

et santé osseuse

Le microbiote : un enjeu fondamental pour la recherche

La présence de micro-organismes dans l'intestin est connue depuis plus d'un siècle et on a vite présupposé qu'il existait une véritable symbiose entre notre organisme et cette flore. Mais, jusqu'à une période récente, les moyens techniques disponibles en limitaient l'étude : seule une minorité d'espèces bactériennes du microbiote pouvait être cultivée *in vitro*. La mise au point des techniques de séquençage haut débit du matériel génétique des bactéries a donné un nouvel élan à cette thématique.

Ainsi, le rôle du microbiote intestinal est de mieux en mieux connu. On sait désormais qu'il joue un rôle dans de nombreuses fonctions physiologiques. On comprend mieux aujourd'hui le fonctionnement (et le dysfonctionnement) du microbiote, le dialogue entre le microbiote et son hôte, celui des micro-organismes entre eux, et leur incidence en matière de santé.

Tous ces travaux ouvrent de nouvelles perspectives en matière de prévention et/ou de traitement : comment modifier ou rééquilibrer le microbiote afin d'améliorer la santé et le bien-être ?

Le microbiote intestinal est devenu un véritable enjeu de santé : le nombre de publications scientifiques qui lui sont consacrées a été multiplié par 10 en 10 ans.

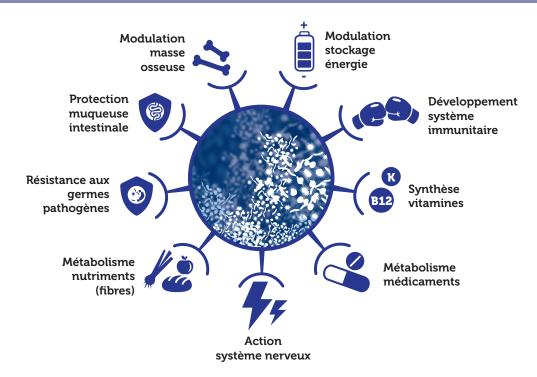


Le microbiote : comment fonctionne-t-il?

Notre microbiote intestinal (ou flore intestinale) abrite environ 100 000 milliards de bactéries, champignons, virus, soit 10 fois plus que le nombre de cellules de notre organisme et pèse 2 kilos. C'est un écosystème stable vivant en symbiose avec l'hôte. Chaque adulte héberge dans son tube digestif 500 à 1000 espèces bactériennes différentes mais 4 sont prédominantes chez l'homme : *Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinibacteria*. Le microbiome se réfère à l'ensemble du matériel génétique de ces organismes.

Le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans de nombreux processus, localement ou à distance, grâce aux molécules et métabolites produites par les bactéries, ce qui lui vaut d'être considéré comme un organe à part entière du corps humain. Il intervient dans le métabolisme, en augmentant l'absorption des nutriments ou en synthétisant des vitamines B ou K; il limite le développement de micro-organismes pathogènes au niveau de la muqueuse intestinale; il produit des composés bioactifs comme des acides gras à chaîne courte à partir des fibres alimentaires ou des substances à activité oestrogénique; il contribue au développement et au maintien du système immunitaire...

Principales fonctions du microbiote (1)



La flore intestinale s'acquière en principe dès la naissance et reste relativement stable dans le temps, mais son équilibre peut être perturbé par l'âge, des maladies, des médicaments, le stress, des changements d'alimentation : c'est ce qu'on appelle la dysbiose. Celle-ci augmenterait la perméabilité intestinale, activerait le système immunitaire et induirait des phénomènes inflammatoires.

Cette dysbiose est impliquée dans une grande variété de maladies dites « modernes » : syndrôme du côlon irritable, maladies inflammatoires de l'intestin, cancer colorectal, diabète, obésité, maladies auto-immunes, athérosclérose, maladies auto-immunes voire autisme ou dépression....



Microbiote et os

Curieusement, on a longtemps limité la relation entre santé osseuse et intestin à la question de l'absorption intestinale du calcium et des protéines, nutriments clés de l'os.

Les premiers arguments en faveur d'un lien entre microbiote et santé osseuse sont récents et reposent sur des modèles animaux : souris traitées par antibiotiques, qui modifient la flore bactérienne et souris stériles au sens hygiénique du terme, « germ free » en anglais, qui sont dépourvues de microbiote.

Dans les 2 modèles, on observe des différences au niveau de la masse osseuse et de l'activité de remodelage osseux par rapport aux souris normales. Ce phénomène est réversible, lorsque l'on recolonise l'intestin par des bactéries. Même si les résultats obtenus semblent varier selon le sexe, l'âge, l'espèce ... ils ont démontré que le microbiote participait à la régulation du statut osseux et généré des recherches sur la façon de modifier ce microbiote.

