11(2), p. 2744-2751.
- **Yahla, I. (2017).** Effet anti-obésité et anti-inflammatoires de certaines bactéries probiotiques associées ou non aux isomères conjugués de l'acide linoléique. Thèse de doctorat : science biologique. Sidi bl abbas : Université Djillali Liabes. 149p.
- **Yeoh, Y. K., Zuo, T., Lui, G. C. Y., Zhang, F. et al. (2021).** Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, 70(4), p. 698-706.
- **Yurkovetskiy, L., Burrows, M., Khan, A. A., Graham, L. et al. (2013).** Gender bias in autoimmunity is influenced by microbiota. *Immunity*, 39(2), p. 400-412.

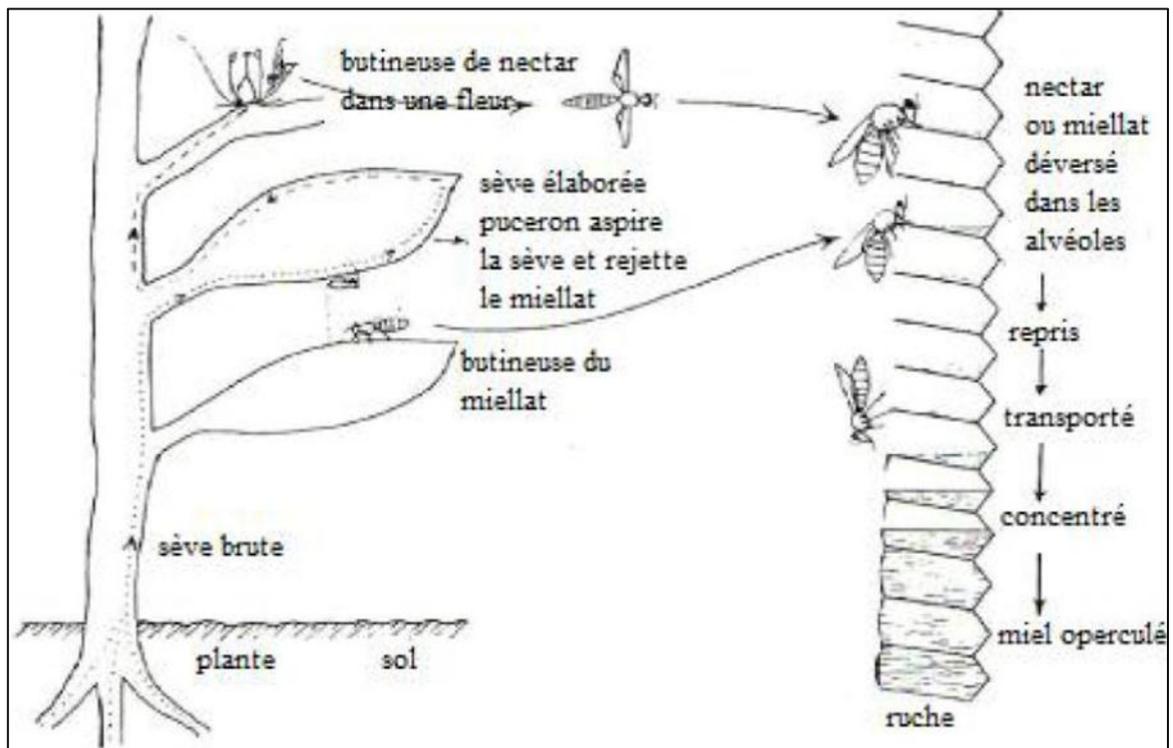
Z

- **Zhu, M., Zhao, H., Wang, Q., Wu, F. et al. (2020).** A Novel Chinese Honey from *Amorpha fruticosa* L.: Nutritional Composition and Antioxidant Capacity In Vitro. *Molecules*, 25(21), p. 5211.
- **Zhu, W., Gregory, J. C., Org, E., Buffa, J. A. et al. (2016).** Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell*, 165(1), p. 111-124.

Annexes



Annexe 01: Origine du miel (Jean-Prost et Le Conte, 2005).



