



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biochimie et Biologie
Cellulaire et Moléculaire

قسم : الكيمياء الحيوية و البيولوجيا
الخلوية و الجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Évaluation de l'effet potentiel prébiotique de *Bituminaria bituminosa* dans un contexte de dysbiose intestinale liée au SIBO : Étude Bibliographique et expérimentale

Présenté par : BOUDJEFDJOUF Manar

Le :28/06/2025

BOUCHEMA Hadil

Jury d'évaluation :

Président : Dr. BENSARI Souhir MCB. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Encadrant : Dr. RAMLI Iman MCB. Université Constantine 1 Frères Mentouri

Examinatrice : Dr. DJEMI ZOGHLACHE Soumia MCB. Université Constantine 1 Frères
Mentouri

Année universitaire
2024 - 2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال الله تعالى:

و"يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ
أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ" (المجادلة: 11)

صدق الله العظيم



Dédicace

À moi-même,

Pour ma persévérance face aux défis, pour avoir cru en mes capacités malgré les obstacles. Ce travail est le fruit de beaucoup d'efforts, de résilience et de passion.

À ma chère mère,

Pour son amour inestimable, ses prières silencieuses, ses sacrifices innombrables et son soutien indéfectible. Qu'Allah te protège et t'accorde une longue vie en bonne santé. Tu es mon pilier.

À mon cher père,

Merci pour ta confiance, ton amour et tes encouragements tout au long de ce parcours. Que Dieu te protège et te récompense.

*À ma sœur **Roubeïla** et mon frère **Iyad**,*

Pour leur présence rassurante, leur soutien affectueux et leurs mots réconfortants dans les moments difficiles. Merci d'avoir toujours cru en moi.

À ma chère encadrante,

*Madame **Ramli Iman**,*

Pour votre accompagnement bienveillant, vos conseils éclairés, votre patience et votre professionnalisme tout au long de ce travail.

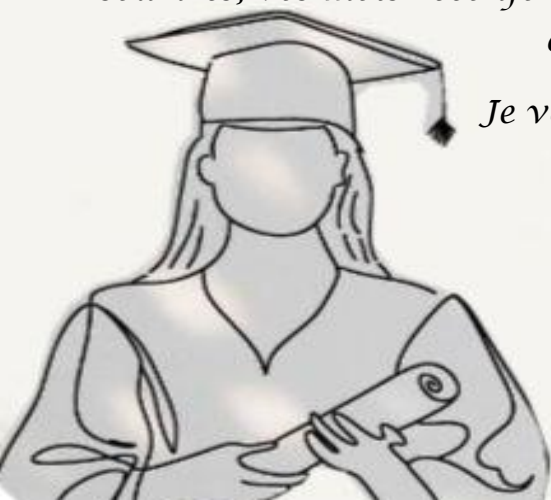
Merci infiniment.

À ma binôme Manar, avec qui j'ai partagé les efforts, les doutes et les réussites de cette aventure. Merci pour ton engagement, ton sérieux et ta complicité.

À mes précieuses amies,

***Hind, Boutheïna, Oumnia, Aya, Ferial et Chahinez**, pour votre soutien, vos sourires, vos mots réconfortants et les moments inoubliables que nous avons vécus ensemble durant ce parcours.*

Je vous dédie avec fierté ce mémoire.



HADIL



Dédicace

*Je dédie ce travail à la mémoire de mon cher père défunt, **Moussa**, qu'Allah accueille dans Son vaste paradis. Son souvenir demeure une source constante d'inspiration et de force.*

À moi-même,

Pour ma persévérance face aux défis, pour avoir cru en mes capacités malgré les obstacles. Ce mémoire est le fruit d'un long cheminement empreint d'efforts, de résilience et de passion.

*À ma très chère mère **Mahcene Nabila**,*

Affable, honorable et aimable, tu es pour moi l'incarnation même de la bonté. Source inépuisable de tendresse, symbole de dévouement, tu n'as cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta présence a été un pilier essentiel dans l'aboutissement de ce travail.

*À ma chère sœur **Djihene** et à mes frères **Imed** et **Chouaib**,*

Merci pour votre soutien indéfectible, votre affection et les instants de joie partagés, qui m'ont permis de garder le cap et de rester motivée tout au long de cette aventure.

*À mes neveux **Ilène**, **Mouhamed** et à mes nièces **Anfel**, **Amine**,*

Votre innocence, vos sourires ont été pour moi une douce source d'apaisement.

*À ma chère encadrante, Madame **Ramli Iman**,*

Je vous adresse ma profonde gratitude pour votre accompagnement bienveillant, vos conseils éclairés, votre patience et votre professionnalisme tout au long de ce travail. Merci infiniment.

*À ma binôme **Hadil**, avec qui j'ai partagé les efforts, les doutes et les réussites de cette aventure. Merci pour ton engagement, ton sérieux et ta complicité.*

*À mes précieuses amies, **Malak**, **Oumnia**, **Aya**, **Ferial** et **Chahinez**,*

Pour votre soutien, vos sourires, vos mots réconfortants et les moments inoubliables que nous avons vécus ensemble durant ce parcours.

Je vous dédie avec fierté ce mémoire.

MANAR





Remerciements

Louange à Allah, Le Très-Haut, pour nous avoir donné la force, la patience et la persévérance nécessaires pour accomplir ce travail dans les meilleures conditions.

*Nous tenons à exprimer nos plus sincères remerciements à notre encadrante, Madame **Ramli Iman** pour sa disponibilité, ses conseils avisés, sa rigueur scientifique et son accompagnement bienveillant tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Son encadrement a été pour nous un réel appui.*

*Nous adressons également nos vifs remerciements aux membres du jury, Mme **Bensari Souhir**, président du jury, ainsi que Mme **Djemí Zoghlahe Soumia**, pour l'honneur qu'ils nous font en évaluant notre travail, ainsi que pour leurs observations enrichissantes et constructives.*

Nos remerciements s'étendent à l'ensemble du corps enseignant du département de Biochimie et biologie moléculaire et cellulaire de l'Université Frères Mentouri Constantine 1, pour la qualité de l'enseignement dispensé, leur professionnalisme et leur disponibilité tout au long de notre parcours.

Nous exprimons notre profonde gratitude à nos parents, pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices, leurs encouragements constants et leurs prières qui nous ont portés jusqu'ici.

À nos mères, pour leur tendresse, leur patience et leur soutien inestimable.

À nos pères, pour leur confiance, leur sagesse et leur appui moral indéfectible.

Nous remercions également nos frères et sœurs, pour leur présence rassurante, leurs encouragements et leur soutien affectif.

Nos remerciements vont aussi à nos amies, pour leur précieuse amitié, leur soutien moral et les moments inoubliables partagés durant ces années d'étude.

Enfin, nous remercions toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire. À vous tous, nous disons du fond du cœur.

Merci

Liste des abréviations

µg : Microgramme

µl : Microlitre

AA : Acide ascorbique

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis (3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

ATCC : Collection américaine de cultures types

B. bituminosa : *Bituminaria bituminosa*

B. subtilis : *Bacillus subtilis*

BHA : Butyl Hydroxy Anisole

BHT : Butyl Hydroxy Toluène

CMM : Complexe moteur migrateur

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

E. coli : *Escherichia coli*

EAE : Extraction à l'eau subcritique

FOS : Les fructo-oligosaccharides

GI : Gastro-intestinal

GOS : Les galacto-oligosaccharide

HPLC-DAD/ESI-MS : Chromatographie Liquide à Haute Performance - Détecteur à Barrette de Diode / Électro-Pulvérisation - Spectrométrie de Masse

IL-6 : Interleukine-6

IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons

LC/MS : Chromatographie Liquide-Spectrométrie de Masse

L'OMS : Organisation Mondiale de la Santé

LPS : Lipopolysaccharides

LTE : Extraction à basse température

M.H : Agar muller-hinton

MeOH : Méthanol

MRS : Bouillon de Man, Rogosa et Sharpe

nm : Nanomètre

P. aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

pH : Potentiel d'Hydrogène

PRISMA : Éléments de rapport préférés pour les revues systématiques et les méta-analyses

RYGB : Bypass gastrique de type Roux-en-Y

SIBO : Syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle proximal

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SII : Syndrome de l'intestin irritable

TR : Les tests respiratoires

UFC : Unités formant colonie

UV : Ultraviolet

Table des matières

DEDICACE	3
REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I.....	
MICROBIOTE ET SYNDROME DE PROLIFERATION BACTERIENNE	
I. 1. DESCRIPTION GENERALE DU SYSTEME DIGESTIF	4
I. 2. DEFINITION DU MICROBIOTE	4
I. 2. 1. Le microbiote humain intestinal	5
I. 3. DEFINITION DU MICROBIOME	6
I. 4. DEFINITION DU PROBIOTIQUE.....	7
I. 5. DEFINITION DU PREBIOTIQUE	7
I. 6. DYSBIOSE	7
I. 6. 1. Dysbiose du microbiote intestinal et pathologies liées.....	8
I. 7. LE SYNDROME DE PROLIFERATION BACTERIENNE DE L'INTESTIN GRELE PROXIMAL (SIBO).....	9
I. 7. 1. Définition	9
I. 7. 2. Étiologie	10
I. 7. 3. La physiopathologie	10
I. 7. 4. Épidémiologie	12
I. 7. 5. Symptomatologie	12
I. 7. 6. Diagnostique	13
I. 7. 7. Traitement	14
CHAPITRE II.....	
PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE	
II. 1. LA PHYTOTHERAPIE	15
II. 1. 1. Les types de la phytothérapie	15
II. 2. LES PLANTES MEDICINALES	16
II. 2. 1. Le principe actif	16
II. 2. 2. Métabolites secondaires	16
II. 2. 2. 1. Les composés phénoliques.....	17

II. 2. 2. 1. 1. Les flavonoïdes.....	17
II. 3. PRESENTATION DE LA PLANTE ETUDIEE : <i>B. BITUMINOSA</i>	19
II. 4. LES TRAVAUX ANTERIEURS.....	20
II. 4. 1. <i>In vitro</i>	20
II. 4. 2. <i>In vivo</i>	21
II. 5. PRINCIPAUX METABOLITES SECONDAIRES DE <i>B. BITUMINOSA</i> ET LEURS EFFETS MODULATEURS SUR LES MICRO-ORGANISMES	21
PARTIE EXPERIMENTALE	
III. MATERIELS ET METHODES	23
III. 1. MATERIELS.....	23
III. 1. 1. Réactifs chimiques.....	23
III. 1. 2. Collecte du matériel végétale	23
III. 1. 3. Souches bactériennes.....	23
III. 2. METHODES	24
III. 2. 1. Extraction à basse température des phénoliques (LTE = low temperature extraction).....	24
III. 2. 2. 1. L'activité antiradicalaire au DPPH.....	25
III. 2. 2. 2. Le test de réduction du radical-cation ABTS.....	25
III. 2. 2. Activité antioxydante.....	25
III. 2. 3. 1. Méthode de diffusion sur milieu solide.....	26
III. 2. 3. Activité antibactérienne	26
III. 2. 4. Evaluation de l'activité prébiotique potentiel du <i>B. bituminosa</i>	27
III. 2. 5. L'étude statistique	29
III. 2. 6. La méthodologie de l'étude bibliographique.....	29
RESULTATS ET DISCUSSION	
RESULTATS	31
IV. 1. ACTIVITE ANTIOXYDANTE DE <i>B. BITUMINOSA</i> (DPPH ET ABTS)	31
IV. 2. ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DE <i>B. BITUMINOSA</i>	31
IV. 3. L'EFFET MODULATEUR DE <i>B. BITUMINOSA</i> SUR DES SOUCHES PROBIOTIQUES	32

IV. 3. 1. Croissance relative du <i>L. acidophilus</i> en présence de <i>B. bituminosa</i>	32
IV. 3. 2. Croissance relative du <i>L. gasseri</i> en présence de <i>B. bituminosa</i>	33
DISCUSSION	35
CONCLUSION	ET
PERSPECTIVES.....	38
Conclusion.....	39
REFERENCES	
RESUMES	

Liste des figures

Figure 01. La composition du système digestif.....	4
Figure 02. Les différents types du microbiote humain	5
Figure 03. Le microbiote intestinal.....	6
Figure 04. Facteurs qui protègent contre le développement du SIBO dans la santé et qui peuvent être susceptibles de induire la maladie	11
Figure 05. La structure de base des flavonoïdes	18
Figure 06. <i>B. bituminosa</i> L.....	20
Figure 07. Processus de réduction du radical DPPH par un antioxydant	26
Figure 08. Le test ABTS.	27
Figure 09. Activité antibactérienne de <i>B. bituminosa</i>	28
Figure 10. Manipulation de l'activité prébiotique.	29
Figure 11. Effet modulateur de <i>B. bituminosa</i> sur la croissance de <i>L. acidophilus</i>	34
Figure 12. Effet modulateur de <i>B. bituminosa</i> sur la croissance de <i>L. gasseri</i>	35

Liste des tableaux

Tableau 01. Maladies liées à des anomalies du microbiote intestinal.....	8
Tableau 02. Les principaux mécanismes physiopathologiques qui participent au développement du SIBO dans diverses affections gastro-intestinales	11
Tableau 03. Classification de <i>B. bituminosa</i>	20
Tableau 04. La modulation de la croissance bactérienne par les métabolites secondaires de <i>B. bituminosa</i>	22
Tableau 05. Les souches bactériennes testées.	24
Tableau 06. L'activité antioxydante de <i>B. bituminosa</i>	32
Tableau 07. L'activité antibactérienne de <i>B. bituminosa</i>	33
Tableau 08. Effet temporel de l'extrait de <i>B. bituminosa</i> sur la croissance relative de <i>L. acidophilus</i>	34
Tableau 09. Effet temporel de l'extrait de <i>B. bituminosa</i> sur la croissance relative de <i>L. gasseri</i>	35

Introduction

Tout comme les autres écosystèmes de la planète, le corps humain possède des zones accessibles où se développe une riche flore microbienne, principalement composée de bactéries, que l'on appelle microbiote. Les bactéries colonisent le système digestif, la bouche, le nez, la gorge, les yeux, la peau et l'appareil génito-urinaire et la majorité du microbiote est localisé dans l'intestin (Dobell, 1932; Porter, 1976). Le microbiote, qui comprend plus de mille milliards de cellules, travaille-en étroite collaboration fonctionnelle avec l'hôte. Il participe à son développement biologique dès la naissance, le défend contre les agents pathogènes et lui signale les modifications qualitatives et quantitatives de sa nutrition (Burcelin et al., 2013).

La dysbiose se définit comme une modification qualitative, quantitative et fonctionnelle du microbiote, qui provoque une perturbation des interactions bénéfiques entre le microbiote et son hôte, au préjudice de sa santé. Au niveau parodontal, cette dysbiose est liée à une augmentation du pourcentage de bactéries Gram-négatif. Ces bactéries génèrent des éléments de virulence (tels que les lipopolysaccharides [LPS]) qui perturbent les mécanismes défensifs de l'hôte et libèrent des métaux toxiques nuisibles aux cellules humaines (Curtis et al., 2020; Graves et al., 2019). Une recherche récente a démontré que certains traitements, tels que la neutralisation de l'interleukine-6 (IL-6), pourraient rectifier la dysbiose. On envisage des approches thérapeutiques innovantes, comme la modification des comportements alimentaires et l'utilisation de probiotiques. L'inflammation est essentielle pour préserver l'équilibre du microbiote intestinal. Outre les méthodes de traitement classiques, la transplantation fécale se présente comme une option thérapeutique prometteuse (Normand et al., 2013).

Un prébiotique est un composant alimentaire indigestible qui, lorsqu'il atteint le côlon, favorise de manière sélective la prolifération ou l'activité de certains groupes spécifiques de bactéries, susceptibles d'améliorer la santé et le fonctionnement physiologique de l'hôte (Gibson et Roberfroid, 1995). Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités appropriées, apportent un bénéfice pour la santé de l'hôte (Hill et al., 2014). sont employés soit en tant que souches pures et identifiées, soit comme combinaison de souches identifiées, intégrées dans des produits alimentaires, des suppléments nutritionnels ou des médicaments (Bomba et al., 2002).

Le syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle proximal (SIBO) est le résultat d'un déséquilibre microbien dans l'intestin grêle, un phénomène fréquemment observé chez les

personnes atteintes du syndrome de l'intestin irritable (SII) (Oana et al., 2023). À l'état physiologique, plusieurs mécanismes empêchent une prolifération excessive des bactéries dans l'intestin grêle, parmi lesquels : le pH acide de l'estomac, les enzymes du pancréas, le système immunitaire intestinal, le mouvement péristaltique de l'intestin grêle, la valve iléocaecale et la barrière intestinale en elle-même. Toutefois, si l'un de ces processus subit des modifications, il peut y avoir un développement du SIBO (Gasbarrini et al., 2007a).

Le SIBO, qui se manifeste par des symptômes comme des ballonnements abdominaux, des flatulences et des problèmes de transit intestinal, a souvent des répercussions au-delà du système digestif, entraînant des complications hors de l'intestin (Bamba et al., 2023; Li et al., 2021). La littérature montre une variation de la prévalence du SIBO en fonction du test utilisé : aspiration du liquide duodénal ou test respiratoire avec divers sucres, et de la population témoin choisie : prévalence allant de 0 à 20 % chez les témoins selon les recherches (Grace et al., 2013).

Les méthodes diagnostiques du SIBO ont progressé, passant des cultures invasives d'aspirats jéjunaux à des tests respiratoires non invasifs, permettant ainsi une détection plus rapide et une augmentation des cas déterminés (Bushyhead et Quigley, 2022a). Le traitement repose principalement sur l'utilisation d'antibiotiques, dont l'efficacité peut varier, incitant à rechercher des alternatives thérapeutiques (Pimentel et al., 2020a).

La phytothérapie, l'une des pratiques médicales les plus anciennes, présente une alternative séduisante pour le traitement et le rétablissement avec un risque minimal d'introduire de nouvelles maladies. Malgré les progrès considérables dans l'industrie pharmaceutique et chimique, l'intérêt du public pour la phytothérapie n'a cessé de croître. Actuellement, ces deux types de traitements sont liés, car la structure moléculaire de nombreux médicaments modernes est issue des plantes (Shu, 1998).

Dans ce contexte, *Bituminaria bituminosa* (L.) C. H. Stirton (*B. bituminosa*) est une plante appartenant à la famille des Fabacées, une légumineuse sauvage vivace qui se retrouve largement dans le bassin méditerranéen. Les habitants locaux l'appellent généralement « pois arabe » ou « trèfle à pitch ». On l'utilise principalement comme buisson fourrager (Llorent-Martínez et al., 2015a; Pecetti et al., 2007; Permender et al., 2010; Ventura et al., 2004).

On l'utilise également comme agent de restauration capillaire sur l'île de Madère. Les infusions faites à partir de feuilles fraîches sont utilisées pour soigner les infections urinaires et la fièvre

(Darias et al., 2001a; Llorent-Martínez et al., 2015a; Rivera et Obón, 1995a). Il a été signalé que *B. bituminosa* contient d'importantes quantités de composés phytochimiques aux activités pharmaceutiques, comme les furanocoumarines (psoralène, angélicine), les ptérocarpans (érybrédine C, bitucarpine A) et les flavonoïdes (daidzine, isoorientine) (Azzouzi et al., 2014a; Llorent-Martínez et al., 2015a; Walker et al., 2012a).

Notre travail vise à évaluer la capacité de *B. bituminosa* à moduler la composition du microbiote intestinal lors de pathologies liées à la dysbiose en examinant leur profil phénolique, leur comportement antioxydant et leur activité antibactérienne sur des souches bactériennes pathogènes : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* ainsi, sur des souches probiotiques : *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus gasseri*. Ce travail est divisé en deux parties :

➤ **Première partie : La synthèse bibliographique, comprend deux chapitres :**

- Le premier chapitre fournit des informations générales sur le microbiote intestinal, y compris sa physiologie, les maladies liées à la dysbiose en s'intéressent sur le SIBO et leur traitement.
- Le deuxième chapitre fournit des informations générales sur la plante *B. bituminosa*.

