

# Alimentation et santé

LE RÔLE DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS  
LES MALADIES MÉTABOLIQUES



**BIOCODEX**   
*Microbiota Institute*

# Sommeil

## **1 • UN ÉVENTAIL DE MALADIES**

---

- p3** Microbiote intestinal et maladies métaboliques : quels liens ?
- p4** Focus sur le diabète

## **2 • L'ALIMENTATION : UN FACTEUR CLÉ**

---

- p6** Manger trop gras, c'est déséquilibrer notre flore intestinale
- p8** Alimentation et soins : une histoire d'inégalité microbienne

## **3 • QUELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES ?**

---

- p9** Les probiotiques au service du syndrome du « foie gras »
- p10** La greffe fécale, une piste prometteuse ?
- p11** Parole d'expert : Pr. Rémy Burcelin

# 1 • UN ÉVENTAIL DE MALADIES



**C**haque jour se produisent en nous des cascades de réactions chimiques qui permettent à notre organisme de se maintenir en vie : c'est le métabolisme. Il est déséquilibré par des modes de vie auxquels il n'est plus adapté (excès de sel, de sucre et de gras, sédentarité...). En conséquence, l'obésité, le diabète et les maladies cardiovasculaires font des ravages sur toute la planète. Encore insoupçonnée il y a une dizaine d'années à peine, l'implication des bactéries de notre flore intestinale dans ces maladies du monde moderne se révèle pourtant capitale.

## Microbiote intestinal et maladies métaboliques : quels liens<sup>1,2</sup> ?

**Si nos cellules ont besoin des bons carburants pour assurer leurs diverses fonctions, c'est aussi le cas de nos bactéries intestinales : leurs rôles multiples et essentiels au sein de notre grande symphonie métabolique n'ont été que récemment découverts. Gare aux effets néfastes en cas de fausses notes...**

Nos intestins abritent un socle commun de bactéries réparties principalement en deux grands groupes : les *Bacteroidetes* et les *Firmicutes*, les premières supplantant les secondes lorsqu'on est bien portant. Chez les personnes obèses en revanche, la balance pencherait plutôt du côté des *Firmicutes*. Or ces espèces de bactéries, nourries par les aliments que l'on ingère – en particulier les sucres lents – en tireraient plus de calories que ne le font les *Bacteroidetes*, entraînant un surpoids.

### Un cercle vicieux inflammatoire

Dès lors, toute une cascade de « mauvaises » réactions de l'organisme se trouve activée par une alimentation trop riche en gras qui déséquilibre le microbiote intestinal. La fonction « barrière » des intestins n'est plus aussi efficace ; ces derniers sont moins résistants et laissent passer des molécules issues des bactéries, ce qui provoque une réponse anormalement persistante et silencieuse du système immunitaire. Impacté par cette inflammation chronique, le pancréas produit moins d'insuline, elle-même moins bien utilisée par nos cellules – c'est

1 Pascale A, Marchesi N, Marelli C, Coppola A, Luzi L, Govoni S, Giustina A, Gazzaruso C. *Microbiota and metabolic diseases*. *Endocrine*. 2018 May 2. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5

2 Li X, Watanabe K, Kimura I. *Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases*. *Front Immunol*. 2017 Dec 20;8:1882. doi: 10.3389/fimmu.2017.01882

### LES MALADIES MÉTABOLIQUES EN QUELQUES MOTS

- ❖ Elles perturbent le métabolisme, c'est-à-dire les réactions biochimiques qui permettent aux cellules de se nourrir, de produire de l'énergie et à l'organisme de se débarrasser de ses déchets
- ❖ Elles peuvent apparaître dès la naissance ou se développer plus tardivement dans la vie en raison de certains facteurs (mauvaise alimentation...)
- ❖ Les plus connues d'entre elles sont l'obésité, le diabète ou encore l'hypertension artérielle

## 1 • UN ÉVENTAIL DE MALADIES

l'insulinorésistance, caractéristique du diabète de type 2. Le stockage des graisses dans les tissus et leur transport dans le sang sont eux aussi perturbés. Les vaisseaux sanguins, non seulement encombrés par le gras, se dilatent également moins bien. Au final, une bombe cardiovasculaire faite de graisse abdominale, lipides sanguins élevés, hypertension artérielle et hyperglycémie qui mènent tout droit à ce que l'on appelle le syndrome métabolique.



