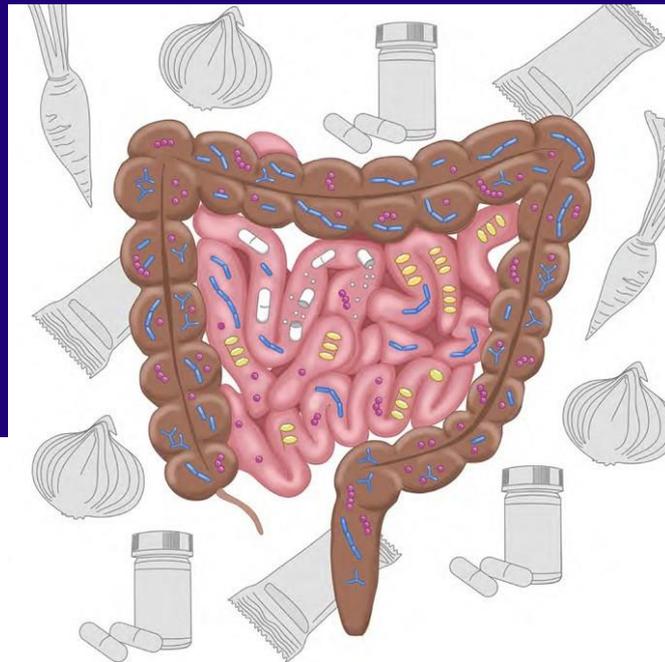

ILSI EUROPE CONCISE MONOGRAPH SERIES

PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES ET MICROBIOTE INTESTINAL EN SANTÉ HUMAINE



À PROPOS D'ILSI / ILSI EUROPE

Fondée en 1978, l'International Life Sciences Institute (ILSI) est une fondation mondiale à but non lucratif qui vise à améliorer le bien-être du grand public grâce au progrès de la science. Son objectif est d'approfondir la compréhension des questions scientifiques relatives à la nutrition, à la sécurité alimentaire, à la toxicologie, à l'évaluation des risques et à l'environnement. L'ILSI est reconnue dans le monde entier pour la qualité des études qu'elle soutient, des conférences et ateliers mondiaux qu'elle parraine, des projets éducatifs qu'elle met en œuvre et des publications qu'elle produit. Le siège de l'ILSI se trouve à Washington, DC. Elle est affiliée à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en tant qu'organisation non gouvernementale et a un statut consultatif spécial auprès de l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

La branche européenne ILSI Europe a été créée en 1986. ILSI Europe encourage la collaboration entre les meilleurs scientifiques afin de fournir un consensus scientifique fondé sur des preuves dans les domaines mentionnés ci-dessus. En facilitant leur collaboration, ILSI Europe aide les scientifiques de nombreux secteurs de la société – publics et privés – à aborder au mieux les questions complexes relatives à la science et à la santé en partageant leurs connaissances et leurs perspectives uniques.

ILSI Europe fait progresser les connaissances et la résolution des questions scientifiques par le biais de groupes d'experts, d'ateliers, de symposiums et des publications qui en résultent. L'objectif ultime d'ILSI Europe est l'amélioration de la santé publique.

Toutes les activités d'ILSI Europe sont menées sous la supervision du Comité consultatif scientifique. Grâce à sa composition équilibrée, le Comité consultatif scientifique joue un rôle important en examinant toutes les activités du point de vue de leur validité scientifique et de leur cohérence avec le programme d'ILSI Europe. Le Comité consultatif scientifique fournit des conseils scientifiques au Conseil d'administration. La politique de l'ILSI stipule que les Conseils d'administration de l'ILSI et de ses succursales doivent être composés à concurrence de 50 % au moins de scientifiques du secteur public, les autres administrateurs étant des représentants des sociétés membres de l'ILSI.

Cette publication a pu être réalisée grâce au soutien des groupes de travail d'ILSI Europe sur les prébiotiques et les probiotiques. Les membres industriels de ces groupes de travail, ainsi que la composition du Conseil d'administration et du Comité consultatif scientifique, figurent sur le site Web d'ILSI Europe à l'adresse www.ils.eu.

Les opinions exprimées ici et les conclusions de cette publication sont celles de l'auteur et ne représentent pas nécessairement les vues d'ILSI Europe ni de ses sociétés membres.

PROBIOTIQUES, PRÉBIOTIQUES ET MICROBIOTE INTESTINAL EN SANTÉ HUMAINE

Monographie concise révisée

Monographie concise d'ILSI Europe. Probiotiques, prébiotiques et microbiote intestinal. 2013:1-32.

Étude réalisée à la demande des groupes de travail sur les prébiotiques et les probiotiques.



© 2022 ILSI Europe

Cette publication peut être reproduite en l'état et dans son intégralité à des fins non commerciales (y compris éducatives) sans autre autorisation d'ILSI Europe. La reproduction partielle et l'utilisation commerciale sont interdites sans l'autorisation écrite préalable d'ILSI Europe.

« Un partenariat mondial pour un monde plus sûr et en meilleure santé. ® », l'image des cercles concentriques du logo de l'International Life Sciences Institute (ILSI), la marque verbale « International Life Sciences Institute », ainsi que l'acronyme « ILSI » sont des marques de l'International Life Sciences Institute et sont utilisées sous licence par ILSI Europe. L'utilisation de noms commerciaux et de sources commerciales dans ce document se fait uniquement à des fins d'identification et n'implique pas l'approbation d'ILSI Europe.

L'image de la couverture est produite par Pinja Kettunen, SciArt.

ISBN: 978-2-9603031-2-4

Dietary probiotics, prebiotics and the gut microbiota in human health (version originale ISBN: 978-2-9603031-0-0)

Traduction par: Misty Meadows translations

Revue scientifique: Dr Alexandra Meynier

Pour plus d'informations sur ILSI Europe, veuillez contacter ILSI

Europe a.i.s.b.l.

Avenue E. Mounier 83, Boîte 6

B-1200 Bruxelles Belgique

Tél. : (+32) 2 771 00 14

Fax : (+32) 2 762 00 44

E-mail : info@ilsieurope.be

Site Web : www.ilsieurope.be

SOMMAIRE

Avant-propos	1
Introduction	3
Rôle du microbiote du tube digestif dans la santé et la maladie	6
Microbiote du tube digestif	6
Fermentation et métabolisme bactériens	8
La barrière épithéliale intestinale et le système immunitaire	10
Techniques d'exploration du microbiote gastro-intestinal	12
Le concept des probiotiques	14
Définition et historique	14
La sélection des candidats probiotiques	15
Caractérisation et taxonomie	16
Sécurité	17
Applications des probiotiques dans l'alimentation	17
Le concept des prébiotiques	18
Définition et historique	18
Caractérisation des ingrédients prébiotiques	18
Critères de sélection des prébiotiques	19
Application des prébiotiques dans l'alimentation	20
Symbiotiques	20
Effets des prébiotiques et des probiotiques sur la santé	21
Approches de la recherche	21
Impact des prébiotiques et des probiotiques sur la santé humaine	22
Impact sur la fonction immunitaire, l'inflammation et la réponse aux infections	28
Probiotiques et prébiotiques : mécanismes d'action	32
Mécanisme global	32
Le tube digestif et son microbiote	32
Interférences avec l'hôte	38
Conclusions générales	41
Abréviations	42
Glossaire	43
Documents de référence et lectures complémentaires	45

AVANT-PROPOS

Depuis la publication de la première édition de cette monographie en 2013, les prébiotiques, les probiotiques et, plus récemment, les symbiotiques ont suscité un intérêt croissant. Les prébiotiques et les probiotiques sont désormais couramment présents dans toute une série de produits alimentaires et de compléments alimentaires destinés aux nourrissons, aux enfants, aux adultes et aux personnes âgées, ainsi qu'à des groupes spécifiques tels que les sportifs et les femmes enceintes. Bien que des recherches soient également menées en vue d'applications dans les produits pharmaceutiques, les aliments pour animaux et d'applications non alimentaires pour l'homme, cette monographie se concentre sur les applications alimentaires.

La recherche visant à comprendre la composition et la fonction du microbiote s'est considérablement étendue ces dernières années grâce au développement de techniques d'analyse de plus en plus sensibles et à l'augmentation de la puissance informatique. Ces outils ont facilité l'exploration des données pour mieux comprendre la relation entre le microbiote et la physiologie et la santé. Le rôle des prébiotiques et des probiotiques dans la santé humaine a également fait l'objet de recherches plus approfondies, contribuant à une meilleure compréhension des bienfaits connus pour la santé et à la découverte de nouveaux bienfaits ciblés pour la santé. Par conséquent, une mise à jour de ces résultats est appropriée et opportune.

La première édition très appréciée de cette monographie a mis en évidence la nécessité de disposer d'une source d'information facile à comprendre et objective pour les non-spécialistes intéressés. Sur cette base, les groupes de travail d'ILSI Europe sur les prébiotiques et les probiotiques ont convenu de produire cette deuxième édition révisée, en s'appuyant sur les contributions d'experts dans les domaines respectifs afin de refléter les développements récents. L'objectif est de fournir une introduction facilement accessible aux connaissances scientifiques abondantes sur les prébiotiques, les probiotiques et le microbiote intestinal et leur impact sur

l'hôte humain. Pour cette raison, cette monographie n'aborde pas les aspects réglementaires détaillés, qui varient selon les pays et les régions.

Le défi des sciences de la nutrition est de développer des connaissances qui permettent aux consommateurs de rester en bonne santé, de soutenir les fonctions corporelles normales et de réduire le risque de maladie grâce à une bonne alimentation. Plutôt que de tester les paramètres cliniques de la maladie, des marqueurs validés de la santé ou du risque de maladie sont évalués par des études d'intervention nutritionnelle. L'influence des biomarqueurs du risque de maladie exige souvent une compréhension approfondie des mécanismes sous-jacents. C'est là que les recherches futures dans le domaine de la science des prébiotiques et des probiotiques viendront compléter les connaissances et les preuves existantes. En raison de la complexité des systèmes avec lesquels ils interagissent, tels que le microbiote intestinal et le système immunitaire, la compréhension des mécanismes à l'origine des bénéfices observés pour la santé constitue un défi scientifique.

La compréhension scientifique des mécanismes prébiotiques et probiotiques s'est considérablement développée ces dernières années. Bien que les effets soient souvent spécifiques à une souche et à un produit, certains avantages des prébiotiques et des probiotiques peuvent être induits par des mécanismes communs et partagés et peuvent donc être généralisables. L'utilisation de nouveaux outils physiologiques et analytiques dans un cadre de recherche multidisciplinaire permettra d'élucider d'autres mécanismes. Il sera ainsi possible d'améliorer la compréhension des effets des prébiotiques, probiotiques et symbiotiques sur la santé.

Sur la base des preuves scientifiques solides obtenues récemment, cette monographie est un ouvrage de référence très intéressant, destiné à informer un large public sur le microbiote intestinal et les concepts nutritionnels des prébiotiques et probiotiques. Bien que cette nouvelle édition ait été complètement révisée et mise à jour, nous restons redevables envers ceux qui ont contribué à la première édition, notamment l'auteur (Nino Binns), les rédacteurs (Glenn R. Gibson et Mary Ellen Sanders), les réviseurs (Nathalie Delzenne, Lorenzo Morelli) et d'autres qui ont jeté les bases de cette deuxième édition.

Les experts du groupe de travail sur les prébiotiques et les probiotiques d'ILSI Europe et les auteurs de cette monographie :

Oliver Chen Marc
Heyndrickx
Alexandra Meynier
Arthur Ouwehand
Bruno Pot
Bernd Stahl
Stephan Theis
Elaine Vaughan
Michela Miani

Contact : Naomi Venlet, responsable du projet scientifique
Prébiotiques & Probiotiques d'ILSI Europe et Laila Zeraik,
responsable du projet scientifique d'ILSI Brésil

Mots-clés : Probiotiques, prébiotiques, microbiote
intestinal, santé, réponse immunitaire

INTRODUCTION

Les microbes, ou microorganismes, comprennent entre autres les bactéries, les champignons, les levures et les microalgues. Ils existent partout sur terre, y compris dans des environnements hostiles comme les volcans, les fonds marins, la glace de l'Arctique et de l'Antarctique et dans les déserts. D'une incroyable diversité, ils se sont adaptés à leurs niches particulières au cours de milliards d'années. Pour beaucoup de personnes, les microbes sont surtout connus pour leur rôle dans l'apparition des maladies, mais ils font bien plus que cela. En fait, ils sont essentiels à notre planète et, plus récemment, nous avons obtenu de plus en plus de preuves indiquant leur impact profond sur notre santé. Depuis des millénaires, l'humanité exploite leur pouvoir dans la production d'aliments fermentés, notamment les produits laitiers et végétaux, le pain, le vin et la bière. En raison de leur potentiel d'action très sélective, les microbes sont essentiels au développement et à la production de produits pharmaceutiques, tels que les antibiotiques, et à la production d'ingrédients alimentaires, tels que les vitamines, l'acide citrique et l'acide acétique. Ils interviennent également dans la production de nombreux autres produits chimiques et enzymes et sont utilisés dans le traitement des déchets.

La plupart des 1 013 bactéries de l'intestin sont présentes dans le gros intestin, ou côlon. Au cours des dernières décennies, l'intérêt pour la population microbienne intestinale - le microbiote - et son environnement s'est intensifié. De nombreuses recherches ont montré que, loin d'être des éléments passifs du tractus gastro-intestinal (GI), les résidents habituels de l'intestin (micro-organismes commensaux) interagissent avec leur hôte d'une manière complexe. Ils peuvent moduler l'effet de bactéries potentiellement dangereuses ou avoir un impact sur la physiologie du tube digestif et la digestion de l'hôte. Plus récemment, ils ont été de plus en plus mis en relation avec

des fonctions qui vont au-delà de l'intestin, comme l'homéostasie du glucose, le métabolisme des graisses, l'immunité et la santé mentale.

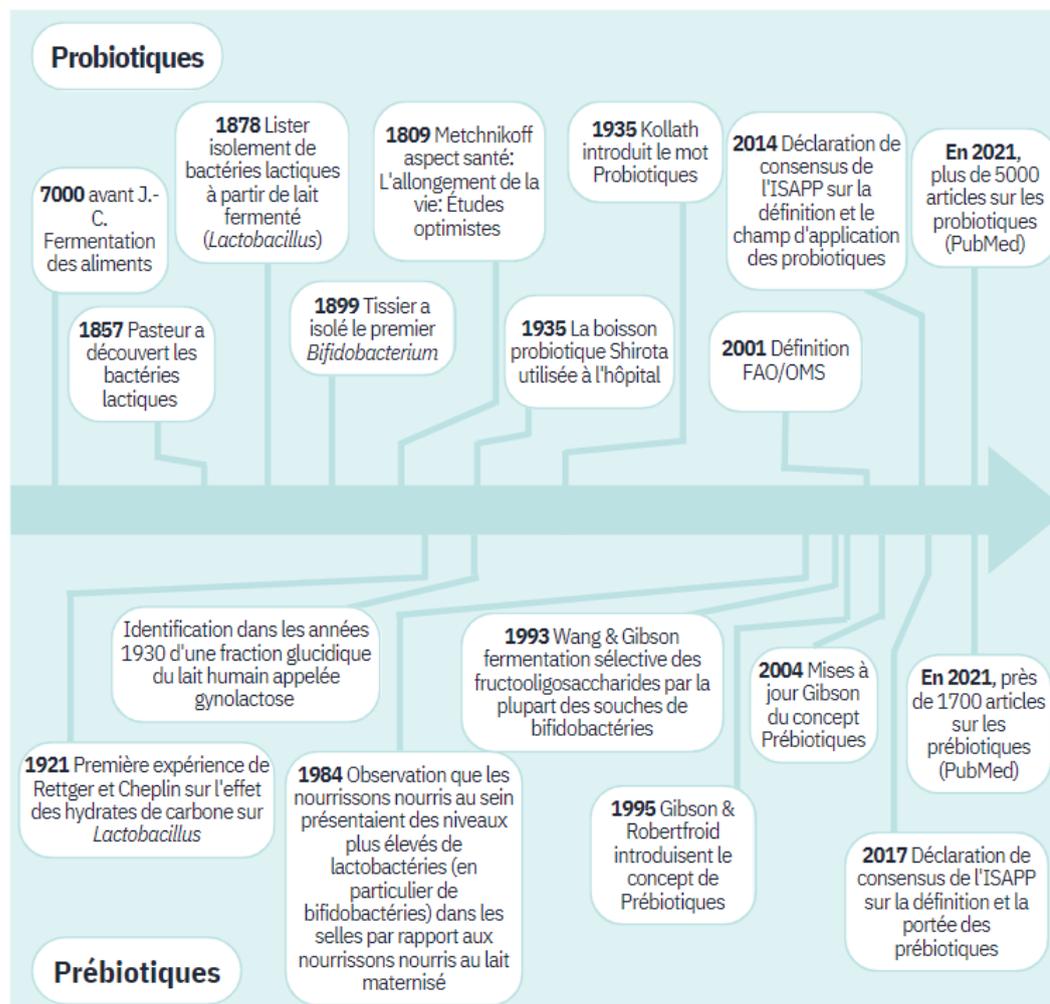
L'idée que les bactéries d'origine alimentaire peuvent être bénéfiques pour la santé est apparue au début du XX^e siècle et est généralement attribuée au scientifique russe Ilya Metchnikoff, lauréat du prix Nobel (Figure 1). Il a émis l'hypothèse selon laquelle la consommation de grandes quantités de produits laitiers fermentés – lait caillé – pouvait prolonger et améliorer la qualité de vie en raison de leur contenu en bactéries lactiques qui limitent l'activité des microbes indésirables dans le côlon. Metchnikoff considérait le tractus intestinal comme un organe qui pouvait être manipulé pour améliorer la santé en ajoutant les bons types de bactéries. En conséquence, les yaourts et les laits fermentés commerciaux ont gagné en popularité après la Première Guerre mondiale, mais ce n'est que dans les années 1980 que les ventes de produits contenant des probiotiques ont commencé à croître rapidement, d'abord au Japon, puis en Europe dans les années 1990.

Les bactéries probiotiques sont définies comme des « *micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bienfait pour la santé de l'hôte* ». Ils peuvent interagir avec les bactéries commensales et avoir un impact direct sur l'hôte. L'identification de ces interactions est l'un des principaux défis de la recherche future. D'autres défis majeurs consistent à comprendre leurs mécanismes d'action, à déterminer quelles souches de probiotiques confèrent des avantages spécifiques pour la santé et à définir les niveaux de consommation nécessaires pour obtenir ces effets.

Le concept de prébiotique s'est développé plus récemment (Figure 1). Les Japonais ont été les premiers à reconnaître la valeur

FIGURE 1.

Chronologie des événements marquants de la recherche sur les probiotiques et les prébiotiques.



des oligosaccharides non digestibles, initialement chez les animaux où leur ajout à l'alimentation des porcelets a permis de soulager et de prévenir la diarrhée. Des chercheurs japonais ont également identifié la valeur des oligosaccharides dans le lait humain et ont ensuite démontré que la consommation de fructo-oligosaccharides (FOS) et de galacto-oligosaccharides (GOS) entraînait une augmentation des bifidobactéries intestinales et stimulait leur croissance dans l'intestin humain. Cependant, ce n'est qu'en 1995 que le concept scientifique de modulation du microbiote intestinal humain par les « prébiotiques » a été introduit et, depuis lors, une multitude d'informations de recherche se sont accumulées. La définition la plus récente du prébiotique par l'Association scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (ISAPP) est la suivante : « *un substrat qui est utilisé de façon sélective par les micro-organismes de l'hôte et qui confère un bienfait pour la santé* ».

Aujourd'hui, la santé digestive est la cible de plus de 60 % des produits alimentaires fonctionnels dans le monde, les produits prébiotiques et probiotiques étant les plus répandus. Bien que les probiotiques et les prébiotiques puissent être destinés à n'importe quel site de l'organisme, la plupart prennent la forme d'ingrédients alimentaires qui agissent dans le tractus intestinal. À partir de là, ils ciblent l'hôte par des mécanismes d'action distincts et complémentaires.