➤ **Deuxième partie : Étude expérimentale, comprend deux chapitres :**

- Le premier chapitre expose les matériaux employés dans cette recherche, ainsi que les diverses méthodes mises en œuvre lors de l'expérience (extraction et appréciation de l'activité antibactérienne et antioxydante).
- Le deuxième chapitre présente les différents résultats obtenus et leur discussion.

Nous terminerons notre travail avec une conclusion générale et une perspective sur d'éventuelles futures expériences.

Chapitre I

Microbiote et syndrome de prolifération bactérienne

I. 1. Description générale du système digestif

Le tractus gastro-intestinal est un écosystème complexe et ouvert aux microorganismes exogènes. Sa muqueuse étant estimée à 200-300 m², il représente la plus grande surface du corps en contact avec l'environnement. L'écosystème gastro-intestinal est généré par une alliance stable entre l'épithélium gastro-intestinal, le système immunitaire et une importante flore microbienne. Si l'un des trois composants de l'écosystème est défaillant, de pathologies peuvent survenir. Les interactions entre les microorganismes et l'hôte peuvent être de trois types : symbiose, commensalisme ou pathogénicité. L'hôte est protégé contre la microflore intestinale pathogène par les barrières chimiques et physiques formées par l'épithélium gastro-intestinal (Amrouche, 2005; Bäckhed et al., 2004) (**Fig. 01**).

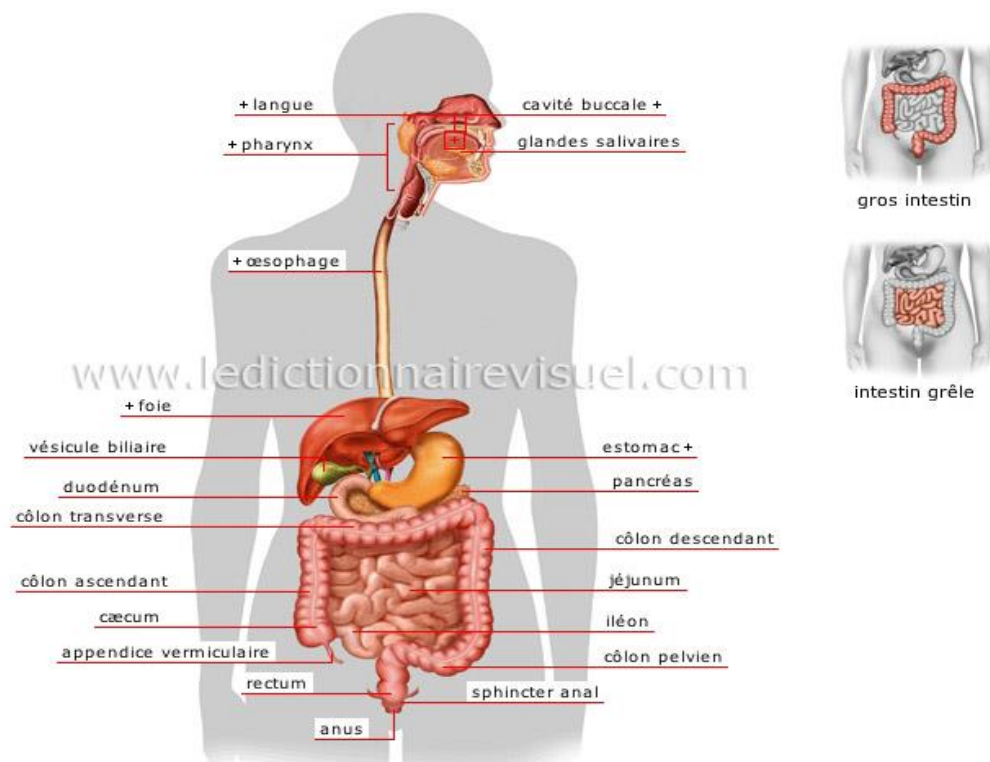


Figure 01. La composition du système digestif (Appareil digestif | Dictionnaire Visuel, s. d.)

I. 2. Définition du microbiote

L'origine du terme « microbiote » remonte au début des années 1900. Il a été établi que de nombreux micro-organismes, incluant des bactéries, des levures et des virus, vivent en coexistence dans différentes parties du corps humain (intestins, peau, poumons, cavité buccale) (Ursell et al., 2014).

De plus, le microbiote humain, souvent appelé « organe caché », contient plus de 150 fois plus d'informations génétiques que l'intégralité du génome humain (Grice et Segre, 2012). Le microbiote humain existe dans des locations différents (**Fig. 02**).

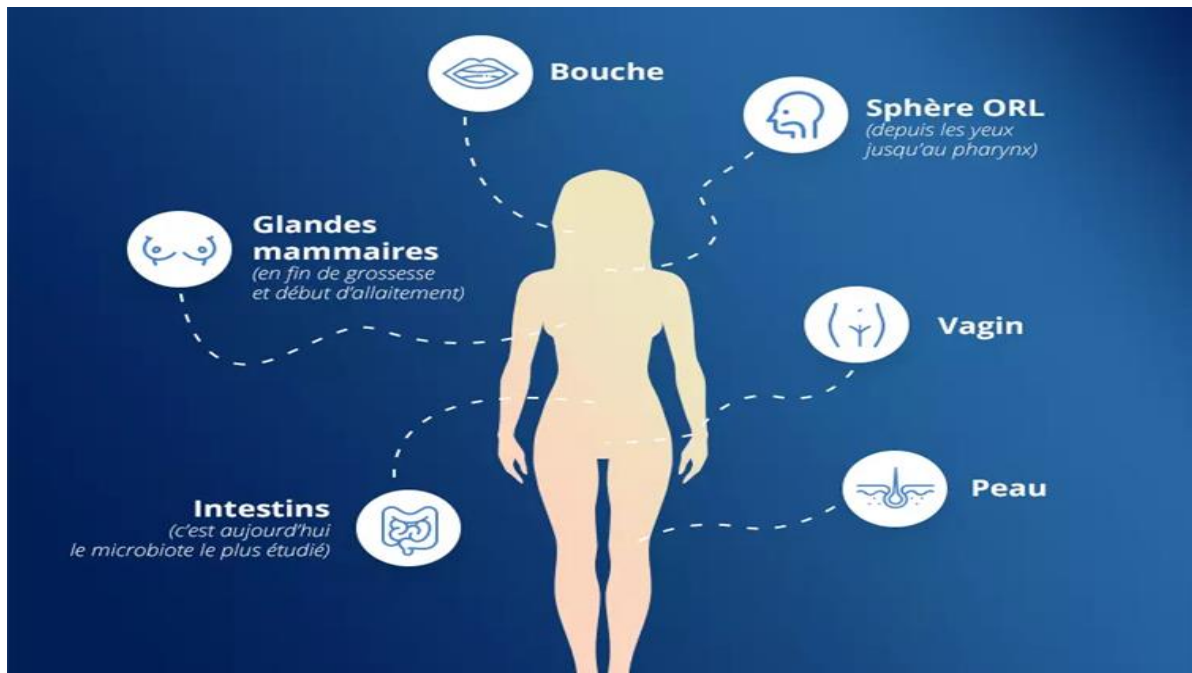


Figure 02. Les différents types du microbiote humain (Le microbiote ou les microbiotes ?, s. d.).

I. 2. 1. Le microbiote humain intestinal

Le système digestif humain abrite une vaste communauté microbienne, avec environ 10^{14} cellules bactériennes, dépassant considérablement le nombre total de cellules dans le corps humain d'un facteur dix (Gerritsen et al., 2011). Le tractus gastro-intestinal (GI) est considéré comme l'organe le plus densément colonisé, avec plus de 70 % des micro-organismes résidant dans le côlon (Sekirov et al., 2010). Le tractus gastro-intestinal humain est peuplé par une population microbienne très diversifiée, comprenant des bactéries, des champignons et des virus (Ghoshal et al., 2010). Les bactéries constituent la plus grande partie de la population du microbiote intestinal, comprenant entre 500 (en utilisant des approches de culture) et 1 000 (grâce à la séquençage du gène 16S ARNr) espèces bactériennes distinctes (Lagier et al., 2012).

La densité bactérienne croît de l'estomac (entre 10^1 et 10^3 bactéries par gramme) au côlon (entre 10^{11} et 10^{12} bactéries par gramme). L'intestin grêle est dominé par des bactéries Gram positives et aérobies, alors que le gros intestin est principalement peuplé de bactéries Gram négatives et anaérobies (Nigam, 2015). Comme une empreinte digitale, chaque individu possède un microbiote qui lui est propre et unique. Dès la naissance, les micro-organismes transmis par la

mère à travers le passage vaginal ou fécal lors de l'accouchement, ou ceux provenant de l'environnement en cas de césarienne, initient la colonisation du microbiote intestinal (Callaway, 2019). Cela prend approximativement trois ans pour se former, se diversifier et atteindre une stabilité (Sandall et al., 2018). À l'âge adulte, sa composition demeure assez constante jusqu'à la vieillesse, moment où il subit une transformation majeure le laissant quelque peu dégradé (Bäckhed et al., 2015) (**Fig. 03**).

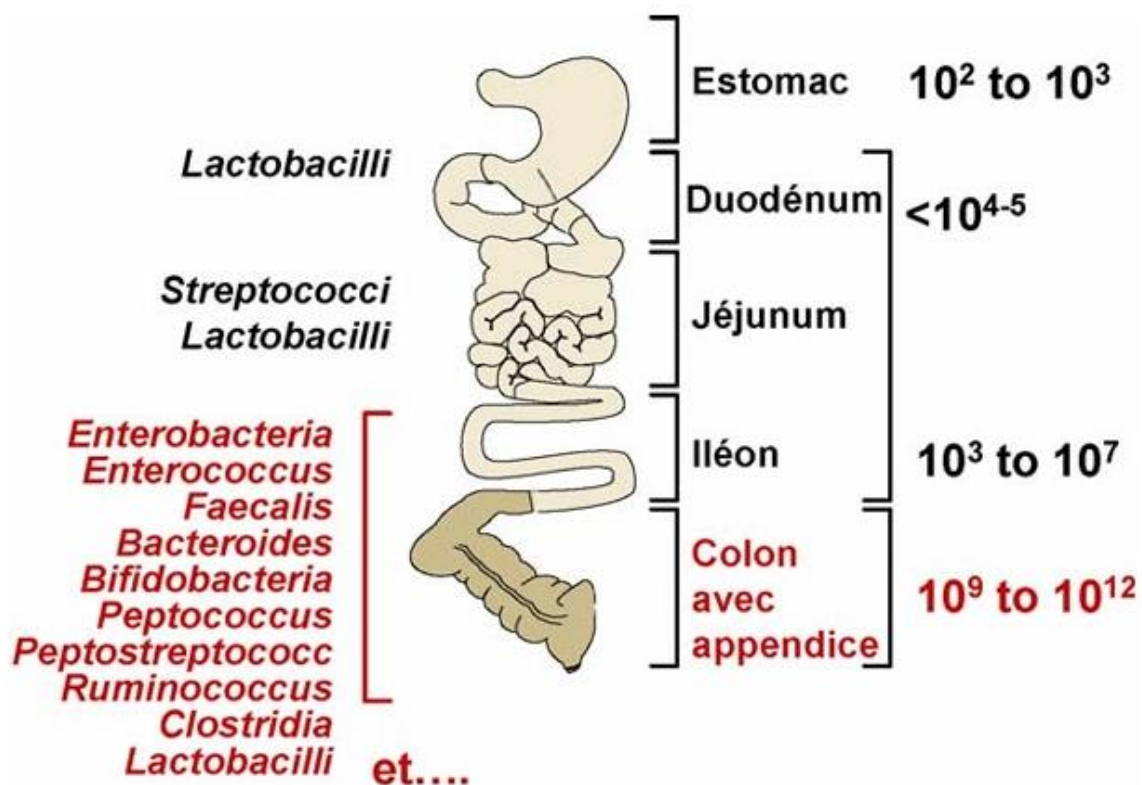


Figure 03. Le microbiote intestinal (Herberie, 2015).

I. 3. Définition du microbiome

L'énorme quantité de microbes symbiotiques qui s'établissent pratiquement sur chaque surface de notre corps, y compris la peau, les voies respiratoires, le système urinaire, les dents et la muqueuse du tractus gastro-intestinal (Thursby et Juge, 2017). Ces organismes sont si nombreux que le nombre de gènes individuels dans le génome humain est largement dépassé par celui des microbes qui le colonisent. Autre définition du microbiote est l'ensemble de bactéries, archées, champignons, virus et eucaryotes, qui, avec les tissus qu'ils colonisent individuellement, constituent notre microbiome personnel (Gilbert et al., 2018). Cette large

communauté d'organismes interagit avec les tissus hôtes et le système immunitaire pour influencer de nombreux processus biologiques tels que : la nutrition (Oami et al., 2019), le développement des tissus et immunologique, la résistance aux agents pathogènes, ainsi que la cicatrisation des plaies chirurgicales (Tomic-Canic et al., 2020).

I. 4. Définition du probiotique

Le mot probiotique provient de deux mots grecs « pros » et « bios » qui se traduisent par « pour la vie » (Andrieu, 1995). Contrairement au terme antibiotique qui signifie « contre la vie ». Plusieurs définitions ont été attribuées aux probiotiques, basées sur leur impact sur la santé. D'après Parker (1974), les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui agissent de manière contraire aux antibiotiques pro-antis. Ces probiotiques préservent l'équilibre des micro-organismes de divers environnements, notamment la flore intestinale (Sanders, 2000).

I. 5. Définition du prébiotique

Un ingrédient indigestible, qui favorise la croissance et/ou l'activité de quelques espèces bactériennes bénéfiques déjà existantes dans le côlon, est désigné par le terme prébiotique. Ce dernier peut avoir un impact positif sur l'alimentation de l'animal et améliorer sa santé (Gibson et Roberfroid, 1995b). Les éléments présents dans les prébiotiques ont le pouvoir de réguler la flore intestinale, en garantissant une exclusion concurrentielle vis-à-vis des bactéries intestinales pathogènes, et en stimulant la production de métabolites qui promettent une santé digestive optimale (Huyghebaert et al., 2011).

I. 6. Le dysbiose

Le dysbiose, qui se définit par des perturbations du microbiote intestinal, se définit par une altération quantitative et fonctionnelle du microbiote. Généralement, ce changement dans la composition de la flore tend à favoriser les bactéries pathogènes. Au contraire, chez une personne en bonne santé, le microbiote intestinal est en état d'équilibre ou « eubiose ». On peut expliquer la dysbiose par une progression d'un agent pathogène, une diminution de la diversité du microbiote intestinal, et une élimination de bactéries bénéfiques. Ainsi, le microbiote peut être temporairement perturbé lors de la consommation d'antibiotiques, par exemple, ou bien se développer suite à des agressions intestinales récurrentes. Cette dysbiose intestinale peut donc perdurer et entraîner une altération permanente de la composition du microbiote (Coppé, 2018).

I. 6. 1. Dysbiose du microbiote intestinal et pathologies liées

Le déséquilibre du microbiote ou dysbiose est, de façon récente, impliqué dans le déterminisme de nombreux états pathologiques: l'obésité, le syndrome métabolique, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies auto-immunes, le cancer colo-rectal, le cancer hépatique, mais aussi la dépression, les troubles du spectre autistique, etc (Mondot et al., 2013). Ces pathologies sont illustrées dans le **Tableau 01**(Afzaal et al., 2022).

Tableau 01. Maladies liées à des anomalies du microbiote intestinal.

Pathologie	Particularités	Références
Syndrome de l'intestin irritable	Une forte présence de Firmicutes et une diminution des Bacteroidetes.	(Kennedy et al., 2014).
Diabète de type 1	Chez les individus ayant une prédisposition génétique, il y a une auto-immunité dirigée contre les cellules b du pancréas. Un développement ou une modification déficiente du microbiote pourrait contribuer à une immunité dysfonctionnelle, avec la destruction des cellules b auto-immunes et l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale intestinale. La variabilité des microbiomes a diminué.	(Dunne et al., 2014).
Asthme	Les épidémies de Chlamydomphila pneumonia ont un impact sur le microbiome des voies respiratoires lors du développement de bronchites et pneumonies. L'introduction de microbiote dans l'environnement a un impact sur le microbiome intestinal, en particulier durant la petite enfance. Cela favorise le développement des fonctions immunitaires et aide à lutter contre la sensibilisation allergique.	(Y. J. Huang et Boushey, 2015).
Pathogènes d'origine alimentaire et intoxication alimentaire	Les agents pathogènes opportunistes (tels que <i>Campylobacter</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Escherichia coli</i> ,	(Josephs-Spaulding et al., 2016).

	<i>Shigella</i> , etc.) perturbent l'équilibre du microbiome, ce qui conduit à la dysbiose.	
Mauvaise nutrition	La diminution ou l'absence d'espèces qui traitent efficacement les catégories alimentaires ou produisent des vitamines peut réduire l'absorption des nutriments. Une surabondance d'Enterobacteriaceae peut causer des dommages épithéliaux, de la diarrhée et une absorption restreinte des nutriments.	(Kane et al., 2015).
Dépression	Dans les systèmes physiologiques, le <i>Bifidobacterium infantis</i> , habituellement présent dans le tractus gastro-intestinal des nourrissons et administré sous forme de probiotiques, peut exercer des effets antidépresseurs.	(Evrensel et Ceylan, 2015).
Anxiété	L'administration orale de doses subcliniques de <i>Campylobacter jejuni</i> chez des modèles murins a provoqué un comportement semblable à l'anxiété sans stimuler le système immunitaire. Dans un modèle marin, il est possible que le <i>Lactobacillus</i> sp et le <i>Bifidobacterium</i> sp aient un effet anxiolytique.	(Schnorr et Bachner, 2016).

I. 7. Le syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle proximal (SIBO)

I. 7. 1. Définition

Le syndrome de prolifération bactérienne de l'intestin grêle proximal (ou SIBO pour Small Intestinal Bacterial Overgrowth dans la littérature anglo-saxonne) (Pimentel et al., 2020b). Le SIBO est caractérisé par une prolifération excessive de bactéries et/ou une modification du type de ces bactéries, conduisant généralement à une malabsorption nutritionnelle dans la partie supérieure de l'intestin grêle. Toutefois, la définition la plus fréquemment référencée est quantitative: 10^5 colonies ou plus d'unités formant colonie par millilitre (UFC/ml) de bactéries cultivées à partir d'un aspirât intestinal (Salem et Roland, 2014).

I. 7. 2. Étiologie

L'étiologie de la prolifération bactérienne intestinale est multifactorielle. Elle peut être liée à des facteurs intrinsèques incluant : des troubles des mécanismes antibactériens de protection (par exemple, achlorhydrie, insuffisance pancréatique exocrine, syndromes d'immunodéficience), des anomalies anatomiques (par exemple, obstruction de l'intestin grêle, diverticules, fistules, boucle aveugle chirurgicale, résections iléo-cæcales antérieures) et/ou des troubles de la motilité (par exemple, sclérodermie, neuropathie autonome dans le diabète sucré, entéropathie post-radiation, pseudo-obstruction de l'intestin grêle) (Mackie et al., 1999).

Les facteurs extrinsèques, tels que le régime alimentaire et les médicaments, peuvent influencer la flore intestinale. Parmi ces facteurs, on trouve les prébiotiques et les probiotiques, les inhibiteurs de l'acide gastrique comme les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les bloqueurs H_2 , ainsi que les antibiotiques et les médicaments qui modifient la motilité digestive, tels que les prokinétiques, les anticholinergiques et les opioïdes (Bures et al., 2010; Erdogan et al., 2015; Reddymasu et al., 2010; Ziegler et Cole, 2007). De plus, le tabagisme peut influencer la composition, la fonction et le répertoire des molécules secrétées des microbiomes buccal, nasal, oropharyngé, pulmonaire et intestinal (Shapiro et al., 2022).