### Les gardiennes de notre métabolisme

Au contraire, dans le cas d'une alimentation bénéfique pour notre flore intestinale comme le régime méditerranéen (alimentation riche en fruits, légumes et huile d'olive et faible en viande), une mécanique vertueuse se met en route : nos bactéries produisent des acides gras à chaîne courte (AGCC), source d'énergie pour nos cellules. Ces AGCC interviennent dans la régulation de l'appétit, du transit et de la formation des graisses. Ils peuvent agir sur la production d'insuline et la tension artérielle. Certains, comme le butyrate, protègent nos cellules intestinales de l'inflammation et les aident à lutter contre des microbes agressifs. Ils auraient même des propriétés anti-cancéreuses. Sans compter que les bactéries produisent des vitamines (K, H et B) et nous aident à absorber calcium, magnésium, vitamine D et fer. Certains chercheurs n'hésitent plus à l'affirmer : le microbiote intestinal est un organe à part entière.

### CHIFFRES CLÉS

#### LE MICROBIOTE INTESTINAL EN CHIFFRES<sup>1</sup>

**70 %**  
du microbiote global  
Poids moyen de **1,5 kg**

**100 trillions**  
de micro-organismes  
(bactéries, champignons, virus, parasites)

**500 à 1 000**  
espèces

**250 à 800**  
fois plus de gènes  
que l'ADN humain

## Focus sur le diabète<sup>3</sup>

**Le diabète pourrait devenir la 7<sup>e</sup> cause de mortalité dans le monde d'ici 2030 selon l'OMS, avec son lot d'accidents cardiovasculaires, d'amputations, de cécité et de dialyse. Un fléau qui pourrait être combattu en partie par un mode de vie plus sain... et peut-être en intervenant sur notre flore intestinale, à condition de pouvoir déchiffrer ses multiples actions sur notre métabolisme.**

On le sait depuis longtemps, le diabète est une affaire de sucres... mais aussi de bactéries intestinales : ce sont elles qui nous permettent de digérer les sucres lents (l'amidon et les autres fibres alimentaires) : elles les décortiquent en sucres simples qui fermentent en acides gras à courte chaîne (AGCC) et – inévitablement – en gaz. Or les diabétiques de type 2 auraient un microbiote moins riche en bactéries productrices de ces fameux AGCC.

D'autres bactéries ont des effets moins bénéfiques : elles entraînent une inflammation chronique du foie par accumulation de graisses (la fameuse « NASH », ou stéatose hépatique non alcoolique). En mourant, certaines libèrent également des substances toxiques, dont la présence dans le

<sup>3</sup> Harsch IA, Konturek PC. *The Role of Gut Microbiota in Obesity and Type 2 and Type 1 Diabetes Mellitus: New Insights into «Old» Diseases*. Med Sci (Basel). 2018 Apr 17;6(2): pii: E32. doi: 10.3390/medsci6020032





sang est associée à un risque accru de diabète. De plus, 90 à 95 % des diabétiques étant aussi obèses, ils pâtissent de l'état inflammatoire chronique retrouvé dans l'obésité, en partie généré via le microbiote intestinal.

**Des bactéries qui font pencher la balance**

Dans le diabète de type 1, où l'immunité se retourne contre les cellules du pancréas responsables de la production d'insuline (cellules bêta), la composition du microbiote change : une flore moins riche en *Proteobacteria* et une présence plus importante de *Firmicutes* par rapport aux *Bacteroidetes* feraient partie des facteurs de risque. Au contraire, certaines bactéries (lactobacilles, bifidobactéries, bactéries productrices de butyrate) pourraient apporter une protection contre l'auto-immunité, un dérèglement qui nous oblige à lutter contre nos propres défenses immunitaires. Il faut enfin compter avec d'autres membres du microbiote – les virus – les virus

coxsackies<sup>4</sup> étant capables d'infecter les cellules du pancréas productrices d'insuline.

**Mécanismes de traitement : sur la piste du décryptage**

Pour compliquer la donne, les bactéries influeraient également sur les actions de la metformine. Ce médicament de première ligne dans le traitement du diabète de type 2 diminuerait l'inflammation due aux substances toxiques bactériennes tout en diminuant l'absorption des graisses... *via* la flore intestinale. Ce qui lèverait le voile sur son mode d'action encore flou, mais pourrait aussi biaiser les résultats des études menées chez ces patients. Autant de mécanismes parmi de nombreux autres liant diabète et microbiote intestinal, dont on commence à peine à entrevoir le vaste et complexe champ d'action.