Cette monographie concise décrit les concepts des probiotiques et prébiotiques utilisés dans l'alimentation humaine et explore les fondements scientifiques de leurs bienfaits potentiels pour la santé humaine. Les recherches actuelles indiquent que ces ingrédients alimentaires peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé, sans représenter aucun danger pour la population générale des consommateurs en bonne santé avec un niveau de certitude raisonnable. En effet, toute une série de prébiotiques naturels et un certain nombre de probiotiques, principalement

de l'ancien genre *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, sont consommés depuis longtemps dans le monde entier, soit dans le cadre d'un régime traditionnel, soit sous la forme d'aliments fonctionnels et de compléments modernes. C'est également le cas des microbes tels que les *Saccharomyces*. Cette monographie ne couvre pas les nouveaux probiotiques développés sur la base d'études sur le microbiote à l'échelle de la population, qui n'ont pas été utilisés historiquement. Ces probiotiques de nouvelle génération sont souvent liés au traitement ou à la prévention des maladies et relèvent généralement de la catégorie des médicaments ou des produits biothérapeutiques vivants.

RÔLE DU MICROBIOTE DU TUBE DIGESTIF DANS LA SANTÉ ET LA MALADIE

Microbiote du tube digestif

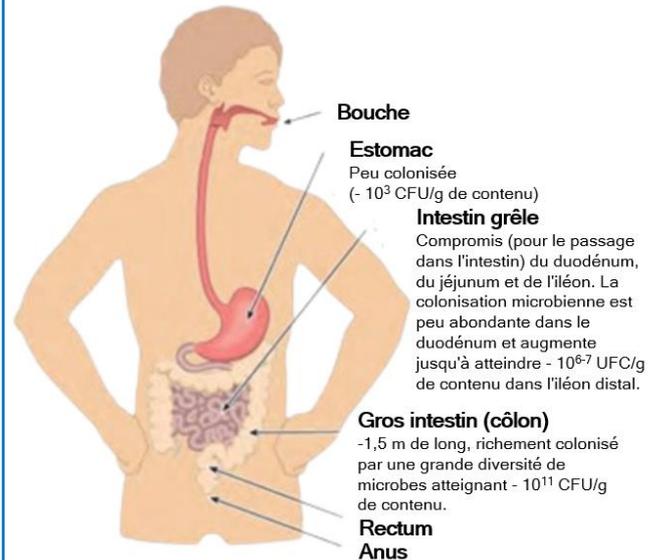
L'être humain abrite de nombreux microbes, qui sont associés à des tissus tels que la peau, le tractus vaginal, les voies respiratoires et le tractus gastro-intestinal. Présents dans tout le tube digestif, les microbes diffèrent en composition et en nombre selon la zone (Figure 2), la majorité d'entre eux résidant dans le côlon.

Les streptocoques sont les bactéries les plus courantes parmi les nombreuses bactéries présentes dans la cavité buccale. Bien que les bactéries ne colonisent pas l'estomac en grand nombre en raison du faible pH et de la rapidité du transit, un estomac d'adulte en bonne santé peut néanmoins contenir environ 10^3 bactéries par ml de contenu gastrique, les principaux habitants étant les lactobacilles, les entérocoques, les hélicobacters et les bacilles. Le duodénum a également tendance à être acide, caractérisé par un transit rapide et des sécrétions pancréatiques et biliaires qui créent un environnement hostile pour les microbes. Ici, les lactobacilles et les streptocoques prédominent et le nombre de cellules est de 10^2 à 10^4 par ml. Le long du jéjunum et, surtout, de l'iléon, on observe une augmentation progressive du nombre et de la diversité des bactéries. Enfin, le côlon contient la majorité des microbes gastro-intestinaux, avec jusqu'à 10^{11} organismes par ml de contenu intestinal.

Avant la naissance, les micro-organismes sont absents du tube digestif, mais ils le colonisent rapidement pendant et après la naissance. La composition précise du microbiote dépend de facteurs tels que la méthode d'accouchement et l'environnement dans lequel se déroule la naissance, le microbiote de la mère et le mode d'alimentation. Chez les nourrissons en bonne santé qui sont allaités,

FIGURE 2.

Le tractus gastro-intestinal humain.



Source : Binns N (2013).

les bifidobactéries dominent le microbiote fécal. En revanche, les nourrissons sains nourris au lait maternisé présentaient auparavant une plus grande variété d'organismes. Outre les bifidobactéries, il s'agit de bactéroïdes, de clostridies, d'entérobactéries et de streptocoques. Aujourd'hui, cependant, la supplémentation en prébiotiques des préparations pour nourrissons entraîne un effet bifidogène similaire à celui du lait maternel. Après le sevrage, la quantité et la diversité du microbiote intestinal changent progressivement pour ressembler à celles d'un adulte. Une fois que le microbiote de l'enfant, semblable à celui d'un adulte, est établi vers l'âge de deux ou trois ans, il est relativement stable, mais peut être influencé par des facteurs liés au mode de vie, tels que l'alimentation, les maladies, les antibiotiques et d'autres médicaments, et le vieillissement. Les microbes de l'intestin peuvent être commensaux (les microbes natifs d'une personne, qui cohabitent avec elle) ou transitoires (les microbes qui ne font que passer) et ils peuvent être bénéfiques,

potentiellement dangereux ou pathogènes. Les microbes considérés comme bénéfiques fermentent généralement les glucides, ne produisent pas de toxines et peuvent, par exemple, interagir avec le système immunitaire ou inhiber les agents pathogènes par exclusion compétitive. Ces microbes comprennent les *Bifidobacterium*, *Eubacterium* et les lactobacilles.

Le côlon humain contient environ un millier d'espèces anaérobies, y compris les phyla bactériens dominants des Bactéroïdètes et Firmicutes, les phyla mineurs Actinobacteria, Proteobacteria, et Verrucomicrobia, et le royaume Archaea. De nombreux projets mondiaux étudient le microbiote humain, le microbiome (le microbiote et ses gènes) et leur lien avec l'état de santé. Il est clair que le microbiote intestinal a évolué avec l'homme pendant des millions d'années et qu'il est essentiel au développement postnatal normal et à la santé des adultes. Comme le décrivent les sections suivantes, les microbes eux-mêmes et leur fermentation anaérobie des aliments non digérés, des fibres et des prébiotiques en acides gras à chaîne courte et à chaîne ramifiée (AGCC et AGCR), ainsi que les dérivés indoliques et autres produits de fermentation des protéines, jouent un rôle clé dans notre santé.

En raison de la variation considérable du microbiote d'un individu à l'autre, des nombreux facteurs qui influent sur sa composition, de l'insuffisance des connaissances sur les fonctions de chaque espèce du microbiote et de la difficulté d'étudier ce qui se passe à l'intérieur du tube digestif, il n'est pas encore possible de définir un microbiote « sain » ou « normal ». Néanmoins, des déviations de la richesse, de la composition ou de la fonction du microbiote habituel, connues sous le nom de dysbiose, ont été observées dans de nombreux états pathologiques.

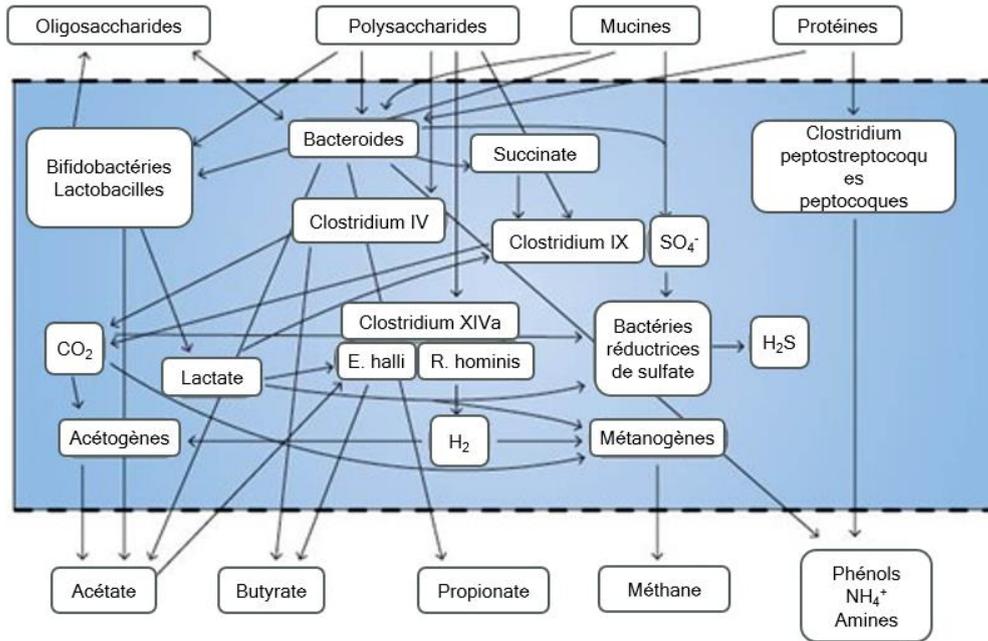
La question de savoir si le microbiote est à l'origine ou en partie à l'origine de la maladie, ou si la modification des microbes est le résultat de la maladie elle-même, est toujours à l'étude. Diverses approches sont utilisées pour résoudre cette question, comme le transfert de microbiote intestinal humain dans des modèles animaux sans germes ou traités aux antibiotiques. Les recherches menées récemment suggèrent également que le microbiote normal n'est pas simplement une collection de micro-organismes, mais reflète une interrelation entre différents groupes bactériens qui peuvent agir ensemble au bénéfice de l'hôte. D'après les données actuelles, une riche diversité d'organismes dans le tube digestif est généralement bénéfique pour l'hôte.

Les modifications du microbiote peuvent résulter de nombreux facteurs tels que le régime alimentaire (riche en fibres, protéines ou graisses, etc.), l'environnement (stress), la génétique, une infection gastro-intestinale ou l'utilisation d'antibiotiques par voie orale pour traiter une maladie. Certaines altérations peuvent être corrigées assez rapidement sans intervention, de sorte que le microbiote redevient « normal » pour l'individu concerné. Certaines circonstances, par exemple l'utilisation répétée d'antibiotiques et/ou certains régimes alimentaires (dénutrition ou surnutrition), pourraient entraîner une perturbation permanente du microbiote. La capacité des prébiotiques et des probiotiques à accélérer ou à améliorer la correction du microbiote à la suite d'une agression fait l'objet de recherches.

Toutes les personnes hébergent des microbes qui ont un potentiel opportuniste et pathogène. L'intestin grêle est la principale cible de nombreuses infections exogènes telles que les rotavirus, *Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium* et certains types d'*Escherichia coli*, qui sont généralement contractés à partir d'eau ou d'aliments contaminés. Présents dans le côlon, les *Clostridioides difficile* sont parmi les microbes les plus

FIGURE 3.

Schéma de l'activité métabolique bactérienne principale dans le côlon.



Source : Prof. R. Rastall, Université de Reading.

importants et peuvent provoquer de graves diarrhées et des inflammations lorsque les conditions dans l'intestin sont modifiées par une maladie ou un médicament, ce qui leur permet de proliférer. D'autres microbes intestinaux indésirables, tels que les bactéries protéolytiques et les bactéries sulfato-réductrices, ne provoquent pas de maladie aiguë, mais peuvent être associés à la production de toxines, de précancérogènes, de cancérogènes et de gaz toxiques, tels que le sulfure d'hydrogène. L'hôte peut ainsi devenir plus sensible aux agents pathogènes transitoires, aux diarrhées associées aux antibiotiques (DAA) et, éventuellement, aux maladies inflammatoires de l'intestin et au syndrome du côlon irritable (SCI).

Fermentation et métabolisme bactériens

En tant qu'organismes vivants, tous les microbes ont besoin d'une source d'énergie pour se développer et se reproduire. Beaucoup fermentent les hydrates de carbone (fermentation saccharolytique), une capacité exploitée par l'homme dans la production de divers produits alimentaires ou boissons. Par exemple, dans la production de vin, les levures fermentent les sucres du jus de raisin pour produire de l'alcool. Dans la production de yaourt, des bactéries telles que les lactobacilles et les streptocoques fermentent le sucre du lait (lactose), produisant de l'acide lactique qui donne la saveur acidulée

caractéristique. Dans la production de choucroute, les bactéries naturellement présentes dans le chou font fermenter les sucres pour former de l'acide lactique en l'absence d'oxygène et en présence de 2 à 3 % de sel.

De la même manière, les microbes de la première partie du côlon répondent à leurs besoins énergétiques en fermentant les résidus alimentaires et endogènes qui ont échappé à la digestion et à l'absorption dans le tube digestif supérieur (Figure 3). Beaucoup d'entre eux métabolisent les glucides et les fibres alimentaires, notamment les polysaccharides (tels que les pectines, les hémicelluloses, les gommes d'acacia et autres, l'inuline et les amidons résistants), les oligosaccharides (tels que le raffinose, le stachyose, les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides et les dextrines résistantes), les sucres (lactulose, lactose non absorbé et fructose non absorbé) et les polyols (comme le mannitol, le lactitol, le maltitol et l'isomalt). Les principales espèces du microbiote intestinal qui fermentent les glucides appartiennent aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* et lactobacilles. Cette action microbienne entraîne la production d'AGCC, principalement des acides acétique, propionique et butyrique, d'acide lactique, qui est principalement converti en acides acétique et propionique par les microbes intestinaux, et de gaz. Les gaz produits, H₂, CH₄ et CO₂, peuvent contribuer à l'équilibre du microbiote. La nature des produits de la fermentation dépend en partie des substrats, ainsi que du type de bactéries (Figure 3) et d'autres facteurs individuels de l'hôte. Les AGCC sont absorbés, ce qui favorise l'absorption d'eau et de sels et constitue une source d'énergie pour l'hôte, tandis que les gaz sont soit métabolisés par d'autres microbes, soit absorbés, soit libérés sous forme de flatulences, soit exhalés.

Les bactéries métabolisent également d'autres composants présents dans

leur environnement (Figure 3). Outre les aliments consommés par l'hôte et non entièrement digérés, les substrats de la croissance bactérienne comprennent les cellules bactériennes dégradées, les mucines dérivées de l'hôte, les enzymes et les cellules intestinales inactives. Les espèces de peptostreptocoque et de clostridies métabolisent les protéines comme source d'azote pour leur croissance et produisaient des AGCR, comme l'isobutyrate et l'isovalérate, ainsi qu'une série de composés azotés et soufrés, dont certains peuvent être nocifs. Par exemple, l'ammoniac, les amines et les composés phénoliques peuvent, dans certaines conditions, conduire à la formation de substances cancérogènes, en particulier dans le côlon gauche descendant, où des conditions putréfactives peuvent prévaloir. Les substances phytochimiques, telles que les isoflavones et les polyphénols, sont également métabolisées pour donner des composants de plus petite taille comme l'équol et des molécules phénoliques plus petites qui sont plus facilement absorbées. L'impact de cette activité microbienne sur la santé humaine est encore à l'étude.

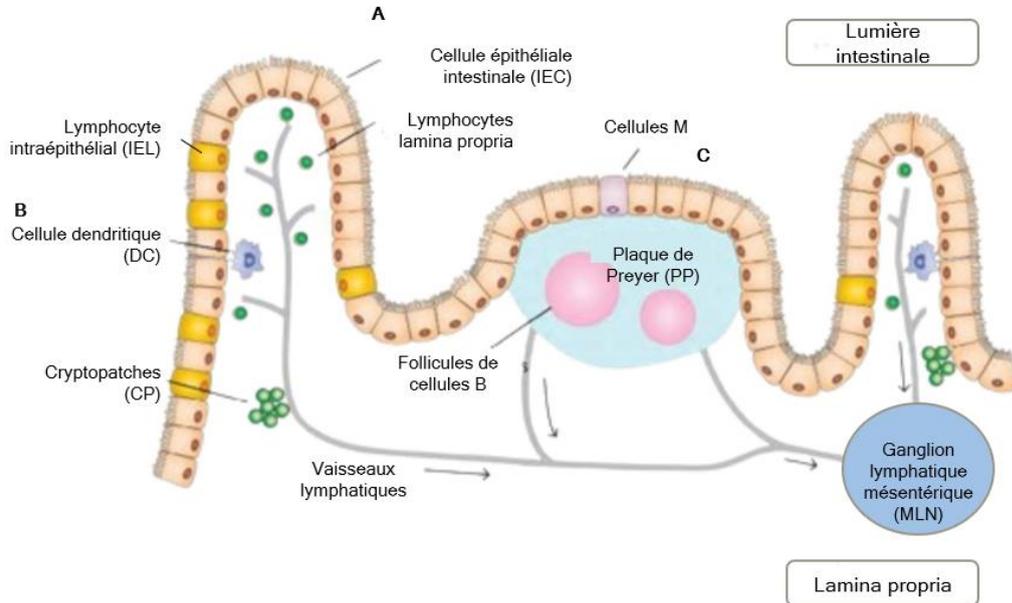
À mesure que les bactéries se multiplient, elles constituent une partie de la masse des selles qui se forment dans le rectum. Un volume important de selles est lié à un temps de transit intestinal plus court et à un risque plus faible de constipation et de cancer de l'intestin. Une augmentation soudaine de l'apport journalier en fibres fermentescibles peut entraîner une gêne intestinale, notamment une distension abdominale, des douleurs et des selles molles. Cependant, l'habitude se produit généralement, et ces symptômes tendent à disparaître. Bien que les sources de fibres alimentaires non fermentescibles, telles que les fibres de son de blé, soient celles qui contribuent le plus au volume des selles, la masse bactérienne résultant de la fermentation de fibres alimentaires plus solubles et de résidus d'hydrates de carbone contribue également à la consistance et au volume des selles.

La barrière épithéliale intestinale et le système immunitaire

Le tube digestif est parfois décrit comme le plus grand organe immunitaire de l'organisme. Il représente la plus grande zone de contact de la muqueuse de l'hôte avec l'environnement et contient jusqu'à 80 % de toutes les cellules immunitaires. Le microbiote intestinal est également un élément essentiel du système de défense de l'organisme.

Chez le nouveau-né, on pense que le tube digestif est essentiellement stérile et tolérogène, étant donné qu'il ne devrait pas rejeter les cellules ou les produits maternels. Le système immunitaire ne devient fonctionnellement mature et réactif qu'après l'exposition des cellules immunitaires à la myriade de substances étrangères présentes dans le tractus intestinal. Des études sur des animaux élevés dans des conditions exemptes de germes ont montré que le système immunitaire est peu développé chez ces animaux et qu'ils présentent

FIGURE 4. Vue d'ensemble schématique des éléments lymphoïdes du limpide associé à l'intestin.



Les plaques de Peyer (PP) et les ganglions lymphatiques mésentériques (MLN) sont des follicules lymphoïdes intestinaux organisés. (A-C) Voies d'absorption des antigènes intestinaux : l'antigène luminal peut être absorbé par (A) les cellules épithéliales intestinales, (B) les cellules dendritiques interdigitées de la lamina propria et par (C) les cellules M. Le drainage lymphatique des PP et du villus lamina propria va vers les MLN (direction du flux lymphatique indiquée par une flèche).

Modifié avec la permission du BMJ Publishing Group Ltd, Gut « Modulating the intestinal immune system : the role of lymphotoxin and GALT organs », T W Spahn et T Kucharzik, Copyright © 2004, T.53:456-465, 10.1136/gut.2003.023671

des taux plus faibles d'immunoglobulines et moins de cellules immunitaires spécialisées dans leur muqueuse intestinale par rapport aux animaux élevés de manière conventionnelle. Les animaux sans germes sont donc beaucoup plus sensibles aux maladies que ceux qui sont élevés de manière conventionnelle. Ces études ont également montré que les antigènes microbiens, issus du microbiote intestinal et de l'environnement, jouent un rôle crucial dans la maturation du système immunitaire.

