

## **Modulation du microbiote intestinal par les probiotiques et les prébiotiques : du mécanisme d'action au potentiel thérapeutique.**

### **Qu'est-ce que le microbiote intestinal ? Comment agit-il sur notre organisme ?**

Le microbiote intestinal est constitué de cent mille milliards de bactéries, mais également de phages, levures et autres microorganismes. Ce « petit monde » qui nous habite constitue un écosystème avec lequel nous vivons en symbiose. En effet, les bactéries, par exemple, ont besoin d'un apport en substrats pourvoyeurs d'énergie pour s'« alimenter », pour proliférer. Nous leur fournissons ces substrats qui sont majoritairement les résidus non digestibles de notre alimentation, comme les fibres alimentaires. Les fibres alimentaires qui stimulent spécifiquement la croissance de bactéries intéressantes pour la santé répondent à la définition de prébiotiques, qui sera déployée plus loin. De manière intéressante, la présence de microorganismes dans l'intestin participe à notre état de santé. Certaines bactéries jouent un rôle « éducateur » du système immunitaire, et participent par là à la « fonction barrière » de l'intestin. Certaines bactéries peuvent produire des vitamines (vitamine K, certaines vitamines B...), des neuromédiateurs (qui créent notamment un véritable dialogue entre l'intestin et le cerveau), ou encore des métabolites qui sont doués de propriétés anti-inflammatoires et qui peuvent agir non seulement dans l'intestin mais également à distance, dans le foie, le muscle, le tissu adipeux, ou le système nerveux central...

### **La dysbiose : un déséquilibre du microbiote en lien avec l'apparition de maladies**

Le microbiote comporte aussi des bactéries potentiellement néfastes, qui, lorsqu'elles prennent le dessus, peuvent compromettre l'état de santé. Certaines bactéries contiennent par exemple des composantes membranaires qui peuvent induire l'inflammation - comme les lipopolysaccharides- qui, s'ils sont absorbés, peuvent participer à une inflammation de bas grade, souvent observée dans les maladies chroniques. De plus certaines bactéries peuvent métaboliser certains nutriments en composés potentiellement toxiques (comme le sulfure d'hydrogène, des dérivés phénols, de l'éthanol, certains acides biliaires...). L'évolution des techniques d'analyse du microbiote ont évolué de manière drastique ces dix dernières années, ce qui a permis notamment de séquencer le microbiome (c'est-à-dire le génome bactérien) dans les matières fécales des patients. On a pu mettre en évidence que de nombreuses maladies (maladies inflammatoires de l'intestin, obésité, diabète, maladies cardiovasculaires, ou même autisme ou allergies....) s'accompagnent d'une dysbiose, c'est-à-dire, d'une modification de la diversité bactérienne, d'une diminution de bactéries potentiellement bénéfiques (Bifidobactéries, certains Lactobacilles, *Akkermansia muciniphila*, bactéries productrices de butyrate, bactéries anti-inflammatoire comme *Faecalibacterium prausnitzii*....) et d'une augmentation de bactéries potentiellement néfastes (certaines Entérobactériacées, *desulfovibrio*...) et de la production de molécules qui induisent une inflammation ... On voit actuellement l'analyse du microbiote et de ses métabolites proposés comme élément participant au diagnostic de maladies complexes, voire comme élément permettant d'expliquer la différence de réponse individuelle à des traitements ou régimes alimentaires.

### **Les outils pour contrer la dysbiose**

Que peut-on proposer pour agir sur le microbiote, en vue de prévenir ou améliorer l'état de santé ? Les approches proposées sont diverses.

On peut envisager un « remplacement » global du microbiote du malade par un microbiote issu de personnes saines (**transfert de microbiote** ou **FMT**), une technique qui a fait ses preuves dans des situations cliniques très particulières, comme les infections sévères au *Clostridium difficile*. Cette démarche a pu sauver des patients, mais n'est pas envisageable à ce jour en « routine » pour traiter des maladies chroniques, notamment parce qu'il est difficile de pouvoir s'assurer de ce qu'est un « microbiote sain ».

Une approche « nutritionnelle » vise à administrer des nutriments peu ou pas digérés dans l'intestin, mais qui sont utilisés sélectivement par des bactéries du microbiote – les **prébiotiques**. Les prébiotiques sont les premiers nutriments d'intérêt en santé humaine décrits comme modulateurs du microbiote intestinal. Ils peuvent être mis à profit pour tenter de stimuler les bactéries telles que les Bifidobactéries, pour aider à produire du butyrate, pour stimuler certaines fonctions de l'intestin qui président dans le contrôle de l'appétit, de la fonction barrière intestinale, du métabolisme des lipides ou de la glycémie... Les premiers prébiotiques auxquels nous sommes soumis dans les premières heures de notre vie sont des galacto-oligosaccharides du lait maternel, qui servent à « construire » le microbiote du nouveau-né. Ensuite, lors de la diversification alimentaire, ce sont principalement les fibres alimentaires (des inulines par exemple, qu'on retrouve dans des légumes racines tels que le poireau, le topinambour, l'oignon... ; ou des arabinoxylanes, fibres présentes dans les céréales...) qui servent de sources de prébiotiques. Dans la définition actuelle, on inclut également des composés comme les polyphénols, abondants dans les fruits, les légumes, le chocolat, les noix et les boissons (thé, café, vin et lait de soja) ...