Annexe 02: La composition moyenne d'un miel (Lobreau-Callen et Clément, 2000)

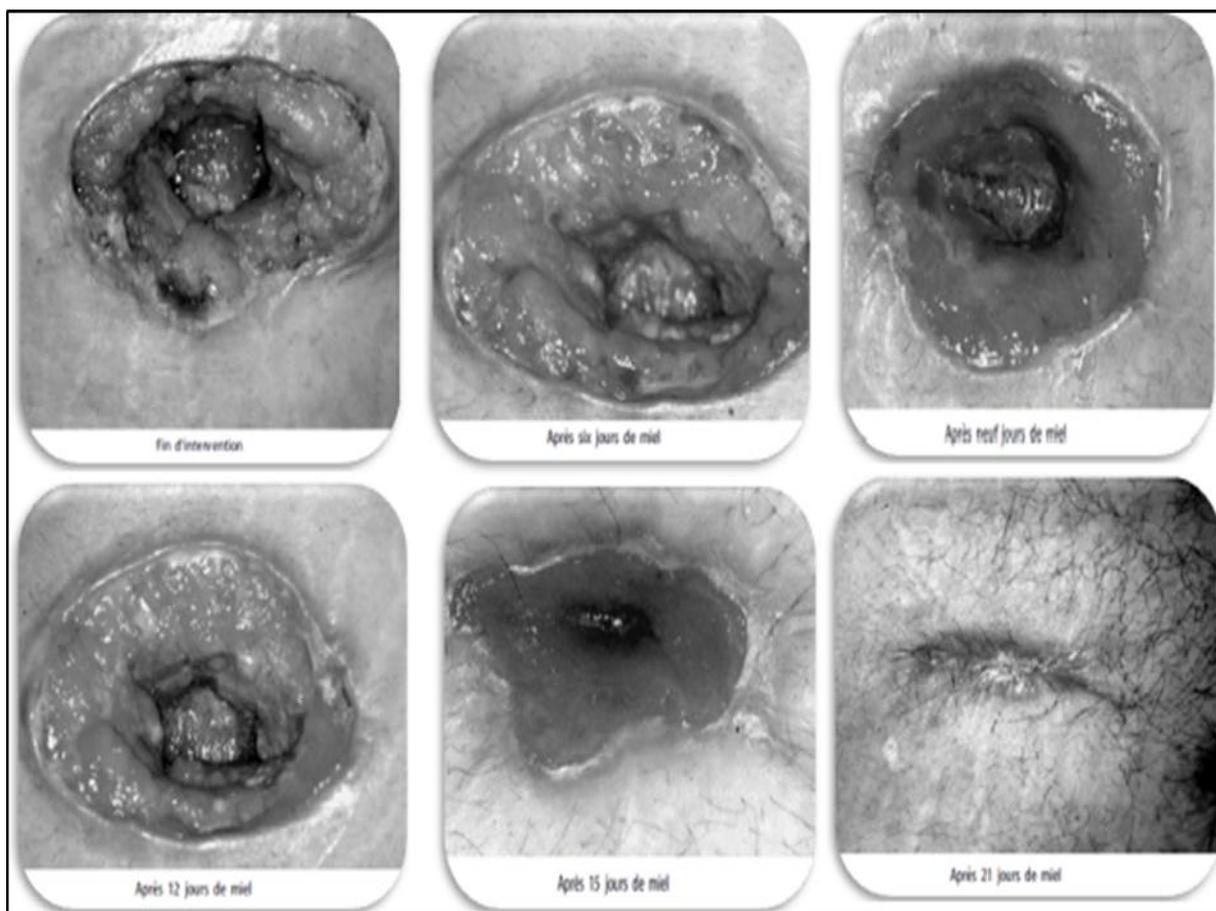
Composition	% total	Type de composés	Principaux composants
Hydrates de Carbone	75 à 80 %	Monosaccharides	Fructose (38 %), glucose (31 %)
		Disaccharides	Maltose (7,3 %), isomaltose, saccharose (1,3 %)
		Polysaccharides (1,5 à 8 %)	Erlose, raffinose, (mélézitose, kojibiose, dextrantriose, mélibiose)...
Eau	15 à 20 % (moyenne 17 %)		
Substances diverses	1 à 5 % (moyenne 3,5 %)	Acides organiques (0,1 à 0,5 %)	Gluconique (0,1 à 4 %), (maléique), (succinique), (oxalique), (glutamique), (pyroglutamique), (citrique), (glucuronique), formique (0,01 à 0,05 %)...
		Protéines, peptides et acides aminés (0,2 à 2 %)	Matières albuminoïdes, matières azotées, la défensine-1, (proline, tyrosine, leucine, histidine, alanine, glycine, méthionine, acide aspartique)...
		Vitamines	B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8 ou H, B9, C
		Enzymes provenant des glandes hypopharyngiennes	Amylases α et β , gluco invertase, glucose-oxydase
		Enzymes provenant du nectar	(Catalase, amylases, phosphatases acides)
		Minéraux	K, Ca, Na, Mg, Mn, Fe, Cu, Se, S, Cl, Zn (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)
		(Acétylcholine)	
Arômes		Esters	Méthylantranilate, acétates, méthyléthylcétone...
		Aldéhydes et Acétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde...
		Alcools	Méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phényléthanol...
Pigments		Caroténoïdes et flavonoïdes	Flavanol, catéchine, quercétine, pinocembrine, pinobanksine, lutéoline, chryisine, galangine, kaempférol, isorhamnétine, méthylflavonol (acide palmitique, butyrique,