I. 7. 3. La physiopathologie

Dans l'état physiologique, il existe des mécanismes pour prévenir la colonisation excessive de bactéries dans l'intestin grêle, tels que le pH acide de l'estomac, les enzymes pancréatiques, le système immunitaire intestinal, la péristaltique de l'intestin grêle, la valve iléo-cæcale et la barrière intestinale elle-même (**Fig. 04**). Cependant, lorsque des changements surviennent dans l'un de ces mécanismes, un SIBO peut se développer (Gasbarrini et al., 2007b).

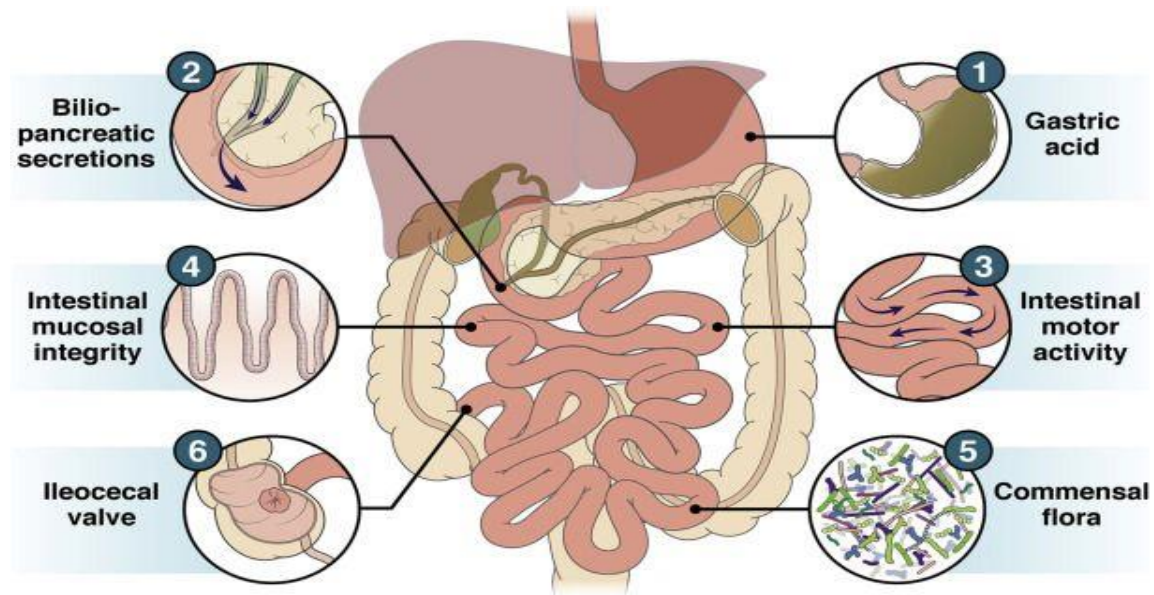


Figure 04. Facteurs qui protègent contre le développement du SIBO dans la santé et qui peuvent être susceptibles de induire la maladie (Bushyhead et Quigley, 2022b). 1 : l'acide gastrique, 2 : les sécrétions biliopancréatiques, 3 : activité motrice intestinale, 4 : intégrité de la muqueuse intestinale, 5 : flore commensale, 6 : la valvule iléo-cæcale.

Dans l'état pathologique, le SIBO se manifeste par une prolifération excessive de -bactéries dans l'intestin grêle. Cela entraîne plusieurs conséquences : Une prolifération excessive de bactéries fermentant les glucides, entraînant une production de gaz dans l'intestin grêle, peut provoquer l'accumulation de glucides ainsi que d'autres produits du métabolisme bactériologique, ce qui entraîne un inconfort (Achufusi et al., 2020a) (**Tableau 02**).

Tableau 02. Les principaux mécanismes physiopathologiques qui participent au développement du SIBO dans diverses affections gastro-intestinales (Nowakowski et al., 2024).

Mécanisme	Description	L'impact sur le développement du SIBO
Troubles de la motilité intestinale	Perturbations dans le mouvement péristaltique normal des intestins, en particulier le complexe moteur migrateur (CMM).	Permet l'accumulation de substances intestinales, ce qui conduit à une prolifération bactérienne.
Hypochlorhydrie	Diminution de la production d'acide gastrique.	Diminution de la production d'acide gastrique.

Déficiences Immunitaires	Des conditions telles que l'hypogammaglobulinémie et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).	Développer la réponse immunitaire locale, ce qui permet la translocation et la colonisation bactérienne.
Interventions chirurgicales gastro-intestinales	Des interventions chirurgicales modifiant l'anatomie abdominale, comme la colectomie, la cholécystectomie et la gastrectomie.	Cela entraîne des modifications de la motilité, de la sécrétion biliaire et de la structure intestinale, prédisposant au SIBO.
Maladies inflammatoires chroniques	Des affections telles que la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse.	L'inflammation modifie l'environnement intestinal, augmentant ainsi le risque de SIBO.
Syndrome de l'intestin irritable (ISS)	Fonction intestinale altérée et Troubles de la motilité.	Aggrave les symptômes gastro-intestinaux en raison d'une prolifération bactérienne.

I. 7. 4. Épidémiologie

La prévalence du SIBO n'est pas bien établie, ce qui s'explique en partie par la variabilité des symptômes présentés et les similitudes avec d'autres affections, ainsi que par les variations de prévalence observées selon la population étudiée (Gudan et al., 2022; Karakosta et al., 2024; Onana Ndong et al., 2023). Les estimations de prévalence chez les sujets asymptomatiques varient de 0 à 35 %, selon le type de test respiratoire utilisé pour le diagnostic (Sachdev et Pimentel, 2013). Chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux, y compris ceux atteints du syndrome de l'intestin irritable (SII), entre 30 et 85 % des patients ont obtenu un résultat positif au test respiratoire diagnostique du SIBO (Kiow et al., 2020; Sachdev et Pimentel, 2013). Une méta-analyse portant sur des patients ayant subi un bypass gastrique de type Roux-en-Y (RYGB) a révélé que 29 % des patients développaient un SIBO dans les trois premières années postopératoires, tandis que ce taux augmentait à 53 % lors des évaluations effectuées plus de trois ans après l'intervention chirurgicale (Kitaghenda et al., 2024).

I. 7. 5. Symptomatologie

Les symptômes du SIBO inclut non seulement ceux affectant le tractus digestif (par exemple, diarrhée chronique aqueuse ou grasse, ballonnement, douleur abdominale, constipation, troubles d'absorption, malnutrition, perte de poids, changements inflammatoires dans les

intestins et atrophie des villosités intestinales), mais aussi des maux de tête, des changements d'humeur, une fatigue générale, des carences en vitamines (B12, B1, B3), une augmentation des niveaux de vitamine K et d'acide folique, une acidose D-lactique, des symptômes cutanés, des changements au foie et des arthralgies (Achufusi et al., 2020b; Bushyhead et Quigley, 2021; Pimentel et al., 2020c; Sayaca, 2023).

I. 7. 6. Diagnostique

Sur le plan clinique, le SIBO est diagnostiqué par la culture microbienne des fluides du duodénum/jéjunum et/ou les tests respiratoires (TR) d'hydrogène/méthane après consommation de glucides comme le glucose (Diagnosis by Microbial Culture, Breath Tests and Urinary Excretion Tests, and Treatments of Small Intestinal Bacterial Overgrowth - PMC, s. d.).

- Les TR à l'hydrogène constituent l'outil de diagnostic le plus couramment utilisé pour le SIBO, car ils sont non invasifs, économiques, faciles à réaliser et sûrs. Ces tests s'appuient sur l'évaluation de l'hydrogène (et du méthane) dans les échantillons respiratoires: ces gaz sont générés par des bactéries suite à la fermentation des glucides (Romagnuolo et al., 2002), après ingestion orale de glucose et de lactulose, circulent dans le système sanguin et atteignent les poumons, où ils sont expulsés. Donc, le diagnostic du SIBO se base sur l'élévation de la valeur de l'hydrogène par rapport à l'échantillon de référence (Gasbarrini et al., 2009).
- Les approches indépendantes de la culture se sont révélées efficaces dans la découverte de nouvelles espèces bactériennes. Des techniques moléculaires récemment mises au point permettent d'identifier diverses espèces bactériennes en se basant sur les séquences de leurs gènes de 16S ARNr, qui sont présentes chez tous les microbes (Sarangi et al., 2019). La métagénomique, qui est l'étude de la matière génétique, permet de reconstituer les génomes bactériens et d'examiner la diversité du microbiome intestinal et la dysbiose. L'objectif est de répertorier les gènes en séquençant aléatoirement tout l'ADN extrait de l'échantillon (W.-L. Wang et al., 2015). De plus, la métagénomique est capable d'identifier les voies microbiologiques, les gènes de résistance aux antibiotiques et de déterminer les interactions ainsi que la coévolution entre le microbiote et l'hôte (M. Guo et al., 2014).

I. 7. 7. Traitement

Un traitement globale du SIBO inclut l'élimination de la maladie sous-jacente (par exemple, un défaut anatomique), l'éradication de la prolifération bactérienne grâce à une thérapie antibiotique appropriée, et des modifications alimentaires pour éliminer les carences nutritionnelles (Adike et DiBaise, 2018; Pimentel et al., 2020d; Vanderhoof et al., 1998), suppression ou diminution des doses, réduction de la durée d'administration des médicaments qui diminuent la motilité intestinale ou l'acidité du jus gastrique (par exemple, les IPP), susceptibles de favoriser et d'aggraver la prolifération bactérienne (Parodi et al., 2008).

Les effets positifs des probiotiques, des régimes thérapeutiques et des préparations à base de plantes ayant une activité antimicrobienne ont été rapportés (Khalighi et al., 2014; Nickles et al., 2021). L'implantation de microbiote fécal vise à introduire les selles d'un donneur en bonne santé dans le système digestif d'un patient destinataire, dans le but de restaurer l'équilibre de la flore intestinale perturbée chez l'hôte (microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf, s. d.).

Chapitre II

Plantes médicinales et phytothérapie

II. 1. La phytothérapie

Le terme « phytothérapie » est issu de deux racines grecques : phuton et therapeia, qui signifient respectivement « plante » et « traitement ». Ainsi, on peut définir la phytothérapie comme une discipline allopathique, l'objectif est de prévenir et de traiter certains troubles et/ou affections par l'utilisation de plantes, de segments de plantes ou d'extractions végétales (qu'elles soient destinées à la consommation ou à un usage externe) (Plantes thérapeutiques - Max Wichtl , Robert Anton - 2ème édition - Librairie Eyrolles, s. d.).

II. 1. 1. Les types de la phytothérapie

La phytothérapie comporte plusieurs types :

➤ **L'aromathérapie**

Une forme de médecine alternative qui utilise les huiles essentielles dérivées des plantes, en tant que méthode de détente et en tant que traitement complémentaire pour diverses pathologies (Pitiriciu, 2018).

➤ **Gemmothérapie**

Est un aspect de la phytothérapie qui exploite les tissus embryonnaires frais, tels que les bourgeons et les jeunes pousses (Andrienne, 2008).

➤ **Herboristerie**

Il s'agit de la thérapie la plus traditionnelle et ancienne. L'herboristerie utilise des plantes fraîches ou séchées. Elle emploie la plante dans sa totalité ou une portion de celle-ci. La préparation utilise généralement des techniques simples, principalement basées sur l'eau : décoction, infusion, macération (Ouled Cheikh Yahya, 2021).

➤ **L'homéopathie**

Est une approche thérapeutique qui applique la loi de similitude dans un cadre clinique et qui fait appel à des substances médicamenteuses en doses faibles ou infinitésimales (Lépine, 1990).

➤ **Phytothérapie pharmaceutique**

Elle emploie des produits d'origine végétale acquis par extraction et qui sont ensuite dilués dans de l'alcool éthylique ou un autre solvant. Ces extraits sont dosés en quantités adéquates pour exercer une action rapide et persistante. Ils se présentent en sirop, gouttes, gélules et lyophilisats (Ouled Cheikh Yahya, 2021).

II. 2. Les plantes médicinales

Il s'agit de toutes les plantes qui renferment une ou plusieurs substances susceptibles d'être employées à des fins thérapeutiques, ou qui peuvent servir de précurseurs dans la fabrication de médicaments utiles. L'énoncé formulé par le groupe consultatif de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui a défini cette notion, soutient également qu'une telle description permet de différencier les plantes médicinales dont les caractéristiques curatives et les ingrédients ont été scientifiquement prouvés, des plantes qualifiées comme médicinales (Sofowora, 2010).

II. 2. 1. Le principe actif

Les principes actifs sont des composés chimiques présents dans la plante médicinale qui exercent une action thérapeutique, soit de manière isolée, soit en combinaison (Pelt, 1980). En d'autres termes, il s'agit d'une molécule présente dans un produit végétal ou une préparation à base de ce dernier qui a une importance curative ou préventive pour l'homme ou l'animal (Vercauteren, 2011).

Une plante médicinale peut contenir des centaines, voire des milliers de principes actifs distincts. Toutefois, toutes les plantes ne contiennent pas la même sorte de principe actif, ce qui explique pourquoi on ne peut pas obtenir le même type d'extrait à partir de chaque plante (Jorite, 2015).

II. 2. 2. Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes qui sont synthétisées et stockées en quantités réduites au sein des plantes (Lee et al., 2002). Ils jouent un rôle essentiel dans la résistance aux agents biotiques (comme les Phytopathogènes et les herbivores) et abiotiques (par exemple, les UV et la température). Ces métabolites jouent un rôle essentiel dans l'adaptation des plantes à leur environnement.

Les métabolites secondaires peuvent être divisés en plusieurs catégories majeures : on retrouve parmi elles les composés phénoliques, les terpènes et les stéroïdes, ainsi que les composés azotés tels que les alcaloïdes. Chaque catégorie regroupe une grande variété de composés ayant un large éventail d'activités en biologie humaine (Marouf et Reynaud, 2007). Parmi ces métabolites on s'intéresse sur les flavonoïdes qui appartient à la classe des composés phénoliques.

II. 2. 2. 1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques représentent une des principales catégories de molécules qui se retrouvent abondamment dans le règne végétal (Beta et al., 2005).

Ils rassemblent un large éventail de composés chimiques comprenant au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupements hydroxyles. On connaît bien les propriétés curatives de ces composés. Effectivement, la défense contre diverses affections telles que les cancers, la maladie d'Alzheimer et les troubles cardiovasculaires, entre autres, est attribuée à leurs capacités antioxydantes (Fleuriet et al., 2005). Certains polyphénols ont la capacité d'agir comme des hormones, comme les isoflavones de soja par exemple ; pourtant, leur impact sur la déperdition du capital osseux chez l'homme demeure sujet à controverse (Scalbert, 2004).

II. 2. 2. 1. 1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des pigments de couleur jaune, généralement polyphénoliques, que l'on trouve efficacement chez les plantes ; ils contribuent notamment à la teinte des fleurs, des fruits et même des feuilles. On les trouve en abondance dans les plantes supérieures, plus précisément dans tous leurs organes jeunes, y compris les feuilles et les bourgeons floraux (Roux et Catier, 2007), ainsi que dans les fruits, les légumes, les graines et même dans des boissons comme le thé et le vin rouge (Tsimogiannis et Oreopoulou, 2006). Ces molécules représentent les polyphénols les plus présents dans notre régime alimentaire et plus de 4000 composés ont été identifiés (D'Archivio et al., 2007).

➤ Structure et classification

Les flavonoïdes sont des dérivés de la benzo-γ-pyrane (Škerget et al., 2005). Leur structure fondamentalement repose sur un diphenyle propane à 15 atomes de carbone (C₆-C₃-C₆), composé de deux cycles aromatiques qui représentent les lettres A et B, connectés par un hétérocycle oxygéné, symbolisé par la lettre C (Dacosta, 2003).

On peut classer les flavonoïdes en différentes catégories, parmi lesquelles on distingue les plus importantes : les flavones, isoflavandiols, flavanols, flavandiols, aurones, chalcones et anthocyanines (Leonard et al., 2006) (**Fig. 05**).

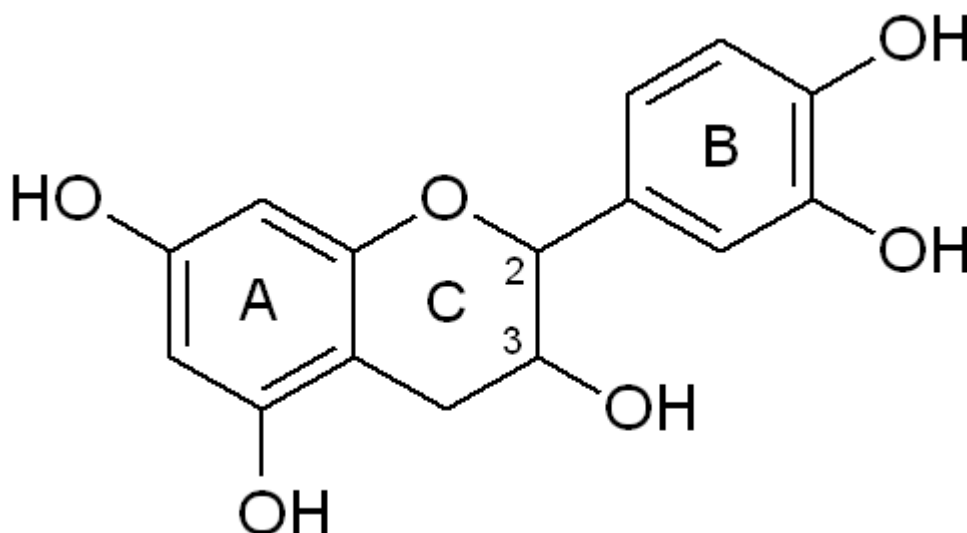


Figure 05. La structure de base des flavonoïdes (E. et al., 2015).

➤ Activités biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont principalement distingués dans le domaine thérapeutique en tant qu'anti-cancéreux, antiviraux, anti-inflammatoires, antitumoraux et antioxydants (Min et al., 2018; Ninfali et al., 2017; Salaritabar et al., 2017), ainsi qu'une activité antimicrobienne.

○ L'activité antioxydante des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent intervenir de diverses manières dans les mécanismes de contrôle du stress oxydant (Wang Dong et al., 2010) : en neutralisant directement les radicaux, en liant les métaux de transition tels que le fer et en bloquant l'action de certaines enzymes génératrices d'espèces réactives à l'oxygène (ERO) (Chae et al., 2013).

○ L'activité antimicrobienne

Des recherches ont prouvé que les 5-hydroxyflavanones et les 5-hydroxy-isoflavones possédant un, deux ou trois groupes hydroxyles en position 7, 2' et 4' freinaient la prolifération du *Streptococcus* (Chen et al., 2012). De même, le cycle B des flavonoïdes pourrait intervenir de manière significative dans l'intercalation avec les acides nucléiques, entravant l'ADN gyrase d'*Escherichia coli* (T. Wu et al., 2013a). Les polyphénols, en particulier les flavonoïdes et les tannins, sont connus pour leur caractère toxique envers les microorganismes. Ce mécanisme de toxicité pourrait être associé à la suppression des enzymes hydrolytiques (telles que les

protéases et les carbohydrases), ou à d'autres interactions visant à neutraliser les adhésifs microbiens, ainsi que les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire (Cowan, 1999).

- **L'activité anti-inflammatoire**

Plusieurs études ont démontré que les flavonoïdes ont des vertus anti inflammatoires et qu'ils peuvent influencer le fonctionnement du système immunitaire (Soro et al., 2015). La quercétine possède une action anti-inflammatoire en bloquant certaines enzymes de synthèse comme la cyclooxygénase (González-Vallinas et al., 2013).