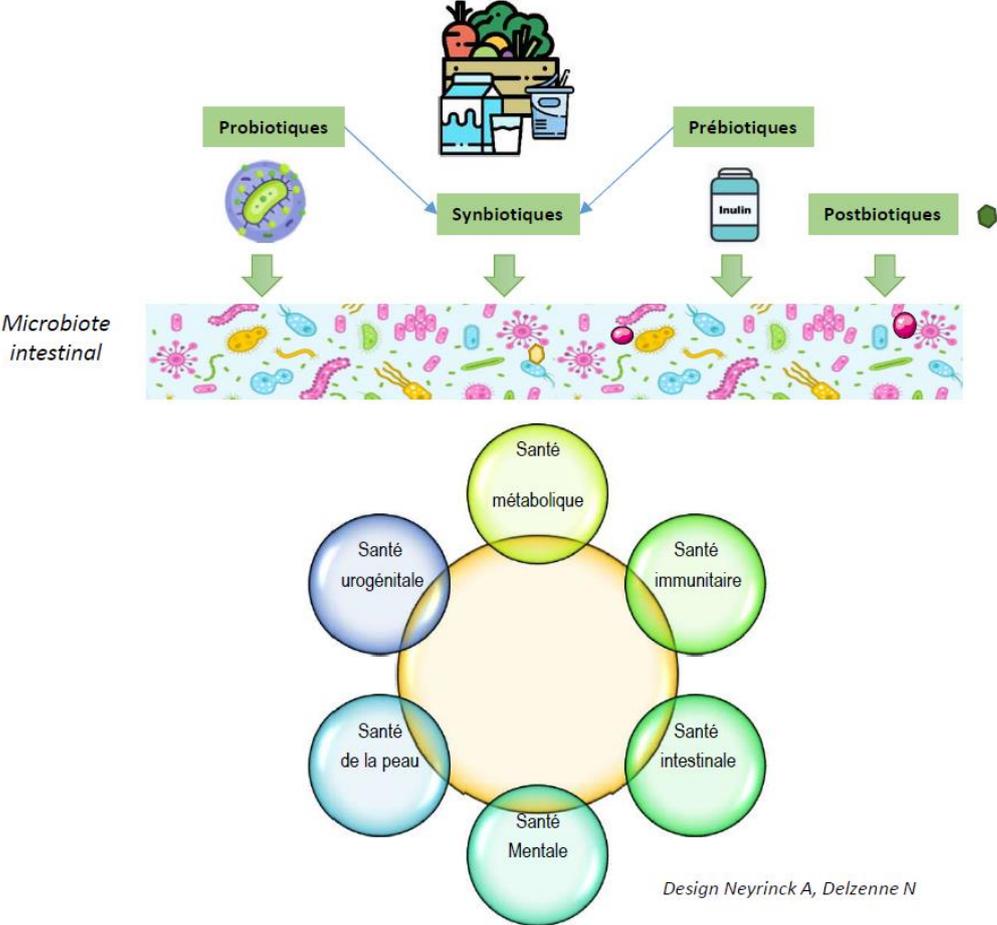
Des approches plus ciblées sont également proposées. C'est le cas des **probiotiques**, définis comme des microorganismes vivants qui, administrées en quantité suffisante (d'un à plus de cent milliards d'« unité bactérienne » (CFU), exercent des effets bénéfiques pour la santé. Plusieurs types de bactéries (Bifidobactéries, Lactobacilles, Streptococci...), voire de levures (*saccharomyces boulardii*) sont proposées comme probiotiques. Les probiotiques disponibles à ce jour en officine sont à administrer, pour la plupart par voie orale, doivent répondre à des critères précis de conservation. Les souches bactériennes proposées, souvent combinées, peuvent avoir des indications diverses, les plus répandues étant notamment la prévention ou traitement de la diarrhée, du transit intestinal, ... L'intérêt potentiel de combiner des prébiotiques et des bactéries probiotiques pour améliorer l'état de santé est souvent proposé dans les études d'intervention, ce qui a donné naissance au développement de **synbiotiques**. Prébiotiques et synbiotiques peuvent être d'intérêt dans le contexte de pathologies diverses dont le décours est en lien avec le microbiote intestinal (maladies inflammatoires, désordres métaboliques ou neuropsychiatriques...). Notons que des bactéries dites de nouvelle génération sont actuellement en développement, bactéries présentes dans le microbiote humain, et dont on a pu mettre en évidence le mécanisme d'action sur la santé, la relation entre le taux de cette bactérie et la pathologie envisagée, et l'efficacité de modifications de marqueurs de l'état de santé lors de l'administration à des patients.

On voit également se profiler l'intérêt de métabolites ou constituants bactériens aux effets bénéfiques - parfois appelés **post-biotiques**- qui pourraient exercer des effets biologiques spécifiques et par là, participer également à l'amélioration de l'état de santé.

En conclusion, le microbiote intestinal est à présent à considérer comme un « organe » à part entière, dont l'équilibre et l'activité participe à l'état de santé. De nouveaux développements thérapeutiques et diagnostiques sont basés sur une meilleure connaissance des interactions

entre nutriments, microbiote et fonctions biologiques de l'hôte. Reste à démontrer dans de nombreux cas l'efficacité des approches de types probiotiques, prébiotiques, et synbiotiques, dans la prise en charge de l'état de santé.

### Intérêt des thérapies ciblant le microbiote pour la santé



Par N.M. Delzenne Présidente du Louvain Drug Research Institute UCLouvain