Le système immunitaire intestinal est composé de cellules immunitaires disséminées qui sont alignées entre les cellules épithéliales intestinales et le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT). Le GALT est organisé en différents compartiments tels que les ganglions lymphatiques, les follicules lymphatiques et les plaques de Peyer (Figure 4). Le GALT est responsable de la régulation des réponses immunitaires adéquates, ce qui implique une réponse forte et bien régulée aux intrus indésirables et des réponses plus tolérogènes aux micro-organismes et aux composants alimentaires souhaités. Pour accomplir ces tâches, des cellules spécialisées, telles que les cellules M qui recouvrent les plaques de Peyer et les cellules dendritiques, qui agissent comme des sentinelles le long de la muqueuse, permettent le passage d'antigènes spécifiques - de minuscules échantillons de bactéries viables ou mortes et des fragments de protéines et de peptides. Les antigènes sont transférés des cellules M aux cellules dendritiques. Agissant comme des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), ces cellules dendritiques traitent et présentent les antigènes aux lymphocytes, un type de cellule immunitaire. Ainsi, les APC jouent un rôle très important dans la stimulation d'une réponse immunitaire équilibrée et, comme cela est de plus en plus documenté, ont un impact au-delà de l'intestin (voir les Interférences avec l'hôte à la page 38). On a émis l'hypothèse selon laquelle l'exposition réduite aux microbes dans les pays industrialisés a entraîné une augmentation de l'incidence des dysfonctionnements immunitaires chroniques, conduisant à des maladies atopiques (allergiques) et

auto-immunes ou à des MII en raison de changements dans la façon dont le système immunitaire a mûri. C'est ce que l'on appelle « l'hypothèse de l'hygiène ».

L'intégrité de la muqueuse épithéliale du tube digestif est essentielle à la santé. Une barrière intestinale perturbée, également appelée « intestin fuyant », est impliquée dans diverses maladies. Dans un état sain, les cellules épithéliales forment une barrière étanche qui constitue une première ligne de défense contre les agents pathogènes. Les protéines connues sous le nom d'occludines et de claudines contribuent à délimiter le petit espace intercellulaire (jonction serrée) entre les cellules afin de contrôler l'accès des molécules et particules étrangères. Un autre type de cellule responsable de la fonction de barrière est la cellule à gobelet, que l'on trouve entre les cellules épithéliales. Les cellules à gobelet sécrètent des mucines - des glycoprotéines à haut poids moléculaire - qui constituent le principal composant du mucus. La couche de mucus contribue à protéger les cellules épithéliales sous-jacentes des dommages mécaniques et de l'action directe des composés chimiques ingérés ou issus de manière endogène des sécrétions intestinales. Le mucus est également une source d'énergie pour de nombreux micro-organismes de l'intestin.

L'acide butyrique, un AGCC, contribue à maintenir la barrière intestinale intacte en servant de source d'énergie majeure pour les cellules épithéliales qui tapissent le côlon et en stimulant la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Le butyrate est également connu pour stimuler la production de mucus par les cellules à gobelet. La quantité et la composition du mucus produit par l'intestin varient selon le site. L'intestin grêle possède une couche de mucus épaisse et assez mobile, tandis que le côlon possède deux couches : une couche mobile semblable à celle de l'intestin grêle et une seconde couche plus fine, beaucoup plus visqueuse et moins perméable. Bien que les microbes résident

principalement dans la lumière du tube digestif, ils sont également associés à la couche muqueuse. Si la couche muqueuse est compromise, les microbes peuvent adhérer aux cellules qui tapissent certaines zones de l'intestin grêle. C'est là que les microbes bénéfiques peuvent entrer en compétition avec les agents pathogènes. Ensemble, l'épithélium et le mucus forment une barrière contre les agents pathogènes, qui est renforcée par des cellules spécialisées de Paneth. Situées dans les cryptes de l'intestin grêle, les cellules de Paneth produisent des peptides antibactériens appelés défensines, des enzymes défensives comme le lysozyme, et des cytokines. La fonction de barrière intestinale est assurée en étroite collaboration avec le microbiote humain.

Les AGCC produits par le microbiote sont des facteurs clés dans la génération de lymphocytes tolérogènes. En outre, ces AGCC dérivés du microbiote peuvent atténuer les médiateurs inflammatoires dans l'organisme et prévenir les réponses immunitaires excessives, par exemple en se liant à des récepteurs spéciaux, appelés récepteurs couplés aux protéines G, qui migrent dans l'organisme. En outre, le butyrate peut réguler l'expression de certaines de nos gènes humains via l'inhibition de l'histone désacétylase, qui module également l'inflammation dans le corps. Les AGCC peuvent, par exemple, agir sur les cellules sanguines immatures de la moelle osseuse, un site majeur de développement des cellules immunitaires innées et adaptatives, pour favoriser la génération et le développement de cellules immunitaires spécialisées. Ainsi, l'alimentation et le microbiote sont liés à l'axe intestin-poumon et peuvent avoir un impact sur l'inflammation des voies respiratoires et les effets des infections respiratoires. De nouvelles preuves montrent également que les AGCC agissent sur les cellules du cerveau pour atténuer les médiateurs pro-inflammatoires et ceux qui accélèrent la dépression. Cela confirme l'idée selon laquelle le régime alimentaire et le microbiote sont liés à l'axe intestin-cerveau et peuvent avoir un impact sur le comportement et la sensation de bien-être.

Techniques d'exploration du microbiote gastro-intestinal

Par le passé, qu'ils soient dérivés d'aliments, de sang, de tissus ou d'excréments, les microbes obtenus à partir de leur source initiale étaient caractérisés moyennant leur culture en laboratoire. Les micro-organismes cultivés pouvaient ensuite être comptés et identifiés par microscopie, observations biochimiques et autres tests d'identification taxonomique.

L'échantillonnage fécal a toujours été le pilier des analyses du microbiote intestinal humain, notamment en raison de l'accessibilité limitée des autres sites du tube digestif. Une limite inhérente à cette approche réside dans le fait que les micro-organismes expulsés dans les fèces et cultivés en laboratoire ne reflètent pas nécessairement avec précision ce que l'on peut trouver dans les différents segments de l'intestin, en particulier dans la partie supérieure de l'intestin. Même les échantillons de biopsie du côlon peuvent ne pas refléter avec précision le microbiote réel car, avant leur excision, le côlon est nettoyé avec des laxatifs, ce qui perturbe le microbiote endogène. Un autre défi qui entrave l'identification de la composition du microbiote intestinal est le fait que de nombreux microbes n'ont pas encore été cultivés avec succès dans des conditions de laboratoire.

Au début des années 1990, les chercheurs ont mis au point une technique appelée hybridation in situ en fluorescence. En utilisant des sondes fluorescentes dirigées vers des régions très variables de l'acide ribonucléique (ARNr) 16S à l'intérieur des cellules bactériennes, il est possible d'identifier et de quantifier différentes espèces et même sous-espèces de bactéries. À partir du milieu des années 1990, l'introduction de l'analyse des séquences de l'ADN ribosomal 16S, souvent obtenues par réaction en chaîne par polymérase (PCR), a permis aux microbiologistes de détecter et d'identifier des micro-organismes sans avoir à les cultiver.

Ces techniques ont permis de détecter et d'identifier avec plus de précision une bien plus grande diversité d'espèces, notamment celles qui étaient auparavant inconnues ou difficiles à cultiver à partir d'échantillons fécaux ou intestinaux. L'analyse indépendante de la culture d'échantillons fécaux a donc permis de mieux comprendre la complexité du microbiote intestinal. Les techniques modernes permettent également d'analyser un très grand nombre d'échantillons en parallèle, ce qui accroît les connaissances sur la variation et la stabilité interindividuelle du microbiote chez les individus.

Le développement conjoint de la technologie de séquençage de l'ADN à haut débit et de la bio-informatique a permis de regrouper et d'analyser de grandes quantités de données. Grâce à ces outils, les chercheurs se sont lancés dans de nouveaux projets d'envergure pour étudier le microbiome humain - l'ensemble des génomes de tous les micro-organismes présents dans ou sur le corps humain. De grands consortiums de recherche ont commencé à étudier et à caractériser la population microbienne complète des intestins humains et d'autres parties du corps dans le but d'associer la composition et la fonction du microbiome à la santé et aux maladies. Parmi les projets notables, citons le projet de microbiome humain mené par les États-Unis, le projet MetaHIT mené par l'Europe, le projet sur la flore intestinale du gouvernement flamand, le projet sur le microbiome des Pays-Bas, le projet American Gut des États-Unis et le projet Million Microbiome of Humans (MMHP). Une grande partie de la recherche actuelle sur les probiotiques et les prébiotiques est en lien avec ces programmes de recherche sur les bactéries commensales. Tous ces projets permettront de faire la lumière sur le rôle des microbes, qu'ils soient commensaux ou ingérés, dans la santé humaine.

Les analyses du microbiote intestinal ont fait des progrès considérables au cours des deux dernières décennies. Diverses techniques moléculaires permettent d'étudier les membres inconnus du microbiote et leur fonctionnalité et de suivre des souches spécifiques. Un certain nombre de défis demeurent toutefois.

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'analyse reste principalement limitée aux échantillons fécaux qui peuvent ne pas être représentatifs du microbiote situé à des niveaux supérieurs dans le tube digestif ou du microbiote des muqueuses. Du point de vue analytique, de nouvelles techniques permettent une analyse précise et quantitative du microbiote. Bien que les limites de détection puissent actuellement être encore trop élevées pour capturer tous les composants mineurs du microbiote intestinal, on peut raisonnablement supposer que cela s'améliorera à l'avenir. Des ordinateurs plus puissants et de nouveaux algorithmes statistiques seront également nécessaires pour traiter la quantité toujours croissante de données.

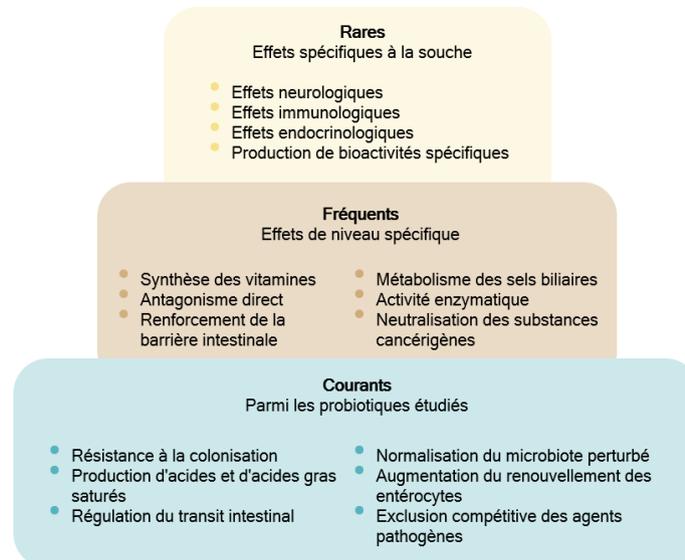
LE CONCEPT DES PROBIOTIQUES

Définition et historique

Le terme « probiotique » (étymologie : le terme latin « pro » = pour et le terme grec « bios » = vie) a été utilisé pour la première fois en 1954 pour désigner les substances nécessaires à une vie saine. La définition la plus largement utilisée et acceptée est celle proposée par l'ISAPP : « *Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, apportent un bénéfice à la santé de l'hôte* ». Cette définition est une version grammaticalement corrigée de la définition proposée par une consultation d'experts FAO/OMS en 2001.

La spécificité de la fonction des probiotiques en fonction de la souche est une pierre angulaire bien reconnue dans le domaine des probiotiques et fait référence à la nécessité d'associer des bienfaits probiotiques spécifiques à des souches et des doses spécifiques. Cependant, si certains bienfaits peuvent être propres à des souches spécifiques, certains des mécanismes à l'origine des bienfaits des probiotiques peuvent être généralisés parmi certains groupes taxonomiques. Ceci est illustré dans la pyramide présentée dans la Figure 5.

FIGURE 5. Les effets des probiotiques sont considérés comme étant spécifiques à la souche. Ils ne peuvent pas être extrapolés aux souches de la même espèce. Il existe toutefois des effets généralisés observés sur plusieurs souches probiotiques de différentes espèces.



Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature Customer Service Centre GmbH : Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology "The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic" Hill C et al, Copyright © 2014, 11, pages 506-514, doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

Comme nous l'avons mentionné, la proposition originale selon laquelle certains bactéries peuvent être bénéfiques pour la santé humaine est généralement attribuée à Ilya Metchnikoff, qui a travaillé à l'Institut Pasteur au début du XX^e siècle. Ses idées sont encore pertinentes aujourd'hui : « *La dépendance des microbes intestinaux vis-à-vis des aliments permet d'adopter des mesures pour modifier la flore de notre corps et remplacer les microbes nuisibles par des microbes utiles* » et « *des recherches systématiques devraient être menées sur la relation entre les microbes intestinaux et la vieillesse précoce, et sur l'influence des régimes qui empêchent la putréfaction intestinale pour prolonger la vie et maintenir les forces du corps.* » Un pédiatre français, Henry Tissier, a également publié à peu près à la même époque des informations sur son travail sur les jeunes enfants atteints de diarrhée. Constatant que leurs selles contenaient moins de bactéries inhabituelles en forme de Y (bifides) que les selles de leurs homologues en bonne santé, il avait suggéré que les patients souffrant de diarrhée pouvaient être traités avec ces bactéries « bifides » pour aider à rétablir un microbiote intestinal sain.

Jusqu'à récemment, la recherche scientifique de haute qualité soutenant les avantages supposés des probiotiques était quelque peu limitée, étant donné que la complexité de l'écosystème intestinal était largement sous-estimée. Au cours des trois dernières décennies, cependant, la recherche a progressé. Avec l'application des techniques moléculaires, des avancées majeures ont été réalisées, tant dans la caractérisation de probiotiques spécifiques que dans la compréhension de leurs mécanismes d'action et de leurs effets sur la santé.

La sélection des candidats probiotiques

Au-delà de la sécurité, la sélection d'une souche probiotique est principalement motivée par son potentiel à conférer un bienfait pour la santé des humains. Dans les applications alimentaires et les compléments alimentaires, il est communément admis que les probiotiques doivent survivre

jusqu'à ce qu'ils atteignent la partie du tube digestif où ils exercent l'effet désiré. Par exemple, pour être actifs dans le côlon, les probiotiques doivent résister aux enzymes salivaires, à l'acide gastrique, aux sécrétions de bile et d'enzymes de l'intestin grêle, ainsi

TABLEAU 1.

Critères de qualification en tant que probiotique

Caractérisation taxonomique de la souche qui a été déposée dans une collection internationale de cultures selon le Traité de Budapest

Démonstration de l'innocuité de la souche, pour son utilisation prévue

Un bienfait pour la santé bien défini, démontré par au moins une étude humaine pertinente

Viabilité suffisante à la fin de la durée de vie du produit pour apporter un bienfait pour la santé

qu'aux variations de pH et au milieu chimique des autres aliments et boissons rencontrés lors de leur passage dans le tube digestif. De plus, les probiotiques doivent entrer en concurrence avec le microbiote résident. Enfin, une souche sélectionnée doit répondre à un certain nombre d'exigences technologiques, telles que la possibilité de culture à grande échelle, la stabilité génétique et la viabilité dans un produit alimentaire ou un complément. Ainsi, le développement de souches probiotiques appropriées méritant une étude plus approfondie est un processus très complexe et détaillé qui peut nécessiter des efforts de recherche considérables.

Les probiotiques les plus couramment utilisés dans les aliments sont les espèces de l'ancien genre *Lactobacillus* et du genre

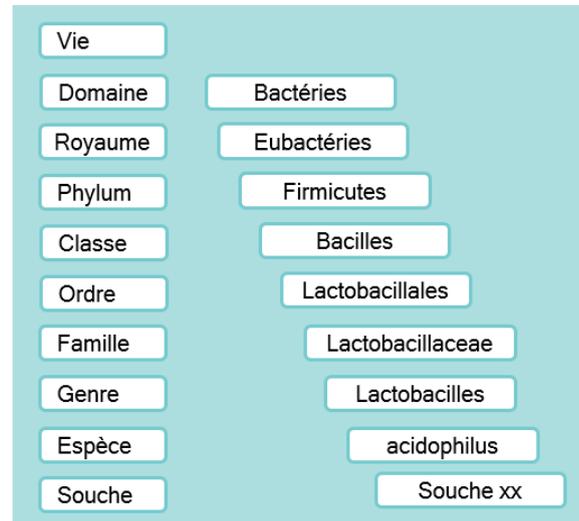
Bifidobacterium, mais des *Escherichia coli*, des bacilles et des levures comme *Saccharomyces spp.* ont également été utilisés. Les probiotiques ont été isolés à partir de micro-organismes humains sains, de l'environnement ou d'aliments, en particulier les aliments fermentés. Certains probiotiques, mais pas tous, sont capables de se répliquer et de persister dans l'intestin au moins temporairement, mais disparaissent quelques jours après l'arrêt de la consommation. Un certain nombre d'étapes importantes sont nécessaires pour caractériser chaque souche, comme le recommandent des organisations telles que l'ISAPP et l'IPA. Ces critères sont résumés dans le Tableau 1.

Caractérisation et taxonomie

La détermination du genre, de l'espèce et de la souche est essentielle pour la caractérisation complète d'un microbe. Les méthodologies actuelles permettent de déterminer le phénotype et le génotype d'un microbe, ce qui conduit à son affectation correcte à un genre, à une espèce et éventuellement à des sous-espèces, ou sert de base à la description d'un nouveau taxon. En outre, différentes souches d'une même espèce peuvent être distinguées par des propriétés génétiques et physiologiques uniques.

La taxonomie donne un premier aperçu des principales propriétés physiologiques et métaboliques de l'organisme, y compris des problèmes de sécurité potentiels. Une caractérisation taxonomique complète des probiotiques est nécessaire pour identifier et nommer correctement toute souche. Cela garantit une description adéquate de l'intervention du probiotique afin que les essais cliniques puissent être répétés et que les dossiers d'allégations de santé puissent être évalués. Les méthodes moléculaires modernes sont beaucoup plus fiables que les méthodes phénotypiques pour l'identification des espèces et des souches. Grâce aux récents progrès technologiques,

FIGURE 6.
Exemple de code de nomenclature



(<https://www.bacterio.net/>)

le séquençage du génome complet d'une souche n'est plus très coûteux ni très long, et les informations obtenues peuvent fournir le niveau détaillé attendu de caractérisation de la souche et permettre une comparaison avec des souches taxonomiquement proches.

Le Code international de nomenclature doit être respecté pour la dénomination de tous les micro-organismes (Figure 6). En 2020, une révision taxonomique de l'ancien *Lactobacillus* genus a été publiée, dans laquelle le genre comprend désormais 25 genres. Un outil est disponible pour permettre la consultation aisée des noms anciens et nouveaux de l'ancien genre *Lactobacillus* (<http://lactobacillus.uantwerpen.be>)

Sécurité

De nombreux organismes probiotiques appartiennent à des genres représentés dans le groupe fonctionnel de bactéries connu sous le nom de bactéries lactiques, qui sont consommées sans danger depuis de nombreuses années et, en tant que telles, sont présumées être des ingrédients alimentaires sûrs. Afin de formaliser et d'étayer ce principe, l'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) a mis au point un système d'évaluation de la sécurité avant la mise sur le marché, grâce auquel les micro-organismes peuvent obtenir le statut de présomption qualifiée de sécurité (QPS). En bref, cela permet d'évaluer la sécurité de groupes sélectionnés de micro-organismes d'un groupe taxonomique défini (par exemple, un genre ou un groupe d'espèces apparentées) sur la base de quatre piliers d'information : l'identité, l'ensemble des connaissances, la pathogénicité potentielle et l'utilisation finale. Si le groupe taxonomique et la caractérisation au niveau de la souche ne posent pas de problème de sécurité, ou si tout problème de sécurité peut être défini et exclu, l'organisme peut se voir accorder le statut QPS. Ensuite, pour toute souche de micro-organisme dont il est démontré sans équivoque qu'elle appartient à un groupe QPS qualifié, tel que les lactobacilles ou les *Bifidobacterium*, l'évaluation de l'innocuité se limite à des tests de résistance aux antibiotiques. Si un microbe n'est pas couvert par le système QPS, il est probable qu'une évaluation exhaustive de son innocuité soit nécessaire avant qu'il ne puisse être utilisé dans les aliments. Aux États-Unis, la sécurité des souches probiotiques utilisées dans les aliments peut être évaluée à l'aide du processus GRAS (Generally Recognized as Safe) ou, dans les compléments alimentaires, à l'aide du processus NDI (New Dietary Ingredient). Ces deux processus peuvent donner lieu à une notification à la Food and Drug Administration (FDA), même si la charge de la sécurité d'utilisation incombe au fabricant.

