

la lettre^{de} l'Institut Européen de Physionutrition

Des bactéries à alimenter correctement pour nous maintenir en bonne santé & nous soigner

Pr Marcel ROBERFROID

Professeur Émérite, Faculté de Médecine,
Université Catholique de Louvain, Belgique

Introduction et contexte scientifique

Une phrase attribuée à Bouddha qui dit que "Le sage est celui dont l'intestin fonctionne bien" peut servir de point de départ à cet argumentaire pour autant que l'on s'interroge, d'abord, sur la (les) particularité(s) de l'intestin qui justifierai(en)t de lui attribuer une telle importance dans notre physiologie (voire notre sagesse !) et qu'ensuite on justifie scientifiquement le(s) moyen(s) nutritionnel(s) concret(s) d'entretenir voire d'optimiser cette(ces) particularité(s) ?

Si la première fonction de l'intestin est de digérer les aliments pour en extraire les éléments nutritifs et excréter les déchets des activités métaboliques, il en exerce et participe, directement ou indirectement, à beaucoup d'autres qui incluent l'immunité, l'endocrinologie, l'effet barrière...Il a aussi été appelé le "deuxième" cerveau du corps puisque, non seulement sa paroi est riche en terminaisons nerveuses, mais on y trouve aussi près de 100 millions de neurones et il est connecté directement avec plusieurs centres régulateurs encéphaliques.



La flore intestinale : un écosystème aux fonctions essentielles

La réponse à ces interrogations se trouve sans doute, au moins partiellement, dans deux spécificités de notre intestin et en particulier de notre côlon qui en font un organe central, aux fonctions multiples, exerçant un rôle clé pour le maintien de notre santé. Ces deux spécificités sont :

1. La présence, tant dans la lumière intestinale/colique que dans la couche muqueuse de l'épithélium qui l'entoure, d'une flore intestinale résidente qui constitue un "écosystème microbien" caractérisé par un équilibre entre les différentes populations de micro-organismes dont certaines sont « dominantes » (nombre égal ou supérieur à 10⁶/g de contenu intestinal).

Grâce aux découvertes les plus récentes de la microbiologie moléculaire, cet écosystème s'est révélé être, et de loin, le plus important, le plus complexe et le plus évolutif (en terme de changement de composition avec l'âge) non seulement du tractus digestif mais aussi de tout l'organisme (en comparaison avec les écosystèmes buccal, dermique ou vaginal). Il est aussi largement individualisé dans sa composition (qualitative ou quantitative) ce qui laisse supposer une interaction étroite avec l'immunité. Dans la partie basse du tractus gastro-intestinal (le côlon) là où il est de loin le plus abondant et le mieux connu (du moins si l'on accepte, comme le suggère les travaux du groupe de J.H. Cummings, que la composition de l'écosystème fécal est un représentant plutôt fidèle de celle de l'écosystème

colique (1, 2), la répartition de cet écosystème n'est pas homogène, très abondant dans le segment ascendant (droit), il se raréfie progressivement en passant du segment transverse au segment descendant (gauche).

2. L'existence d'importantes symbioses entre cet écosystème microbien et l'épithélium intestinal/colique et, au-delà, l'organisme tout entier, symbioses que l'on sait maintenant être essentielles non seulement pour l'intégrité et la composition de cet épithélium mais aussi pour plusieurs fonctions physiologiques intestinales/coliques, ainsi que pour de nombreux aspects (métaboliques, immunitaires, endocrinologiques...) du fonctionnement normal de l'organisme dans sa globalité. Un dysfonctionnement de ces symbioses peut aussi faciliter le développement et/ou être à l'origine de certaines pathologies. A partir de travaux expérimentaux confirmés par des études épidémiologiques, nutritionnelles et cliniques chez l'homme, il a été montré que les effets de la flore intestinale sont multiples et concernent l'individu tout entier.

Pour que cette présence et ces symbioses soient efficaces et bénéfiques au bien-être et à la santé de l'hôte, l'écosystème microbien doit avoir et maintenir, tout au long de la vie, une composition adéquate (optimum). C'est elle, en effet, qui est l'élément déterminant de ses fonctions tant dans l'intestin/côlon que dans l'organisme tout entier. Pour que cette composition soit "adéquate", l'hypothèse a été formulée que les micro-organismes de la flore "dominante"

reconnus comme potentiellement bénéfiques pour la santé devaient être plus nombreux et/ou plus actifs que les micro-organismes potentiellement délétères (3). A la lumière des données les plus récentes sur la composition de l'écosystème microbien humain, la figure 1 en présente un schéma très simplifié sans qu'il soit cependant possible de définitivement classer tous les groupes, genres et espèces comme bénéfiques ou délétères. En effet, on ignore encore largement les propriétés et les activités de beaucoup de ceux dont la présence dans l'écosystème colique humain a été récemment confirmée essentiellement par des analyses moléculaires de leur phylogénèse (p.ex les phyla Firmicutes, Actinobactéries, Bactéroidetes...)