<sup>4</sup> Virus exclusivement humains appartenant à la famille des entérovirus (qui se reproduisent dans les intestins)

## Les deux types de diabète

Le diabète est une maladie caractérisée par un taux trop élevé de glucose dans le sang (hyperglycémie).

**DIABÈTE DE TYPE 1**

Maladie auto-immune qui conduit à la destruction des cellules du pancréas productrices d'insuline. Elle touche environ 10 % des personnes diabétiques

Soif intense, fatigue générale prononcée, envie fréquente d'uriner

Injection d'insuline



**Définition**



**Symptômes**



**Traitement**



**DIABÈTE DE TYPE 2**

Trouble du métabolisme marqué par une baisse de sensibilité des cellules à l'insuline en raison du mode de vie (obésité, sédentarité...). Il représente environ 90 % des personnes diabétiques

Absence fréquente de symptômes, surtout les premières années

Amélioration de l'hygiène de vie (activité physique, alimentation équilibrée...); injection d'insuline

Source : Inserm



## 2 ● L'ALIMENTATION : UN FACTEUR-CLÉ

**L**e gras ? Nos papilles s'en régalaient et en sont régulièrement abreuvées, au grand dam de notre flore intestinale, qui penche alors du côté obscur de l'inflammation et de la prise de poids. À moins de choisir les bonnes graisses et de ne pas lésiner sur les fibres. Un régime plus équilibré qu'il serait tentant d'adapter sur mesure à chaque individu, si seulement nos flores n'étaient pas aussi versatiles...

### Manger trop gras, c'est déséquilibrer notre flore intestinale<sup>5,6</sup>

**Hyperglycémie, excès de lipides dans le sang, hypertension : les effets d'une alimentation trop riche en gras sont connus mais ils ne sont que le sommet de l'iceberg. En profondeur, les chercheurs ont mis au jour le rôle majeur du microbiote intestinal dans ces perturbations du métabolisme. En triant au passage le bon gras de l'ivraie.**

Chez les souris de laboratoire nourries d'une « pâtée » extra-grasse comme chez des patients atteints de syndrome métabolique, le constat est le même : leur flore intestinale ne ressemble pas à celle de congénères en bonne santé : trop de gras au quotidien réduit ainsi la quantité d'*Akkermansia muciniphila*, une bactérie bénéfique qui améliore la glycémie et la sensibilité à l'insuline, et protège contre la formation de plaques graisseuses dans les vaisseaux (l'athérosclérose). Comme son nom l'indique, cette bactérie produit aussi une subs-



tance appelée « mucine » qui consolide le mucus protecteur de la barrière intestinale. Autre effet collatéral de l'excès de gras alimentaire : la diminution des lactobacilles et bifidobactéries, de « bonnes » bactéries qui réduisent l'inflammation et la formation du tissu adipeux.

#### Tous les gras ne se valent pas

Mais au fait, de quel gras parle-t-on ? Les acides gras saturés comme l'huile de palme sont bel et bien à éviter, comme le martèlent les messages de santé publique : ils sont associés à une baisse de la diversité bactérienne et à une prise de poids. À l'inverse, l'acide oléique contenu dans l'huile d'olive, un acide gras mono-insaturé de la famille des oméga-9, serait capable de restaurer la diversité bactérienne et de dimi-

nuer le poids – chez la souris tout du moins. Il faudrait également miser sur les acides gras poly-insaturés de type oméga-3, comme l'huile de poisson, qui favorisent la présence d'*Akkermansia muciniphila*, de lactobacilles et de bifidobactéries. Ces oméga-3 doivent d'ailleurs primer sur les oméga-6, eux aussi essentiels à l'organisme mais à consommer avec modération car ils entretiennent l'inflammation et la baisse des bifidobactéries.