Applications des probiotiques dans l'alimentation

Les organismes probiotiques sont utilisés dans toute une série d'aliments, la principale catégorie étant les produits laitiers, ou comme compléments alimentaires sous forme de capsules, de poudre ou de comprimés. La viabilité étant une propriété essentielle d'un probiotique, le produit final doit contenir une quantité adéquate de probiotiques vivants pour offrir les bienfaits documentés pour la santé jusqu'à la fin de sa durée de conservation. L'ajout de probiotiques aux aliments ou aux compléments alimentaires nécessite la documentation des bienfaits par des essais humains de bonne qualité du produit alimentaire concerné, y compris la souche spécifique. Ces études doivent également être en mesure de démontrer la dose sûre et efficace de l'organisme probiotique dans l'alimentation. Tout comme la législation sur la sécurité alimentaire, la réglementation des allégations de santé des aliments varie selon les pays ou les régions. Les allégations portant sur des produits commerciaux contenant des probiotiques doivent respecter des exigences qui, dans certains cas, comprennent l'approbation de l'allégation par les autorités réglementaires avant la mise sur le marché. Par exemple, l'approbation des allégations de santé est gérée aux États-Unis par FDA et en Europe par EFSA.

LE CONCEPT DES PRÉBIOTIQUES

Définition et historique

Les Japonais ont été les premiers à reconnaître la valeur des oligosaccharides fermentescibles, d'abord dans l'alimentation des porcelets, puis, dans les années 1980, avec l'identification des oligosaccharides du lait humain. Toutefois, ce n'est qu'en 1995 que le concept de prébiotique pour la modulation du microbiote intestinal a été introduit par Gibson et Roberfroid, qui ont démontré une augmentation sélective des bifidobactéries fécales lors de la consommation d'inuline ou d'oligofructose comme substrat. La définition des prébiotiques continue d'évoluer, la plus récente ayant été convenue lors d'une réunion de consensus de l'ISAPP en 2017 :

« Un prébiotique est un substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte et qui confère un bienfait pour la santé. »

Caractérisation des ingrédients prébiotiques

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une exigence dans la définition d'un prébiotique, les études réalisées jusqu'à présent se sont principalement concentrées sur les composés glucidiques comme source d'activité prébiotique. La plupart des recherches ont porté sur les fructanes, en particulier le polysaccharide inuline ou les FOS extraits de cultures telles que les racines de chicorée, les FOS synthétisés à partir du saccharose ou les GOS produits enzymatiquement à partir du lactose. Des études humaines sur ces ingrédients ont confirmé la fermentation sélective et une modification du microbiote. Les prébiotiques ont également été associés à des bienfaits pour la santé et approuvés par l'ISAPP. Les nombreux prébiotiques émergents et candidats comprennent des oligosaccharides spécifiques du lait humain (HMO), la lactulose et d'autres oligosaccharides, des dextrans résistantes, des polysaccharides synthétiques

tels que le polydextrose, les arabinoxylanes et les amidons résistants, les polyphénols et les polyols tels que le lactitol et l'isomalt.

Certains prébiotiques sont présents à l'état naturel dans des aliments tels que la chicorée et d'autres plantes comestibles comme le poireau, l'oignon, le topinambour, le blé ou l'agave. Cependant, la plupart des aliments n'en contiennent que de faibles quantités. On s'efforce donc de raffiner les principes actifs de ces cultures alimentaires ou de les produire par synthèse - par exemple, par des procédés enzymatiques, chimiques ou thermiques - afin d'atteindre le niveau nécessaire pour que les aliments aient un effet prébiotique.

De nombreux prébiotiques et candidats prébiotiques répondent aujourd'hui à la définition nutritionnelle et réglementaire des glucides et/ou des fibres alimentaires* non digestibles et sont classés comme tels dans les déclarations de nutriments. Comme les fibres alimentaires, ils sont résistants à la digestion, et certaines fibres partagent leur capacité de fermentation. Cependant, les prébiotiques établis peuvent être distingués des fibres alimentaires par la sélectivité de leur fermentation.

Outre les prébiotiques qui sont également des glucides non digestibles, des études récentes suggèrent que les polyphénols - métabolites secondaires des plantes - peuvent interagir avec le microbiote intestinal dans les deux sens : les bactéries dégradent les polyphénols, ce qui augmente leur biodisponibilité, et leurs métabolites peuvent favoriser les microbes bénéfiques, ce qui se traduit par des avantages pour la santé humaine. Il s'agit d'un domaine important dans lequel il faut poursuivre les recherches pour comprendre l'étendue des effets des composés bioactifs sur la santé et permettre le développement d'aliments fonctionnels.

* Les monosaccharides et disaccharides (DP1, et DP2) ne sont généralement pas considérés comme des fibres alimentaires selon les définitions des fibres alimentaires de l'UE et du CODEX.

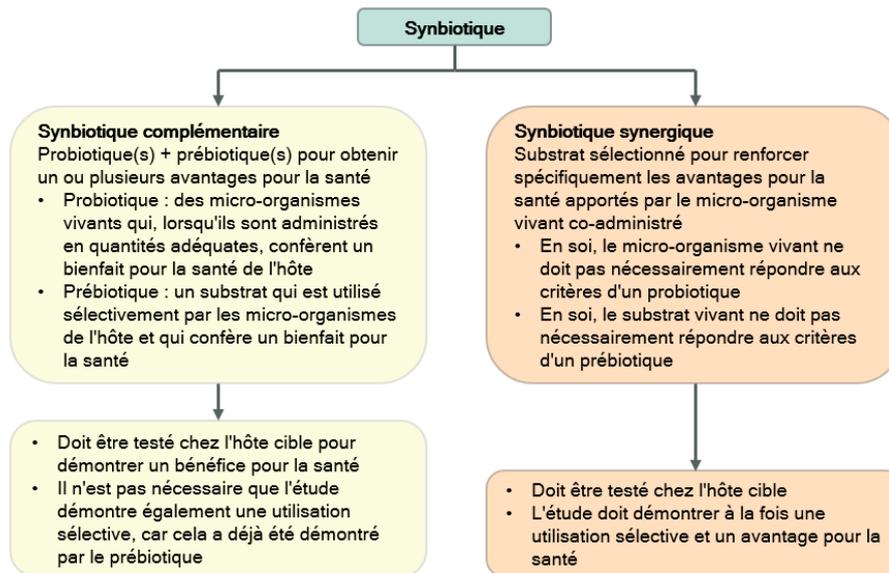
Critères de sélection des prébiotiques

Le concept de prébiotique est basé sur l'utilisation sélective d'un substrat par les micro-organismes de l'hôte, qui peuvent être d'un ou de plusieurs types, ce qui favorise ensuite un bienfait souhaité pour la santé. Ainsi, les prébiotiques ont une action complémentaire, mais distincte, de celle des probiotiques.

Il est essentiel de mesurer l'effet d'un prébiotique candidat sur la croissance bactérienne *in vivo*; il ne suffit pas de savoir, par exemple, que la fermentation d'un substrat a eu lieu *in vitro*. Bien que les tests *in vitro* puissent

être utilisés pour sélectionner des candidats potentiels, l'augmentation des microbes cibles après la consommation de quantités acceptables doit être quantifiée dans des essais humains afin d'établir l'effet sélectif sur les microbes. Un tel effet devrait être démontré en utilisant de bonnes pratiques microbiologiques et, de préférence, en utilisant des technologies moléculaires modernes, notamment pour le microbiote intestinal, afin de prendre en compte la communauté microbienne complète. Les études d'intervention sur l'homme sont essentielles et tout aussi importantes pour démontrer un bienfait pour la santé du prébiotique potentiel.

FIGURE 7. Les synbiotiques peuvent être formulés selon deux approches.



Un synbiotique complémentaire comprend un probiotique et un prébiotique, qui agissent indépendamment pour produire un ou plusieurs bienfaits pour la santé. Un synbiotique synergique est composé d'un micro-organisme vivant et d'un substrat utilisé de manière sélective, mais aucun des deux ne doit nécessairement répondre aux critères minimaux des probiotiques et des prébiotiques. Au lieu de cela, ces composants sont conçus pour fonctionner ensemble, le substrat étant utilisé de manière sélective par le micro-organisme co-administré. Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature Customer Service Centre GmbH : Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology "The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics" Swanson KS et al., Copyright ©2020, Aug ; 17, 687-701, doi : 10.1038/s41575-020-0344-2 Epub 2020 Aug 21

Le principal site d'action des prébiotiques établis est le côlon. Ces prébiotiques doivent pouvoir résister aux effets de l'acidité gastrique et des enzymes digestives afin d'atteindre le côlon intacts. Une fois sur place, les prébiotiques confèrent leurs bienfaits présumés en stimulant la croissance sélective de microbes spécifiques. Les principaux genres cibles de l'action prébiotique sont les bifidobactéries et les lactobacilles, bien que cela puisse changer à mesure que les connaissances sur la diversité et la fonctionnalité microbiennes vont s'élargir.

Application des prébiotiques dans l'alimentation

Certains prébiotiques ou candidats prébiotiques sont d'origine naturelle et largement consommés à de faibles niveaux dans le régime alimentaire normal, comme les fructanes de type inuline présents dans le blé et les oignons. Les ingrédients prébiotiques commerciaux que sont les GOS et les fructanes de type inuline sont utilisés dans les aliments pour nourrissons lorsque leur innocuité et leur efficacité ont été démontrées. Dans certains pays, cela peut nécessiter une approbation préalable à la mise sur le marché. Dans les aliments destinés à la consommation générale, la dose cible de prébiotiques tels que l'inuline de chicorée, les FOS ou les GOS peut varier de 3 à 20 g par jour en plusieurs portions, en fonction du prébiotique spécifique et de la dose requise pour l'effet souhaité ou approuvé sur la santé. Ces quantités peuvent être facilement incorporées dans toute une série d'aliments, tels que les céréales, le pain, les confiseries, les biscuits, les yaourts, les pâtes à tartiner, les sauces et les boissons. Comme pour les probiotiques, les bienfaits des prébiotiques pour la santé doivent être démontrés par des essais cliniques de haute qualité. Une allégation de santé relative aux prébiotiques ou une référence à l'effet bifidogène de prébiotiques spécifiques sur le microbiote intestinal doit respecter les réglementations alimentaires propres à chaque pays ou suivre une procédure d'application étayée par des études humaines et mécanistes.

Symbiotiques

Les prébiotiques et les probiotiques peuvent être combinés dans ce que l'on appelle des symbiotiques, définis par l'ISAPP en 2020 comme « *un mélange comprenant des micro-organismes vivants et un ou plusieurs substrats utilisés sélectivement par les micro-organismes hôtes, qui confère un avantage pour la santé de l'hôte* ». Les critères des symbiotiques sont définis dans la figure 7, y compris les sous-catégories de symbiotiques complémentaires ou synergiques.

EFFETS DES PRÉBIOTIQUES ET DES PROBIOTIQUES SUR LA SANTÉ

Approches de la recherche

Afin de démontrer que les aliments probiotiques et prébiotiques ont des effets bénéfiques sur la santé humaine, des preuves doivent être disponibles à partir d'études d'intervention de bonne qualité sur des sujets humains, c'est-à-dire des essais randomisés, bien contrôlés et en aveugle. Des preuves supplémentaires peuvent être recueillies à partir de modèles de laboratoire *in vitro* et, si nécessaire, d'études d'alimentation *in vivo* sur des animaux. Les études de laboratoire *ex vivo*, qui portent sur des échantillons de sang ou de tissus prélevés sur des humains ou des animaux, et les études *in vitro*, qui portent sur des cellules isolées cultivées en laboratoire et soumises à diverses conditions expérimentales, peuvent fournir une documentation supplémentaire. Si les études non humaines peuvent apporter des éléments de réponse à diverses questions de recherche, par exemple sur les mécanismes d'action, elles ne sont pas adaptées à la justification d'un bienfait pour la santé humaine.

L'absence de biomarqueurs généralement acceptés de la santé gastro-intestinale et de la fonction immunitaire est l'un des facteurs qui ont entravé les progrès de la recherche sur l'impact des aliments fonctionnels sur la santé et l'acceptation réglementaire des allégations de santé relatives aux probiotiques et aux prébiotiques. Les biomarqueurs sont des marqueurs de substitution des paramètres de santé. Par exemple, le taux de cholestérol dans le sang est un biomarqueur accepté, qui indique le risque de maladie cardiovasculaire. Les biomarqueurs de la fonction gastro-intestinale, notamment la fréquence, la consistance, le volume et le temps de transit des selles de l'ensemble du tube digestif, peuvent être utilisés pour démontrer les avantages des prébiotiques et des probiotiques et sont actuellement acceptés par l'EFSA, par exemple. Bien que de nombreux biomarqueurs

soient utilisés en relation avec le système immunitaire, on manque de connaissances sur le rôle des biomarqueurs individuels de la fonction, tels que la fonction des cellules immunitaires ou les niveaux de cytokines, dans la santé globale du système immunitaire. Aujourd'hui, les ratios de cytokines régulatrices et pro-inflammatoires ainsi que la génération de cellules régulatrices sont utilisés comme mesures de l'impact des composants alimentaires bioactifs sur la fonction immunitaire. L'absence de biomarqueurs validés signifie que les critères cliniques, tels que la réduction de la sensibilité aux infections, la réduction de la durée des symptômes validés et l'amélioration des réponses des anticorps aux vaccins pendant une intervention avec des composants alimentaires bioactifs, sont encore plus largement acceptés comme preuve d'un bienfait immunitaire que les changements dans un seul biomarqueur.

Un autre défi commun à toutes les recherches sur l'homme est la variation inter-individuelle de la réponse à un régime alimentaire ou à une intervention. Il s'agit de la variabilité des réponses observées pour un critère d'évaluation spécifique parmi différents sujets. La variabilité inter-individuelle dépend d'un large éventail de facteurs, notamment la génétique de l'hôte, le régime alimentaire, le microbiote, l'âge, l'état nutritionnel et d'autres facteurs liés au mode de vie. Les chercheurs tentent de tenir compte de ces différences en incluant un nombre suffisant de sujets dans une étude et en répartissant les sujets de manière aléatoire afin que ces facteurs soient distribués de manière uniforme entre les groupes d'intervention et les groupes placebo.

Lors de l'évaluation de l'impact d'un ingrédient alimentaire sur la santé, les effets peuvent être plus évidents chez les personnes présentant un risque élevé de maladie ou chez les personnes souffrant effectivement d'une maladie que chez les sujets sains. Pour observer les effets chez les personnes en bonne santé, il faut souvent des populations d'étude beaucoup plus importantes. Alternativement, dans certains cas, une population saine présentant

des symptômes légers pourrait être utilisée, par exemple des sujets présentant une constipation occasionnelle.

Lors de l'examen des études sur les prébiotiques, il faut se rappeler que l'ISAPP et les autorités réglementaires ne reconnaissent actuellement que quelques prébiotiques comme des prébiotiques établis. De même, un nombre limité de microbes ont été documentés comme probiotiques. En général, les prébiotiques et les probiotiques doivent être consommés régulièrement pendant un certain temps afin de conférer un bienfait.

Impact des prébiotiques et des probiotiques sur la santé humaine

Microbiote intestinal

La littérature historique fait souvent état d'une proportion plus élevée de bifidobactéries et de lactobacilles comme une sorte de biomarqueur d'une composition microbienne intestinale « plus saine ». Cette décision s'appuie en partie sur des données concernant les nourrissons, où l'effet bifidogène est lié à une meilleure santé du nourrisson, comme nous le verrons plus loin dans cette section et dans la section sur les mécanismes. Les bifidobactéries fermentent les hydrates de carbone, produisent du lactate et de l'acétate, ne sont pas toxiques et ont été largement étudiées pour leurs effets physiologiques sur la santé dans le cadre d'essais cliniques sur l'homme. Toutefois, cette façon de penser peut être une simplification excessive de la situation réelle. La composition ou les fonctions d'un « microbiote sain » n'ont pas été définies, et les modifications des membres spécifiques de la communauté microbienne intestinale, à l'exception de la réduction de pathogènes spécifiques et connus, peuvent ne pas être clairement liées à la santé. Toutefois, les recherches se poursuivent sur des espèces telles que *Akkermansia muciniphila*, *Faecalibacterium prausnitzii*

et les espèces productrices de butyrate, en plus des espèces bifidobactériennes et des lactobacilles, dans le but d'identifier les microbes importants pour la santé.

Des études sur des sujets humains, y compris des nourrissons, ainsi que des études animales et *in vitro* ont fourni de nombreuses preuves que les prébiotiques établis, en particulier les fructanes et les GOS, augmentent sélectivement le niveau de bifidobactéries et, dans certains cas, de lactobacilles dans le microbiote intestinal. La croissance et le métabolisme de nombreux autres microbes peuvent également être affectés par l'alimentation croisée des substrats et des acides organiques/AGCC produits. Parallèlement, les avantages pour la santé associés à l'administration de prébiotiques ont été mesurés. L'utilisation sélective du prébiotique par le microbiote résident

- y compris ceux qui vont au-delà des lactobacilles et des bifidobactéries - et un bienfait pour la santé doivent être démontrés dans la même étude pour répondre aux critères d'un prébiotique. Cette exigence est importante et peut jouer un rôle dans le nombre limité de prébiotiques reconnus à ce jour.

Dans le cas des probiotiques, la consommation de doses adéquates de *Bifidobacterium*, de lactobacilles et de souches de genres étroitement apparentés entraîne souvent une augmentation mesurable de ces microbes spécifiques dans les fèces, tandis qu'il peut y avoir une diminution des organismes défavorables tels que les staphylocoques. Chez les enfants prématurés, qui présentent généralement un nombre réduit de bifidobactéries, il est bien établi que l'ingestion de bifidobactéries non seulement augmente leur nombre, mais réduit également le nombre de clostridies. Dans la pratique, l'effet des prébiotiques et des probiotiques sur le microbiote est assez variable et difficile à généraliser. Les facteurs à l'origine de ce phénomène sont abordés dans le chapitre Techniques d'exploration du microbiote gastro-intestinal, à la page 12.

En plus de tenir compte d'une augmentation du nombre ou de la proportion de certains microbes, il est également important de tenir compte de leur capacité métabolique, qui peut être modifiée par la consommation de prébiotiques ou de probiotiques sans que les niveaux microbiens soient altérés. Les récentes données humaines sur les probiotiques, obtenues grâce à de nouvelles techniques, ont permis de mesurer des composants qui reflètent les gènes activement exprimés à un moment donné. Le lien entre l'expression génétique et les résultats en matière de santé fera sans aucun doute l'objet de recherches futures.

Imiter l'effet du lait humain pour les préparations pour nourrissons

Le lait humain fournit tous les nutriments essentiels aux nouveau-nés, et sa composition s'adapte à l'évolution des besoins des bébés en pleine croissance. Il contient un large éventail de protéines, de lipides et de glucides, y compris des oligosaccharides. Il a été démontré que HMO, avec leurs structures fucosyle, galactosyle et sialyle, sont en grande partie responsables d'un effet bifidogène et peuvent être considérés comme des prébiotiques naturels. En effet, l'allaitement maternel contribue à la maturation du microbiote en fournissant les composants nécessaires pour nourrir des bactéries spécifiques et assurer l'enrichissement des membres clés du microbiote humain. Certains HMO ont montré un impact stimulant sur la croissance des bifidobactéries, en particulier *Bifidobacterium longum ssp. infantis* et *Bifidobacterium breve*. Dans diverses études humaines, le lait maternel et le lait maternisé enrichis en HMO spécifiques et en certaines espèces de *Bifidobacterium* ont été associés à une réduction du risque de maladies atopiques, au développement de la barrière intestinale, aux fonctions cérébrales et cognitives et à la maturation du système immunitaire.