(Lipides)	Traces	Acides gras	caprique, caproïque, valérique, oléique, linoléique)
-----------	--------	-------------	--

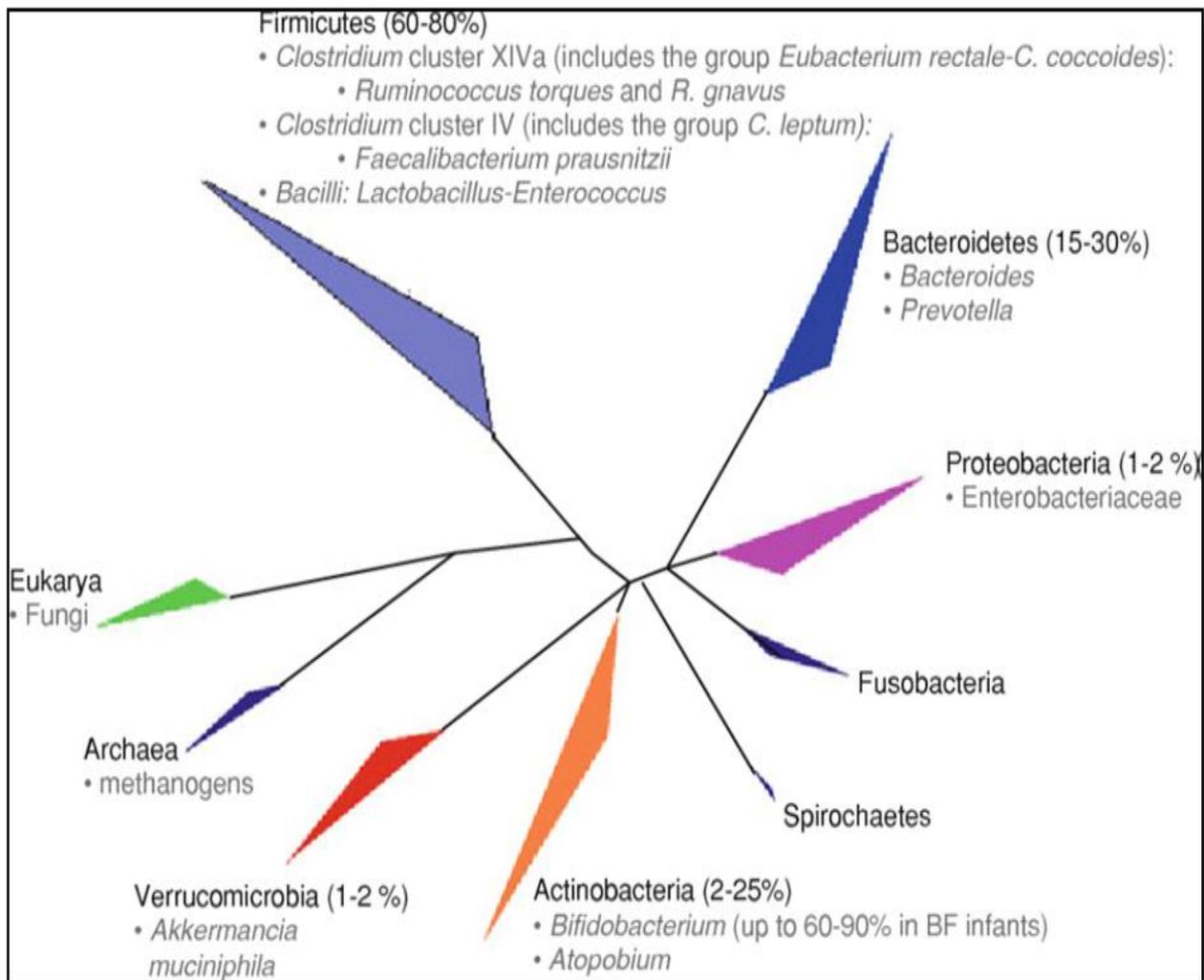
*Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces.