<sup>5</sup>Yang BG, Yeon Hur KY, Lee MS. *Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat*. *Yonsei Med J* 2017 Nov;58(6):1083-1091. doi : 10.3349/ymj.2017.58.6.108

<sup>6</sup>Cândido FG, Valente FX, Grzeskowiak LM, Moreira APB, Rocha DMUP, Alfenas RCG. *Impact of dietary fat on gut microbiota and low-grade systemic inflammation: mechanisms and clinical implications on obesity*. *Int J FoodSci Nutr*. 2018 Mar;69(2):125-143. doi: 10.1080/09637486.2017.1343286

## 2. L'ALIMENTATION : UN FACTEUR-CLÉ

### « Mange tes fibres d'abord »

Et comme le gras ne fait pas tout, en bien comme en mal, une autre catégorie d'aliments pèse aussi dans la balance métabolique : les fibres, ces sucres non-digestibles présents dans les céréales, tubercules, noix, graines, fruits et légumes. Sans fibres à fermenter pour en extraire de l'énergie sous forme d'AGCC, les bactéries se mettent à grignoter le mucus protecteur qui tapisse nos cellules intestinales, les exposant aux invasions bactériennes. Par ailleurs, les fibres permettent un meilleur contrôle de la glycémie, probablement grâce à la présence de *Prevotella* dans nos intestins. Moralité : pour votre microbiote, consommez sans excès du gras – mais du bon – et n'oubliez pas vos fibres !



## Acides gras alimentaires

Les acides gras (AG) sont des graisses. Leur classification dépend de leur structure chimique. Dans quels aliments peut-on les retrouver ?

### AG SATURÉS



❖ Sources végétales : plats préparés, huile de palme, viennoiseries, biscuits, sauces...



❖ Sources animales : beurre, fromage, crème fraîche, viandes grasses...

Leur consommation en excès favorise la prise de poids et la survenue de maladies cardiovasculaires.

### AG INSATURÉS



❖ **Mono-insaturés**  
Oméga-9 : huile d'olive, huile de noisette



❖ **Poly-insaturés**  
Oméga-3 : poissons gras (saumon, thon...), huile de poisson, huile de colza  
Oméga-6 : huile d'arachide, huile de tournesol...



❖ **Trans**  
Acides gras aux origines diverses (naturelle, technologique ou formée lors de la cuisson) : produits transformés, margarines, pizzas, quiches...

Consommés avec modération, les acides gras mono- et poly-insaturés contribuent au bon fonctionnement cardiovasculaire.

Leur consommation en excès favorise les maladies cardiovasculaires et une hausse du « mauvais » cholestérol.

Sources : Programme National Nutrition Santé, ANSES

## Alimentation et soins : une histoire d'inégalité microbienne<sup>7</sup>

**Les régimes « miracles » n'existent pas, et cela vaut aussi pour les bactéries de notre flore intestinale. La diversité foisonnante de nos microbiotes, façonnés par nos comportements alimentaires, expliquerait pourquoi certaines personnes répondent mieux que d'autres à une diététique améliorée.**

Montre-moi tes menus quotidiens et je te dirais à quoi ressemble ton microbiote : notre alimentation influant massivement sur notre flore intestinale, les chercheurs ont pu dresser des portraits-types de microbiotes intestinaux. Vous avez plutôt la dent sucrée ? Il y a de grandes chances pour que votre flore soit prédominante en *Prevotella*, qui améliorerait le contrôle de la glycémie. Adepte de protéines animales et de graisses saturées ? Vous serez plutôt du type *Bacteroides*, exposé à un risque majoré de cancer du côlon. Vous préférez le riz complet au riz blanc ? Vous hébergez probablement moins d'entérobactéries pro-inflammatoires. Alors, commander notre flore intestinale par le biais de nos fourchettes, serait-ce la recette du bonheur métabolique ?

### Des régimes imprévisibles

Malheureusement non, car nous ne sommes pas égaux devant les effets positifs d'une alimentation équilibrée. La faute à nos microbiotes intestinaux, dont aucun ne ressemble en tous points à un autre, même entre jumeaux. D'où l'impossibilité de prédire avec finesse les effets d'une intervention diététique sur nos bactéries intestinales. Ainsi, une flore naturellement riche en *Lactobacillus* intègrera plus de probiotiques après quinze jours de consommation de lait fermenté. De même qu'un microbiote plus riche en *Prevotella* avant un « régime » de trois jours au pain à l'orge (riche en fibres) contribue à un meilleur contrôle de la glycémie comparé à des microbiotes moins bien dotés en cette espèce de bactérie. Ces variations in-



dividuelles étant posées, un régime pauvre en FODMAPs<sup>8</sup> pourrait avoir plus ou moins de succès sur les ballonnements et douleurs abdominales selon la composition initiale de la flore intestinale.