Chez l'humain, le microbiote est modifié en cas d'ostéoporose

C'est ce qu'a montré une étude pilote chinoise qui a comparé le microbiote de sujets normaux, ostéopéniques et ostéoporotiques grâce à l'analyse ADN des bactéries (2). En cas d'ostéoporose, et à un moindre degré d'ostéopénie, le microbiote présente 2 caractéristiques principales :

- Si les 4 principales souches de bactéries sont présentes chez tous les sujets, leur proportion est modifiée : les sujets ostéoporotiques ont plus de *Firmicutes* et moins de *Bacteroidetes* si bien que le rapport *Firmicutes*/ *Bacteroidetes* est significativement différent (1,3 chez le sujet normal, 1,75 chez l'ostéopénie et 3,3 en cas d'ostéoporose);
- La présence, en petites quantités, de bactéries normalement absentes chez le sujet normal, qui pourraient constituer des marqueurs spécifiques d'une faible masse osseuse.

Si cette association se révélait causale, certains profils bactériens du microbiote intestinal, probablement en cause dans la fragilisation des os, pourraient donc servir d'outil diagnostique et thérapeutique dans l'ostéoporose.



Peut-on agir sur le microbiote?

On connaît de mieux en mieux les très nombreux aspects de notre santé qui sont influencés par notre microbiote intestinal, c'est-à-dire par l'ensemble des microorganismes qui colonisent notre intestin. Mais pouvons-nous le modifier efficacement ?

Il existe plusieurs moyens pour modifier le microbiote :

- La transplantation de microbiote. Chez l'homme cette méthode radicale n'a été utilisée (avec succès) que dans le traitement d'une infection intestinale liée à un germe pathogène particulier, Clostridium difficile
- Le traitement antibiotique, qui a évidemment des indications bien spécifiques
- Les prébiotiques (voir encadré)
- Les probiotiques : ce sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont ingérés en quantités suffisantes, peuvent interagir avec notre microbiote et exercer un effet bénéfique sur la santé.

Prébiotiques (3)

Ce sont des constituants alimentaires non digestibles comme les fibres ou les oligosaccharides du lait maternel qui peuvent stimuler la croissance et/ou l'activité des communautés bactériennes du microbiote et exercer un effet bénéfique.

- Ainsi l'absorption d'inuline, un sucre non absorbé, augmente la densité osseuse ; un des mécanismes évoqués est l'augmentation de l'absorption du calcium par les acides gras à chaîne courte produits lors de la fermentation de l'inuline par le microbiote.
- Autre exemple, les galacto-oligosaccharides du lait maternel contribuent à la croissance de l'enfant et au développement de son système immunitaire. En agissant sur le microbiote, ils induisent notamment une meilleure utilisation des nutriments par l'organisme, y compris au niveau osseux.
- Enfin une étude menée pendant 12 semaines chez des Chinoises montre que l'enrichissement en inuline et oligo-saccharides de produits laitiers potentialise l'effet bénéfique du lait sur la résorption osseuse.



Les probiotiques sont efficaces

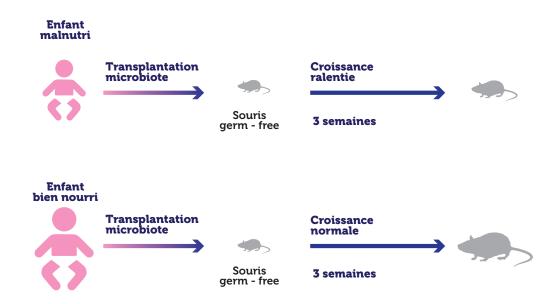
De la croissance...

Chez la souris (4)

- Chez le jeune animal de lignée Balb/C « germ-free » nourri de façon adéquate, l'absence de microbiote entraîne un ralentissement de la croissance et finalement un poids et une taille inférieurs aux animaux normaux. Les souris sont plus petites et la longueur et l'épaisseur de leur fémur sont réduits. Si on diminue la quantité de protéines proposée, la croissance s'arrête alors qu'elle continue, même si c'est de façon plus limitée, chez les autres.
- Si l'on donne des probiotiques de la famille des Lactobacilles (*Lactobacillus plantarum*) à ces animaux, leur croissance devient comparable à celle des animaux normaux.