L'effet bifidogène puissant du lait humain a été historiquement associé à une meilleure santé des nourrissons. Par conséquent, au cours de la dernière décennie, les prébiotiques ayant un effet bifidogène ont été de plus en plus souvent ajoutés aux préparations pour nourrissons. De nombreuses études d'intervention montrent que les préparations pour nourrissons complétées par des GOS, de l'inuline (à longue chaîne) et des FOS, seuls ou combinés, contribuent à stimuler la croissance des bifidobactéries caractéristiques des nourrissons allaités, et ce de manière dose-dépendante. En outre, les nourrissons nourris avec des préparations contenant ces oligosaccharides présentent un microbiote intestinal, un pH des selles et un profil d'AGCC similaires à ceux des nourrissons allaités. La consistance et la fréquence des selles des nourrissons alimentés avec des prébiotiques (plus molles et plus fréquentes) sont également plus proches de celles des nourrissons allaités que de celles des nourrissons alimentés avec des préparations standard. Des études sur les nourrissons ont en outre montré un lien entre certains de ces mélanges prébiotiques et un risque réduit d'atopie et une meilleure résistance aux infections.

L'utilisation de niveaux spécifiques de prébiotiques GOS, d'inuline et de FOS dans les préparations pour nourrissons est largement répandue et reconnue comme sûre. Compte tenu de la capacité croissante à synthétiser des HMO individuels et des preuves cliniques de leur innocuité et de leurs effets physiologiques sur la santé des nourrissons, on peut s'attendre à ce que les HMO soient de plus en plus utilisés comme nouveaux compléments prébiotiques dans les préparations pour nourrissons.

Fréquence, régularité et volume des selles

Il existe des preuves solides suggérant que les prébiotiques et les probiotiques peuvent influencer la fonction intestinale. On pense que l'effet des prébiotiques est dû à leur fermentation dans le côlon, qui entraîne une augmentation de la masse bactérienne et la production d'AGCC, qui sont utilisés comme combustible par les cellules de la paroi intestinale et comme régulateurs des réponses immunitaires. On pense également que l'augmentation

de la masse bactérienne et des AGCC stimule l'absorption de sel et d'eau, augmentant le niveau d'humidité du contenu du côlon par pression osmotique. Cette contribution à l'augmentation du poids et de l'humidité des selles peut conduire à des selles plus molles et à une augmentation de la fréquence des selles. Il existe également des preuves suggérant que les AGCC, en particulier le butyrate qui est une source d'énergie essentielle pour les cellules épithéliales du côlon, ont un effet positif sur la fonction et le péristaltisme de la muqueuse intestinale, ce qui améliore le transit. En raison du lien inverse entre la masse des selles et le temps de transit, les prébiotiques peuvent également diminuer le temps de transit.

Certaines études ont montré que les prébiotiques réduisaient les symptômes d'inconfort intestinal, tels que les ballonnements, les douleurs abdominales et les flatulences. Il a également été démontré que certains prébiotiques bloquent les récepteurs et les signaux pro-inflammatoires lors d'un événement inflammatoire dans l'intestin grêle et l'estomac, améliorant ainsi la fonction intestinale. En Europe, l'inuline dérivée de la chicorée a reçu une allégation de santé approuvée concernant le soutien de la fonction intestinale. Comme pour les fibres alimentaires en général, les apports élevés et rapides de certains prébiotiques peuvent entraîner des problèmes tels que des flatulences, bien que ces effets secondaires disparaissent généralement si la consommation est réduite ou quand l'accoutumance se produit.

Des études sur certaines souches de probiotiques ont démontré un impact sur la fonction intestinale en termes de normalisation du temps de transit et de la fréquence des selles - une réduction des symptômes mineurs d'inconfort digestif signalés peut également y être associés. L'amélioration de la fréquence des selles et du temps de transit peut réduire l'activité putréfactive, comme l'indiquent les études qui ont trouvé des niveaux réduits de produits de fermentation protéolytiques, tels que le crésol et les indoles.

Ces effets régulateurs des selles sont considérés comme bénéfiques pour la santé intestinale, étant donné qu'ils réduisent le risque de constipation. Une amélioration de la fonction des selles est susceptible d'être importante pour la population générale, car l'apport en fibres alimentaires est presque universellement inférieur aux recommandations dans les pays développés. En outre, le nombre de personnes se plaignant de problèmes digestifs est extrêmement élevé. Dans certaines enquêtes, cela concerne plus de 80 % des femmes.

Amélioration de la digestion du lactose grâce aux probiotiques

Comme nous l'avons vu dans la section sur la fermentation et le métabolisme bactériens (page 8), de nombreux micro-organismes fermentent le lactose, le sucre présent dans le lait et de nombreux produits à base de lait. Bien que les nourrissons dépendent du lactose, qui représente 30 à 40 % de l'énergie du lait maternel, de nombreuses populations dans le monde comptent une forte proportion d'adultes incapables de digérer ce sucre. L'expression de l'enzyme lactase est régulée à la baisse chez la plupart des humains à l'âge adulte, à l'exception des Caucasiens et de certains groupes de population d'Afrique de l'Est et de l'Ouest. L'intolérance au lactose est une affection dans laquelle la fermentation colonique du lactose non digéré entraîne des douleurs abdominales, des ballonnements, des grondements ou des laxations. Il est prouvé que les bactéries vivantes des yaourts et certains probiotiques peuvent compenser l'absence de lactase endogène dans l'intestin humain en métabolisant le lactose dans l'intestin grêle. La mesure typique de l'amélioration de la digestion du lactose est une réduction de l'excrétion d'hydrogène dans l'haleine (l'hydrogène dans l'haleine augmente généralement lorsque des glucides non digérés atteignent le côlon et sont fermentés). Cette amélioration de la digestibilité réduit les symptômes liés à l'intolérance au lactose chez certains sujets ayant des difficultés à digérer le lactose.

Syndrome du côlon irritable

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est une affection pénible caractérisée par une série de symptômes, tels que des douleurs abdominales, des ballonnements et des modifications des habitudes intestinales associées à la constipation et/ou à la diarrhée. Comme des symptômes similaires se manifestent de temps à autre dans la population générale, un ensemble spécifique de critères, connus sous le nom de critères de Rome, a été mis au point pour soutenir le diagnostic cohérent du SCI. Dans les pays industrialisés, le SCI peut toucher entre 5 et 20 % de la population adulte, les taux étant plus élevés chez les femmes et les personnes âgées. Récemment, on s'est intéressé au rôle des processus inflammatoires comme cause potentielle du SCI. Dans un certain sous-ensemble de sujets, il semble que des infections intestinales antérieures jouent un rôle dans l'apparition du SCI (SCI post-infectieux). De plus, dans certaines études, des niveaux plus faibles de bifidobactéries ont été observés chez les sujets atteints du SCI que chez les sujets sains.

En raison de l'absence d'une bonne thérapie pour le SCI et de l'identification d'un microbiote anormal chez les sujets atteints du SCI, les probiotiques et les prébiotiques ont été étudiés pour leur capacité à aider les sujets à gérer cette affection. Il a été démontré qu'un certain nombre de préparations probiotiques réduisent le score global des symptômes (la somme des scores des symptômes individuels) et les douleurs abdominales. Cependant, aucun changement n'a été observé en ce qui concerne la diarrhée, la constipation ou les ballonnements. Dans d'autres études, certaines souches n'ont pas eu d'effet ou ont entraîné une aggravation des symptômes. Bien que peu d'études aient examiné l'effet des prébiotiques sur les symptômes du SCI, certaines ont montré que de faibles doses entraînaient une amélioration de l'état, tandis qu'une charge plus élevée entraînait une exacerbation des symptômes perçus. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour déterminer si les prébiotiques et les probiotiques présentent des avantages constants pour les personnes atteintes du SCI.

Absorption des minéraux

Des études animales et humaines ont démontré que certains prébiotiques contribuent à améliorer l'absorption des minéraux. De nombreuses données montrent une augmentation de l'absorption du calcium, de la croissance et de la masse squelettique chez les rats, et certaines études montrent une absorption accrue du magnésium et du fer. D'autres preuves de l'amélioration de l'absorption des minéraux sont également disponibles dans les études sur les porcs, considérés comme un meilleur modèle que les rongeurs pour l'extrapolation à l'homme. De nombreuses études d'intervention chez l'homme pour des prébiotiques spécifiques montrent systématiquement une augmentation de l'absorption du calcium. Une étude d'intervention humaine à long terme chez des adolescents a évalué les effets sur la santé osseuse d'une combinaison d'oligofructose et d'inuline à longue chaîne (50:50). Après un an, la densité minérale osseuse et le contenu minéral étaient significativement plus élevés sur certains sites osseux dans le groupe supplémenté. La question de savoir si cet effet est commun à tous les prébiotiques ou unique à la formulation étudiée nécessite une étude clinique plus approfondie. Plusieurs mécanismes sous-jacents ont été mis en cause. Il s'agit notamment des effets des AGCC, qui réduisent le pH luminal, augmentant ainsi la solubilité du calcium et favorisant son absorption. D'autres mécanismes proposés sont l'élargissement de la zone d'absorption et l'interaction avec les jonctions serrées de l'épithélium intestinal.

Santé métabolique, gestion du poids et alimentation

Le régime alimentaire et le mode de vie ne sont pas les seuls à influencer le risque d'obésité. La composition du microbiote intestinal peut également jouer un rôle. Il n'est donc pas surprenant que les prébiotiques et les probiotiques aient fait l'objet de recherches sur la santé métabolique et l'obésité. Le diabète est intimement lié aux taux d'obésité, étant donné qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé est le facteur de risque le plus important.

De nombreuses études sur des rongeurs portant sur des fibres prébiotiques spécifiques, principalement des fructanes, ont montré des effets cohérents, réduisant la prise alimentaire et diminuant la masse grasseuse, mais pas nécessairement le poids corporel. Dans plusieurs études, cet effet a été associé à un impact des AGCC dans le côlon distal sur l'activation de la dépense énergétique dans le tissu adipeux brun. Cependant, les données globales recueillies à partir d'un nombre croissant d'études humaines, encore une fois principalement avec les fructanes, sont incohérentes, même si la consommation quotidienne de prébiotiques a des effets prometteurs sur la réduction de l'appétit et le maintien ou la diminution du poids corporel ou de la masse grasse. Les mécanismes impliqués comprennent la modulation du microbiote qui réduit le lipopolysaccharide en circulation, ce qui peut contribuer à une réduction des processus inflammatoires locaux et systémiques. En outre, l'augmentation des taux d'AGCC ou une modification du profil des acides biliaires peut entraver la production d'hormones de satiété par les cellules entérocrines qui renforcent la perméabilité intestinale. En particulier, l'acétate, produit par la fermentation de certains prébiotiques, est fortement impliqué dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'homéostasie du glucose dans les études humaines. Certaines de ces études, mais pas toutes, ont examiné la composition du microbiote intestinal, dont les modifications ont été confirmées. Certains probiotiques peuvent être bénéfiques dans la gestion du poids. Bien que leur consommation ne conduise pas à une perte de poids, ils peuvent contribuer au maintien du poids. Comme pour les prébiotiques, cet effet peut être dérivé d'une influence sur les hormones de la satiété et de la faim.

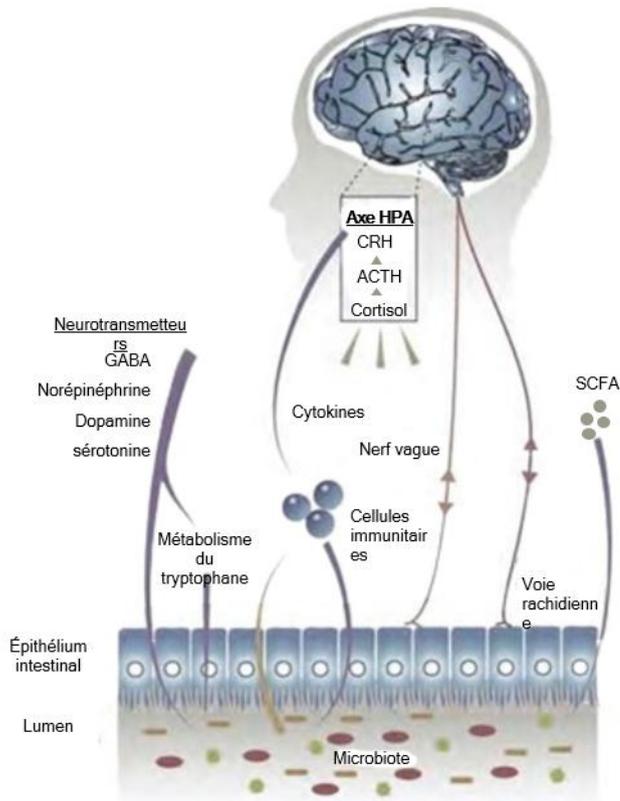
Santé mentale et axe intestin-cerveau

De nombreux éléments indiquent que le microbiote intestinal influence le comportement par le biais de l'axe intestin-cerveau (Figure 8). Le système nerveux entérique de l'intestin est le deuxième plus grand réseau nerveux après le cerveau. En particulier dans les modèles animaux, des preuves solides indiquent que la manipulation du microbiote intestinal et de métabolites bactériens spécifiques, tels que les indoles et les AGCC, peut améliorer l'expression de neurotransmetteurs importants, influencer le stress et l'anxiété et favoriser les fonctions cognitives. Des études récentes ont également observé l'effet d'atténuation des métabolites bactériens sur l'inflammation du cerveau, ce qui a amélioré la santé mentale. Des données suggèrent que les probiotiques et les prébiotiques peuvent avoir un effet positif sur les réponses au stress et à l'anxiété chez les sujets humains dans des contextes expérimentaux. Cependant, une recherche plus approfondie est nécessaire pour confirmer ces résultats préliminaires.

Infection gastro-intestinale

L'intestin grêle est la principale cible de nombreuses infections gastro-intestinales, causées par des rotavirus, des espèces de *salmonelles* et certains types d'*E. coli*. Dès 1916, il a été signalé que *S. enterica subsp. enterica serovar Typhimurium* était éliminé du tube digestif de porteurs sains lorsque des souches du microbiote intestinal normal étaient introduites. Les probiotiques sont depuis longtemps associés à une capacité présumée à contrer les bactéries pathogènes par le biais de ladite exclusion concurrentielle. Ce processus d'exclusion fait référence à la compétition pour l'espace et les nutriments ou à la production d'AGCC, de bactériocines ou de peroxyde d'hydrogène. De récentes études contrôlées ont testé plusieurs souches potentiellement bénéfiques pour vérifier leur capacité à réduire les niveaux de bactéries pathogènes.

FIGURE 8. Voies de communication entre les microbes intestinaux et le cerveau, y compris le nerf vague, les AGCC, les cytokines et le tryptophane. ACTH, hormone adrénocorticotrope ; CRH, hormone de libération de la corticotrophine.



Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier, Gastroenterology Clinics of North America "The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease" Dinan TG, Cryan JF, Copyright © 2017, Mar;46(1):77-89, 10.1016/j.gtc.2016.09.007

La première ligne de traitement des symptômes de la diarrhée est la réhydratation orale - et aucun autre traitement alimentaire ne doit s'y substituer, surtout chez les nourrissons. Toutefois, certains probiotiques peuvent être utilisés en complément, sous surveillance médicale, le cas échéant. Certains probiotiques semblent être plus efficaces pour améliorer les symptômes lorsque la diarrhée est le résultat d'une infection virale (plutôt que bactérienne) et qu'ils sont utilisés en quantité suffisante au début de l'infection. En ce qui concerne la réduction de la sensibilité à l'infection, certaines études ont constaté une diminution du risque d'infection chez les nourrissons, principalement dans les pays en développement, et chez les personnes âgées institutionnalisées ou hospitalisées. L'efficacité est clairement liée à la souche, c'est pourquoi certaines souches sont efficaces et d'autres non.

Certains antibiotiques peuvent perturber de manière significative les bactéries commensales, entraînant des effets secondaires tels que la DAA. L'incidence estimée de la DAA atteint 25 % pour certains antibiotiques et peut conduire les patients à ne pas terminer le traitement. Il est prouvé que des probiotiques spécifiques peuvent réduire le risque d'AAD. En effet, plusieurs méta-analyses concluent que le risque d'AAD peut même être réduit de moitié chez les adultes ou les personnes âgées, alors que cet effet est moins constant chez les enfants. Les effets observés sont liés à un nombre limité de souches probiotiques spécifiques. En ce qui concerne les prébiotiques, il a été démontré que l'administration de FOS après un traitement antibiotique réduisait la réapparition de la DAA de plus de 30 % dans le groupe témoin à moins de 10 % dans le groupe prébiotique. Comme DAA n'était pas associé à une diminution du nombre de sujets testés positifs au C. difficile, cela pourrait suggérer que le prébiotique a eu un effet stabilisateur sur le microbiote, favorisant le retour de l'eubiose.

L'infection au *C. difficile* est une cause fréquente de diarrhée dans les populations institutionnalisées, par exemple dans les hôpitaux et les maisons de soins de longue durée. Elle est souvent associée à la prise d'antibiotiques, mais peut également être liée à d'autres facteurs de risque, comme un âge supérieur à 65 ans ou un système immunitaire affaibli par une maladie, des médicaments ou une chirurgie gastro-intestinale. La recherche indique que les probiotiques peuvent réduire le risque d'infection au *C. difficile* ou réduire la gravité ou la durée des symptômes chez les adultes.

Une bactérie connue sous le nom de *Helicobacter pylori* est présente dans l'estomac d'un nombre limité de jeunes adultes, mais dans celui de 50 % des personnes âgées de 60 ans et plus. Elle colonise la couche muqueuse située à côté de l'épithélium gastrique et peut provoquer une gastrite aiguë (c'est-à-dire des douleurs, des ballonnements, des nausées et des vomissements), qui peut conduire à une gastrite chronique et à des ulcères gastriques. Le traitement implique l'administration à long terme d'antibiotiques puissants. Bien que les probiotiques n'accélèrent pas l'éradication de *H. pylori*, plusieurs études ont montré qu'ils réduisent les effets secondaires du traitement, améliorant ainsi l'observance du traitement. De plus, les probiotiques peuvent contribuer à une moindre perturbation du microbiote pendant le traitement d'éradication de *H. pylori*.

Le microbiote des enfants nés avant terme est moins diversifié et sa composition diffère de celle des enfants nés à terme et en bonne santé. Les bifidobactéries potentiellement bénéfiques, en particulier, ne sont pas bien établies dans l'intestin des nourrissons nés avant terme. Le microbiote est également menacé par les bactéries de l'environnement hospitalier, et l'utilisation courante d'antibiotiques chez les enfants prématurés les expose à un risque accru d'entérocolite nécrosante (ECN). Plusieurs hôpitaux ont intégré l'utilisation de

probiotiques dans leur pratique clinique, car de nombreux essais ont montré que diverses souches et combinaisons de souches probiotiques peuvent réduire le risque d'ECN. Bien que la Société européenne de gastroentérologie, d'hépatologie et de nutrition pédiatriques (ESPGHAN) et l'Association américaine de gastroentérologie aient recommandé dans des conditions déterminées certains probiotiques pour réduire les taux d'ECN, des études supplémentaires sont nécessaires pour optimiser les souches et les doses de probiotiques. En outre, l'utilisation de microbes vivants dans une population aussi sensible fait de la confirmation de la sécurité et de la qualité un objectif primordial.

Impact sur la fonction immunitaire, l'inflammation et la réponse aux infections

Les animaux sans germes ont, comme nous l'avons mentionné, un système immunitaire et un épithélium gastro-intestinal sous-développés, ce qui réduit leur résistance aux infections par rapport aux animaux classiques. Il est donc admis que les organismes commensaux sont essentiels à la maturation du système immunitaire et à la fonction de barrière intestinale. En outre, il existe de plus en plus de preuves que les AGCC et les indoles produits par le microbiote ont un effet positif sur l'immunité, l'inflammation et la réponse aux infections. Le potentiel de la capacité des probiotiques et des prébiotiques à influencer sur les réponses immunitaires et à réduire le risque d'infections a fait l'objet d'un certain nombre d'études sur l'homme. Leurs résultats, combinés à ceux d'études mécanistes montrant des changements dans certains paramètres immunitaires, soutiennent l'idée que l'effet des probiotiques et des prébiotiques sur le système immunitaire peut se traduire par des bienfaits mesurables pour la santé.