### Des flores plus résilientes que d'autres

Manger davantage de fibres sera d'autant plus bénéfique sur notre taux de bifidobactéries si l'on en consommait déjà régulièrement avant. Enfin, certains microbiotes peuvent se montrer plus résistants au changement de nourriture ; une résilience qui peut se révéler contreproductive dans le cadre d'une régulation nutritionnelle. L'utilisation d'algorithmes capables d'intégrer

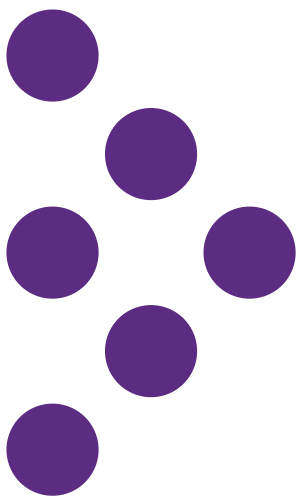
toutes ces données entremêlées est l'une des pistes étudiées pour piloter le remodelage de notre flore par le biais de l'alimentation. Pour l'heure, et avant que les chercheurs ne parviennent à intégrer simultanément tous ces paramètres à l'échelle de chaque individu (habitudes alimentaires, composition et résilience de la flore intestinale), une modulation personnalisée du microbiote reste encore une gageure.

<sup>7</sup> Healey GR, Murphy R, Brough L, Butts CA, Coad J. Interindividual variability in gut microbiota and host response to dietary interventions. *Nutr Rev*. 2017 Dec 1;75(12):1059-1080. doi: 10.1093/nutrit/nux062

<sup>8</sup> Oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles : des sucres non-digérés mais fermentés par nos bactéries intestinales



# 3. QUELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES ?



**P**our alléger le fardeau mondial des maladies métaboliques, il faudrait pouvoir ramener une bonne partie de la planète dans des clous alimentaires plus sains. Une tâche nécessaire mais difficile. En parallèle, des interventions au cœur de la dynamique bactérienne intestinale sont à l'étude : les probiotiques et les transplantations – ou greffes – de microbiote fécal seront-ils les nouvelles grandes thérapies métaboliques de demain ?

## Les probiotiques au service du syndrome du « foie gras »<sup>9</sup>

**Loi d'être une spécialité française, le syndrome du « foie gras » fait bondir le nombre d'hépatites dans le monde entier. La recherche se tourne de plus en plus sérieusement vers les probiotiques pour juguler ces nouvelles épidémies. Et le pari semble réussi.**

Virales, alcooliques, et aujourd'hui de plus en plus grasses : les hépatites explosent sous le poids de l'obésité et du diabète de type 2. Car la graisse en excès s'accumule dans les tissus du foie, provoquant d'abord une stéatose hépatique non alcoolique (la NAFLD<sup>10</sup>, de son acronyme anglais) qui peut s'aggraver en stéato-hépatite non alcoolique (la fameuse NASH<sup>11</sup>), elle-même annonciatrice d'une cirrhose – point de non-retour pour le foie. Or, comme pour l'obésité et le diabète de type 2, le rôle du microbiote intestinal est en première ligne. D'où l'espoir de contrer cette overdose grasseuse grâce aux probiotiques : une piste suivie avec succès par la recherche depuis une dizaine d'années.

### De l'animal à l'Homme

Les premières études sur des modèles animaux ont fait la preuve des bienfaits de l'utilisation de probiotiques et de prébiotiques, voire de

symbiotiques (l'association des deux). À titre d'exemple, l'ajout de fructo-oligosaccharide à des probiotiques a permis d'obtenir chez certains patients une réduction de l'inflammation et des particules grasses dans le foie, une diminution du poids et de la masse grasse ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. De bons résultats confirmés par la baisse des graisses contenues dans le foie chez des patients hong-kongais traités pendant six mois par un mélange de lactobacilles et de bifidobactéries. Chez des patients iraniens, une diminution de la rigidité du foie – signe d'une agression amoindrie – a été constatée après vingt-huit semaines de prise de symbiotiques.