II. 3. Présentation de la plante étudiée : *B. bituminosa*

B. bituminosa (L.) C. H. Stirton ou *Psoralea bituminosa* (L.) Stirton (Gisbert et al., 2015), est une plante légumineuse sauvage vivace, présente sur l'ensemble du bassin méditerranéen, utilisée traditionnellement dans le traitement des spasmes, de la fièvre et de l'épilepsie (Azzouzi et al., 2014b). Dans l'île de Madère, *B. bituminosa* est couramment utilisée dans la médecine traditionnelle sous forme de décoction mélangée à de l'alcool et de l'iode, puis on l'applique extérieurement pour favoriser la repousse capillaire. L'infusion à partir de feuilles fraîches est également utilisée pour soigner la fièvre et les infections urinaires (Darias et al., 2001b; Freitas et Mateus, 2013; Rivera et Obón, 1995b) (**Fig. 06**).

- **Composés bioactifs et propriétés thérapeutiques**

Les métabolites de *B. bituminosa* présentent des activités anti-inflammatoires, antivirales, antiprolifératives et apoptotiques (anti-tumorales) (Maurich et al., 2006). D'autres métabolites secondaires identifiés dans *B. bituminosa* incluent des flavonoïdes, qui sont bien documentés pour leur activité antibactérienne (Azzouzi et al., 2014c). *B. bituminosa* joue un rôle potentiel dans l'industrie pharmaceutique en raison des métabolites secondaires caractéristiques trouvés dans ses parties aériennes, tels que la bitucarpine A et l'érybradéine C, les furanocoumarines (psoralène et angélicine) qui possèdent des activités antibactériennes ou antifongiques (Dugrand-Judek et al., 2015; Walker et al., 2012b), ainsi que les phénylpropanoïdes (Azzouzi et al., 2014d; D'Angiolillo et al., 2014a; Pistelli et al., 2017a). Elle constitue également une source d'isoflavones, notamment la génistéine, plicatine B (Azzouzi et al., 2014d; D'Angiolillo et al., 2014a; Pecetti et al., 2016; Pistelli et al., 2017a), daidzine flavone (isoorientine), isoflavonoïde (8-prenyldaidzein) (Pecetti et al., 2016; Pistelli et al., 2003b), acides phénoliques, et lignanes (Llorent-Martínez et al., 2015b). Par ailleurs, les flavonoïdes glycosylés (apigénine) et les saponines étaient les composés les plus abondants détectés (Llorent-Martínez et al., 2015b). En outre, le psoralène est employé en dermatologie dans le traitement de certaines affections

cutanées humaines, tandis que l'angélicine présente des propriétés calmantes, sédatives et anticonvulsivantes. L'érybradéine C et la bitucarpine A constituent les principaux ptérocarpanes détectés pour la première fois dans les parties aériennes de *B. bituminosa* (Pistelli et al., 2003a) (Tableau 03).



Figure 06. *B. bituminosa* L (Bituminaria bituminosa, s. d.).

Tableau 03. Classification de *B. bituminosa* (*B. bituminosa* (L.) C.H.Stirt., 1981).

Règne	Plantae
Phylum	Trachéophyte
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Genre	<i>Bituminaria</i>
Espèce	<i>Bituminaria bituminosa</i> L.C.H.Stirt 1981

II. 4. Les travaux antérieurs

Des études antérieures ont mis en évidence la diversité du contenu en métabolites secondaires dans plusieurs organes (D'Angiolillo et al., 2014b, 2017a).

II. 4. 1. *In vitro*

La culture *in vitro* a permis de démontrer la production de divers métabolites, principalement l'isoflavone daidzéine et les furanocoumarines dans les jeunes racines, tandis que les pousses cultivées *in vitro* ont également produit ces composés, mais à des concentrations plus faibles (D'Angiolillo et al., 2014c, 2017b; Pistelli et al., 2017b).

Des études phytochimiques sur le genre *Bituminaria* ont permis l'isolement des furanocoumarines, des isoflavonoïdes, des méroterpénoides (Gordaliza et al., 1999) ; et d'autres métabolites secondaires comme, les huiles essentielles (Bertoli et al., 2004a; Tava et al., 2007); et les phenylpropanoïdes (Hamed et al., 1997). Les huiles essentielles obtenues par micro extraction en phase solide (SPME), de la partie aérienne (feuilles, fleurs et graines) de *Psoralea bituminosa* L. ont été analysées par GC et GC-MS, ces huiles présentent des différences qualitatives et quantitatives (Bertoli et al., 2004b).

D'autre côté, Eulogio J. Llorent-Martinez et ses collaborateurs ont été les premiers à présenter la composition chimique des feuilles et des fleurs de *P. bituminosa* L, par la chromatographie en phase liquide à haute performance associée à l'ionisation par électro-spray, couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-ESI-MS). Plus de 40 composés ont été identifiés, principalement des flavonoïdes glycosylés, notamment l'apigénine, ainsi des acides phénoliques et des saponines (Llorent-Martínez et al., 2015c).



II. 4. 2. *In vivo*

Une recherche récente examine l'impact anti hyperglycémiant de l'extrait aqueux des feuilles, L'étude utilisant des rats Wistar a démontré que l'extrait n'est pas toxique et présente une efficacité notable contre le diabète (Lemouchi et al., 2015).

II. 5. Principaux métabolites secondaires de *B. bituminosa* et leurs effets modulateurs sur les micro-organismes

Le **Tableau 04** offre une vue d'ensemble détaillée de la modulation de la croissance bactérienne induite par les métabolites secondaires identifiés chez *B. bituminosa* :

Tableau 04. La modulation de la croissance bactérienne par les métabolites secondaires de *B. bituminosa*.

Métabolites secondaires	Bactéries enrichies 	Mode d'action sur la souche bactérienne Bactéries appauvries 	Références

L'Apigénine	<p>⬆ Bactéries probiotiques telles que le <i>Lactobacillus</i> en agissant comme un agent anti-inflammatoire.</p>	<p>⬇ <i>S. aureus</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Escherichia coli</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, (activité antibactérienne via 7-[3-(Morpholin-4-yl)propoxy]. -5-hydroxy-2-(4-hydroxyphényl) -4H-chromen-4-one).</p>	<p>(M. Wang et al., 2019). (Dai et al., 2023).</p>
Kaempférol	<p>⬆ <i>C_Bacilli</i>, <i>o_Lactobacillales</i>, <i>f_Lachnospiraceae</i>, <i>s_uncultured_bacterium_g_Lactobacillus</i>, <i>g_Lactobacillus</i>, <i>f_Bacteroidaceae</i>, <i>g_Bacteroides</i>, et <i>s_uncultured_bacterium_g_Bacteroides</i>, <i>s_Bacteroides_acidifaciens</i>.</p>	<p>⬇ <i>E. coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, (inhiber l'ADN gyrase et des hélicases).</p>	<p>(Y.-H. Huang et al., 2015; Liu et al., 2009; T. Wu et al., 2013b). (Guan et al., 2024).</p>
Le lutéoline	<p>⬆ Bactéries intestinales bénéfiques grâce à ses propriétés anti-inflammatoires.</p>	<p>⬇ <i>T. pyogenes</i>, (activité antibactérienne par multiples mécanismes).</p>	<p>(Y. Guo et al., 2020). (H. Wu et al., 2022)</p>
Isoorientine	<p>⬆ <i>Feacalibaculum</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Acinetobacter</i>, <i>Desulfovibrio</i> et <i>Alistipes</i>, (modification de l'abondance du microbiote intestinal induite par le Benzo[a]pyrène).</p>	<p>⬇ <i>E. coli</i> non sensible aux carbapénèmes, (activité antimicrobienne manifeste).</p>	<p>(« Isoorientin Attenuates Benzo[a]Pyrene-Induced Colonic Injury and Gut Microbiota Disorders in Mice », 2024) (Zuo et al., 2023).</p>

Partie expérimentale

III. Matériel et méthodes

III. 1. Matériel

III. 1. 1. Réactifs chimiques

A l'exception des produits mentionnés dans le texte, tous les réactifs sont achetés de Sigma a (Sigma, St Louis, MO, USA).

III. 1. 2. Collecte du matériel végétale

Les parties aériennes de *B. bituminosa* sont collectées en mai 2016 dans le Parc National de Taza, situé dans la région de Ziama Mansouria, Jijel, au nord-est de l'Algérie (36°42'17.37"N - 5°33'23.70"E). Ces plantes sont identifiées par le professeur K. Rebbas de la faculté des sciences de la Nature et de la Vie (Université de M'sila, Algérie) et des échantillons ont été déposés dans son herbarium personnel. Le matériel végétal est ensuite séché à l'air libre à température ambiante pendant trois semaines dans l'obscurité, puis réduit en une poudre fine grâce à un moulin électrique, avant d'être conservé jusqu'à son utilisation.

III. 1. 3. Les souches bactériennes

L'activité antibactérienne de l'extrait de la plante *B. bituminosa* est évaluée en utilisant 4 souches bactériennes pathogènes : *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* de référence ATCC et 2 souches bactériennes probiotiques : *Lactobacillus acidophilus* et *Lactobacillus gasseri* commerciales, comme ils sont présentés dans le tableau (Tableau 05) :

Tableau 05. Les souches bactériennes testées.

Espèce	N°ATCC	Gram	Famille
<i>Escherichia coli</i>	25922	Gram -	<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	43300	Gram+	<i>Staphylococcaceae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853	Gram -	<i>Pseudomonadaceae</i>
<i>Bacillus subtilis</i>	6633	Gram+	<i>Bacillaceae</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Commerciale	Gram+	<i>Lactobacillaceae</i>
<i>Lactobacillus gasseri</i>	Commerciale	Gram+	<i>Lactobacillaceae</i>

III. 2. Les méthodes

III. 2. 1. Extraction à basse température des composés phénoliques (LTE = low temperature extraction)

L'extraction est effectuée comme décrite par Barberis et al.(2015), avec quelques modifications mineures (Barberis et al., 2015). L'extraction à basse température est réalisée à une température possiblement la plus basse, afin de préserver intacte la structure des phénols (<42°C). En résumé, les parties aériennes de *B. bituminosa* sont séchées à l'air libre à température ambiante (27 ± 3 °C), puis réduites en une poudre fine à l'aide d'un broyeur planétaire (RETSH PM100, Haan, Allemagne), utilisant un contenant en porcelaine de 500 mL avec trois billes (3 cm ø) à une vitesse de rotation de 0,48g pendant 20 min. On a ajouté de l'azote liquide pour éviter le réchauffement des échantillons.

Le processus a consisté à diviser la poudre obtenue en six tubes Falcon de 50 mL contenant chacun environ 5 g. Ensuite, une quantité de 25 mL d'une solution hydro-alcoolique (60 : 40%) a été ajoutée et l'extraction s'est déroulée toute la nuit à une température de 25°C en utilisant un agitateur planétaire. Pour isoler le culot et récupérer le surnageant, les flacons ont été soumis à une centrifugation de 15 minutes à 4°C et 4627 x g. On a rassemblé les surnageants (140 mL) et on les a filtrés à l'aide de papier filtre Whatman 1.

Le filtrat est immédiatement conservé à -80°C, puis une fois congelé, placé sous un flux d'azote pour faire évaporer l'éthanol et prévenir l'oxydation. L'échantillon décongelé est ensuite transféré dans un rotavapor (IKA-Werke GmbH, Staufen, Allemagne) fonctionnant à 38 - 40°C pendant 10 minutes sous vide afin d'éliminer complètement l'éthanol. Après l'élimination de l'éthanol, l'échantillon est à nouveau congelé et la lyophilisation a permis d'éliminer l'eau, produisant ainsi une poudre fine. La poudre hydrophile est placée dans un flacon hermétique, puis conservée dans un dessiccateur à 25 °C, puis stockée à 4 °C jusqu'à son utilisation. On a calculé le rendement d'extraction en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Rendement d'extraction (\%)} = \frac{(\text{Poids de la poudre lyophilisée récupérée}) \times 100}{\text{Poids initial de la poudre végétale}}$$

L'extrait obtenu de *B. bituminosa* est désigné **BB**, et il est utilisé pour réaliser les activités biologiques de ce travail.

III. 2. 2. L'activité antioxydante

Dans cette activité l'extrait BB est utilisé avec une concentration qui correspond à 4 mg/mL dissout dans le Méthanol (MeOH). L'activité antioxydante des extraits étudiés a été déterminée par deux méthodes différentes.

III. 2. 2. 1. L'activité antiradicalaire au DPPH

La méthode définie par Blois (1958) est utilisée pour évaluer l'activité antiradicalaire au DPPH (Blois, 1958). 0,5 mL de méthanol est versé dans sept tubes Eppendorf, puis 0,5 mL de BB a été ajouté au premier tube. Ensuite, nous avons procédé à des dilutions successives de 1/2 à partir de ce dernier. Sur une microplaque à 96 puits, une solution de 160 µl du DPPH a été combinée avec 40 µl de chaque dilution. Le mélange a été conservé à une température ambiante et protégé de la lumière pendant une durée de 30 minutes. On a mesuré l'absorbance à 517 nm. On a utilisé BHA (Butyl Hydroxy Anisole), BHT (Butyl Hydroxy Toluène) et l' α -tocophérol comme références (**Fig. 07**). Le calcul du pourcentage d'inhibition s'est effectué en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ inhibition} = \frac{A(\text{control}) - A(\text{extrait})}{A(\text{control})} \times 100$$

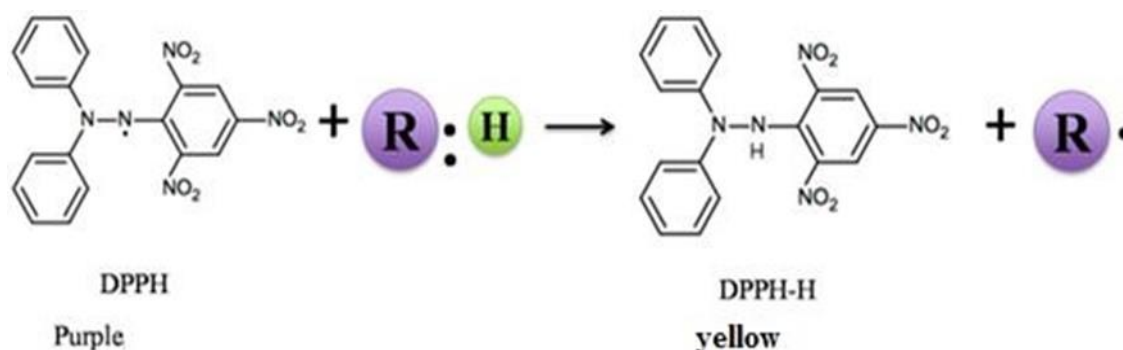


Figure 07. Processus de réduction du radical DPPH par un antioxydant (Liang et Kitts, 2014).

III. 2. 2. 2. Le test de réduction du radical-cation ABTS

La méthode de Ré et al. (1999) a été utilisée pour déterminer l'activité du piégeage du radical ABTS (Re et al., 1999). Les sept dilutions de BB ont été préparées en suivant le même principe que celui de la test DPPH. Par la suite, un volume de 160 µl d'ABTS a été incorporé à 40 µl de chaque dilution sur une microplaque à 96 puits. Le mélange a été conservé à une température ambiante durant 10 minutes. L'absorbance a été déterminée à une longueur d'onde de 734 nm.

BHA et BHT ont servi de standards (**Fig. 08**). La formule ci-dessous a été utilisée pour calculer le pourcentage d'inhibition :

$$\% \text{ inhibition} = \frac{A(\text{control}) - A(\text{extrait})}{A(\text{control})} \times 100$$

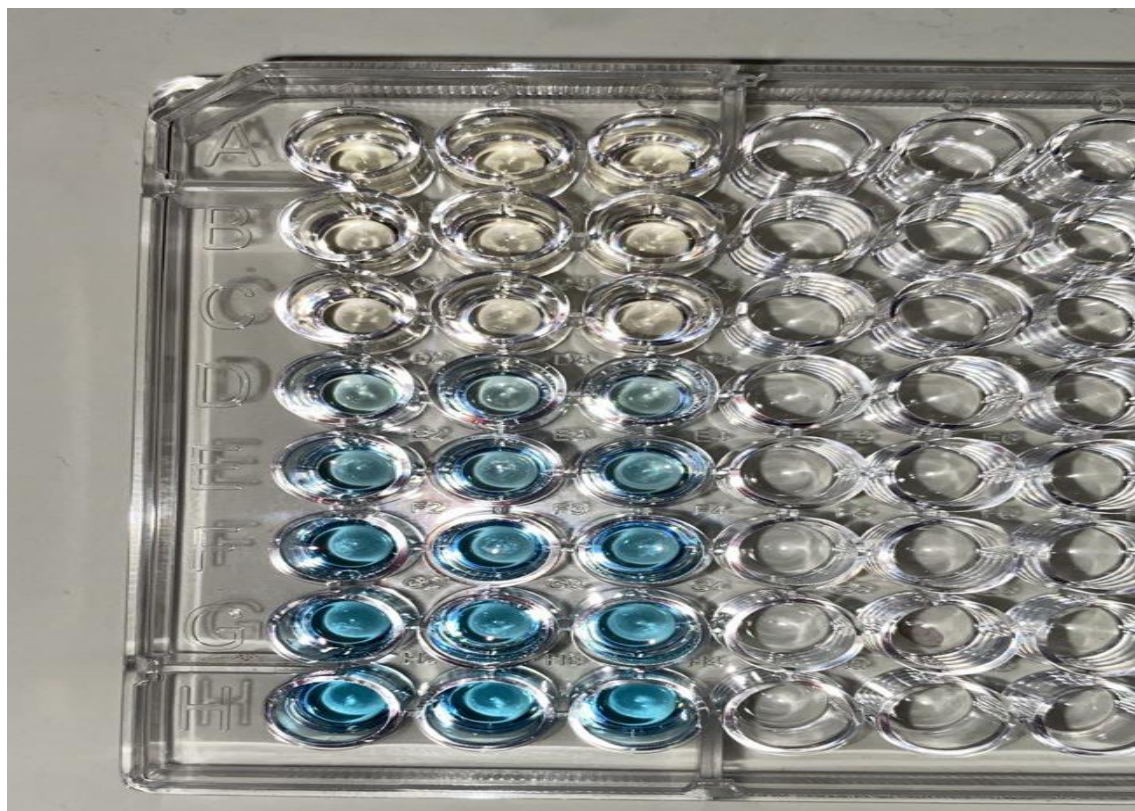


Figure 08. Le test ABTS.

III. 2. 3. L'activité antibactérienne

Dans cette activité une gamme de concentration de 160 mg/mL, 80 mg/mL, 40mg/mL, 20mg de l'extrait BB est préparé en utilisant le DMSO comme solvant.

III. 2. 3. 1. Méthode de diffusion sur milieu solide

Cette technique est effectuée en suivant le protocole établi par (Biondi et al., 1993). Ce test s'appuie sur la propagation d'agents antibactériens de diverses concentrations dans un milieu solide. Suite à une période d'interaction entre les agents antibactériens et la souche bactérienne, l'impact de l'antibactérien s'est manifesté sous la forme d'une zone d'inhibition autour du disque. L'agar Mueller-Hinton est utilisé comme milieu de culture. La gélose est chauffée à ébullition dans un bain-marie jusqu'à ce qu'elle soit complètement dissoute.

Puis, le milieu de culture est déversé dans les boîtes de Pétri et laissé refroidir. Un inoculum est préparé à partir d'une culture en milieu nutritif gélosé incubée pendant 24 heures pour les souches bactériennes testées : *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* et *P. aeruginosa*. Pour obtenir une densité optique entre 0,1 et 0,2 à 620 nm, correspondant à peu près à une concentration de 10^6 UFC/ml, les cellules bactériennes ont été remises en suspension dans une solution stérile de chlorure de sodium physiologique (**Fig. 09**).

Les écouvillons sont utilisés pour étendre les suspensions bactériennes sur la gélose M.H. À l'aide d'une pince stérile, les disques de papier Whatman stériles (4 mm) imbibés par 20 μ l de chaque concentration de l'extrait BB et ont été soigneusement placés sur la surface de la gélose inoculée. La gentamicine (10 μ g/mL) est utilisée comme le témoin positif, pour une comparaison avec les résultats des échantillons testés ainsi qu'avec les disques imprégnés de DMSO comme un témoin négatif. Les boîtes de Pétri sont maintenues en incubation à 37 °C pendant une durée de 24 heures, et l'expérience a été réalisée en triplicat.