*Les pourcentages sont donnés par rapport au poids total du miel.

Annexe 03: Evolution d'une plaie traitée par du miel au CHU de Limoges après ablation d'une colostomie latérale gauche (Descottes ,2009).



Annexe 04: Composition de la flore intestinale (Cheng et al., 2013).



Annexe 05: Les pathologies humaines associées à une altération du microbiote intestinal

(Ribière, 2015, Defois, 2017 et Bigache Iarrieu, 2019).

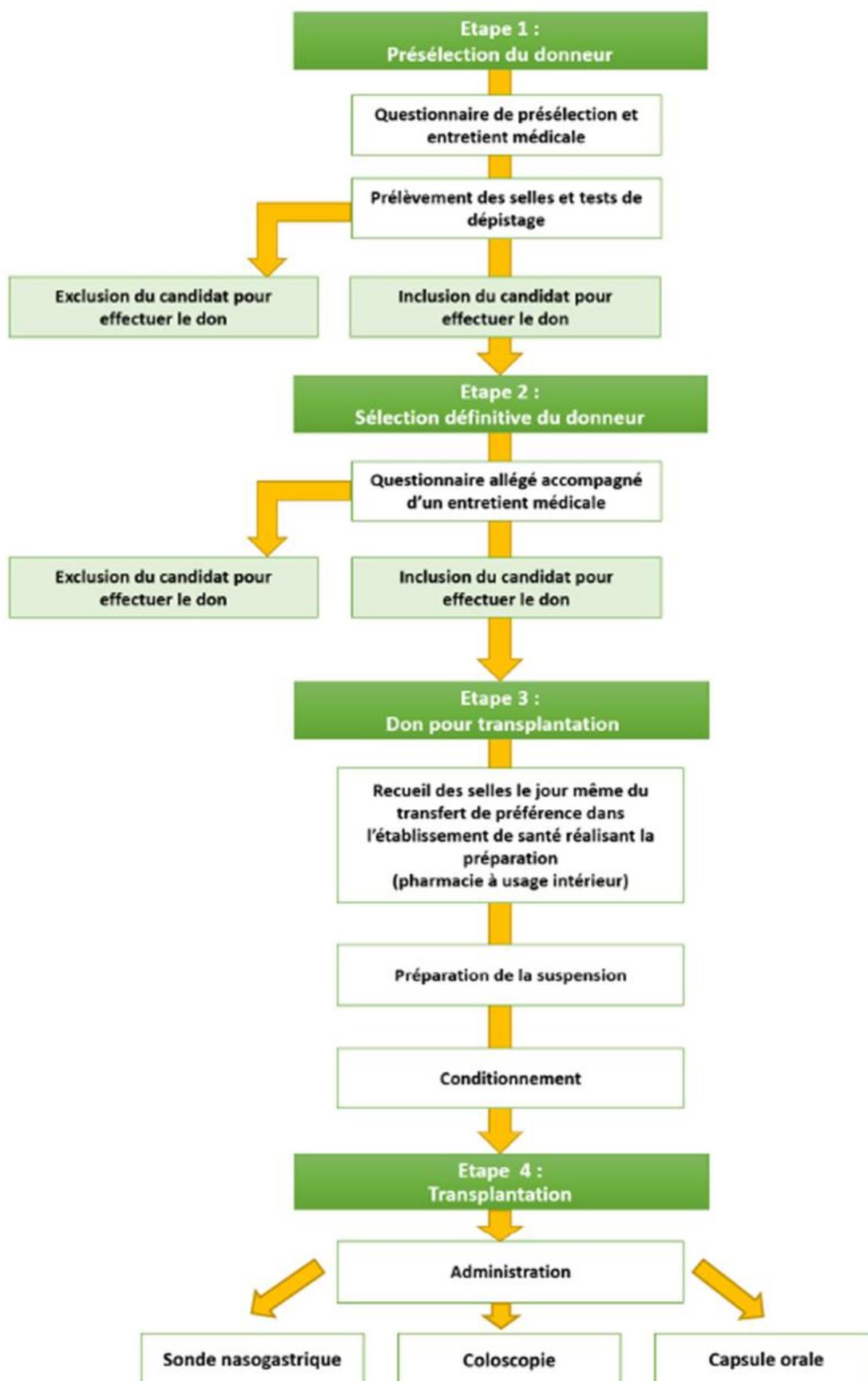
Pathologie	Description	Implication probable et altération du microbiote intestinal
Allergies	Réaction immunitaire anormale, inadaptée et excessive déclenchée par des molécules exogènes normalement tolérées par l'organisme. Les allergies peuvent être alimentaires, respiratoires ou de contact.	-Perturbation de la tolérance immunitaire. -Signature transmissible de l'allergie alimentaire.
Asthme	Inflammation chronique des voies respiratoires entraînant des obstructions bronchiques et des difficultés respiratoires.	-Perturbation de la tolérance immunitaire. -Augmentation des <i>Proteobacteria</i> . -Diminution du genre <i>Lachnospira</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Faecalibacterium</i> et <i>Rothia</i>
Autisme ou trouble du spectre autistique	Trouble du développement caractérisé par une altération qualitative des interactions sociales, des problèmes de communication verbale et non verbale, associé à des comportements restreints et répétitifs. Il fait partie des troubles envahissants du développement, qui apparaissent dans la jeune enfance, habituellement avant l'âge de 3 ans.	-Implication dans les troubles gastro-intestinaux associés à l'autisme ? - Augmentation du genre <i>Sutterella</i> et de <i>Ruminococcus torques</i> -Diminution du genre <i>Prevotella</i>
Cancer colorectal (CCR)	Développement de tumeurs au niveau de la muqueuse colique ou rectale. Il s'agit d'un adénocarcinome, c'est-à-dire d'une tumeur maligne qui se développe à partir d'un épithélium glandulaire. Dans le cas du cancer colorectal, la tumeur se développe à partir des glandes de Lieberkühn.	-Diminution des taxa anti-inflammatoires et augmentation des taxa pro-inflammatoires, conduisant à une inflammation intestinale. -Synthèse de composés cancérigènes. - Modification des <i>Bacteroides</i> - Augmentation des <i>Fusobacteria</i> - diminution des bactéries produisant du butyrate
Dépression	Trouble de l'humeur caractérisé par une profonde tristesse, un sentiment de désespoir, une perte de motivation et des facultés de décision, associés à des troubles alimentaires et du sommeil.	-Pas de mécanisme mis en évidence.
Diabète de type 1	Maladie auto-immune dans laquelle le système immunitaire détruit les cellules β des îlots de Langerhans (pancréas) responsable de la synthèse d'insuline (hormone régulant le	Défaut de maturation du système immunitaire acquis qui attaque alors les cellules de l'organisme.