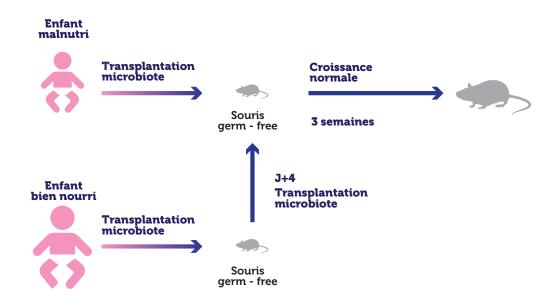
• Chez l'enfant (5)

C'est cette hypothèse qu'a testée une autre équipe de chercheurs qui ont comparé le microbiote d'enfants Malawites âgés de 6 à 18 mois en bonne santé ou malnutris. Le microbiote des enfants dénutris est très différent de celui des enfants normaux ; la transplantation de leur microbiote altéré à de jeunes souris « germ free » entraîne des troubles de leur croissance et des anomalies de la morphologie de leurs os.





Mais ces anomalies sont en partie corrigées si l'on administre à ces souris « malnutries » le microbiote des souris ayant reçu le microbiote des enfants bien nourris (ou certaines bactéries probiotiques issues du microbiote de ces souris).



Ces études permettent 2 conclusions :

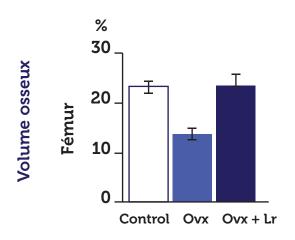
- Le microbiote est nécessaire à une croissance osseuse optimale des mammifères ; cet effet est lié à une augmentation de l'IGF1, un facteur de croissance essentiel.
- Les probiotiques pourraient faire partie d'une stratégie de lutte contre la malnutrition et ses conséquences osseuses chez l'enfant.

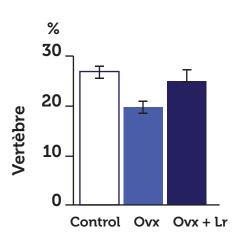


... A la perte osseuse

Des études récentes ont montré l'intérêt des probiotiques sur des modèles de perte osseuse et notamment liée à la carence oestrogénique de la ménopause.

- **Chez la femme**, il a été montré que la diversité du microbiote était associée aux taux d'oestrogènes dans les urines et que le déficit hormonal se traduisait par un appauvrissement et un déséquilibre du microbiote (*in* ⁶).
- **Chez la souris** ovariectomisée, l'administration de divers probiotiques (dont Lactobacillus reuterii) modifie la flore intestinale et prévient la perte osseuse liée à la carence en estrogènes tant au niveau du fémur que des vertèbres ⁽⁷⁾. Cet effet bénéfique est lié à une diminution de la résorption osseuse et à une action anti-inflammatoire.
- -Groupe contrôle
- -Sans oestrogènes (Ovx)
- -Sans oestrogènes + probiotique (Ovx + Lr)





Le muscle aussi (8)

Un certain nombre d'observations montrent que le microbiote influence aussi la masse et la fonction musculaires :

- Le microbiote d'athlètes en l'occurrence des rugbymen est plus diversifié que celui de sédentaires en bonne santé, lui-même plus diversifié ;
- Chez le sujet âgé, la diversité du microbiote est inversement associée au degré de fragilité et de dépendance. La fragilité s'accompagne de sarcopénie souvent associée ou diminution de la masse musculaire liée à l'avance en âge ;
- Chez l'animal, la manipulation du microbiote par des pré- ou des probiotiques optimise la masse maigre.

⁽⁷⁾ Britton RA et al. J Cell Physiol 2014; 229 (11): 1822-30.

⁽⁸⁾ Grosicki GJ et al. Calcif Tissue Int 2018;102(4):433-442



Probiotiques, produits laitiers et santé osseuse

Chez l'homme, les principales sources alimentaires de probiotiques sont les produits laitiers fermentés : yaourts, laits fermentés, fromages. Un yaourt contient ainsi au moins 10 millions de bactéries vivantes. D'un point de vue réglementaire, l'appellation yaourt est réservée au lait fermenté exclusivement par 2 bactéries lactiques, Lactobacillus bulgaricus et Streptococcus thermophilus. Les laits fermentés contiennent des bactéries différentes ; en France ils sont ensemencés essentiellement avec Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei et des Bifidobactéries. Il existe une grande variété de laits fermentés dans le monde, les plus connus étant le kefir d'origine caucasienne, le koumis typique de la Mongolie et du Kazakhstan et le leben originaire du Maghreb. Quant aux fromages, ils peuvent également agir sur le microbiote puisqu'ils contiennent des écosystèmes complexes avec des bactéries, des levures et des moisissures. Les types de microorganismes, leur quantité et leurs proportions respectives dépendent du type de fromage. Ils constituent un nouveau champ d'exploration pour la recherche et la santé comme vient de le montrer un travail récent de l'Inra sur l'intérêt des probiotiques du fromage sur des modèles animaux de maladies inflammatoires du tube digestif.