L'impact des prébiotiques ou des probiotiques sur l'efficacité de la vaccination est un modèle utile pour tester leur soutien de l'immunité. Il est possible que des preuves documentées puissent être acceptées par l'EFSA pour justifier une allégation de santé sur les aliments. En outre, l'amélioration de la réponse

à un vaccin peut être un avantage en soi, car les mauvaises réponses aux vaccins sont un problème, surtout dans la société vieillissante d'aujourd'hui. Plusieurs études ont montré que des prébiotiques spécifiques pouvaient améliorer les titres d'anticorps pour divers vaccins, tels que les vaccins contre l'hépatite B, la grippe et la rougeole, tant chez l'homme que chez l'animal. Chez de jeunes adultes, il a été démontré qu'une supplémentation orale en inuline à longue chaîne améliorerait l'efficacité d'un vaccin contre l'hépatite B. Par rapport aux autres vaccins, la vaccination contre l'hépatite B est moins efficace et nécessite plusieurs injections pour obtenir une réponse appropriée. Cela fait du vaccin un excellent modèle pour démontrer les effets des prébiotiques sur l'immunité, car les études peuvent être menées avec moins de volontaires et sur des périodes plus courtes.

Des études sur les animaux ont démontré de manière convaincante que certaines souches probiotiques peuvent à la fois renforcer la réponse immunitaire à un vaccin et réduire le risque d'infection ultérieure. Les études sur l'homme sont beaucoup moins nombreuses, mais un nombre croissant d'essais bien contrôlés ont été réalisés. Un certain nombre d'études ont rapporté que la réponse aux vaccins contre la grippe, le tétanos, le choléra ou les maladies infantiles pouvait être améliorée par des probiotiques sélectionnés, mesurée par le nombre de sujets ayant répondu au vaccin, une augmentation du niveau d'immunoglobulines sériques ou des réponses plus élevées des lymphocytes. Les effets sont spécifiques à la souche en termes d'efficacité probiotique et, dans le cas de la grippe, également spécifiques aux souches pathogènes. Une étude sur les animaux a également montré un effet prometteur d'un symbiotique dans l'amélioration des réponses des anticorps à un vaccin, ainsi que dans la réduction des symptômes d'une infection orale à *Salmonella*.

Un certain nombre d'études portant sur différents groupes d'âge ont examiné la possibilité que les probiotiques aient un impact sur la susceptibilité aux infections des voies respiratoires supérieures (IVRS), leur durée et leurs symptômes. Des études ont été menées avec toute une éventail de souches, certaines rapportant une incidence réduite ou une

durée plus courte et la plupart rapportant des effets sur les symptômes. Les preuves sont convaincantes, mais il faut commencer à consommer des probiotiques bien avant le début et tout au long de la saison des IVRS. Il est intéressant de noter que des études ont montré que, en plus d'une meilleure qualité de vie, la consommation de probiotiques entraîne également une réduction des coûts des soins de santé associés aux IVRS.

De même, les preuves se multiplient en faveur de prébiotiques spécifiques tels que les fructanes et les HMO dans les préparations complétées pour les nourrissons et les suppléments prébiotiques pour les enfants et les personnes âgées. Cela montre une réduction de la sensibilité à l'URTI et à la fièvre associée ou la réduction de la sinusite lorsque les groupes supplémentés sont comparés aux groupes témoins. Cette amélioration peut être liée à la production d'AGCC et à leurs effets sur les cellules épithéliales gastro-intestinales.

L'utilisation des probiotiques en médecine urogénitale a également suscité un certain intérêt. Il a été démontré que certaines souches probiotiques améliorent la guérison de la vaginose bactérienne pendant un traitement antibiotique. Les mécanismes potentiels de cet effet comprennent l'antagonisme antimicrobien, la restauration d'un microbiote équilibré dominé par les lactobacilles ou une réponse immunitaire renforcée.

Affections allergiques

L'allergie peut être définie en termes simples comme une réaction immunitaire inappropriée ou une réaction excessive à un antigène étranger par ailleurs inoffensif (principalement des protéines ou des peptides). En termes médicaux, elle est décrite comme une réaction d'hypersensibilité liée à des anticorps spécifiques (IgE) et à des mécanismes cellulaires. Les allergies courantes comprennent des réactions à certaines protéines alimentaires (lait, œufs, arachides, noix, soja, blé/céréales, poisson, crustacés et crevettes) ou à des allergènes environnementaux tels que le pollen (rhume des foins), les acariens et les poils d'animaux. Les allergies alimentaires sont plus fréquentes chez les nourrissons et les enfants que chez

les adultes. La forme la plus grave d'allergie, qui entraîne l'anaphylaxie (qui peut être mortelle lorsque la gorge et les voies respiratoires gonflent et limitent la respiration), est rare, mais constitue une préoccupation permanente. Les symptômes d'allergies moins graves sont plus fréquents

- environ 2 % pour les allergies alimentaires et jusqu'à 30 % pour les allergies respiratoires - et peuvent affecter considérablement la qualité de vie des sujets allergiques.

La prévalence de l'allergie a augmenté dans les sociétés modernes. Il est de plus en plus évident que la nature du microbiote acquis par le nourrisson au cours de la période postnatale a une incidence importante sur la maturation du système immunitaire. Certaines données indiquent que les enfants atopiques ont tendance à présenter un certain degré de dysbiose, avec plus de clostridies et moins de *Bifidobacterium* au niveau du genre et de l'espèce que les enfants non atopiques. En outre, il semble que les nourrissons allaités soient moins sujets aux affections allergiques. Sur cette base, il a été suggéré que les prébiotiques pourraient contribuer à réduire le risque de développer une atopie ou à atténuer les symptômes associés de l'eczéma atopique ou de la rhinite allergique. Le suivi d'une intervention a fourni des preuves prometteuses que les préparations pour nourrissons enrichies en prébiotiques peuvent non seulement réduire la sensibilité à l'atopie, mais aussi que les avantages persistent jusqu'à l'âge de 2 ans. En outre, des études ont révélé une réduction des taux d'IgE et de certaines fractions d'IgG chez des nourrissons présentant un risque élevé d'allergie, qui ont été nourris avec des formules supplémentées pendant 6 mois.

Plusieurs études ont été menées sur l'impact des probiotiques sur le développement des symptômes allergiques chez les nourrissons à haut risque. D'après ces études, il est clair que la mère doit commencer à consommer le probiotique avant la naissance. Après la naissance, le nourrisson doit continuer à consommer le probiotique pendant 6 mois à 2 ans. Les résultats ont montré une diminution du risque d'eczéma à l'âge de 2 ans et au-delà et indiquent généralement un effet spécifique de la souche. Les études passées et en cours ont également visé la gestion ou la réduction des symptômes allergiques. En ce qui

concerne l'utilisation de probiotiques dans le traitement des symptômes de l'eczéma atopique, les résultats n'ont pas révélé de bénéfice convaincant pour la santé. Les symptômes de la rhinite allergique semblent toutefois être influencés positivement par la consommation probiotiques. La différence de résultats entre ces deux pathologies allergiques reflète probablement la complexité du spectre des maladies allergiques et le fait qu'un éventail de modèles cliniques a été utilisé. En ce qui concerne les prébiotiques, les nourrissons qui ont reçu une préparation complétée par un mélange prébiotique (GOS, inuline et oligosaccharides acides pectiques) ont montré des changements bifidogènes et un risque plus faible d'eczéma atopique, ce dernier effet semblant persister pendant 5 ans. En outre, on a constaté qu'une combinaison symbiotique d'un mélange probiotique et prébiotique de FOS de chicorée et d'inuline à longue chaîne améliorerait l'atopie chez les nouveaux allergiques au lait de vache.

Affections inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des maladies graves, dont la cause n'est généralement pas claire. Il s'agit de la maladie de Crohn (MC), qui peut toucher aussi bien l'intestin grêle que le gros intestin, et de la colite ulcéreuse (CU), qui se limite au gros intestin. Les MICI sont associées à une dégradation de la fonction de barrière normale assurée par la paroi épithéliale de l'intestin et le mucus qui lui est associé. Il n'est pas clair si l'inflammation provoque la rupture de la barrière ou si la rupture de la barrière permet à l'inflammation de se développer. Des études ont montré que, par rapport aux animaux normaux, les animaux sans germes ne sont pas sensibles aux MICI expérimentales, et que la présence de bactéries commensales peut déclencher et/ou exacerber des maladies inflammatoires de l'intestin. Par conséquent, la MC et la CU peuvent résulter d'une réponse immunitaire muqueuse inappropriée au microbiote gastro-intestinal chez des individus génétiquement sensibles. Les données d'études cliniques ont également montré que l'équilibre entre les différents groupes de bactéries commensales peut être altéré chez les patients atteints de MICI.

Affections inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) sont des maladies graves, dont la cause n'est généralement pas claire. Il s'agit de la maladie de Crohn (MC), qui peut toucher aussi bien l'intestin grêle que le gros intestin, et de la colite ulcéreuse (CU), qui se limite au gros intestin. Les MICI sont associées à une dégradation de la fonction de barrière normale assurée par la paroi épithéliale de l'intestin et le mucus qui lui est associé. Il n'est pas clair si l'inflammation provoque la rupture de la barrière ou si la rupture de la barrière permet à l'inflammation de se développer. Des études ont montré que, par rapport aux animaux normaux, les animaux sans germes ne sont pas sensibles aux MICI expérimentales, et que la présence de bactéries commensales peut déclencher et/ou exacerber des maladies inflammatoires de l'intestin. Par conséquent, la MC et la CU peuvent résulter d'une réponse immunitaire muqueuse inappropriée au microbiote gastro-intestinal chez des individus génétiquement sensibles. Les données d'études cliniques ont également montré que l'équilibre entre les différents groupes de bactéries commensales peut être altéré chez les patients atteints de MICI.

De nombreuses études animales sur les probiotiques et les prébiotiques ont montré un impact positif sur le risque et la gestion des MICI. Cependant, leur effet chez les patients dépend du type de MICI. Si les données cliniques montrent qu'ils ne sont pas efficaces pour prolonger la rémission de la MC, d'autres données prometteuses indiquent que certains probiotiques sont utiles pour prolonger la rémission de la CU. Dans une autre affection inflammatoire de l'intestin, connue sous le nom de pouchite, qui peut survenir après une intervention chirurgicale pour traiter la CU, un mélange spécifique de souches probiotiques semble être efficace pour aider à maintenir la rémission. Le potentiel des prébiotiques et des symbiotiques pour soutenir la gestion des MICI, principalement par la réduction des marqueurs inflammatoires, a été observé dans plusieurs petites études avec des fructanes. Cependant, il n'est pas encore possible de tirer des conclusions définitives sur l'effet des prébiotiques ou des

probiotiques sur les MICI. Il est important de noter qu'aucun des essais menés jusqu'à présent n'a soulevé de préoccupations quant à leur sécurité chez les patients atteints de MICI aux doses testées.

Cancer du côlon

Des études épidémiologiques ont établi un lien entre le cancer du côlon et les régimes alimentaires pauvres en fibres alimentaires. Le potentiel des prébiotiques pour réduire le risque de cancer du côlon a donc naturellement aussi été étudié, principalement à l'aide de techniques *in vitro* et de modèles animaux. Les résultats d'études animales, avec des paramètres tels que les dommages à l'ADN, les foyers de cryptes aberrantes et les tumeurs du côlon, suggèrent que les prébiotiques peuvent réduire le risque de cancer du côlon. Ce constat est étayé par de nombreuses preuves *in vitro*. En outre, certains probiotiques ont été identifiés comme réduisant l'expression des enzymes microbiennes activatrices de carcinogènes et les niveaux de carcinogènes fécaux chez l'homme.

Les symbiotiques ont été étudiés dans quelques études animales et se sont révélés plus efficaces que les prébiotiques et les probiotiques seuls. Une étude sur les symbiotiques menée chez l'homme a révélé une réduction des dommages causés à l'ADN et de la prolifération cellulaire dans les biopsies du côlon. Les mécanismes potentiels de l'effet des prébiotiques sur le risque de cancer du côlon ont été identifiés dans des études animales et comprennent des changements dans les activités enzymatiques des bactéries intestinales, qui modifient les produits de fermentation, et une régulation positive de l'apoptose (mort cellulaire programmée - dans ce cas, des cellules précancéreuses). Les AGCC résultant de la fermentation des fibres alimentaires, y compris les prébiotiques, sont également connus pour moduler le système immunitaire, ce qui pourrait avoir un certain rôle inhibiteur dans le développement du cancer. Les preuves que les probiotiques ou les prébiotiques peuvent réduire le risque de cancer du côlon chez l'homme font défaut et nécessitent des essais prospectifs multicentriques solides sur l'homme.

PROBIOTIQUES ET PRÉBIOTIQUES : MÉCANISMES D'ACTION

Mécanisme global

On pense que les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques agissent en grande partie par des effets directs ou indirects sur les fonctions de l'hôte et/ou sur le microbiote intestinal et l'environnement, respectivement. Dans le cas des probiotiques, les micro-organismes vivants sont consommés à des doses allant de $\sim 10^8$ à 10^{12} cellules/jour, selon le produit. Ce grand nombre de microbes est susceptible d'avoir un impact plus important dans le tube digestif supérieur, où les micro-organismes sont présents en plus faible densité, mais on pense que l'impact s'étend au côlon. Les produits prébiotiques favorisent la croissance de microbiotes endogènes spécifiques et de leurs produits métaboliques. En outre, les prébiotiques peuvent stimuler la croissance de probiotiques spécifiques lorsqu'ils sont associés à des symbiotiques. Ainsi, les probiotiques et les prébiotiques partagent de nombreux mécanismes d'action communs, produisant un impact sur les microbes qui peuplent l'intestin de l'hôte. Les mécanismes à l'origine des effets sur la santé liés aux seuls prébiotiques ou probiotiques (Figures 9A et 9B) ont été décrits ou suggérés dans la section ci-dessus consacrée aux effets sur la santé.

En stimulant les organismes commensaux, les probiotiques et les prébiotiques agissent sur l'hôte et interagissent avec lui via deux modes d'action principaux ou une combinaison d'actions :

- Impact des micro-organismes ou de leurs métabolites/enzymes sur le tube digestif de l'hôte et son microbiote (Figure 10A)
- Interférences avec l'hôte (Figure 10B)

- Interaction avec les cellules de l'hôte et son système immunitaire
- Impact des métabolites microbiens sur l'homéostasie métabolique de l'hôte
- Impact des métabolites sur la santé osseuse
- Modulation de la fonction et de la santé du cerveau

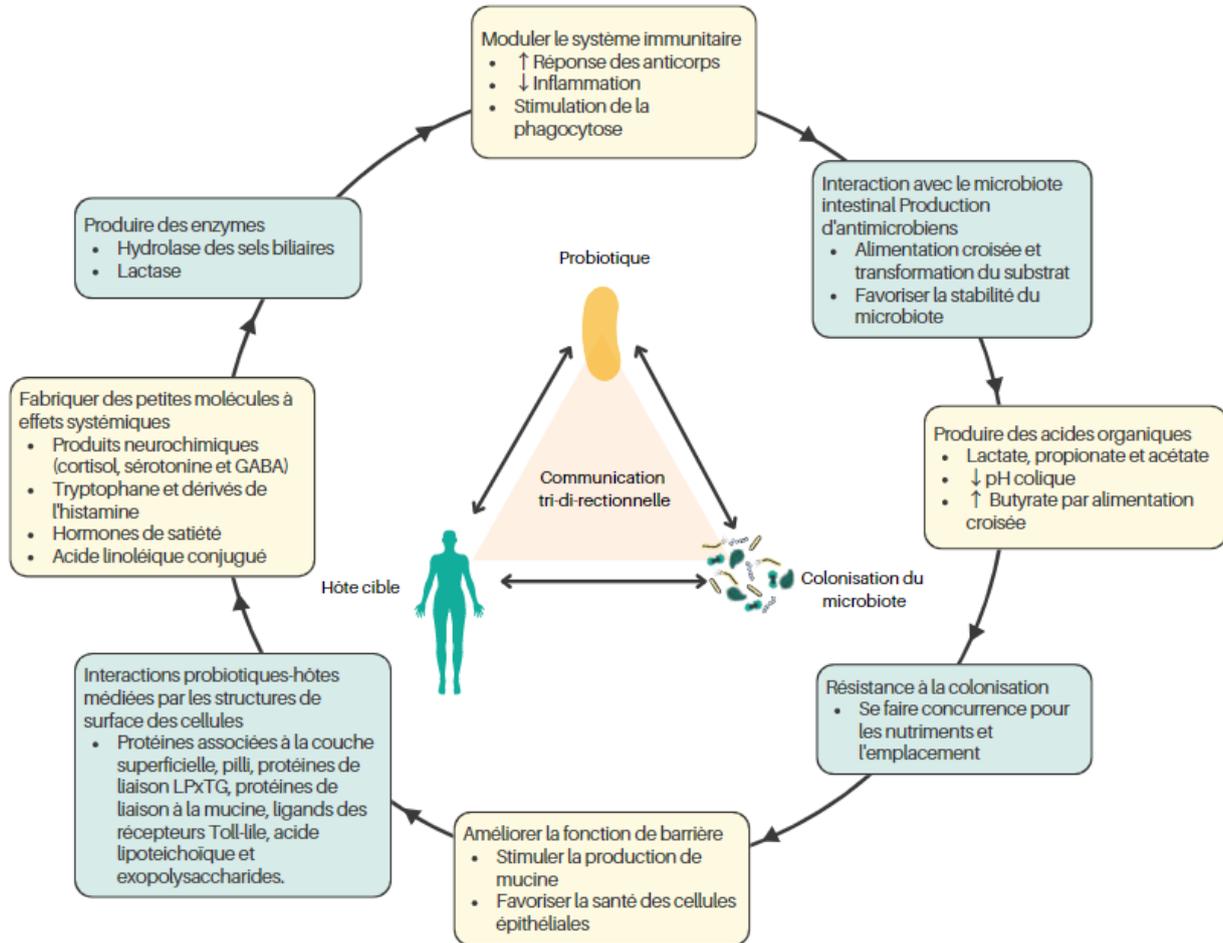
Le tube digestif et son microbiote

La plupart des microbes, y compris les bifidobactéries et les lactobacilles du côlon, fermentent de préférence les glucides non digestibles qui échappent à la digestion dans le tube digestif supérieur, ce qui entraîne la production d'AGCC et une réduction du pH dans le côlon. Les bifidobactéries fermentent les fructanes par l'intermédiaire de leur enzyme β -fructofuranosidase, qui est absente ou moins active chez les autres bactéries. Cela donne aux bifidobactéries un avantage concurrentiel lorsqu'elles sont exposées aux fructanes dans l'intestin humain. Certaines espèces de *Bifidobacterium* sont capables de fermenter les HMO, car elles peuvent exprimer les fucosidases et les sialydases nécessaires à leur fermentation. De même, la présence de la β -galactosidase dans les lactobacilles ou les streptocoques fournit un avantage concurrentiel

dans la fermentation des GOS et de la gomme d'acacia. Le métabolisme des fructanes prébiotiques par les bifidobactéries produit principalement les composés acides acétate et lactate. L'alimentation croisée de ces produits de fermentation à d'autres espèces donne lieu à des AGCC, le butyrate et le propionate, qui sont également formés directement à partir de la fermentation d'autres glucides alimentaires. Un pH plus faible dans le côlon favorise la multiplication et la survie des micro-organismes commensaux qui préfèrent les conditions acides et inhibe généralement la capacité de certains agents pathogènes à adhérer, à se développer, à se déplacer à travers l'épithélium ou à coloniser le tube digestif.