ou insulino-dépendant	taux sanguin de glucose). L'absence d'insuline se traduit par hyperglycémie. Sans une prise en charge correcte de cette pathologie, l'hyperglycémie peut entraîner à long terme de graves complications touchant le système cardio-vasculaire, les reins, ou les yeux (rétine).	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation des <i>Bacteroidetes</i>. -Diminution des bactéries productrices de lactate et de butyrate
Diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant	Maladie métabolique, qui comme le diabète de type 1, se caractérise par une hyperglycémie chronique. Mais il s'agit dans ce cas d'une perturbation du métabolisme glucidique provoqué par l'apparition d'une résistance à l'insuline.	<ul style="list-style-type: none"> -Implication dans le développement de la résistance à l'insuline et dans l'instauration d'un état inflammatoire. -Augmentation ou diminution du ratio <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> -Diminution des bactéries productrices de butyrate - Augmentation de pathogènes opportunistes (<i>E.coli</i>)
Maladie coeliaque	Intolérance permanente à une ou plusieurs fractions protéiques du gluten. Chez les individus atteints de cette maladie, la consommation de céréales contenant du gluten (blé, seigle, orge...) entraîne une réaction inflammatoire qui provoque la destruction de la paroi intestinale (atrophie villositaire), ce qui cause une malabsorption des nutriments et se manifeste essentiellement par des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhées, ballonnements...).	-Altération de la colonisation du tractus digestif entraînant une réponse inappropriée du système immunitaire.
Maladie d'Alzheimer	Maladie neurodégénérative entraînant une perte progressive et irréversible des facultés cognitives et de la mémoire.	-Implication liée au rôle du microbiote intestinal dans l'obésité et le diabète de type 2 qui sont des facteurs de risque reconnus pour le développement de la maladie d'Alzheimer.
Maladie de Crohn (MC)	Inflammation chronique d'une partie de la paroi digestive, pouvant être localisée dans tout le tube digestif (de la bouche à l'anus). Evolution par poussées inflammatoires de fréquence et de durée variables, séparées par des phases de rémission. Lors des phases inflammatoires, cette pathologie se caractérise par des douleurs abdominales et des diarrhées fréquentes parfois sanglantes. Cette pathologie fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).	<ul style="list-style-type: none"> -Diminution des taxa anti-inflammatoires et augmentation des taxa pro-inflammatoires, conduisant à une inflammation intestinale. -Microbiote moins diversifié - Réduction de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>