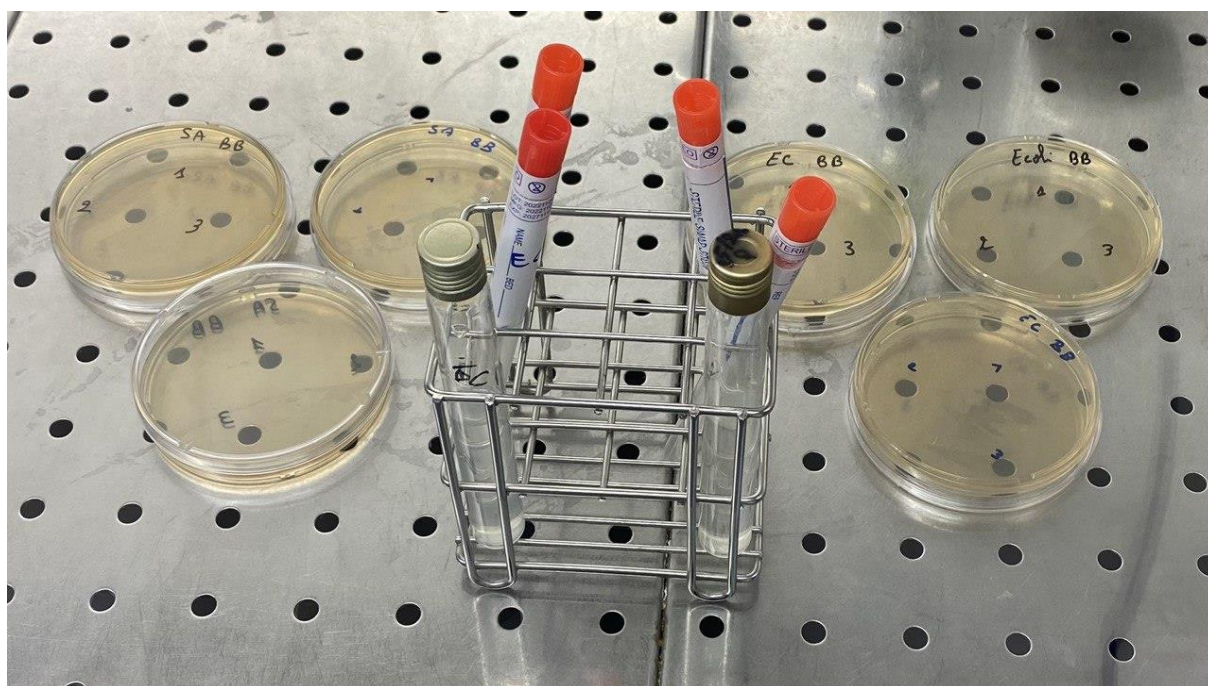


Figure 09. Activité antibactérienne de *B. bituminosa*.

III. 2. 4. L'évaluation de l'activité prébiotique potentiel du *B. bituminosa*

Dans cette activité l'extrait BB est utilisé à une concentration de 80mg/mL dissout dans l'eau distillée (H₂O).

Pour évaluer l'activité prébiotique de *B. bituminosa* des souches probiotiques commerciales, l'expérimentation est réalisée en suivant la méthode de Huebner et al. (2007) (Huebner et al.,

2007). Deux souches probiotiques : un comprimé de *L. acidophilus* est introduit dans un tube stérile et une gélule de *L. gasseri* a été placée dans un autre tube. Ensuite, 10mL de bouillon MRS sont ajoutés et un processus d'homogénéisation est effectué à l'aide d'un vortex. Cela a été suivi d'une incubation à 37 °C durant 72 heures, une culture bactérienne standardisée d'environ 10⁶ UFC/mL a été inoculée dans chaque condition expérimentale (**Fig. 10**).

Une solution de glucose à 1% est préparée en mélangeant 1g de glucose avec 100 mL d'eau distillée. Ensuite, sur une microplaque de 96 puits, 180 µL d'inoculum bactérien sont combinées avec : 2 µL de BB pour le test, ou 2 µL de glucose (1%) pour le contrôle positif. En revanche, le contrôle négatif contient 180 µL de l'inoculum bactérien et 2 µL d'eau distillée. L'expérience est effectuée en triplicat pour permettre une analyse statistique précise des résultats. Les cultures ont été incubées à une température de 37 °C pendant une durée comprise entre 24 et 48 heures et la densité optique a été mesurée à 600 nm.



Figure 10. Manipulation de l'activité prébiotique.

La formule ci-dessous est utilisée pour calculer la croissance relative de l'activité prébiotique :

$$croissance\ relative = \frac{DO_{prébiotique} - DO_{contrôle\ négatif}}{DO_{glucose} - DO_{contrôle\ négatif}} \times 100$$

On a par la suite comparé les résultats obtenus dans divers milieux, afin d'apprécier l'impact du prébiotique en utilisant l'interprétation suivante :

- 100 % = croissance équivalente à celle du glucose → très bon effet prébiotique.
- > 100 % = croissance supérieure au glucose → effet stimulant très fort.
- < 100 % mais > 0 % = effet modérément prébiotique.
- ≈ 0 % = pas d'effet par rapport au contrôle négatif.
- < 0 % = inhibition potentielle.

III. 2. 5. L'étude statistique

Les résultats de tous les tests sont exprimés en moyennes \pm écart-type (SD) de mesures réalisées en triplet. Une analyse de variance à un facteur (ANOVA) suivie du test de comparaisons multiples de Tukey a été effectuée pour l'expérience DPPH, ABTS et l'activité antibactérienne, afin de déterminer les différences significatives entre les traitements, avec un seuil de signification fixé à $P < 0,05$. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 9.00 (GraphPad Software, San Diego, Californie, USA).

III. 2. 6. La méthodologie de l'étude bibliographique

Dans un contexte de recherche croissante sur les composés phénoliques de la plante *B. bituminosa* et leurs effets modulateurs et leur potentialité prébiotique, et afin de mieux comprendre les dynamiques de études réalisées dans ce contexte, cette étude a suivi le protocole recommandé pour les revues systématiques, conformément aux critères PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Une recherche bibliographique est effectuée dans les bases de données Scopus et PubMed, Web of science, Sciendirect, Springer nature, à l'aide des mots-clés suivants: (microbiote OU microbiotes OU dysbiose OU dysbiose intestinale OU SIBO OU croissance OU *Bituminaria bituminosa* OU Composés phénoliques OU flavonoides OU plantes médicinales OU Prébiotiques, OU Probiotiques OU Bactéries lactiques OU Agent antibactérien OU in vitro OU in vivo OU traitement) ET (TITLE-ABS-KEY) (composés phénoliques OU dérivés). Cette recherche est réalisée entre Décembre 2024 et Avril 2025 comme base pour les ressources bibliographiques de notre mémoire de Master. Les résumés ont été examinés afin d'évaluer leur pertinence et leur adéquation par rapport à l'objet de notre étude.

Résultats et discussion

Résultats

IV. 1. L'activité antioxydante de *B. bituminosa* (DPPH et ABTS)

L'activité antioxydante de l'extrait BB est considérée modérée par rapport aux standards de référence, à savoir l'acide ascorbique (AA) et le Trolox. Le test DPPH a démontré une valeur significativement plus élevée d'IC₅₀ de 358,40±7,11 µg/mL par rapport à celle obtenue avec l'acide ascorbique (4,39±0,01 µg/mL) et le Trolox (5,12 ± 0,21 µg/mL) ($p < 0,05$). Par ailleurs, le test ABTS a révélé une valeur d'IC₅₀ de 79,34±2,33 µg/mL pour l'extrait BB, indiquant un potentiel antioxydant inférieur à celui observé avec l'AA (3,04 ± 0,05 µg/mL) et le Trolox (3,21±0,06 µg/mL) ($p < 0,05$) (Tableau 06).

Tableau 06. L'activité antioxydante de *B. bituminosa*.

EXTRAIT/standard	ABTS IC ₅₀ (µg/mL)	DPPH IC ₅₀ (µg/mL)
BB	79,34±2,33 ^a	358,40±7,11 ^a
Trolox	3,21±0,06 ^b	5,12±0,21 ^b
AA	3,04±0,05 ^b	4,39±0,01 ^b

IC₅₀ : Concentration inhibitrice de 50 % des radicaux libre dans le milieu réactionnel, BB: extrait phénolique de *B. bituminosa*, A.A : Acide ascorbique, Les valeurs sont exprimées en moyennes ± écart-type (SD) de trois mesures parallèles. Les valeurs ne partageant pas les mêmes lettres sont significativement différentes ($p < 0,05$ selon l'ANOVA à un facteur et le test de comparaisons multiples de Tukey).

IV. 2. L'activité antibactérienne de *B. bituminosa*

L'évaluation de l'extrait BB avec différentes concentrations est réalisée en utilisant la technique de diffusion en milieu gélosé. Quatre souches bactériennes sont utilisés aux tests : *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis* et *P. aeruginosa*. L'étude a démontré que l'extrait a exercé un effet antibactérien modéré, avec un effet dose-dépendant croissant ($p < 0,05$) et un diamètre d'inhibition allant jusqu'à (11,33 ± 0,94 mm à 80 mg/mL) et (10±0,87 mm à 20 mg/mL) contre le *S. aureus* et *B. subtilis* respectivement, ainsi qu'une action plus faible contre *E. coli* (7±0,82 mm à 40 mg/mL) ($p < 0,05$), aucune activité n'a été observée contre *P. aeruginosa*, quelle que soit la concentration testée. La gentamicine, utilisée en tant que contrôle positif, a démontré une efficacité élevée sur toutes les souches examinées (Tableau 07).

Tableau 07. L'activité antibactérienne de *B. bituminosa*.

Souche	Zone d'inhibition (mm)				
	BB (µg/mL)				Gentamicine
	20	40	80	160	10
<i>E. coli</i>	5,67±0,47 ^a	7±0,82 ^b	6,67±0,94 ^b	Ns	30 ^c
<i>S. aureus</i>	8,67±0,94 ^a	10,67±0,47 ^b	11,33 ± 0,94 ^c	Ns	34 ^d
<i>B. subtilis</i>	0	7,33±0,47 ^a	8,33±0,47 ^b	10±0,87 ^c	30 ^d
<i>P. aerogenosa</i>	0	0	0	0	27

E. coli : *Escherichia coli*, *S. aureus* : *Staphylococcus aureus*, *B. subtilis* : *Bacillus subtilis*, *P. aerogenosa* : *Pseudomonas aerogenosa*, BB : extrait phénolique de *B. bituminosa*. Les valeurs ne partageant pas les mêmes lettres sont significativement différentes pour chaque souche ($p < 0,05$ selon l'ANOVA à un facteur et le test de comparaisons multiples de Tukey).

IV. 3. L'effet modulateur de *B. bituminosa* sur les souches probiotiques

IV. 3. 1. La croissance relative du *L. acidophilus* en présence de *B. bituminosa*

L'extrait BB a exercé un effet fortement stimulant sur la croissance de *L. acidophilus* à T0, avec un taux de croissance relatif très élevé (6883,33 %), largement supérieur à celui observé avec le glucose. Cela traduit un effet prébiotique très marqué au début de l'incubation. Cependant, cette stimulation diminue considérablement après 24 heures (58,30 %), indiquant un effet prébiotique modéré. À 48 heures, la croissance devient négative (-28,21 %), ce qui indique une inhibition potentielle de la croissance bactérienne, probablement en raison d'une accumulation de composés inhibiteurs ou d'une dégradation des nutriments nécessaires pour la survie de la souche bactérienne (**Fig. 11**) (**Tableau 08**).

Tableau 08. L'effet modulateur de l'extrait de *B. bituminosa* sur la croissance relative de *L. acidophilus*.

Temps (heure)	Croissance relative (%)	Interprétation
0	6883,33	> 100 % = croissance supérieure au glucose → effet stimulant très fort
24	58,30	< 100 % = effet modérément prébiotique

48	-28,21	< 0 % = inhibition potentielle
----	--------	--------------------------------

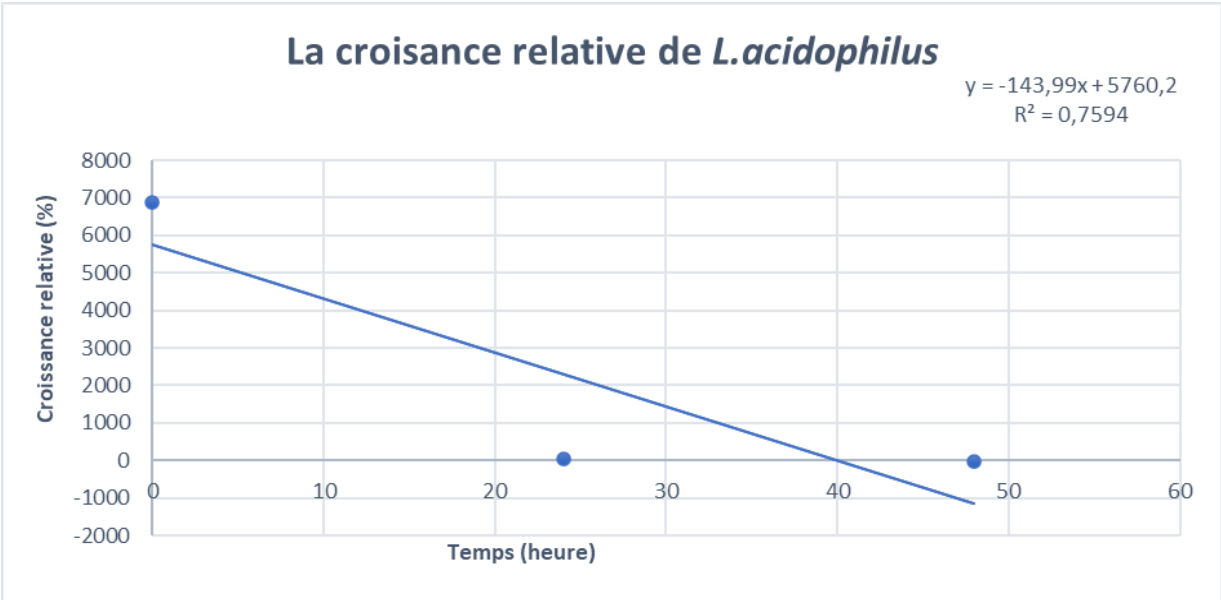


Figure 11. L’effet modulateur de *B. bituminosa* sur la croissance de *L. acidophilus*.

IV. 3. 2. La croissance relative du *L. gasseri* en présence de *B. bituminosa*

L’évaluation de la croissance relative de *L. gasseri* en présence de l’extrait de *B. bituminosa* a indiqué une inhibition très claire de la croissance bactérienne aux temps T0 et T24, avec des taux de croissance relatifs de -3342,31 % et -3716,67 % respectivement, ce qui correspond à une inhibition bactérienne potentielle très élevée. Par conséquent, ces valeurs négatives mettent en évidence que, durant les premières heures de contact, le prétraitement par l’extrait BB a présenté un effet fortement inhibiteur sur la souche probiotique testée. Néanmoins, à T48, une inversion partielle a été observée, la croissance relative étant de 62,10 %. Bien que cette valeur soit encore inférieure à 100 %, elle indique une reprise modérée de la croissance bactérienne, qui peut être interprétée effet faible à modéré sue le plan prébiotique

(Tableau 09) (Fig. 12).

Tableau 09. L'effet modulateur de l'extrait de *B. bituminosa* sur la croissance relative de *L. gasseri*.

Temps (heure)	Croissance relative (%)	Interprétation
0	-3342,31	< 0 % = inhibition potentielle
24	-3716,67	< 0 % = inhibition potentielle
48	62,10	< 100 % = effet modérément prébiotique

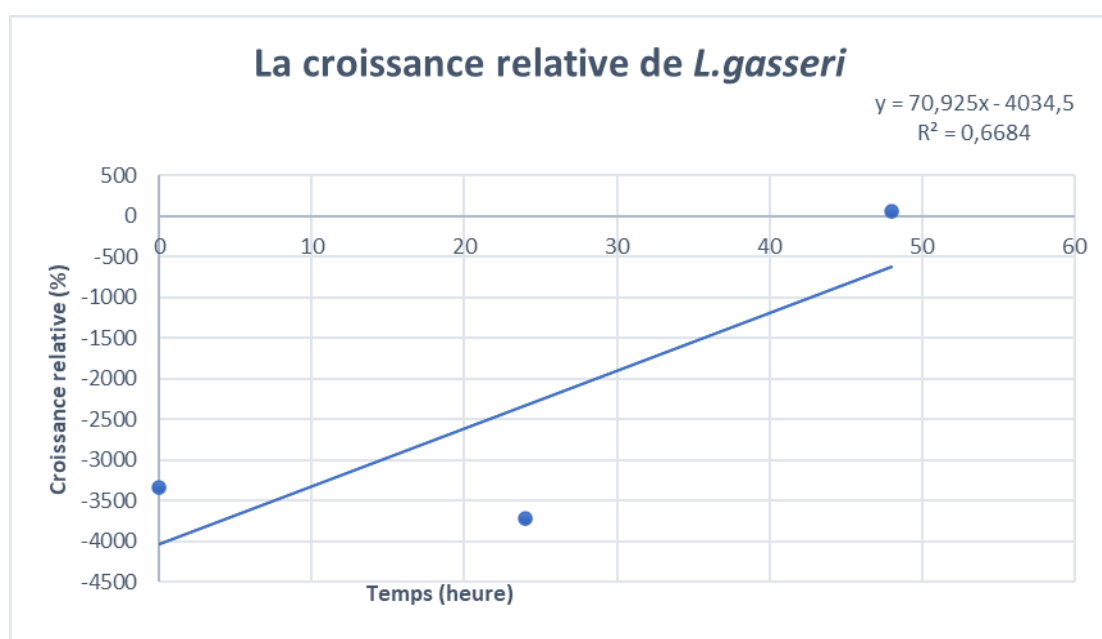


Figure 12. L'effet modulateur de *B. bituminosa* sur la croissance de *L. gasseri*.

Discussion

L'usage des plantes médicinales pour traiter les maladies remonte aux civilisations anciennes. Leurs métabolites secondaires, aussi appelés composés naturels ou constituants végétaux, sont responsables de leurs effets pharmacologiques et parfois toxicologiques sur l'organisme humain. Parmi les métabolites secondaires les plus importants, on trouve les terpénoïdes, les composés phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes et les glycosides. Les métabolites secondaires possèdent d'excellentes propriétés antioxydantes.

Les flavonoïdes, une catégorie de substances naturelles aux structures phénoliques variables, sont désormais perçus comme un élément essentiel dans diverses applications nutraceutiques, pharmaceutiques, médicinales et cosmétiques. Cela est dû à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antimutagènes et anticancéreuses, combinées à leur capacité à moduler la fonction d'enzymes cellulaires clés. Il faut parler des prébiotiques et probiotique et de leur rôle dans l'équilibre du microbiote.

Dans cette étude, nous avons effectué une étude bibliométrique et expérimentale portant sur la capacité potentielle de *B. bituminosa* à influencer la composition du microbiote intestinal en lien avec le syndrome SIBO dysbiotique. Pour cela, nous avons évalué, l'activité prébiotique de son extrait phénolique riche flavonoïdes vis à vis des souches probiotiques (*L. acidophilus* et *L. gasseri*), ses propriétés antioxydantes et son activité antibactérienne sur des souches bactériennes pathogènes (*E. coli*, *S. aureus*, *Subtilis*, *P. aerogenosa*).