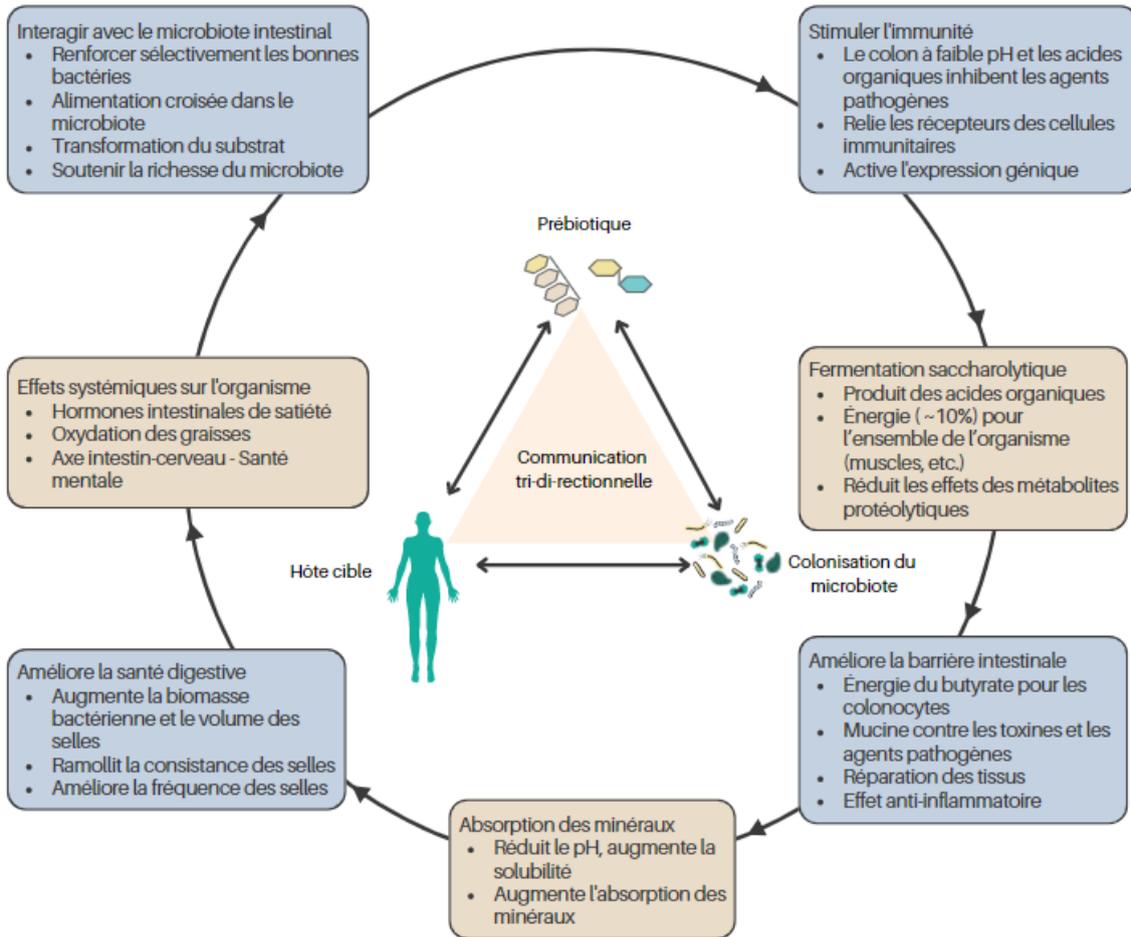
FIGURE 9.

Mécanismes d'action des probiotiques et des prébiotiques.

A

Probiotiques. Divers mécanismes sont susceptibles d'être à l'origine des bienfaits des probiotiques sur la santé de l'hôte. Dans certains cas, les effets sont indirects, par exemple la formation de métabolites résultant de l'interaction avec le microbiote résident (alimentation croisée avec d'autres microorganismes résidents). Dans d'autres cas, les interactions sont directes, par exemple avec les cellules immunitaires de l'hôte. Globalement, les bénéfices cliniques apportés par les probiotiques pourraient résulter de l'action combinée de plusieurs mécanismes. GABA, acide gamma-aminobutyrique.

B



Prébiotiques. Divers mécanismes interviennent dans les bienfaits des prébiotiques sur la santé de l'hôte. La clé est la stimulation sélective du microbiote bénéfique tel que les bifidobactéries et la production de métabolites tels que les acides gras organiques ou à chaîne courte qui interagissent avec l'organisme. L'ensemble de ces mécanismes favorise des avantages tels que l'amélioration de la santé digestive, de l'immunité, de l'absorption des minéraux, de l'oxydation des lipides et de la santé du cerveau.

Reproduit (A) et modifié (B) avec l'autorisation de Springer Nature Customer Service Centre GmbH : Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology "Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic" Sanders ME et al., Copyright ©2019, Oct; 16(10):605-616, doi: 10.1038/s41575-019-0173-3. Epub 2019 Jul 11

FIGURE 10.

Mécanismes d'action des probiotiques et des prébiotiques.

A

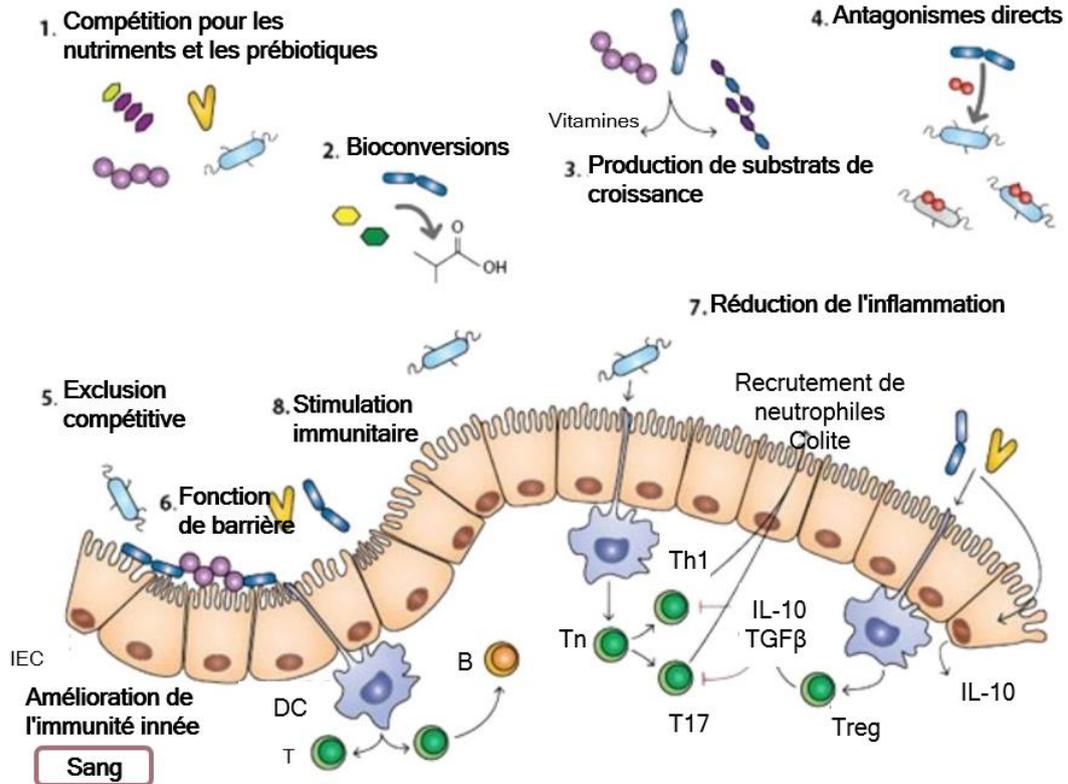
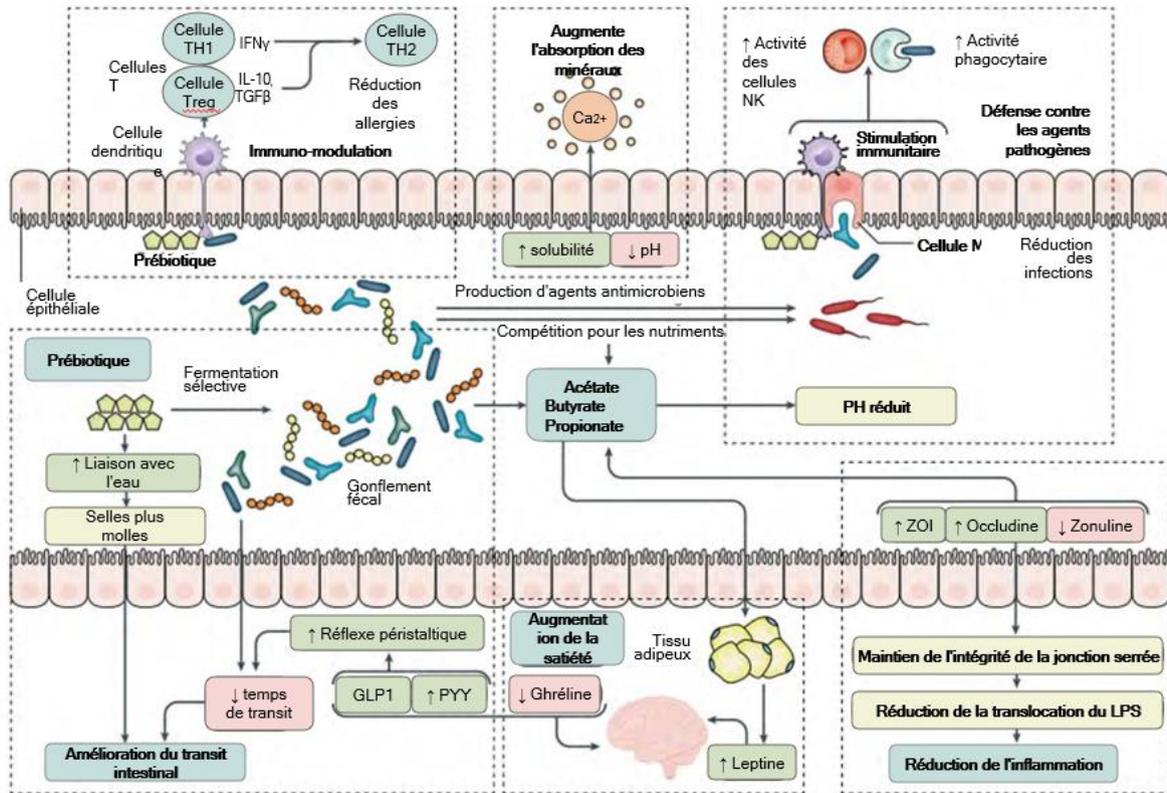


Diagramme schématisant les mécanismes potentiels ou connus par lesquels les bactéries probiotiques peuvent avoir un impact sur le microbiote.

Modifié avec l'autorisation de Hindawi Publishing Corporation, *Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases* "The Human Microbiome and Infectious Diseases: Beyond Koch", Paul W. O'Toole and Jakki C., Copyright © 2008, doi.org/10.1155/2008/175285, Epub 2008 Dec 03

B



Mécanismes d'action des prébiotiques. Le principe est que les prébiotiques qui entrent dans l'intestin sont utilisés de manière sélective. Cette étape favorise la croissance bactérienne et la fonctionnalité de certains genres ou espèces. L'un ou l'autre de ces effets peut avoir des effets bénéfiques sur la santé. Une augmentation du volume des selles et une amélioration des habitudes intestinales sont dues à la croissance microbienne. La régulation immunitaire peut être influencée par l'augmentation de la biomasse et des composants de la paroi cellulaire des bactéries. Les produits métaboliques comprennent les acides organiques, qui abaissent le pH intestinal et ont des effets concomitants sur les agents pathogènes microbiens et l'absorption des minéraux. Les produits métaboliques peuvent également influencer l'intégrité épithéliale et la régulation hormonale. Les bactéries qui réagissent à l'apport de prébiotiques peuvent influencer la composition du microbiote par l'élaboration d'agents antimicrobiens (par exemple, des peptides) et des interactions compétitives, réduisant éventuellement les infections et les bactéries contenant des lipopolysaccharides (LPS). GLP1, glucagon like peptide1; M cell, microfold cell; NK cell, natural killer cell; PYY, peptide YY; TGFβ, transforming growth factor β; TH1 cell, type 1 helper cell; TH2 cell, type 2 helper cell; Treg cell, regulatory T cell; ZO1, zonula occludens 1.

Reproduit avec l'autorisation de Springer Nature Customer Service Centre GmbH : Springer Nature, Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology "Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic" Sanders ME et al., Copyright © 2019, Oct; 16(10):605-616, doi: 10.1038/s41575-019-0173-3. Epub 2019 Jul 11

La barrière intestinale joue un rôle important dans la protection contre l'entrée de substances nocives. Une barrière intestinale dysfonctionnelle, ou intestin perméable, est associée à diverses maladies et troubles, tels que les infections causées par des agents pathogènes intestinaux, les MII, SCI, l'obésité, la maladie cœliaque, la sensibilité au gluten non cœliaque, les allergies alimentaires et même les maladies auto-immunes comme le diabète de type 1. Des études *in vitro* suggèrent que les probiotiques et les prébiotiques peuvent améliorer la fonction de barrière de l'épithélium intestinal en augmentant la résistance des jonctions serrées, peut-être en influençant la production de protéines de jonction serrée (par exemple les occludines et les claudines) qui régulent le passage de petites molécules et d'ions dans l'espace entre les cellules épithéliales. Une augmentation de l'expression des gènes qui codent pour les protéines de la jonction serrée a été démontrée dans une étude humaine où les sujets ont reçu le probiotique *L. plantarum* WCFS1. Certaines études *in vivo* sur les prébiotiques indiquent une amélioration de la fonction de barrière intestinale. En outre, l'augmentation de la production de mucine et l'épaisseur de la couche de mucus qui en résulte sont bénéfiques pour la barrière intestinale. Cela contribue à protéger les cellules épithéliales d'une éventuelle translocation des agents pathogènes et peut améliorer la clairance des agents pathogènes du tube digestif. Les résultats de la culture cellulaire montrent qu'une augmentation de la production de mucines peut résulter d'un renforcement de l'expression génétique dans les cellules de gobelet productrices de mucus qui tapissent le tube digestif. Il a également été démontré que certains prébiotiques ont des effets directs sur les bactéries pathogènes en servant de leurres ou en modifiant la décoration du sucre qui sert d'ancrage aux bactéries sur les cellules épithéliales de l'intestin, empêchant ainsi les agents pathogènes de s'y fixer.

De nombreuses bactéries produisent des peptides/protéines antimicrobiens, comme les bactériocines, qui réduisent la survie des micro-organismes concurrents en inhibant la formation de leurs pores ou la synthèse de leur paroi cellulaire. Des études *in vitro* ont montré que les bactériocines produites par les bactéries probiotiques, telles que les souches de lactobacilles et de *Bifidobacterium*, réduisent la capacité des agents pathogènes, tels que *E. coli* O157:H7, à adhérer aux cellules intestinales cultivées et à les envahir. La production de bactériocines après l'administration de prébiotiques a également été signalée. C'est peut-être l'un des mécanismes par lesquels les probiotiques et les prébiotiques diminuent le taux d'infection chez l'homme et l'animal et augmentent le taux de survie des souris traitées par un agent pathogène. D'autres preuves de ce mécanisme proviennent d'études utilisant des bactéries probiotiques, qui ont été modifiées de telle sorte qu'elles ne peuvent plus produire de bactériocines. Dans des études *in vitro*, on a constaté que ces micro-organismes perdaient leur capacité à empêcher l'adhérence et la translocation des agents pathogènes et/ou à réduire les taux d'infection/ améliorer la survie des animaux infectés. En outre, il a été démontré *in vitro* que les probiotiques modifient l'expression génétique de certains agents pathogènes, réduisant ainsi leur virulence.

Les probiotiques et les prébiotiques peuvent également renforcer la capacité des cellules de Paneth spécialisées de l'intestin à produire des peptides antibactériens connus sous le nom de défensines, y compris des α -et β -défensines et des cathelicidines. Ils sont actifs contre les bactéries, les champignons et les virus et stabilisent la fonction de barrière intestinale. Cet effet putatif est étayé par des études *in vitro* sur la culture de cellules épithéliales intestinales (par exemple Caco-2), montrant que certains probiotiques et prébiotiques peuvent stimuler l'expression de l'ARNm de la β -défensine humaine et la sécrétion de peptides.

Des études animales et *in vitro* ont montré que certains probiotiques et prébiotiques peuvent entrer en compétition avec les agents pathogènes pour les sites récepteurs sur les cellules épithéliales ou dans la couche muqueuse, empêchant ainsi les agents pathogènes d'adhérer ou de se déplacer. En revanche, d'autres probiotiques peuvent se lier directement à l'agent pathogène, réduisant ainsi sa capacité à coloniser l'intestin. Des études sur les animaux ont démontré que l'alimentation avec certaines souches probiotiques et prébiotiques peut réduire considérablement la capacité des agents pathogènes tels que *S. enterica subsp. enterica serovar Typhimurium* et *E. coli* pathogènes à se déplacer et à envahir le foie et la rate. En outre, des preuves *in vitro* montrent que les mêmes souches probiotiques ont des capacités similaires à celles de certains pathogènes pour adhérer aux cellules. L'influence de certains prébiotiques sur la translocation des agents pathogènes dans des modèles animaux infectés a également été démontrée.

La fermentation saccharolytique des prébiotiques glucidiques réduit de façon concomitante les effets potentiellement néfastes de la fermentation des protéines et d'autres processus, qui donnent naissance à des composés azotés et soufrés, tels que l'ammoniac, les N-nitroso, les azoïques et les sulfures. Nombre de ces produits, notamment le sulfure d'hydrogène et les composés ni- troso, sont toxiques pour les cellules intestinales et sont impliqués dans l'étiologie du cancer colorectal. De même, la fermentation saccharolytique module le métabolisme des acides biliaires après la consommation de graisses alimentaires. Les bactéries déconjuguent et déshydroxylient les acides biliaires primaires sécrétés par l'hôte en acides biliaires secondaires, tels que l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique, ce qui modifie leur affinité avec les récepteurs et, par conséquent, leur impact sur le métabolisme de l'hôte - par exemple, la sensibilité à l'insuline, le métabolisme des lipides et la dépense énergétique - et l'immunité. Bien que les mécanismes sous-jacents exacts ne soient pas encore

parfaitement clairs, on sait que le métabolisme bactérien est impliqué dans la formation de la TMA à partir de la choline et de la carnitine. Il a été démontré que les prébiotiques réduisent la formation de TMA et de son métabolite hépatique, l'oxyde de triméthylamine (TMAO). Le TMAO a été associé à l'athérosclérose. Une étude humaine a rapporté que les oligosaccharides d'arabinoxylane prébiotiques (AXOS) réduisaient le TMAO sérique.

Interférences avec l'hôte

Le plus complexe des mécanismes par lesquels les probiotiques et les microbes endogènes stimulés peuvent agir est l'interaction avec les cellules immunitaires gastro-intestinales et le tissu lymphoïde pour moduler les réponses immunitaires et inflammatoires de l'hôte. Cela offre la possibilité d'un impact au-delà de l'intestin (Figure 9).

Le système immunitaire des mammifères se compose de deux branches principales : le système immunitaire inné (ou immédiat non spécifique) et le système immunitaire acquis (ou adaptatif spécifique). Les deux parties du système immunitaire sont extrêmement complexes et font intervenir des cellules (immunité cellulaire) et d'autres composants sécrétés dans le sang, comme les anticorps et les cytokines. Les deux bras travaillent ensemble pour protéger l'hôte des agents pathogènes (bactéries, virus, champignons) et d'autres matières étrangères (antigènes), ainsi que des cellules tumorales présentes dans l'hôte. Pour plus d'informations, veuillez consulter la monographie concise d'ILSI Europe sur la nutrition et l'immunité chez l'homme.