Maladie de Parkinson	Maladie neurodégénérative qui touche le système nerveux central, en particulier le locus Niger, ce qui se traduit par un manque de dopamine (neurotransmetteur indispensable au contrôle des mouvements du corps) entraînant une lenteur des mouvements, des tremblements et une raideur.	-Altération de la perméabilité de la barrière intestinale.
Maladies cardio-vasculaires	Ensemble de troubles touchant le coeur et les vaisseaux sanguins, comprenant les maladies coronariennes, les infarctus du myocarde ou encore les accidents vasculaires cérébraux.	-Conversion de la choline en triméthylamine, qui est ensuite métabolisée au niveau hépatique en triméthylamine-N-oxide (athérosclérose).
Obésité	Maladie métabolique caractérisée par une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle.	-Augmentation de l'énergie extraite à partir des aliments. Inflammation à bas niveau. -Rapport <i>Bacteroides/Firmicutes</i> = 100/1
Polyarthrite rhumatoïde	Inflammation chronique de la paroi digestive au niveau du rectum et du côlon. Evolution par poussées inflammatoires de fréquence et de durée variables, séparées par des phases de rémission. Lors des phases inflammatoires, cette pathologie se caractérise par des douleurs abdominales et des diarrhées fréquentes parfois sanglantes. Cette pathologie fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.	-Diminution des taxa anti-inflammatoires et augmentation des taxa pro-inflammatoires, conduisant à une inflammation intestinale.
Rectocolite hémorragique (RCH)	Maladie auto-immune touchant le système nerveux central et se caractérisant par une perte localisée de myéline (gaine entourant les fibres nerveuses). Ses lésions entraînent des perturbations motrices, sensibles et cognitives. Cette pathologie évolue généralement par poussées inflammatoires au cours desquelles les symptômes apparaissent puis régressent lors des phases de rémission. Au cours du temps, les symptômes deviennent persistants et aboutissent à une invalidité progressive	-Défaut de maturation du système immunitaire acquis qui attaque alors les cellules de l'organisme.
	Association entre douleur abdominale et troubles du transit sur des périodes de temps	-Pas de signature spécifique.

<p>Syndrome de l'intestin irritable</p> <p>(SII)</p>	<p>plus ou moins longues mais récurrentes. Le SII présente un tableau clinique très hétérogène dont les différents symptômes sont décrits et classifiés par les critères de Rome III. Les individus atteints de SII sont généralement regroupés en fonction de leur trouble du transit prédominant : constipation, diarrhée ou alternance diarrhéeconstipation.</p>	<p>Instabilité et variabilité du microbiote associé au tableau clinique hétérogène et à la sévérité des symptômes.</p> <p>- Augmentation de <i>Dorea</i> et de <i>Ruminococcus</i></p> <p>-Diminution des genres <i>Bacteroides</i>, <i>Bifidobacterium</i> et <i>Faecalibacterium</i></p>
---	---	--

Annexe 06: Etapes de la transplantation du microbiote fécal (Batista et al., 2015)



Annexe 07: Exemples de souches de probiotiques dans des produits (Guarner et al., 2011)