### Un essai probant dans les règles de l'art

Un pas supplémentaire a été franchi dans l'établissement des probiotiques comme option thérapeutique valable grâce à un essai clinique mené sur quelques dizaines de patients ukrainiens atteints de stéatose hépatique non alcoolique. L'administration quotidienne pendant huit semaines d'un probiotique contenant quatorze souches vivantes a nettement réduit les graisses hépatiques, certains marqueurs inflammatoires



et les enzymes qui témoignent d'un foie malade. Reste à confirmer ces effets sur un nombre plus grand de patients et sur le long cours. Mais les probiotiques s'annoncent des plus prometteurs dans la lutte contre ces overdoses de gras qui font trinquer nos foies.

9 Kobylak N, Abenavoli L, Mykhalchyshyn G, Kononenko L, Boccuto L, Kyriienko D, Dynnyk O. A Multi-strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial. J Gastrointest Liver Dis. 2018 Mar;27(1):41-49. doi:10.15403/jgld.2014.1121.271.kby

10 Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

11 Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

## La greffe fécale, une piste prometteuse ?<sup>12</sup>

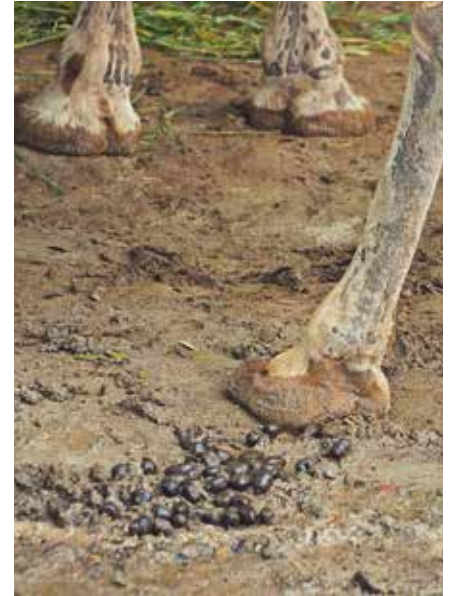
**Cela en surprendra plus d'un : se soigner par les selles ne date pas d'hier. Mais les récentes découvertes sur l'implication des bactéries intestinales dans les maladies métaboliques ouvrent un nouveau champ de recherche qui vise à aboutir à des greffes fécales plus ciblées et mieux admises sur le front clinique autant que sur le plan psychologique.**

Transplantation de Microbiote Fécal (TMF) : un nom qui fleure bon l'innovation et le monde des biotechs. Pourtant, on y avait déjà recours il y a 1 700 ans en Chine, où l'on soignait la diarrhée en buvant du bouillon de selles fermentées - la bien nommée « soupe jaune ». Au Moyen-Âge, les Bédouins se protégeaient de la dysenterie (une infection bactérienne causant de redoutables diarrhées) en ingérant les crottes de leur chameau. Les premières greffes fécales modernes ont été réalisées dans les années 1950 pour lutter contre l'infection à *Clostridium difficile*, une bactérie qui profite du déséquilibre microbien provoqué par un traitement antibiotique pour proliférer au sein de

la flore intestinale. Il faudra attendre les années 2000 pour que la TMF soit prise en compte dans le traitement des maladies métaboliques, et dans les cages de rongeurs de laboratoire.

### Des premiers pas concluants

Mais les essais sur l'Homme n'en sont qu'à leurs prémices dans ce domaine. La première étude a été réalisée en 2012 chez des patients néerlandais : la moitié d'entre eux ont reçu des selles de donneurs sains ; les autres héritant de leurs propres selles (groupe placebo). Les selles des donneurs ont été attentivement analysées pour éliminer tout risque infectieux par des virus, parasites ou bactéries néfastes. Puis la transplantation a eu lieu par injection pendant trente minutes dans une sonde introduite dans le nez des patients et débouchant sur le petit intestin. Six semaines plus tard, les receveurs de selles « saines » ont vu leur sensibilité à l'insuline améliorée et la quantité de bactéries productrices de butyrate, bénéfique sur le plan métabolique, augmentée. Premier succès donc.