L'activité antioxydante de notre plante est testé *in vitro*. Pour le test DPPH, la valeur d'IC₅₀ notée la plus élevée était de 358,40±7,11 µg/mL±SD. Les recherches d'Alqub et Jaradat (2023) ont présenté des résultats plus faibles, affichant une valeur IC₅₀ de 234.4±0.71 µg/mL±SD (Alqub et Jaradat, 2023). En parallèle, le test ABTS a montré une IC₅₀ de 79,34±2,33 µg/mL±SD, supérieure aux résultats présentés dans les travaux de Sarikurkcü et al (2016), qui ont indiqué une IC₅₀ de 59.68±0.58 µg/mL±SD (Sarikurkcü et al., 2016). On peut associer la capacité de DPPH de *B. bituminosa* à l'existence de composés phénoliques particulièrement les flavonoïdes (Yeşilyurt et al., 2008).

Notre extrait a démontré une activité antibactérienne significative contre trois souches bactériennes pathogènes. Les diamètres d'inhibition mesurées contre *S. Aureus*, *E. Coli* et *B. subtilis* avec des zones d'inhibition maximales de 11,33±0,94 mm, 7±0,82 mm et 10±0,87mm respectivement, avec une absence d'activité contre la *P. aerogenosa*. Il est à noter que l'effet antibactérien pour *S. Aureus* et *B. subtilis*, était de manière dose dépendante. Les travaux de

Çalışkan et Eser (2024) sur l'activité antibactérienne de *B. bituminosa* ont montrés un effet bactéricide important contre les souches *E. Coli* et *P. aerogenosa* avec des diamètres d'inhibition respectifs de $8,75 \pm 0,354\text{mm}$ et $8,50 \pm 0,00$, ainsi qu'une faible activité contre la souche *S. Aureus* avec un diamètre d'inhibition de $8,50 \pm 0,00\text{ mm}$ (Çalışkan et Eser, 2024) ce qui est proche de nos résultats. Une autre étude de Bammou et al (2022) a concordé avec notre travail en montrant une activité importante contre la souche *B. subtilis* avec un diamètre d'inhibition égale à $13,33 \pm 0,57\text{ mm}$ (Bammou et al., 2022).

B. bituminosa est connue pour sa richesse en composés d'intérêt pharmaceutique, tels que les isoflavonoïdes (Kaufman et al., 1997), qu'ils s'agit de genistein (Pecetti et al., 2016; Pistelli et al., 2017a), de daidzine (Azzouzi et al., 2014c), d'isoflavonoïdes (8-prényldaidzein) (Pecetti et al., 2016; Pistelli et al., 2003a), de plicatine (Pecetti et al., 2016; Pistelli et al., 2003b), de flavone (isoorientine) (Azzouzi et al., 2014c), d'acides phénoliques et de lignanes (Llorent-Martínez et al., 2015b). Ces isoflavones possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques et anti-insectes notables (Berdegué et al., 1997; Jiménez-González et al., 2008; Maurich et al., 2004).

Les prébiotiques sont des composés actifs qui se trouvent naturellement dans certains fruits, légumes, épices, graines et noix (Judprasong et al., 2011). Ils ne sont pas assimilés dans le tractus gastro-intestinal supérieur, et sont donc fermentés dans le côlon, favorisant ainsi sélectivement la croissance des probiotiques. Les principaux genres de probiotiques sont les *Lactobacillus* et les *Bifidobacterium*. (Van den Ende et al., 2011). Ils offrent des effets bénéfiques à l'hôte, y compris le maintien de l'équilibre microbien et l'inhibition de la croissance pathogène (Penner et al., 2005). Ils stimulent également le système immunitaire, améliorent la digestion, l'absorption et la synthèse des vitamines.

Dans notre étude, l'activité prébiotique de l'extrait phénolique riche en flavonoïdes glycosylés de la plante *B. bituminosa* a été étudiée en évaluant la croissance relative des souches *L. gasseri* et *L. acidophilus* en fonction du temps.

Une forte inhibition de la souche *L. acidophilus* a été enregistrée à T0 et T24 ce qui indique une activité inhibitrice par *B. bituminosa*. Les souches probiotiques sont souvent exposées à des conditions de stress (variations de pH, température, pression osmotique, stress oxydatif) lors de leur utilisation en industrie agroalimentaire ou pharmaceutique, ce qui peut affecter leur viabilité.

La reprise modérée observée à T48 pour *L. acidophilus*, indique une possible adaptation métabolique, qui a permis de transformer les composés complexes tels que les flavonoïdes glycosylés en sous-produits assimilables (ex. acides phénoliques, sucres simples), favorables à sa prolifération. Ce mécanisme a été décrit par Selma et al. (2009), Alqudah et al. (2024) et Mackarewikz et al. (2021) qui ont démontré que certaines bactéries intestinales sont capables de métaboliser les polyphénols en composés bioactifs bénéfiques. Ce phénomène se manifeste par une sensibilité initiale aux métabolites secondaires présents dans l'extrait, notamment certains flavonoïdes, souvent associés à une activité antimicrobienne transitoire, suivi par une reprise significative de la croissance du probiotique (Alqudah et Claesen, 2024; Makarewicz et al., 2021; Selma et al., 2009).

Ainsi, ces données suggèrent que l'extrait BB exerce un effet prébiotique différé et modulé, capable de stimuler la croissance de *L. acidophilus* après une phase initiale d'inhibition transitoire, ce qui traduit une forme d'interaction adaptative et favorable au développement de la souche probiotique. En résumé, la croissance relative de *L. acidophilus* présente un profil de réponse biphasique, combinant une phase initiale d'inhibition suivie d'une phase de stimulation. Cette dynamique pourrait être attribuée à la présence de composés phénoliques dans l'extrait phénolique de *B. bituminosa*. Ces composés sont largement documentés pour leur capacité à inhiber la prolifération de bactéries pathogènes tout en favorisant sélectivement le développement de bactéries probiotiques bénéfiques (Milutinović et al., 2021). Par ailleurs, il a été démontré que les composés phénoliques issus des plantes peuvent soutenir la croissance des bactéries probiotiques, en agissant comme substrats métaboliques ou modulateurs de l'environnement microbien (Gyawali et Ibrahim, 2012). Ces observations renforcent l'hypothèse d'un effet prébiotique différé de l'extrait phénolique BB.

Concernant *L. gasseri*, la plupart des prébiotiques, tels que les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides etc. , ont démontré leur capacité à favoriser la croissance et l'adhésion des bifidobactéries et des lactobacilles (Figuerola-Gonzalez et al., 2019; Salli et al., 2020). A notre connaissance la présence des sucres dans cette plante n'a pas été reportée dans la littérature, cependant selon Ramli et al. (2022) l'analyse HPLC-DAD/ESI-MS du *B. bituminosa* a révélé la présence notamment des flavonoïdes glycosylés, principalement des dérivés de l'apigénine, de la lutéoline et du kaempférol ainsi que l'isoorientine (Ramli et al., 2022). La dégradation de ces composés en métabolites assimilables favorables à la croissance de ces probiotiques peut expliquer l'augmentation de la croissance relative de *L. gasseri* à T0.

À T24, une modulation plus modérée de la croissance de *L. gasseri* a été observée, pouvant être attribuée à l'épuisement partiel des substrats nécessaires à son développement. Cette hypothèse est cohérente avec les résultats de Xu et al.(2020) (Xu et al., 2020), qui ont rapporté une diminution de la prolifération bactérienne lors de la fermentation de jus de carotte par *L. gasseri* au-delà de 24 heures, en raison de l'utilisation des sucres simples pour la croissance et les activités métaboliques. À T48, une inhibition marquée de la croissance est notée, probablement en lien avec un appauvrissement total en nutriments essentiels. En effet, les sucres simples (issus de glycosides ou d'unités glycosylées) semblent avoir été entièrement consommés, entraînant une carence en sources de carbone et d'énergie indispensables à la maintenance cellulaire, ce qui se traduit par une réduction significative de la population bactérienne.

Compte tenu de ses activités antimicrobienne, antioxydante et modulatrice du microbiote intestinal démontrées dans cette étude, *Bituminaria bituminosa* pourrait constituer une approche prometteuse dans la prise en charge du SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth). En effet, les caractéristiques observées — notamment l'inhibition sélective de bactéries pathogènes (comme *E. coli*, *S. aureus*, *B. subtilis*), la stimulation spécifique de certaines souches probiotiques (*L. gasseri*), ainsi que la modulation biphasique de *L. acidophilus* — suggèrent une capacité de régulation fine du microbiote intestinal.

Cette action ciblée serait particulièrement bénéfique dans les contextes de SIBO, où la prolifération bactérienne excessive dans l'intestin grêle est associée à une altération des fonctions digestives, une inflammation chronique et une production excessive de gaz. En modulant favorablement l'équilibre bactérien, en réduisant le stress oxydative et en limitant la croissance d'agents opportunistes, *B. bituminosa* pourrait ainsi contribuer à restaurer l'eubiose intestinale.

Néanmoins, des investigations supplémentaires *in vivo* sont requises pour confirmer cette hypothèse, notamment à travers des modèles expérimentaux reproduisant le SIBO, afin de mieux caractériser les mécanismes d'action, la sécurité d'emploi et la biodisponibilité des composés actifs issus de cette plante.

Conclusion et perspectives

Conclusion

L'interaction complexe entre le microbiote intestinal, la dysbiose et la phytothérapie constitue un champ de recherche prometteur pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes, naturelles, viables sur le plan économique et mieux tolérées. Dans cette optique, les plantes médicinales dotées de propriétés antioxydantes, antibactériennes, anti-inflammatoires et modulatrices du microbiote offrent des pistes alternatives ou complémentaires intéressantes aux traitements conventionnels.

Notre étude, à la fois bibliographique et expérimentale, a évalué l'impact de *B. bituminosa* dans différents modèles *in vitro* comparés aux données de la littérature. Menées sur l'état de dysbiose, induit par le SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth). Les résultats obtenus mettent en évidence un effet prébiotique significatif de l'extrait, se traduisant par comportement biphasique : une stimulation de la croissance des bactéries bénéfiques et une inhibition concomitante des souches pathogènes. Par ailleurs, l'extrait a démontré une activité antioxydante marquée. Ces effets biologiques semblent étroitement liés à la richesse de la plante en composés bioactifs tels que les furanocoumarines, les ptérocarpans et les flavonoïdes et leurs homologues glycosylés.

Toutefois, bien que les résultats soient encourageants, des investigations complémentaires s'avèrent nécessaires pour confirmer ces observations et approfondir la compréhension des mécanismes d'action sous-jacents. Ainsi, les perspectives de ce travail s'orientent vers :

- Le développement de modèles expérimentaux *in vitro* élargis, incluant des essais sur des composés purifiés ou isolés ;
- L'identification structurale des métabolites bioactifs à l'aide de techniques analytiques avancées (HPLC, LC-MS/MS, RMN) ;
- L'évaluation des effets *in vivo* de l'extrait de *B. bituminosa* sur des modèles animaux mimant les altérations physiopathologiques observées en situation de dysbiose ;
- L'étude de la biodisponibilité, du métabolisme et du profil de sécurité des composés identifiés ;
- Et enfin, la formulation de préparations pharmacologiques à visée prébiotique ou thérapeutique, intégrant les principes actifs potentiels de *B. bituminosa*.

Ces approches permettront de renforcer la validation scientifique de cette plante comme agent phytothérapeutique ciblant les déséquilibres du microbiote intestinal, et pourraient déboucher sur de nouvelles applications cliniques en gastroentérologie ou en santé métabolique.

Références

- Achufusi, T. G. O., Sharma, A., Zamora, E. A., & Manocha, D. (2020a). Small intestinal bacterial overgrowth : Comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods. *Cureus*, 12(6).
- Achufusi, T. G. O., Sharma, A., Zamora, E. A., & Manocha, D. (2020b). Small intestinal bacterial overgrowth : Comprehensive review of diagnosis, prevention, and treatment methods. *Cureus*, 12(6).
- Adike, A., & DiBaise, J. K. (2018). Small intestinal bacterial overgrowth : Nutritional implications, diagnosis, and management. *Gastroenterology Clinics*, 47(1), 193-208.
- Afzaal, M., Saeed, F., Shah, Y. A., Hussain, M., Rabail, R., Socol, C. T., Hassoun, A., Pateiro, M., Lorenzo, J. M., & Rusu, A. V. (2022). Human gut microbiota in health and disease : Unveiling the relationship. *Frontiers in microbiology*, 13, 999001.
- Alqub, M., & Jaradat, N. (2023). In vitro studies of Bituminaria bituminosa L. extracts from Palestine for their antioxidant, qualitative, and quantitative properties. *Palestinian Medical and Pharmaceutical Journal*, 8(1), 8.
- Alqudah, S., & Claesen, J. (2024). Mechanisms of gut bacterial metabolism of dietary polyphenols into bioactive compounds. *Gut Microbes*, 16(1), 2426614.
- Amrouche, T. (2005). *Contribution à l'étude du pouvoir immunomodulateur des bifidobactéries : Analyse in vitro et étude ex vivo des mécanismes moléculaires impliqués.*
- Andrianne, P. (2008). La gemmothérapie : Passé, présent et avenir. *Phytothérapie*, 6(1), 29-32.
- Andrieu, V. (1995). *Intérêt des probiotiques dans le gavage du canard. Application a la région des landes.*
- Appareil digestif | Dictionnaire Visuel.* (s. d.). Consulté 18 juin 2025, à l'adresse https://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/etre-humain/anatomie/appareil-digestif.php#google_vignette
- Azzouzi, S., Zaabat, N., Medjroubi, K., Akkal, S., Benlabed, K., Smati, F., & Dijoux-Franca, M.-G. (2014a). Phytochemical and biological activities of Bituminaria bituminosa L.(Fabaceae). *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S481-S484.
- Azzouzi, S., Zaabat, N., Medjroubi, K., Akkal, S., Benlabed, K., Smati, F., & Dijoux-Franca, M.-G. (2014b). Phytochemical and biological activities of Bituminaria bituminosa L.(Fabaceae). *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S481-S484.
- Azzouzi, S., Zaabat, N., Medjroubi, K., Akkal, S., Benlabed, K., Smati, F., & Dijoux-Franca, M.-G. (2014c). Phytochemical and biological activities of Bituminaria bituminosa L.(Fabaceae). *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S481-S484.

- Azzouzi, S., Zaabat, N., Medjroubi, K., Akkal, S., Benlabed, K., Smati, F., & Dijoux-Franca, M.-G. (2014d). Phytochemical and biological activities of *Bituminaria bituminosa* L.(Fabaceae). *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S481-S484.
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(44), 15718-15723.
- Bäckhed, F., Roswall, J., Peng, Y., Feng, Q., Jia, H., Kovatcheva-Datchary, P., Li, Y., Xia, Y., Xie, H., & Zhong, H. (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell host & microbe*, 17(5), 690-703.
- Bamba, S., Imai, T., Sasaki, M., Ohno, M., Yoshida, S., Nishida, A., Takahashi, K., Inatomi, O., & Andoh, A. (2023). Altered gut microbiota in patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 38(1), 61-69.
- Bammou, M., Bouhlali, E., Sellam, K., El-Rhaffari, L., Ibijbijen, J., & Nassiri, L. (2022). Évaluation des activités antioxydante et antibactérienne des extraits aqueux des feuilles et des fleurs de *Bituminaria bituminosa* (L.) Stirton. *Phytothérapie*, 20(1), 2-9.
- Barberis, A., Spissu, Y., Fadda, A., Azara, E., Bazzu, G., Marceddu, S., Angioni, A., Sanna, D., Schirra, M., & Serra, P. A. (2015). Simultaneous amperometric detection of ascorbic acid and antioxidant capacity in orange, blueberry and kiwi juice, by a telemetric system coupled with a fullerene-or nanotubes-modified ascorbate subtractive biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*, 67, 214-223.
- Berdegúe, M., White, K. K., & Trumble, J. T. (1997). Feeding deterrence of *Spodoptera exigua* (Lepidoptera : Noctuidae) larvae by low concentrations of linear furanocoumarins. *Environmental Entomology*, 26(4), 912-919.
- Bertoli, A., Menichini, F., Noccioli, C., Morelli, I., & Pistelli, L. (2004a). Volatile constituents of different organs of *Psoralea bituminosa* L. *Flavour and fragrance journal*, 19(2), 166-171.
- Bertoli, A., Menichini, F., Noccioli, C., Morelli, I., & Pistelli, L. (2004b). Volatile constituents of different organs of *Psoralea bituminosa* L. *Flavour and fragrance journal*, 19(2), 166-171.
- Beta, T., Nam, S., Dexter, J. E., & Sapirstein, H. D. (2005). Phenolic content and antioxidant activity of pearled wheat and roller-milled fractions. *Cereal chemistry*, 82(4), 390-393.
- Biondi, D., Cianci, P., Geraci, C., Ruberto, G., & Piattelli, M. (1993). Antimicrobial activity and chemical composition of essential oils from Sicilian aromatic plants. *Flavour and fragrance journal*, 8(6), 331-337.

- Bituminaria bituminosa*. (s. d.). Consulté 18 juin 2025, à l'adresse https://www.tela-botanica.org/eflore/consultation/popup.php?referentiel=bdtfx&module=fiche&action=fiche&type_nom=nom_scientifique&nom=&num_nom=9872&niveau=1
- Blois, M. S. (1958). Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature*, 181(4617), 1199-1200.
- Bomba, A., Nemcová, R., Mudroňová, D., & Guba, P. (2002). The possibilities of potentiating the efficacy of probiotics. *Trends in food science & technology*, 13(4), 121-126.
- Burcelin, R., Chabo, C., Blasco-Baque, V., Sérino, M., & Amar, J. (2013). Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques ? *médecine/sciences*, 29(8-9), Article 8-9. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013298021>
- Bures, J., Cyrany, J., Kohoutova, D., Förstl, M., Rejchrt, S., Kvetina, J., Vorisek, V., & Kopacova, M. (2010). Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World journal of gastroenterology: WJG*, 16(24), 2978.
- Bushyhead, D., & Quigley, E. M. (2021). Small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology Clinics*, 50(2), 463-474.
- Bushyhead, D., & Quigley, E. M. (2022a). Small intestinal bacterial overgrowth—Pathophysiology and its implications for definition and management. *Gastroenterology*, 163(3), 593-607.
- Bushyhead, D., & Quigley, E. M. M. (2022b). Small Intestinal Bacterial Overgrowth—Pathophysiology and Its Implications for Definition and Management. *Gastroenterology*, 163(3), 593-607. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.002>
- Çalışkan, H., & Eser, M. G. (2024). Tekirdağ İlinde Yetişen Asfalt Otu (*Bituminaria bituminosa* (L.) CH Stirt) Bitkisinin Kimyasal Bileşenleri ve Antibakteriyel Aktivitesi. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 24(4), 773-781.
- Callaway, E. (2019). C-section babies are missing key microbes. *Nature*.
- Chae, S. C., Lee, J.-H., & Park, S. U. (2013). Recent studies on flavonoids and their antioxidant activities. *EXCLI journal*, 12, 226.
- Chen, Y.-H., Yang, Z.-S., Wen, C.-C., Chang, Y.-S., Wang, B.-C., Hsiao, C.-A., & Shih, T.-L. (2012). Evaluation of the structure–activity relationship of flavonoids as antioxidants and toxicants of zebrafish larvae. *Food chemistry*, 134(2), 717-724.
- Coppé, L. (2018). *Dysbioses intestinales chez l'Homme : Causes, conséquences, prophylaxies et traitements*.

- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
- Curtis, M. A., Diaz, P. I., & Van Dyke, T. E. (2020). The role of the microbiota in periodontal disease. *Periodontology 2000*, 83(1), 14-25. <https://doi.org/10.1111/prd.12296>
- D Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-Istituto Superiore di Sanita*, 43(4), 348.
- Dacosta, E. (2003). Les phytonutriments bioactifs. Yves Dacosta (éd). *Paris*, p317.
- Dai, Y.-L., Li, Y., Wang, Q., Niu, F.-J., Li, K.-W., Wang, Y.-Y., Wang, J., Zhou, C.-Z., & Gao, L.-N. (2023). Chamomile : A review of its traditional uses, chemical constituents, pharmacological activities and quality control studies. *Molecules*, 28(1), 133.
- D’Angiolillo, F., Noccioli, C., Ruffoni, B., Scarpato, R., Pistelli, L., & Pistelli, L. (2017a). Daidzein production and HeLa cytotoxicity of Bituminaria bituminosa hairy root cultures. *Natural Product Communications*, 12(11), 1934578X1701201119.
- D’Angiolillo, F., Noccioli, C., Ruffoni, B., Scarpato, R., Pistelli, L., & Pistelli, L. (2017b). Daidzein production and HeLa cytotoxicity of Bituminaria bituminosa hairy root cultures. *Natural Product Communications*, 12(11), 1934578X1701201119.
- D’Angiolillo, F., Pistelli, L., Noccioli, C., Ruffoni, B., Piaggi, S., Scarpato, R., & Pistelli, L. (2014a). In vitro cultures of Bituminaria bituminosa : Pterocarpan, furanocoumarin and isoflavone production and cytotoxic activity evaluation. *Natural product communications*, 9(4), 1934578X1400900411.
- D’Angiolillo, F., Pistelli, L., Noccioli, C., Ruffoni, B., Piaggi, S., Scarpato, R., & Pistelli, L. (2014b). In vitro cultures of Bituminaria bituminosa : Pterocarpan, furanocoumarin and isoflavone production and cytotoxic activity evaluation. *Natural product communications*, 9(4), 1934578X1400900411.
- D’Angiolillo, F., Pistelli, L., Noccioli, C., Ruffoni, B., Piaggi, S., Scarpato, R., & Pistelli, L. (2014c). In vitro cultures of Bituminaria bituminosa : Pterocarpan, furanocoumarin and isoflavone production and cytotoxic activity evaluation. *Natural product communications*, 9(4), 1934578X1400900411.
- Darias, V., Martin-Herrera, D., Abdala, S., & De la Fuente, D. (2001a). Plants used in urinary pathologies in the Canary Islands. *Pharmaceutical Biology*, 39(3), 170-180.
- Darias, V., Martin-Herrera, D., Abdala, S., & De la Fuente, D. (2001b). Plants used in urinary pathologies in the Canary Islands. *Pharmaceutical Biology*, 39(3), 170-180.
- Diagnosis by Microbial Culture, Breath Tests and Urinary Excretion Tests, and Treatments of Small Intestinal Bacterial Overgrowth—PMC.* (s. d.). Consulté 19 mai 2025, à l’adresse <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9952535/>

- Dobell, C. (1932). *Antony van Leeuwenhoek and his "Little Animals." Being Some Account of the Father of Protozoology and Bacteriology and his Multifarious Discoveries in these Disciplines. Collected, Translated, and Edited, from his Printed Works, Unpublished Manuscripts, and Contemporary Records. Published on the 300th Anniversary of his Birth.*
- Dugrand-Judek, A., Olry, A., Hehn, A., Costantino, G., Ollitrault, P., Froelicher, Y., & Bourgaud, F. (2015). The distribution of coumarins and furanocoumarins in Citrus species closely matches Citrus phylogeny and reflects the organization of biosynthetic pathways. *PLOS one*, 10(11), e0142757.
- Dunne, J., Triplett, E., Gevers, D., Xavier, R., Insel, R., Danska, J., & Atkinson, M. (2014). The intestinal microbiome in type 1 diabetes. *Clinical & Experimental Immunology*, 177(1), 30-37.
- E., C., Fons, F., Rapior, S., & J., J. (2015). *Trente-sept plantes chinoises (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae). Caractères botaniques, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique / Thirty-seven Chinese herbs (Magnoliidae, Ranunculidae, Asteridae). Botanical characteristics, pharmacological investigation and therapeutical properties.*
- Erdogan, A., Rao, S. S. C., Gulley, D., Jacobs, C., Lee, Y., & Badger, C. (2015). Small intestinal bacterial overgrowth : Duodenal aspiration vs glucose breath test. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(4), 481-489.
- Evrensel, A., & Ceylan, M. E. (2015). The gut-brain axis : The missing link in depression. *Clinical psychopharmacology and neuroscience*, 13(3), 239.
- Figuerola-Gonzalez, I., Rodriguez-Serrano, G., Gomez-Ruiz, L., Garcia-Garibay, M., & Cruz-Guerrero, A. (2019). Prebiotic effect of commercial saccharides on probiotic bacteria isolated from commercial products. *Food Science and Technology*, 39(3), 747-753.
- Fleuriet, A., Jay-Allemand, C., & Macheix, J. (2005). Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. *Presses polytechniques et universitaires romandes*, 121, 216.
- Freitas, F., & Mateus, M. (2013). Plantas e Seus Usos Tradicionais. Freguesia da Fajã da Ovelha. *Funchal, Serviço do Parque Natural da Madeira.*
- Gasbarrini, A., Corazza, G., Gasbarrini, G., Montalto, M., Di Stefano, M., Basilisco, G., Parodi, A., Satta, P., Vernia, P., & Anania, C. (2009). Methodology and Indications of H₂-Breath Testing in Gastrointestinal Diseases : The Rome Consensus Conference. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 29.
- Gasbarrini, A., Lauritano, E. C., Gabrielli, M., Scarpellini, E., Lupascu, A., Ojetti, V., & Gasbarrini, G. (2007a). Small intestinal bacterial overgrowth : Diagnosis and treatment. *Digestive diseases*, 25(3), 237-240.

- Gasbarrini, A., Lauritano, E. C., Gabrielli, M., Scarpellini, E., Lupascu, A., Ojetti, V., & Gasbarrini, G. (2007b). Small intestinal bacterial overgrowth : Diagnosis and treatment. *Digestive diseases*, 25(3), 237-240.
- Gerritsen, J., Smidt, H., Rijkers, G. T., & de Vos, W. M. (2011). Intestinal microbiota in human health and disease : The impact of probiotics. *Genes & nutrition*, 6, 209-240.
- Ghoshal, U. C., Park, H., & Gwee, K. (2010). Bugs and irritable bowel syndrome : The good, the bad and the ugly. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 25(2), 244-251.
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995a). Dietary modulation of the human colonic microbiota : Introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 125(6), 1401-1412. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995b). Dietary modulation of the human colonic microbiota : Introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401-1412.
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature medicine*, 24(4), 392-400.
- Gisbert, C., Dabauza, M., Correal, E., Swennen, R., & Panis, B. (2015). Cryopreservation of Bituminaria bituminosa varieties and hybrids. *Cryobiology*, 71(2), 279-285.
- González-Vallinas, M., González-Castejón, M., Rodríguez-Casado, A., & Ramírez de Molina, A. (2013). Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy : A complementary approach with promising perspectives. *Nutrition reviews*, 71(9), 585-599.
- Gordaliza, M., del Corral, J. M. M., Castro, M. A., Gorriti, C., & San Feliciano, A. (1999). Composition and biological activities of the genus Psoralea. *Current Topics in Phytochemistry*, 2, 151-161.
- Grace, E., Shaw, C., Whelan, K., & Andreyev, H. J. N. (2013). Review article : Small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 38(7), 674-688. <https://doi.org/10.1111/apt.12456>
- Graves, D. T., Corrêa, J. D., & Silva, T. A. (2019). The Oral Microbiota Is Modified by Systemic Diseases. *Journal of Dental Research*, 98(2), 148-156. <https://doi.org/10.1177/0022034518805739>
- Grice, E. A., & Segre, J. A. (2012). The human microbiome : Our second genome. *Annual review of genomics and human genetics*, 13(1), 151-170.
- Guan, M., Xu, W., Bai, H., Geng, Z., Yu, Z., Li, H., & Liu, T. (2024). Potential mechanisms underlying inhibition of xenograft lung cancer models by kaempferol : Modulation of gut microbiota in activating immune cell function. *Journal of Cancer*, 15(5), 1314.

- Gudan, A., Jamiol-Milc, D., Hawryłkowicz, V., Skonieczna-Żydecka, K., & Stachowska, E. (2022). The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with non-alcoholic liver diseases : NAFLD, NASH, fibrosis, cirrhosis—A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Nutrients*, 14(24), 5261.
- Guo, M., Huang, K., Chen, S., Qi, X., He, X., Cheng, W.-H., Luo, Y., Xia, K., & Xu, W. (2014). Combination of metagenomics and culture-based methods to study the interaction between ochratoxin a and gut microbiota. *Toxicological Sciences*, 141(1), 314-323.
- Guo, Y., Liu, Y., Zhang, Z., Chen, M., Zhang, D., Tian, C., Liu, M., & Jiang, G. (2020). The antibacterial activity and mechanism of action of luteolin against *Trueperella pyogenes*. *Infection and drug resistance*, 1697-1711.
- Gyawali, R., & Ibrahim, S. A. (2012). Impact of plant derivatives on the growth of foodborne pathogens and the functionality of probiotics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 95, 29-45.
- Hamed, A. I., Springuel, I., El-Emary, N. A., Mitome, H., & Yamada, Y. (1997). A phenolic cinnamate dimer from *Psoralea plicata*. *Phytochemistry*, 45(6), 1257-1261.
- Herberie. (2015, octobre 7). Flore...intestinale ! *Herberie.info*. <https://www.herberie.info/flore-intestinale/>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C., & Sanders, M. E. (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), 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Huang, Y. J., & Boushey, H. A. (2015). The microbiome in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), 25-30.
- Huang, Y.-H., Huang, C.-C., Chen, C.-C., Yang, K.-J., & Huang, C.-Y. (2015). Inhibition of *Staphylococcus aureus* PriA helicase by flavonol kaempferol. *The protein journal*, 34, 169-172.
- Huebner, J., Wehling, R., & Hutkins, R. (2007). Functional activity of commercial prebiotics. *International Dairy Journal*, 17(7), 770-775.
- Huyghebaert, G., Ducatelle, R., & Van Immerseel, F. (2011). An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *The Veterinary Journal*, 187(2), 182-188.
- Isoorientin attenuates benzo[a]pyrene-induced colonic injury and gut microbiota disorders in mice. (2024). *ResearchGate*. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108599>

- Jiménez-González, L., Álvarez-Corral, M., Muñoz-Dorado, M., & Rodríguez-García, I. (2008). Pterocarpanes : Interesting natural products with antifungal activity and other biological properties. *Phytochemistry Reviews*, 7, 125-154.
- Jorite, S. (2015). *La Phytothérapie, une discipline entre passé et futur : De l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel*.
- Josephs-Spaulding, J., Beeler, E., & Singh, O. V. (2016). Human microbiome versus food-borne pathogens : Friend or foe. *Applied microbiology and biotechnology*, 100, 4845-4863.
- Judprasong, K., Tanjor, S., Puwastien, P., & Sungpuag, P. (2011). Investigation of Thai plants for potential sources of inulin-type fructans. *Journal of Food Composition and Analysis*, 24(4-5), 642-649.
- Kane, A. V., Dinh, D. M., & Ward, H. D. (2015). Childhood malnutrition and the intestinal microbiome. *Pediatric research*, 77(1), 256-262.
- Karakosta, A., Bousvaros, K., Margaritis, A., Moschovi, P., Mousafiri, O., Fousekis, F., Papathanakos, G., Samara, E., Tzimas, P., & Christodoulou, D. (2024). High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth syndrome in ICU patients : An observational study. *Journal of Intensive Care Medicine*, 39(1), 69-76.
- Kaufman, P. B., Duke, J. A., Briemann, H., Boik, J., & Hoyt, J. E. (1997). A comparative survey of leguminous plants as sources of the isoflavones, genistein and daidzein : Implications for human nutrition and health. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 3(1), 7-12.
- Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Irritable bowel syndrome : A microbiome-gut-brain axis disorder? *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(39), 14105.
- Khalighi, A., Khalighi, M., Behdani, R., Jamali, J., Khosravi, A., Kouhestani, S., Radmanesh, H., Esmaealzadeh, S., & Khalighi, N. (2014). Evaluating the efficacy of probiotic on treatment in patients with small intestinal bacterial overgrowth (SIBO)-A pilot study. *Indian Journal of Medical Research*, 140(5), 604-608.
- Kiow, J. L. C., Bellila, R., Therrien, A., Sidani, S., & Bouin, M. (2020). Predictors of small intestinal bacterial overgrowth in symptomatic patients referred for breath testing. *Journal of Clinical Medicine Research*, 12(10), 655.
- Kitaghenda, F. K., Hong, J., Shao, Y., Yao, L., & Zhu, X. (2024). The prevalence of small intestinal bacterial overgrowth after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) : A systematic review and meta-analysis. *Obesity Surgery*, 34(1), 250-257.
- Lagier, J.-C., Million, M., Hugon, P., Armougom, F., & Raoult, D. (2012). Human gut microbiota : Repertoire and variations. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2, 136.

- Le microbiote ou les microbiotes ? – Solutions PiLeJe.* (s. d.). Consulté 18 juin 2025, à l'adresse <https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiotes-definition>
- Lee, J. Y., Chang, E. J., Kim, H. J., Park, J. H., & Choi, S. W. (2002). Antioxidative flavonoids from leaves of *Carthamus tinctorius*. *Archives of pharmacal research*, 25, 313-319.
- Lemouchi, R., Selles, C., Medjdoub, H., & Tabti, B. (2015). Assessment of possible efficacy of aqueous leaves extract of *Psoralea bituminosa* L. for anti-hyperglycaemic activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(7), 575-578.
- Leonard, E., Yan, Y., & Koffas, M. A. (2006). Functional expression of a P450 flavonoid hydroxylase for the biosynthesis of plant-specific hydroxylated flavonols in *Escherichia coli*. *Metabolic engineering*, 8(2), 172-181.
- Lépine, P. (1990). L'homéopathie : Fiction ou réalité ? Définition et recherches cliniques. *Canadian Family Physician*, 36, 141.
- Li, J., Zhang, R., Ma, J., Tang, S., Li, Y., Li, Y., & Wan, J. (2021). Mucosa-associated microbial profile is altered in small intestinal bacterial overgrowth. *Frontiers in Microbiology*, 12, 710940.
- Liang, N., & Kitts, D. D. (2014). Antioxidant property of coffee components : Assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules*, 19(11), 19180-19208.
- Liu, M.-H., Otsuka, N., Noyori, K., Shiota, S., Ogawa, W., Kuroda, T., Hatano, T., & Tsuchiya, T. (2009). Synergistic effect of kaempferol glycosides purified from *Laurus nobilis* and fluoroquinolones on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 32(3), 489-492.
- Llorent-Martínez, E. J., Spínola, V., Gouveia, S., & Castilho, P. C. (2015a). HPLC-ESI-MSⁿ characterization of phenolic compounds, terpenoid saponins, and other minor compounds in *Bituminaria bituminosa*. *Industrial Crops and Products*, 69, 80-90.
- Llorent-Martínez, E. J., Spínola, V., Gouveia, S., & Castilho, P. C. (2015b). HPLC-ESI-MSⁿ characterization of phenolic compounds, terpenoid saponins, and other minor compounds in *Bituminaria bituminosa*. *Industrial Crops and Products*, 69, 80-90.
- Llorent-Martínez, E. J., Spínola, V., Gouveia, S., & Castilho, P. C. (2015c). HPLC-ESI-MSⁿ characterization of phenolic compounds, terpenoid saponins, and other minor compounds in *Bituminaria bituminosa*. *Industrial Crops and Products*, 69, 80-90.
- Mackie, R. I., Sghir, A., & Gaskins, H. R. (1999). Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract. *The American journal of clinical nutrition*, 69(5), 1035S-1045S.
- Makarewicz, M., Drożdż, I., Tarko, T., & Duda-Chodak, A. (2021). The interactions between polyphenols and microorganisms, especially gut microbiota. *Antioxidants*, 10(2), 188.

- Marouf, A., & Reynaud, J. (2007). *La botanique de A à Z: 1 662 définitions*. Dunod.
- Maurich, T., Iorio, M., Chimenti, D., & Turchi, G. (2006). Erybraedin C and bitucarpin A, two structurally related pterocarpanes purified from Bituminaria bituminosa, induced apoptosis in human colon adenocarcinoma cell lines MMR-and p53-proficient and-deficient in a dose-, time-, and structure-dependent fashion. *Chemico-biological interactions*, 159(2), 104-116.
- Maurich, T., Pistelli, L., & Turchi, G. (2004). Anti-clastogenic activity of two structurally related pterocarpanes purified from Bituminaria bituminosa in cultured human lymphocytes. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 561(1-2), 75-81.
- Microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf*. (s. d.). Consulté 19 mai 2025, à l'adresse <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/09/19/microbiote-fecale-rapport-nov-2016.pdf>
- Milutinović, M., Dimitrijević-Branković, S., & Rajilić-Stojanović, M. (2021). Plant extracts rich in polyphenols as potent modulators in the growth of probiotic and pathogenic intestinal microorganisms. *Frontiers in Nutrition*, 8, 688843.
- Min, N., Leong, P. T., Lee, R. C. H., Khuan, J. S. E., & Chu, J. J. H. (2018). A flavonoid compound library screen revealed potent antiviral activity of plant-derived flavonoids on human enterovirus A71 replication. *Antiviral research*, 150, 60-68.
- Mondot, S., De Wouters, T., Doré, J., & Lepage, P. (2013). The human gut microbiome and its dysfunctions. *Digestive Diseases*, 31(3-4), 278-285.
- Nickles, M. A., Hasan, A., Shakhbazova, A., Wright, S., Chambers, C. J., & Sivamani, R. K. (2021). Alternative treatment approaches to small intestinal bacterial overgrowth : A systematic review. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 27(2), 108-119.
- Nigam, D. (2015). Microbial interactions with humans and animals. *Int J Microbiol Allied Sci*, 2, 1-17.
- Ninfali, P., Antonini, E., Frati, A., & Scarpa, E. (2017). C-glycosyl flavonoids from Beta vulgaris cicla and betalains from Beta vulgaris rubra : Antioxidant, anticancer and antiinflammatory activities—A review. *Phytotherapy Research*, 31(6), 871-884.
- Normand, S., Secher, T., & Chamaillard, M. (2013). La dysbiose, une nouvelle entité en médecine ? *médecine/sciences*, 29(6-7), Article 6-7. <https://doi.org/10.1051/medsci/2013296011>
- Nowakowski, K., Mularczyk, Z., Reclik, M., Oleksy, P., & Tenderenda, M. (2024). Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome : New Clinical Insights for Multimorbid and High-Risk Patients. *Quality in Sport*, 36, 56729-56729.
- Oami, T., Chihade, D. B., & Coopersmith, C. M. (2019). The microbiome and nutrition in critical illness. *Current opinion in critical care*, 25(2), 145-149.

- Oana, K., Shimizu, K., Takada, T., Makino, H., Yamazaki, M., Katto, M., Ando, M., Kurakawa, T., & Oishi, K. (2023). Manipulating the growth environment through co-culture to enhance stress tolerance and viability of probiotic strains in the gastrointestinal tract. *Applied and Environmental Microbiology*, 89(12), e01502-23.
- Onana Ndong, P., Boutallaka, H., Marine-Barjoan, E., Ouizeman, D., Mroue, R., Anty, R., Vanbiervliet, G., & Piche, T. (2023). Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome (IBS) : Correlating H2 or CH4 production with severity of IBS. *JGH Open*, 7(4), 311-320.
- Ouled Cheikh Yahya, T. B.-D. (2021). *Evaluation de la conformité des tisanes conditionnées produites en Algérie (évaluation qualitative et quantitative)*.
- Parodi, A., Sessarego, M., Greco, A., Bazzica, M., Filaci, G., Setti, M., Savarino, E., Indiveri, F., Savarino, V., & Ghio, M. (2008). Small intestinal bacterial overgrowth in patients suffering from scleroderma : Clinical effectiveness of its eradication. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 103(5), 1257-1262.
- Pecetti, L., Mella, M., & Tava, A. (2016). Variation in herbage biochemical composition among pitch trefoil (*Bituminaria bituminosa*) populations from Elba Island, Italy. *Journal of agricultural and food chemistry*, 64(1), 195-203.
- Pecetti, L., Tava, A., Pagnotta, M. A., & Russi, L. (2007). Variation in forage quality and chemical composition among Italian accessions of *Bituminaria bituminosa* (L.) Stirt. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 87(6), 985-991.
- Pelt, J. M. (1980). *Les drogues : Leur histoire, leurs effets*. Doin.
- Penner, R., Fedorak, R. N., & Madsen, K. L. (2005). Probiotics and nutraceuticals : Non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Current opinion in pharmacology*, 5(6), 596-603.
- Permender, R., Hema, C., Sushila, R., Dharmender, R., & Vikash, K. (2010). Antidiabetic potential of Fabaceae family : An overview. *Current Nutrition & Food Science*, 6(3), 161-175.
- Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D., & Rao, S. S. (2020a). ACG clinical guideline : Small intestinal bacterial overgrowth. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(2), 165-178.
- Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D., & Rao, S. S. (2020b). ACG clinical guideline : Small intestinal bacterial overgrowth. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(2), 165-178.

- Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D., & Rao, S. S. (2020c). ACG clinical guideline : Small intestinal bacterial overgrowth. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(2), 165-178.
- Pimentel, M., Saad, R. J., Long, M. D., & Rao, S. S. (2020d). ACG clinical guideline : Small intestinal bacterial overgrowth. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(2), 165-178.
- Pistelli, L., Noccioli, C., Appendino, G., Bianchi, F., Sterner, O., & Ballero, M. (2003a). Pterocarpanes from Bituminaria bituminosa and Bituminaria morisiana. *Phytochemistry*, 64(2), 595-598.
- Pistelli, L., Noccioli, C., Appendino, G., Bianchi, F., Sterner, O., & Ballero, M. (2003b). Pterocarpanes from Bituminaria morisiana and Bituminaria bituminosa. *Phytochemistry*, 64(2), 595-598.
- Pistelli, L., Olivieri, V., Giovanelli, S., Avio, L., Giovannetti, M., & Pistelli, L. (2017a). Arbuscular mycorrhizal fungi alter the content and composition of secondary metabolites in Bituminaria bituminosa L. *Plant Biology*, 19(6), 926-933.
- Pistelli, L., Olivieri, V., Giovanelli, S., Avio, L., Giovannetti, M., & Pistelli, L. (2017b). Arbuscular mycorrhizal fungi alter the content and composition of secondary metabolites in Bituminaria bituminosa L. *Plant Biology*, 19(6), 926-933.
- Pitiriciu, S. (2018). L'aromathérapie. Repères linguistiques. *Studii și cercetări de onomastică și lexicologie (SCOL)*, 1-2.
- Plantes thérapeutiques—Max Wichtl, Robert Anton—2ème édition—Librairie Eyrolles.* (s. d.). Consulté 15 mars 2025, à l'adresse <https://www.eyrolles.com/Sciences/Livre/plantes-therapeutiques-9782743006310/>
- Porter, J. (1976). Antony van Leeuwenhoek : Tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriological reviews*, 40(2), 260-269.
- Ramli, I., Zerizer, S., & Sechi, L. A. (2022). *Related-oxidative stress effect and biological activities of biomolecules from Algerian medicinal plants on the model of sera from Crohn's disease patients.*
- Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 26(9-10), 1231-1237.
- Reddymasu, S. C., Sostarich, S., & McCallum, R. W. (2010). Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome : Are there any predictors? *BMC gastroenterology*, 10, 1-5.
- Rivera, D., & Obón, C. (1995a). The ethnopharmacology of Madeira and Porto Santo Islands, a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(2), 73-93.

- Rivera, D., & Obón, C. (1995b). The ethnopharmacology of Madeira and Porto Santo Islands, a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 46(2), 73-93.
- Romagnuolo, J., Schiller, D., & Bailey, R. J. (2002). Using breath tests wisely in a gastroenterology practice : An evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 97(5), 1113-1126.
- Roux, D., & Catier, O. (2007). *Botanique, pharmacognosie, phytothérapie*. Wolters Kluwer France.
- Sachdev, A. H., & Pimentel, M. (2013). Gastrointestinal bacterial overgrowth : Pathogenesis and clinical significance. *Therapeutic advances in chronic disease*, 4(5), 223-231.
- Salaritabar, A., Darvishi, B., Hadjiakhoondi, F., Manayi, A., Sureda, A., Nabavi, S. F., Fitzpatrick, L. R., Nabavi, S. M., & Bishayee, A. (2017). Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease : A comprehensive review. *World journal of gastroenterology*, 23(28), 5097.
- Salem, A., & Roland, B. (2014). Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO). *J Gastroint Dig Syst*, 4(225), 2.
- Salli, K., Hirvonen, J., Siitonen, J., Ahonen, I., Anglenius, H., & Maukonen, J. (2020). Selective utilization of the human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose, 3-fucosyllactose, and difucosyllactose by various probiotic and pathogenic bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(1), 170-182.
- Sandall, J., Tribe, R. M., Avery, L., Mola, G., Visser, G. H., Homer, C. S., Gibbons, D., Kelly, N. M., Kennedy, H. P., & Kidanto, H. (2018). Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *The Lancet*, 392(10155), 1349-1357.
- Sanders, M. E. (2000). Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *The Journal of nutrition*, 130(2), 384S-390S.
- Sarangi, A. N., Goel, A., & Aggarwal, R. (2019). Methods for studying gut microbiota : A primer for physicians. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 9(1), 62-73.
- Sarikurcu, C., Cengiz, M., Uren, M. C., Ceylan, O., Orenc, T., & Tepe, B. (2016). Phenolic composition, enzyme inhibitory, and antioxidant activity of *Bituminaria bituminosa*. *Food science and biotechnology*, 25, 1299-1304.
- Sayaca, C. (2023). The Nerve Structure and Function. In *Functional Exercise Anatomy and Physiology for Physiotherapists* (p. 93-110). Springer.
- Scalbert, A. (2004). Fruits et légumes, polyphénols et santé, laboratoires des maladies métaboliques et micronutritons. *INRA, Centre de recherche de clermont-ferrand/theix*, 198-203.

- Schnorr, S. L., & Bachner, H. A. (2016). Integrative therapies in anxiety treatment with special emphasis on the gut microbiome. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(3), 397.
- Sekirov, I., Russell, S. L., Antunes, L. C. M., & Finlay, B. B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*.
- Selma, M. V., Espin, J. C., & Tomas-Barberan, F. A. (2009). Interaction between phenolics and gut microbiota : Role in human health. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(15), 6485-6501.
- Shapiro, H., Goldenberg, K., Ratiner, K., & Elinav, E. (2022). Smoking-induced microbial dysbiosis in health and disease. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 136(18), 1371-1387. <https://doi.org/10.1042/CS20220175>
- Shu, Y.-Z. (1998). Recent natural products based drug development : A pharmaceutical industry perspective. *Journal of natural products*, 61(8), 1053-1071.
- Škerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hraš, A. R., Simonič, M., & Knez, Ž. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food chemistry*, 89(2), 191-198.
- Sofowora, A. (2010). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*. KARTHALA Editions.
- Soro, T., Néné-bi, A., Zahoui, O., Yapi, A., & Traoré, F. (2015). *Antipyretic activity of aqueous extract from Ximenia americana*.
- Tava, A., Pecetti, L., Ricci, M., Pagnotta, M. A., & Russi, L. (2007). Volatile compounds from leaves and flowers of *Bituminaria bituminosa* (L.) Stirt.(Fabaceae) from Italy. *Flavour and Fragrance Journal*, 22(5), 363-370.
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical journal*, 474(11), 1823-1836.
- Tomic-Canic, M., Burgess, J. L., O'Neill, K. E., Strbo, N., & Pastar, I. (2020). Skin microbiota and its interplay with wound healing. *American journal of clinical dermatology*, 21(Suppl 1), 36-43.
- Tsimogiannis, D. I., & Oreopoulou, V. (2006). The contribution of flavonoid C-ring on the DPPH free radical scavenging efficiency. A kinetic approach for the 3', 4'-hydroxy substituted members. *Innovative Food Science & Emerging Technologies*, 7(1-2), 140-146.
- Ursell, L. K., Haiser, H. J., Van Treuren, W., Garg, N., Reddivari, L., Vanamala, J., Dorrestein, P. C., Turnbaugh, P. J., & Knight, R. (2014). The intestinal metabolome : An intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146(6), 1470-1476.

- Van den Ende, W., Peshev, D., & De Gara, L. (2011). Disease prevention by natural antioxidants and prebiotics acting as ROS scavengers in the gastrointestinal tract. *Trends in Food Science & Technology*, 22(12), 689-697.
- Vanderhoof, J. A., Young, R. J., Murray, N., & Kaufman, S. S. (1998). Treatment strategies for small bowel bacterial overgrowth in short bowel syndrome. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 27(2), 155-160.
- Ventura, M., Castanon, J., Pieltain, M., & Flores, M. (2004). Nutritive value of forage shrubs : Bituminaria bituminosa, Rumex lunaria, Acacia salicina, Cassia sturtii and Adenocarpus foliosus. *Small Ruminant Research*, 52(1-2), 13-18.
- Vercauteren, J. (2011). Plan formule et illustrations du cours de Pharmacognosie. In *Université Montpellier I. Laboratoire de Pharmacognosie. 2ème cycle-es études de Pharmacie* (p. 298).
- Walker, D. J., Martínez-Fernández, D., Correal, E., Romero-Espinar, P., & Del Río, J. A. (2012a). Accumulation of furanocoumarins by Bituminaria bituminosa in relation to plant development and environmental stress. *Plant Physiology and Biochemistry*, 54, 133-139.
- Walker, D. J., Martínez-Fernández, D., Correal, E., Romero-Espinar, P., & Del Río, J. A. (2012b). Accumulation of furanocoumarins by Bituminaria bituminosa in relation to plant development and environmental stress. *Plant Physiology and Biochemistry*, 54, 133-139.
- Wang Dong, W. D., Tang Wei, T. W., Yang GuangMing, Y. G., & Cai BaoChang, C. B. (2010). *Anti-inflammatory, antioxidant and cytotoxic activities of flavonoids from Oxytropis falcata Bunge*.
- Wang, M., Firman, J., Liu, L., & Yam, K. (2019). A Review on Flavonoid Apigenin : Dietary Intake, ADME, Antimicrobial Effects, and Interactions with Human Gut Microbiota. *BioMed Research International*, 2019(1), 7010467. <https://doi.org/10.1155/2019/7010467>
- Wang, W.-L., Xu, S.-Y., Ren, Z.-G., Tao, L., Jiang, J.-W., & Zheng, S.-S. (2015). Application of metagenomics in the human gut microbiome. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(3), 803.
- Wu, H., Yang, K., Dong, L., Ye, J., & Xu, F. (2022). Classification, Distribution, Biosynthesis, and Regulation of Secondary Metabolites in Matricaria chamomilla. *Horticulturae*, 8(12), 1135.
- Wu, T., Zang, X., He, M., Pan, S., & Xu, X. (2013a). Structure–activity relationship of flavonoids on their anti-Escherichia coli activity and inhibition of DNA gyrase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(34), 8185-8190.
- Wu, T., Zang, X., He, M., Pan, S., & Xu, X. (2013b). Structure–activity relationship of flavonoids on their anti-Escherichia coli activity and inhibition of DNA gyrase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(34), 8185-8190.

- Xu, Y., Hlaing, M. M., Glagovskaia, O., Augustin, M. A., & Terefe, N. S. (2020). Fermentation by probiotic *Lactobacillus gasseri* strains enhances the carotenoid and fibre contents of carrot juice. *Foods*, 9(12), 1803.
- Yeşilyurt, V., Halfon, B., Öztürk, M., & Topçu, G. (2008). Antioxidant potential and phenolic constituents of *Salvia cedronella*. *Food chemistry*, 108(1), 31-39.
- Ziegler, T. R., & Cole, C. R. (2007). Small bowel bacterial overgrowth in adults : A potential contributor to intestinal failure. *Current gastroenterology reports*, 9(6), 463-467.
- Zuo, J., Liu, L., Hou, S., Liu, X., Teng, J., Li, P., & Liu, X. (2023). Antimicrobial and antibiofilm activity of isoorientin against carbapenem non-sensitive *Escherichia coli* from raw milk of goats. *Journal of Animal Science*, 101, skad047.

Annexes

1. L'activité antioxydante de *B. bituminosa* : test DPPH.

[C]	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400µg	800µg	IC ₅₀ (µg/mL)
BB	NA	NA	4,59±1,66	12,65±2,52	3,56±4,02	54,53±1,25	77,09±2,31	358,40±7,11
	0.78125 µg	1.5625 µg	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	IC ₅₀ (µg/mL)
Trolox	6.42±0.91	13.33±2.14	30.19±0.67	61.48±2.98	87.16±0.28	88.46±0.11	87.72±0.47	5.12±0.21
Acide ascorbique	0.31±1.02	12.90±0.28	29.69±0.39	76.67±0.37	84.94±0.84	87.78±0.49	86.36±0.21	4.39±0.01

2. L'activité antioxydante de *B. bituminosa* : test ABTS

[C]	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400µg	800µg	IC ₅₀ (µg/mL)
BB	15,35±0,94	23,69±1,48	39,34±2,54	58,43±0,42	90,51±1,94	92,87±0,21	92,51±0,38	79,34±2,33
	0.78125 µg	1.5625 µg	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	IC ₅₀ (µg/mL)
Trolox	14.74±0.37	26.15±0.65	51.70±1.51	89.72±0.67	92.89±0.19	92.89±0.19	91.84±1.19	3.21±0.06
Acide ascorbique	13.43±0.82	28.76±0.67	52.94±0.94	93.21±0.11	93.08±0.19	92.40±0.88	92.96±0.11	3.04±0.05

Résumés

Abstract

The imbalance of the gut microbiota, also known as dysbiosis, is implicated in numerous gastrointestinal disorders, including Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). In this context, the identification of natural agents capable of restoring microbial eubiosis represents a promising therapeutic alternative. This study combines a bibliographic and experimental approach to evaluate the prebiotic, antioxidant, and antibacterial potential of the phenolic extract of *Bituminaria bituminosa*, a plant rich in flavonoids and other bioactive secondary metabolites.

In vitro tests revealed moderate antioxidant activity ($IC_{50} = 79.34 \mu\text{g/mL}$ in the ABTS assay) and notable antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, and *Bacillus subtilis*, with no effect observed against *Pseudomonas aeruginosa*. Evaluation of prebiotic activity showed differential stimulation of the probiotic strains *Lactobacillus gasseri* and *Lactobacillus acidophilus*, with a biphasic response observed in the latter, likely related to the presence of glycosylated flavonoids.

These findings suggest that *B. bituminosa* may exert a beneficial effect in regulating disrupted gut microbiota, particularly in dysbiosis states associated with SIBO. The combined effect of its selective antimicrobial, antioxidant, and microbiota-modulating properties highlights its potential as a phytotherapeutic candidate. However, further *in vivo* studies are necessary to confirm its clinical efficacy, elucidate its mechanisms of action, and assess its safety profile.

Keywords : SIBO, dysbiosis, *Bituminaria bituminosa*, microbiota, prebiotic, probiotic, phenols.

الملخص

يُعدّ اختلال التوازن في الميكروبيوتا المعوية، المعروف بـ "الخلل الميكروبي (Dysbiosis)"، عاملاً رئيسياً في العديد من الاضطرابات الهضمية، بما في ذلك متلازمة فرط النمو البكتيري في الأمعاء الدقيقة (SIBO). وفي هذا السياق، يمثل تحديد مركبات طبيعية قادرة على استعادة التوازن الميكروبي نهجاً علاجياً واعداً. تهدف هذه الدراسة، من خلال مقارنة مزدوجة (دراسة نظرية وتجريبية)، إلى تقييم القدرة المحتملة للنبات *Bituminaria bituminosa* كمركب بريبيوتيك، مضاد للأكسدة، ومضاد للبكتيريا، نظراً لغناه بالفلافونويدات والمركبات النشطة بيولوجياً.

أظهرت الاختبارات المجراة *in vitro* نشاطاً مضاداً للأكسدة متوسطاً ($IC_{50} = 79.34$) ميكروغرام/مل في اختبار (ABTS)، ونشاطاً ملحوظاً مضاداً للبكتيريا ضد *Staphylococcus aureus*، و *Escherichia coli*، و *Bacillus subtilis*، مع غياب التأثير ضد *Pseudomonas aeruginosa*. كما أظهرت الدراسة تأثيراً محفزاً انتقائياً على نمو البكتيريا البروبيوتكية *Lactobacillus gasseri* و *Lactobacillus acidophilus*، مع استجابة ثنائية الطور لدى الأخيرة، يُرجح أنها ناتجة عن وجود فلافونويدات مرتبطة بالسكريات.

تشير هذه النتائج إلى أن نبات *Bituminaria bituminosa* قد يُسهم في تنظيم الميكروبيوتا المعوية المختلفة، لا سيما في الحالات المرتبطة بمتلازمة SIBO، بفضل خصائصه الانتقائية المضادة للبكتيريا، ومضادة للأكسدة، والمعدلة للنبيت المعوي. غير أن تأكيد هذه النتائج يتطلب إجراء دراسات إضافية داخل الجسم الحي (*in vivo*)، لفهم آليات التأثير وتقييم السلامة والفعالية العلاجية المحتملة لهذا المستخلص النباتي.

الكلمات المفتاحية

Bituminaria bituminosa، الخلل الميكروبي الديسبيوز (SIBO) فرط النمو البكتيري في الأمعاء الدقيقة الميكروبيوتا، البريبيوتيك، الفينولات

Année universitaire : 2024-2025	BOUDJEFDJOUF Manar BOUCHEMA Hadil
Évaluation de l'effet potentiel prébiotique de <i>Bituminaria bituminosa</i> dans un contexte de dysbiose intestinale liée au SIBO : Étude Bibliographique et expérimentale	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée	
<p>Résumé</p> <p>Le déséquilibre du microbiote intestinal, également appelé dysbiose, est impliqué dans de nombreuses pathologies gastro-intestinales, dont le SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth). Dans ce contexte, l'identification d'agents naturels capables de restaurer l'eubiose microbienne constitue une alternative thérapeutique prometteuse. La présente étude combine une approche bibliographique et expérimentale pour évaluer le potentiel prébiotique, antioxydant et antibactérien de l'extrait phénolique de <i>Bituminaria bituminosa</i>, une plante riche en flavonoïdes et autres métabolites bioactifs.</p> <p>Les tests in vitro ont révélé une activité antioxydante modérée ($IC_{50} = 79,34 \mu g/mL$ pour ABTS) et une activité antibactérienne notable contre <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Escherichia coli</i> et <i>Bacillus subtilis</i>, mais absente contre <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. L'évaluation de l'activité prébiotique a montré une stimulation différentielle des souches probiotiques <i>Lactobacillus gasseri</i> et <i>Lactobacillus acidophilus</i>, avec une réponse biphasique observée chez cette dernière, probablement en lien avec la présence de flavonoïdes glycosylés.</p> <p>Ces résultats suggèrent que <i>B. bituminosa</i> pourrait exercer un effet bénéfique dans la régulation du microbiote intestinal perturbé, notamment dans les états de dysbiose associés au SIBO. L'effet combiné de ses propriétés antimicrobiennes sélectives, antioxydantes et modulatrices du microbiote met en évidence son potentiel comme candidat phytothérapeutique. Des études complémentaires in vivo sont toutefois nécessaires pour confirmer son efficacité clinique, élucider ses mécanismes d'action et évaluer sa sécurité d'emploi.</p>	
Mots-clefs : SIBO, dysbiose, <i>Bituminaria bituminosa</i> , microbiote, prébiotique, probiotique, Phénols	
Laboratoires de recherche : Laboratoire de Biochimie Appliquée (U Constantine 1 Frères Mentouri).	
Président : Dr. BENSARI Souhir MCB	Université Constantine 1 Frères Mentouri
Encadrant : Dr. RAMLI Iman MCB.	Université Constantine 1 Frères Mentouri
Examineur : Dr. DJEMI ZOGHLACHE Soumia.MCB	Université Constantine 1 Frères Mentouri