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

**Annexe 08: Principaux critères utilisés pour la sélection des souches probiotiques
(Markowiak et Śliżewska, 2017).**

<p align="center">Critères de sécurité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Origine humaine ou animale. • Isolé du tractus gastro-intestinal d'individus en bonne santé. • Historique d'utilisation en toute sécurité. • Identification diagnostique précise (caractéristiques phénotypiques et génotypiques). • Absence de données concernant une association avec une maladie infectieuse. • Absence de capacité à cliver les sels d'acides biliaires. • Aucun effet indésirable. • Absence de gènes responsables de la résistance aux antibiotiques localisés dans les éléments instables.
<p align="center">Critères fonctionnels</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Compétitivité vis-à-vis du microbiote peuplant l'écosystème intestinal. • Capacité à survivre et à maintenir l'activité métabolique, et à se développer dans le site cible. • Résistance aux sels biliaires et aux enzymes. • Résistance aux faibles pH dans l'estomac. • Compétitivité vis-à-vis des espèces microbiennes habitant l'écosystème intestinal (y compris les espèces étroitement apparentées). • Activité antagoniste vis-à-vis des agents pathogènes (par exemple, <i>H. pylori</i>, <i>Salmonella sp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Clostridium difficile</i>). • Résistance aux bactériocines et aux acides produits par le microbiote intestinal endogène. • Adhérence et capacité à coloniser certains sites particuliers au sein de l'organisme hôte, et un taux de survie dans le système gastro-intestinal.
<p align="center">Critères technologiques</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Production facile de grandes quantités de biomasse et productivité élevée des cultures. • Viabilité et stabilité des propriétés souhaitées des bactéries probiotiques pendant le processus de fixation (congélation, lyophilisation), préparation et distribution de produits probiotiques. • Taux de conservation élevé dans les produits finis (en conditions aérobies et micro-aérophiles). • Garantie des propriétés sensorielles souhaitées des produits finis (dans le cas de l'industrie agro-alimentaire). • Stabilité génétique. • Résistance aux bactériophages.

Annexe 09: Principaux effets bénéfiques associés à la prise de probiotiques et mécanismes supposés (Villéger, 2014)

Effets sur la santé	Mécanismes supposés
Protection contre les pathogènes entériques	<ul style="list-style-type: none"> • Activité antagoniste (compétition pour les nutriments et les récepteurs, production de composés antimicrobiens). • Stimulation du système immunitaire systémique. • Effet adjuvant augmentant la production d'anticorps. • Résistance à la colonisation et diminution de l'accès aux pathogènes (modification du pH, production de bactériocines/défensines, de peptides anti-microbiens et de métabolites toxiques).
Aide à la digestion du lactose	<ul style="list-style-type: none"> • Les lactases bactériennes permettent le clivage du lactose en glucose et galactose assimilables.
Prolifération bactérienne dans l'intestin	<ul style="list-style-type: none"> • Les Lactobacilli influencent l'activité proliférative en diminuant la production de métabolites toxiques
Effet anti-cancéreux	<ul style="list-style-type: none"> • Activité antimutagène. • Détoxification de métabolites carcinogènes. • Altération de l'activité enzymatique pro-cancéreuse de microorganismes du côlon. • Stimulation des fonctions immunitaires. • Influence sur la concentration en sels biliaires. • Neutralisation de carcinogènes alimentaires.
Augmentation de la détoxification / excrétion de métabolites microbiens toxiques	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation du nombre de bifidobactéries et changement métabolique d'une communauté bactérienne utilisant les glucides au détriment des protéines, limitant la production de métabolites toxiques et putréfactifs. • Diminution des symptômes de l'encéphalopathie hépatique après l'administration de Bifidobactéries et de lactulose.
Lutte contre l'hypercholestérolémie	<ul style="list-style-type: none"> • Assimilation du cholestérol par les enzymes bactériennes. • Diminution de l'activité des hydrolases de sels biliaires. • Effet antioxydant.
Lutte contre l'hypertension	<ul style="list-style-type: none"> • L'action de peptidases bactériennes sur les protéines du lait engendre des tripeptides anti-hypertensifs. • Des composants de l'enveloppe bactérienne agissent comme inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.
Lutte contre les infections à <i>Helicobacter pylori</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition compétitive pour les sites de colonisation.
Encéphalopathie hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibition compétitive de la flore productrice d'urée.

Amélioration des rendements nutritionnels	<ul style="list-style-type: none">• Production de vitamines et absorption de minéraux.
Modulation du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none">• Renforcement de l'immunité spécifique et non-spécifique contre les infections et tumeurs par l'immunomodulation des tissus lymphoïdes associés au tractus.• Effet adjuvant dans les réponses immunitaire spécifiques à un antigène.• Modulation de l'activité des macrophages et lymphocytes• Stimulation de la production de cytokines pro- et anti-inflammatoires.• Augmentation de la production d'anticorps.
Lutte contre les allergies	<ul style="list-style-type: none">• Prévention de la translocation des antigènes dans la circulation sanguine.• Prévention des réponses immunologiques excessives dues à l'augmentation de la stimulation antigénique de l'intestin.
Lutte contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)	<ul style="list-style-type: none">• Réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires lors de maladies de Crohn.• Maintien de la rémission des symptômes lors de colites ulcéreuses et de pouchites.• Réduction des symptômes lors d'un syndrome de l'intestin irritable.