Par le biais de la « diaphonie » entre les bactéries et les cellules épithéliales, il semble que les microbes ingérés et endogènes puissent avoir un impact sur les réponses innées et adaptatives du système immunitaire de l'hôte. L'interaction entre les cellules microbiennes (commensales, probiotiques ou pathogènes) et

les cellules hôtes est causée par l'interaction avec des récepteurs spécifiques, tels que les récepteurs TLR (toll-like receptors) associés aux cellules du tube digestif des mammifères. L'activation de ces récepteurs déclenche une cascade de signaux immunitaires concertés, entraînant différentes réponses. Par exemple, la réponse peut assurer l'équilibre des populations de cellules auxiliaire T matures (Th1 vs. Th2) et de cellules T-régulatrices, ce qui permet une réponse appropriée aux pathogènes potentiels et aux antigènes alimentaires. Une réponse inappropriée des cellules T, liée par exemple à une réponse allergique, sera plus probable en l'absence d'une action suffisante des cellules T-régulatrices. En outre, l'activation des voies immunitaires peut également entraîner la différenciation des cellules B et la production d'anticorps protecteurs, tels que les IgA, qui sont sécrétés dans la lumière intestinale. Dans le même ordre d'idées, il a été démontré que l'ingestion de souches probiotiques ou de prébiotiques spécifiques, dans le cadre d'études sur l'homme et l'animal, augmentait les cytokines anti-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-10 et le TGF- β , et réduisait

les cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF- α et l'IFN- γ . Il a été proposé que ces changements dans l'équilibre des cytokines pourraient constituer un mécanisme par lequel les prébiotiques et les probiotiques pourraient être en mesure d'atténuer les MICI, ainsi que les maladies auto-immunitaires, telles que le diabète de type 1.

Divers probiotiques et certains prébiotiques ou symbiotiques modulent l'activité des cellules phagocytaires (neutrophiles et macrophages) et des cellules tueuses naturelles (NK) (lymphocytes non T non B) chez les animaux et les humains. Les TLR, également appelés récepteurs de la protéine G dans certains globules blancs, peuvent être influencés par les probiotiques et les prébiotiques. De plus, les prébiotiques peuvent avoir un impact indirect sur le système immunitaire, car les AGCC résultant du métabolisme microbien peuvent

interagir avec plusieurs récepteurs membranaires dans l'intestin et le sang (TLR et GPCR) (récepteurs de type Toll et récepteurs couplés aux protéines G).

Bien que les études sur l'homme aient révélé des changements dans les marqueurs biologiques, tels que les niveaux de cytokines, ainsi que dans le nombre et l'activité des cellules immunitaires, il est toujours primordial que les études sur l'homme mesurent les résultats cliniques. Les mesures cliniques, telles que la réduction de l'incidence d'une infection ou l'amélioration de la réponse immunitaire à un vaccin, peuvent alors être associées à des mesures de biomarqueurs immunitaires humoraux ou cellulaires. Même si les résultats des études animales ne peuvent pas nécessairement être extrapolés à l'homme, les modèles animaux représentent un moyen précieux de comprendre la cascade de signalisation complexe qui sous-tend une réponse immunitaire protectrice.

Les métabolites d'origine bactérienne présents dans l'intestin peuvent avoir un impact sur la santé en modulant la physiologie de certains organes, tels que le cerveau et le foie, les muscles squelettiques et les os. Il est possible que les AGCC, en particulier le butyrate et le propionate, interviennent dans la production et l'action des hormones de la faim et de la satiété, par exemple en augmentant le peptide YY (PYY) et l'oxyntomoduline et en diminuant la production de ghréline par les cellules de type endocrine dans l'intestin. Les AGCC peuvent également induire l'expression du peptide 1 de type glucagon (GLP-1). Ce phénomène déclenche à son tour d'autres voies de transduction des signaux dans les tissus périphériques, par exemple en augmentant la sécrétion d'insuline et l'utilisation du glucose et en réduisant les synthèses de cholestérol et de lipides dans le foie, deux facteurs qui ont de grandes implications pour la santé métabolique. Chez les porcs sevrés, l'administration orale d'AGCC est connue pour atténuer la déposition des graisses en réduisant la lipogenèse et en renforçant la lipolyse de différents tissus - une preuve supplémentaire que les AGCC sont un médiateur de la santé métabolique.

Les prébiotiques sont connus pour favoriser l'absorption des minéraux et des oligo-éléments, dont le calcium, ce qui se traduit par une augmentation de la teneur minérale osseuse du corps entier et de la densité de la masse osseuse. Les mécanismes exacts contribuant à l'absorption du calcium peuvent impliquer l'acidification du contenu de la lumière par les AGCC pour augmenter la solubilité du calcium, l'effet trophique des AGCC sur la taille de la surface d'absorption de la muqueuse et l'interaction avec les jonctions serrées de l'épithélium intestinal. En outre, les AGCC peuvent influencer le remodelage osseux par l'inhibition de la résorption osseuse en freinant la différenciation des ostéoclastes.

Le microbiote intestinal peut moduler le développement, la structure et la fonction du cerveau et influencer les émotions et le comportement. Les microbes intestinaux peuvent communiquer avec le système nerveux par diverses voies, notamment le nerf vague en produisant des neurotransmetteurs (Figure 8). Les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques régulent la production d'acide gamma-aminobutyrique (GABA), de sérotonine, de glutamate et de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), qui jouent tous un rôle important dans le contrôle de l'équilibre excitateur-inhibiteur neuronal, de l'humeur, des fonctions cognitives et des processus d'apprentissage et de mémoire. Par exemple, une étude sur des souris a montré que l'ingestion de *L. rhamnosus JB-1* régulaient le comportement émotionnel et l'expression des récepteurs GABA centraux via le nerf vague. On a découvert que certaines bactéries régulent la production de neurotransmetteurs. Par exemple, les lactobacilles et les *Bifidobacterium spp* produisent du GABA ; les *Escherichia*, *Bacillus* et *Saccharomyces spp* produisent de la noradrénaline; les *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* et *Enterococcus spp* peuvent produire de la sérotonine ; les *Bacillus* de la dopamine ; et les *lactobacilles* de l'acétylcholine. Les cytokines telles que l'IL-1 et l'IL-6, produites par le dialogue entre les microbes et les cellules immunitaires, peuvent se déplacer via la circulation sanguine jusqu'au cerveau pour moduler l'axe

hypothalamo-pituitaire-adréralien (HPA) et la libération de cortisol, qui est le plus puissant activateur du système de stress. Les études menées à ce jour sur l'homme confirment l'idée que le microbiote intestinal est modifié au cours d'une dépression majeure et que les prébiotiques et les probiotiques peuvent avoir un impact sur les symptômes de l'anxiété et de la dépression.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La science qui entoure le concept des probiotiques et des prébiotiques ne cesse de se développer. Les efforts actuels de la recherche mondiale ont grandement contribué à la compréhension du rôle des micro-organismes commensaux gastro-intestinaux dans leur relation symbiotique extraordinaire avec les humains. La poursuite des recherches sur le microbiote intestinal permettra sans doute de mieux comprendre l'impact des probiotiques et des prébiotiques sur la santé humaine.

Les probiotiques peuvent compenser, remplacer ou compléter le microbiote intestinal et, par conséquent, avoir un impact sur l'hôte, directement ou indirectement, par le biais d'interférences avec le microbiote intestinal et/ou l'hôte. Les probiotiques peuvent également agir indépendamment en fonction du microbiote. Les prébiotiques sont conçus pour améliorer le microbiote intrinsèque en stimulant sélectivement les groupes considérés comme importants pour l'eubiose. Les effets des prébiotiques et des probiotiques peuvent être locaux dans le tractus gastro-intestinal ou systémiques, offrant ainsi des avantages pour la santé de l'hôte.

Les dernières décennies de recherche ont démontré les avantages potentiels des probiotiques et des prébiotiques pour la santé et ont contribué à notre compréhension des mécanismes par lesquels ces effets sont obtenus. L'impact le plus souvent rapporté des probiotiques et des prébiotiques est le soutien de la fonction intestinale, y compris la fréquence et la consistance des selles, et la réduction de l'incidence des DAA et des diarrhées infectieuses. Il est de plus en plus évident que les probiotiques et les prébiotiques ont une influence sur le système immunitaire, ce qui indique qu'ils peuvent améliorer la résistance aux infections, notamment celles des voies gastro-intestinales ou respiratoires, et contribuer à atténuer les allergies, en particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants. D'autres preuves mettent en évidence le potentiel des

probiotiques et des prébiotiques sur d'autres affections du tube digestif, comme la CU, la pouchite et le SCI. Dans le cas des prébiotiques, leur rôle bien établi dans l'amélioration de l'absorption du calcium reste à documenter comme un avantage prouvé pour la santé osseuse. Le rôle émergent des prébiotiques et des probiotiques dans le contrôle de l'appétit et la gestion du poids pourrait également être très important. Un autre domaine d'intérêt en expansion pour les prébiotiques et les probiotiques est leur rôle anti-inflammatoire potentiel au-delà de l'intestin, indiquant des bienfaits pour la santé cardiovasculaire, la gestion de l'obésité, la prévention du syndrome métabolique et la santé mentale.

Il est essentiel de garder à l'esprit que les bénéfices rapportés des probiotiques doivent être considérés comme spécifiques à une souche, sauf preuve contraire. Les prébiotiques, selon le type et la structure, auront également des effets spécifiques à la substance. Il est essentiel que les futures études humaines en tiennent compte. Outre l'établissement des effets de chaque ingrédient, ces études devraient également viser à améliorer notre compréhension des mécanismes d'action et éventuellement à jeter les bases de marqueurs biologiques validés.

Cette monographie est une tentative de résumer la science et les principes qui sous-tendent les prébiotiques et les probiotiques utilisés dans les aliments aujourd'hui. Il convient de noter que ces ingrédients peuvent être facilement incorporés dans un régime alimentaire équilibré et qu'il existe un nombre croissant de preuves de leurs bienfaits avérés et potentiels pour la santé.

ABRÉVIATIONS

DAA	Diarrhée associée aux antibiotiques
APC	Cellules présentatrices d'antigènes
AXOS	Oligosaccharides d'arabinoxylane
AGCR	Acides gras à chaîne ramifiée
BDNF	Facteur neurotrophique dérivé du cerveau
MC	Maladie de Crohn
UFC	Unités formant une colonie
DP	Degré de polymérisation, c'est-à-dire le nombre de monomères dans une molécule
EFSA	Autorité européenne de sécurité des aliments
FDA	Food and Drug Administration
FOS	Fructo-oligosaccharides - généralement appliqué aux mélanges de DP3-DP9
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GALT	Tissu lymphoïde associé à l'intestin
GI	Gastro-intestinal
GLP-1	Peptide 1 de type glucagon
GOS	Galacto-oligosaccharides - généralement appliqué aux mélanges de DP3-DP9
GRAS	Généralement reconnu comme sûr
HMO	Oligosaccharide du lait humain
SCI	Syndrome du côlon irritable
MII	Maladie inflammatoire de l'intestin
IL	Interleukine
IPA	Association internationale des probiotiques
ISAPP	Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques
ECN	Entérocolite nécrosante
PYY	Peptide YY
QPS	Présomption qualifiée de sécurité
AGCC	Acides gras à chaîne courte
TLR	Récepteurs de type Toll
TMAO	Oxyde de triméthylamine
CU	Colite ulcéreuse
IVRS	Infection des voies respiratoires supérieures

GLOSSAIRE

Anticorps

Une protéine spécifique produite dans le sang ou les tissus dans le cadre de la réponse immunitaire à un antigène étranger, tel qu'une bactérie ou une toxine, ou une protéine alimentaire qui interagit avec l'antigène, l'inactivant ainsi, formant la base de l'immunité.

Antigène

Substance, le plus souvent un peptide ou une protéine, que l'organisme reconnaît comme étrangère et qui peut susciter une réponse immunitaire (par exemple, un antigène bactérien, un antigène alimentaire ou une toxine).

Commensal

Du latin - "com-" (ensemble, conjointement) et "mensalis" (de la table). Cela signifie que deux organismes vivent ensemble d'une manière qui est bénéfique pour les deux ou, du moins, qui ne nuit pas à l'un ou à l'autre. Les bactéries commensales font partie de la flore normale de la bouche et de l'intestin humain et peuvent être neutres ou bénéfiques.

Cytokines

Protéines de faible poids moléculaire (autres que les anticorps) produites par divers types de cellules et intervenant dans la communication intercellulaire et le contrôle de la réponse inflammatoire et immunitaire. Les cytokines comprennent les interférons, les interleukines et les lymphokines.

Dysbiose

État du microbiote intestinal dans lequel un ou quelques micro-organismes potentiellement dangereux sont présents en grand nombre, créant ainsi une situation propice aux maladies ou des perturbations perceptibles, telles que des selles liquides, des infections ou des inflammations gastro-intestinales.

Eubiose

Formellement appelée « normobiose », elle caractérise la composition d'un microbiote intestinal stable ou équilibré chez un individu sain. On ne connaît pas entièrement ce qui constitue l'eubiose et, par conséquent, il n'existe pas de définition générale en termes de composition ou de fonction bactérienne.

Fermentation

L'oxydation anaérobie de composés organiques pour générer de l'énergie métabolique en l'absence d'oxygène comme puits d'électrons. Les équivalents de réduction sont libérés sous forme d'hydrogène, d'ammoniac, de sulfure d'hydrogène, de méthane ou d'alcools. Par exemple, l'oxydation des glucides peut produire des acides gras à chaîne courte, de l'éthanol, de l'acide lactique et/ou des gaz, ainsi que de l'énergie sous forme d'ATP.

Microbe/micro-organisme

Petits organismes, souvent unicellulaires, dont les bactéries, les archées, les champignons - tels que les levures et les moisissures, qui peuvent être multicellulaires - les algues et le plancton. Bien que les définitions varient, nous avons considéré que les microbes ne comprennent pas les virus.

Microbiote

Tous les microbes présents dans une région ou un habitat particulier - le microbiote intestinal décrit donc l'ensemble de la population microbienne présente dans l'intestin ou le tractus gastro-intestinal. Le terme « microflore » n'est plus utilisé.

Oligosaccharide

Hydrate de carbone constitué de 3 à 10 unités monosaccharides, reliées par des liaisons glycosidiques. Certains oligosaccharides sont des prébiotiques

Prébiotique

Un prébiotique est un substrat qui est utilisé sélectivement par les micro-organismes de l'hôte et qui confère un bienfait pour la santé.

Probiotique

Micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte

Polysaccharide

Hydrate de carbone comprenant 10 unités de monosaccharides ou plus. Certains polysaccharides sont des prébiotiques

Symbiotique

Mélange comprenant des micro-organismes vivants et un ou plusieurs substrats utilisés sélectivement par les micro-organismes de l'hôte, qui confère un avantage pour la santé de l'hôte

Taxonomie

La science qui consiste à identifier les espèces et à les classer

DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE ET LECTURES COMPLÉMENTAIRES

Binda, S. *et al.* (2020). Criteria to Qualify Microorganisms as 'Probiotic' in Foods and Dietary Supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11:1662.

Blaak, E. E., *et al.* (2020). Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Beneficial Microbes*, 11(5):411-455.

Borewicz, K., *et al.* (2019). The effect of prebiotic fortified infant formulas on microbiota composition and dynamics in early life. *Scientific reports*, 9(1):1-13.

Cani, P.D. & Delzenne N.M. (2011). The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics*, 130(2):202-212.

Canfora, E.E., *et al.* (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nature Reviews Endocrinology*, 15(5):261-273.

Dang, A.T., & Marsland, B.J. (2019). *Microbes*, metabolites, and the *gut-lung* axis. *Mucosal Immunology*, 12(4):843-850.

Delgado, G.T.C., & Tamashiro, W.M.D.S.C. (2018). Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International*, 113:183-188.

Dutch Microbiome Project: <https://www.systemsgenetics.nl/project/lifelines-deep/>

EFSA (2011). EFSA on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Guidance on the scientific requirements for health claims related to gut and immune function. *EFSA Journal*, 9:1984.

EFSA (2016). Guidance on the scientific requirements for health claims related to the immune system, the gastrointestinal tract and defence against pathogenic microorganisms. *EFSA Journal*, 14:4369.

Flemish Gut Flora project <http://www.vib.be/en/research/Pages/The%20Flemisch%20Gut%20Flora%20project.aspx>

Hiel, S., *et al.* (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin-treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(12):3618-3628.

Gibson, G.R., *et al.* (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8):491-502.

Hill, C., *et al.* (2017). 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.

Human Microbiome Project, National Institutes of Health, USA: www.hmpdacc.org

ISAPP infographics (<https://isappscience.org/for-consumers/infographics/>) and videos (<https://isappscience.org/for-consumers/videos/>) addressing prebiotics, and probiotics, and synbiotics.

King, C.H., et al. (2019). Baseline human gut microbiota profile in healthy people and standard reporting template. *PLoS one*, 14(9):e0206484.

Kleerebezem, M., et al. (2019). Understanding mode of action can drive the translational pipeline towards more reliable health benefits for probiotics. *Current Opinion in Biotechnology*, 56:55-60.

Martin-Gallausiaux, C., et al. (2021). SCFA: mechanisms and functional importance in the gut. *Proceedings of the Nutrition Society*, 80(1):37-49.

MetaHit – Metagenomics of the human intestinal tract: <http://www.metahit.eu/>

Moeller, A. H., et al. (2016). Cospeciation of gut microbiota with hominids. *Science*, 353(6297), 380-382.

Musilova, S., et al. (2014). Beneficial effects of human milk oligosaccharides on gut microbiota. *Beneficial Microbes*, 5(3):273-283.

O'Toole, P.W. et al. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2(5):1-6.

Sanders, M.E., et al. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10):605-615.

Swanson, K.S., et al. (2020). Effect of fructans, prebiotics and fibres on the human gut microbiome assessed by 16S rRNA-based approaches: a review. *Beneficial microbes*, 11(2):101-129.

Swanson, K.S., et al. (2020). The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 17(11):687-701.

The American Gut Project: <http://humanfoodproject.com/americangut/>

The Million Microbiome of Humans Project (MMHP): <https://en.mgitech.cn/news/114/>

van den Akker, C.H.P., et al. (2020). Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 70(5):664-680.

World Gastroenterology Organisation Practice Guideline: Probiotics and Prebiotics. (2017). <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english>

Zheng, J., et al. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(4):2782-2858.

MONOGRAPHIES CONCISES D'ILSI EUROPE

- Alcohol — Health Issues Related to Alcohol Consumption
- Antioxidant and Anti-Inflammatory Components of Foods
- A Simple Guide to Understanding and Applying the Hazard: Analysis Critical Control Point Concept
- Calcium in Nutrition
- Carbohydrates: Nutritional and Health Aspects
- Caries Preventive Strategies
- Concepts of Functional Foods
- Dietary Fibre
- Food Allergy
- Food Biotechnology – An Introduction
- Food, Glycaemic Response and Health
- Functional Foods – From Science to Health and Claims
- Genetic Modification Technology and Food – Consumer Health and Safety
- Healthy Lifestyles – Diet, Physical Activity and Health
- Microwave Ovens
- Nutrition and Genetics – Mapping Individual Health
- Nutrition and Immunity in Man
- Nutritional and Health Aspects of Sugars – Evaluation of New Findings
- Nutritional Epidemiology, Possibilities and Limitations
- Oral and Dental Health - Prevention of Dental Caries, Erosion, Gingivitis and Periodontitis
- Oxidants, Antioxidants, and Disease Prevention
- Principles of Risk Assessment of Food and Drinking Water Related to Human Health
- Probiotics, Prebiotics and the Gut Microbiota

- The Acceptable Daily Intake – A Tool for Ensuring Food Safety
- Threshold of Toxicological Concern (TTC)
- Type 2 Diabetes – Prevention and Management

Les monographies concises d'ILSI Europe peuvent être téléchargées à l'adresse suivante : <https://ilsu.eu/publications/concise-monograph-series/>

ILSI Europe publie également des rapports dans sa série de rapports. Les rapports d'ILSI Europe peuvent être téléchargés sur le site : <https://ilsu.eu/publications/report-series/>

ILSI Europe publie principalement des articles et des comptes rendus dans des revues à comité de lecture. La plupart d'entre eux peuvent être téléchargés sur le site : <https://ilsu.eu/publications/publications/>

Av. E. Mounier 83 / B.6. B-1200 Brussels
T +32 (0)2 771 00 14 – F +32 (0)0 762 00 44

www.ils.eu

The International Life Sciences Institute (ILSI) European branch
Collaboration for safe, nutritious and sustainable food



@ILSI_Europe



ILSI Europe



ILSI Europe

EU Transparency Register Identification Number: 241834336293-06



ILSI
EUROPE