Produits laitiers fermentés et masse osseuse (9)

Pendant l'enfance et l'adolescence, les essais d'intervention montrent un effet favorable des produits laitiers fermentés sur la masse et la densité osseuse. Une étude portant sur des filles de 10-12 ans conclut que le calcium apporté sous forme de fromage est plus efficace qu'une quantité équivalente sous forme de comprimés.

Chez l'adulte, la consommation de produits laitiers fermentés diminue la perte osseuse liée à l'âge. Une étude toute récente réalisée chez des plus de 60 ans vivant à domicile montre que la consommation de yaourt est bénéfique à la santé osseuse et aux capacités physiques. Pour un yaourt consommé, le risque d'ostéoporose est diminué de 40% chez les femmes et 50% chez les hommes (10).

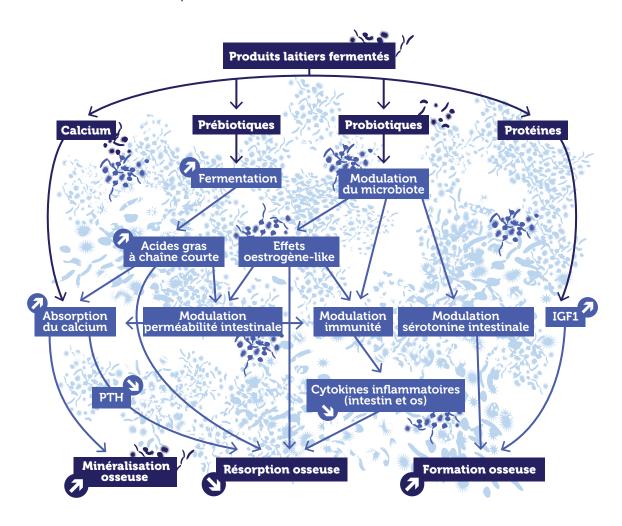
Produits laitiers fermentés et risque de fracture

Selon une étude suédoise portant sur près de 40 000 femmes suivies pendant 22 ans, la consommation de produits laitiers fermentés et de fromage est associée à un plus faible risque de fracture (11): pour chaque portion, le risque de fracture de la hanche diminue de 10 à 15%. Cette baisse atteint 20% avec la combinaison produits laitiers fermentés (>=2/jour) et fruits et légumes (>=5/j) (12), effet que l'on retrouve dans une autre cohorte, à Rotterdam (13).



Les mécanismes d'action des produits laitiers fermentés (9)

La consommation de produits laitiers fermentés influence positivement la croissance et l'homéostasie osseuses par différents mécanismes impliquant les nutriments essentiels de l'os (calcium, phosphore et protéines) mais aussi les probiotiques et éventuellement des prébiotiques. La modulation du microbiote est un vecteur clé de ces effets bénéfiques.





Et demain?

Cela fait finalement peu de temps que les scientifiques considèrent le microbiote comme digne d'intérêt. La sagesse populaire, elle, ne s'y est pas trompé et a depuis longtemps conscience des liens étroits qui s'établissent entre notre tête et notre ventre. « En avoir dans le ventre, avoir le cœur au ventre, avoir l'estomac noué, mal digérer une information ou une émotion, avoir la peur au ventre, ça passe mal ...» La liste est longue.

Toujours est-il que le microbiote – les bactéries avec lesquelles le corps vit en symbiose – et leur microbiome – leur génome – , constitue un continent émergent mais fécond de la recherche. Les relations entre microbiote, maladies digestives et métaboliques ont logiquement ouvert la voie. Mais le microbiote n'agit pas que « localement ». Son influence sur la santé osseuse est un nouveau chapitre de l'histoire.

Ces recherches vont permettre d'approfondir le lien entre alimentation et santé, de mieux appréhender la sensibilité d'un individu à un modèle alimentaire ou un traitement médical, de proposer un jour des prises en charge personnalisées, ou encore de se servir des aliments comme vecteur de prévention ou de traitement ... Les probiotiques des produits laitiers fermentés en sont un parfait exemple.

N'oublions pas que probiotique vient du grec « biotikos » et signifie « en faveur de la vie ».