Annexe 10: Types, structure, production et avantages potentiels des prébiotiques
(Kaur et al., 2021).

Types des prébiotiques	Structure chimique	Méthodes de production	Avantages potentiels
fructo-oligosaccharide (FOS)	Glucose et fructose unités liées par β (2-1) Liaisons glycosidiques	polymérisation de monomères de fructose	Améliorer l'absorption des minéraux, diminuer les triglycérides, améliorer l'immunité, inhiber les agents pathogènes micro-organismes, prévenir le cancer, et contrôler le diabète
galacto-oligosaccharides (GOS)	Galactose et Glucose lié par β (1 \rightarrow 3) et β (1 \rightarrow 4) liens	Transgalactosylation de lactose à l'aide β -galactosidase	Augmenter l'activité bifidogène
Xylooligosaccharides (XOS)	unités de xylose liées par des liaisons β (1 \rightarrow 4)	Hydrolyse enzymatique de xylanes végétaux	Nature non cancérigène, un effet positif sur la flore intestinale, non digestibilité.
Oligosaccharides de soja (SOS)	galactose α -(1-6) lié à la glycémie (Raffinose) galactose α -(1-6) lié au terminal galactose (Stachyose)	Non précisé	Augmenter le niveau d'IgG, moduler Poids et le système immunitaire.
Isomalto oligosaccharides (OMI)	Liaisons glucose par α (1 \rightarrow 4) type	Transglucosylation d'amidon liquéfié	Améliorer la flore gastro-intestinale.
Fructanes	fructose avec β (2 \rightarrow 1) lien	Hydrolyse enzymatique en utilisant Fructozyme L	Moduler la physiologie intestinale fournir une protection contre les agents pathogènes, améliorer le niveau de glucose.
La gomme de guar	\wedge β -D-mannopyranosyle (1-4) lié à α -D-galactopyranosyle	Hydrolyse enzymatique à l'aide de cellulase	Améliorer le cholestérol et la glycémie.

	(1-6) résidus		
Pectinoligosaccharides (POS)	(1-4)- α -D-GalA (acide galacturonique) - (1,2)- α -L-Rha	Hydrolyse enzymatique par la pectinase	Effet anti-inflammatoire

Annexe 11: miels monofloraux stimulant la croissance et l'activité des microorganismes probiotique (Gaifullina et al., 2016).

Microorganisme	L'origine botanique du miel
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Eucalyptussideroxylon</i> , <i>Eucryphia lucida</i>
<i>L. delbrueckii subsp.bulgaricus</i>	<i>Oxydendrum arboreum</i> , <i>Medicago sp.</i>
<i>L. plantarum</i>	<i>E. sideroxylon</i> , <i>Banksia sp.</i> , <i>E. melliodora</i> , <i>E. paniculata</i> , <i>E. longifolia</i> , <i>E. triantha</i>
<i>L. ramnosus</i>	<i>E. sideroxylon</i> , <i>E.lucida</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>E.lucida</i>
<i>Streptococcus thermophilus</i>	<i>Medicago sp.</i>
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>O. arboreum</i> , <i>Medicago sp.</i> <i>Salvia sp.</i> , <i>Trifolium sp.</i>
<i>B. adolescentis</i>	<i>O. arboreum</i> , <i>Medicago sp.</i> <i>Salvia sp.</i>
<i>B. infantis</i>	<i>O. arboreum</i> , <i>Medicago sp.</i> <i>Salvia sp.</i>
<i>B. longum</i>	<i>O. arboreum</i> , <i>Medicago sp.</i> <i>Salvia sp.</i> , <i>Castanea sp.</i> , <i>Acacia sp.</i> ,
<i>B. breve</i>	<i>O. arboreum</i> , <i>Medicago sp.</i> <i>Salvia sp.</i>
<i>B. lactis</i>	<i>Castanea sp.</i> , <i>Acacia sp.</i> , <i>E. sideroxylon</i> , <i>E. melliodora</i> , <i>E. paniculata</i> , <i>E. longifolia</i> , <i>E. triantha</i>