### Un modus operandi à affiner

La route des TMF dans les maladies métaboliques est encore longue et semée de défis à relever : les antécédents médicaux et les microbiotes des donneurs doivent être irréprochables pour éviter toute transmission de maladies et les souches choisies de manière appropriée et en bonne quantité. Autre interrogation : comment la flore du donneur sera-t-elle accueillie par celle du receveur ? Une seule injection suffira-t-elle pour une colonisation durable ? Enfin, une limite psychologique de taille : l'inévitable dégoût de certains patients devant ce traitement, encore méconnu. À moins que la TMF ne devienne une pratique thérapeutique courante, sachant que son spectre d'applications potentielles pourrait s'étendre à la sclérose en plaques, à la maladie de Parkinson ou encore au syndrome de fatigue chronique. Qui sait : l'avenir sera peut-être aux banques et aux gélules de fèces.



<sup>12</sup> de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. Gut Microbes. 2017 May 4;8(3):253-267. doi: 10.1080/19490976.2017.1293224



**Le Professeur Rémy Burcelin dirige un laboratoire spécialisé dans l'étude des mécanismes à l'œuvre dans la communication entre cerveau, intestin et le reste du corps à l'Institut des maladies métaboliques et cardiovasculaires (Unité Inserm/ Université Toulouse III Paul-Sabatier). Son équipe est l'une des premières à avoir découvert l'implication du microbiote intestinal dans la gestion du sucre et du gras par notre organisme.**

**Peut-on espérer guérir un jour les maladies métaboliques par la voie du microbiote intestinal ?**

Au XXI<sup>e</sup> siècle, on a découvert un nouvel organe : le microbiote intestinal. Voilà pourquoi les probiotiques – qui agissent sur notre flore – suscitent beaucoup d'espoir. Il est toutefois trop tôt pour envisager aujourd'hui les probiotiques comme thérapeutique indépendante : ils sont susceptibles de corriger, en partie, les maladies métaboliques. Mais il faut d'abord isoler des groupes de patients aux caractéristiques définies (biologiques et socio-économiques). Puis identifier la présence de certaines bactéries comme biomarqueurs diagnostiques.

Et enfin mener des essais cliniques d'ampleur en fonction d'objectifs précis (baisse de la glycémie par exemple). Des bactéries candidates sont à l'étude mais aucune n'a encore été suffisamment performante pour le moment ; aucune n'a montré d'efficacité dans la perte de poids notamment. Mais, en l'état actuel de la recherche, on pourrait voir arriver sur le marché des probiotiques pour prévenir le diabète dans une dizaine d'années.

**Quels obstacles faudrait-il lever pour permettre une gestion du microbiote « à la carte » ?**

Les verrous technologiques ont été levés grâce à de vrais progrès comme le développement d'algorithmes performants capables d'analyser des sommes importantes de données. Les limites sont ailleurs : d'une part dans la capacité à pouvoir cultiver et reproduire à l'identique une souche de bac-

identifiées nécessitent plus de recul. Quoi qu'il en soit, la variabilité individuelle n'est pas forcément une contrainte : traiter ne serait-ce que 1 % des patients obèses serait déjà un succès phénoménal.

**Quelles pistes reste-t-il encore à explorer dans la recherche sur le microbiote ?**

Les probiotiques comme boosters de traitements. En 2017, notre équipe a montré chez la souris que le microbiote permet d'augmenter l'action du GLP-1, une hormone intestinale faisant partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2 et à laquelle certains patients sont résistants. Les autres perspectives pourraient venir des fibres alimentaires et des polyphénols (trouvés dans le raisin ou la grenade), deux éléments qui permettent de moduler positivement le microbiote. Ou de leur conjugaison avec

**“ ON POURRAIT VOIR ARRIVER SUR LE MARCHÉ DES PROBIOTIQUES POUR PRÉVENIR LE DIABÈTE DANS UNE DIZAINÉ D'ANNÉES. ”**

térie (un produit vivant, donc périssable) une fois qu'elle a été identifiée comme potentiellement efficace ; d'autre part dans les aspects réglementaires face à des organismes susceptibles de se disséminer de façon épidémique. Car si certaines bactéries ont fait la preuve de leur innocuité sur le long terme, d'autres nouvellement

des minéraux, ou encore d'autres agents actifs dans ce que l'on appelle des « cobiotiques ». Dernière piste : viser un effet synergique avec des symbiotiques (alliance de probiotiques et de prébiotiques). Ce sont des stratégies intéressantes pour améliorer la tolérance et l'efficacité des traitements.

**SITE WEB**

[biocodexmicrobiotainstitute.com](http://biocodexmicrobiotainstitute.com)