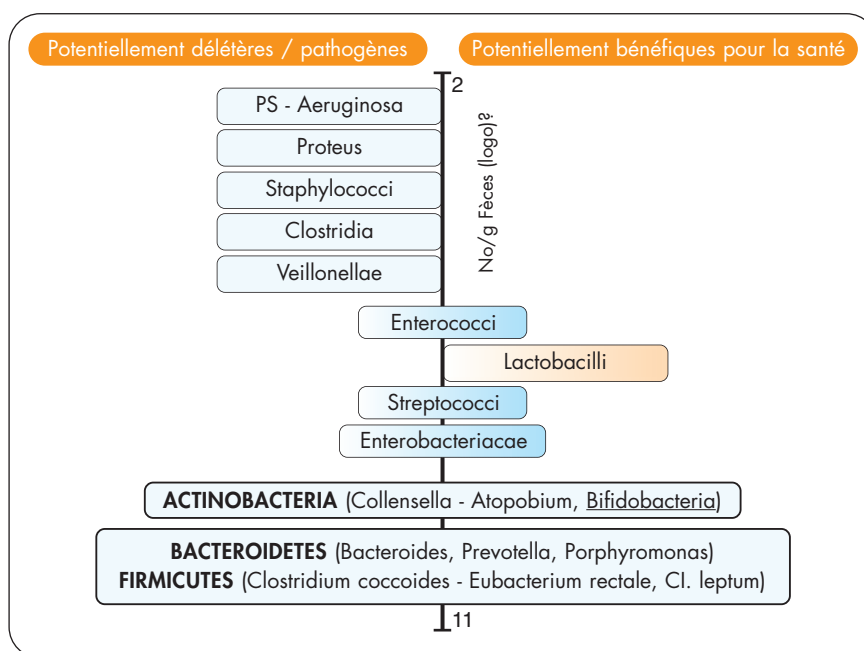


Figure 1 : Représentation schématique de la composition du microbiote humain

Une nutrition intestinale-colique

Reconnaître une telle importance à la présence active, dans notre intestin/côlon, d'un écosystème microbien complexe mais adéquatement composé, participant activement à plusieurs symbioses avec l'épithélium intestinal/colique et l'organisme dans sa globalité, soulève une autre interrogation : quel(s) moyen(s) avons-nous d'en contrôler, d'en moduler, d'en maintenir la composition tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif ? En effet, tout comme le bon fonctionnement et le bon équilibre de l'organisme requièrent une alimentation régulière, diversifiée, équilibrée et parfois sélective des cellules eucaryotes de nos tissus et organes, un bon fonctionnement et un bon équilibre de l'écosystème microbien intestinal/colique requièrent une alimentation régulière, diversifiée, équilibrée et parfois sélective des micro-organismes (principalement mais pas exclusivement procaryotes) qui le composent ? Autrement dit, à côté d'une nutrition "systémique" qui, par l'intermédiaire des processus de digestion (mastication buccale, broyage stomacal, hydrolyses acides et enzymatiques, émulsification biliaire...) et d'absorption (active et passive), fournit aux cellules eucaryotes des différents tissus et organes les substrats (glucides, acides gras, acides aminés), co-facteurs, minéraux, vitamines, phyto nutriments, oligo-éléments... nécessaires pour couvrir leurs besoins énergétiques et métaboliques, une nutrition "intestinale"/"colique" est nécessaire, pour alimenter, équilibrer et maintenir la composition mais aussi les fonctions symbiotiques de l'énorme population de micro-organismes (10 fois le nombre total de cellules eucaryotes !) qui compose notre écosystème microbien intestinal/colique. (Figure 2)

Répondre à cette interrogation, c'est ouvrir de nouvelles perspectives en nutrition en général mais aussi dans le cadre plus particulier de l'utilisation de "compléments alimentaires fonctionnels intestinaux/coliques" capables de cibler cet écosystème microbien pour autant bien sûr qu'il soit scientifiquement démontré qu'une telle alimentation ciblée participe au bien-être et à la santé soit via l'amélioration ou la stabilisation de fonctions physiologiques importantes soit via la réduction du risque



de certaines pathologies. Les objectifs de la nutrition intestinale/colique sont la recherche et le développement d'ingrédients/compléments alimentaires "généraux" (universels) en particulier des hydrates de carbone non-digestibles mais (partiellement ou totalement) fermentescibles aussi appelés fibres alimentaires (sons de céréales, cellulose, hémicellulose, pectines, gommes végétales...), destinés à fournir à tous (ou tout le moins à une grande majorité) les micro-organismes de cet écosystème microbien les substrats énergétiques, les co-facteurs, les minéraux...nécessaires à leur croissance, leur multiplication, leur maintien et leurs activités. Mais, comme la composition de cet écosystème est, selon les données scientifiques les plus récentes, un élément clé du contrôle tant de ses activités propres que symbiotiques, l'objectif de la nutrition intestinale/colique est aussi de développer des ingrédients/compléments alimentaires fonctionnels spécifiques. En apportant, par le biais d'un enrichissement en micro-organismes vivants sélectionnés (les probiotiques), en alimentant sélectivement certains genres, certaines espèces (voire certaines souches) de micro-organismes de l'écosystème microbien intestinal/colique (effet prébiotique) ou en combinant les deux approches (les synbiotiques), ces ingrédients/compléments alimentaires fonctionnels spécifiques permettent une modification, une optimisation voire une stabilisation de la composition de l'écosystème et donc de ses activités propres et/ou symbiotiques.

L'argumentaire qui suit a pour objectif l'introduction des probiotiques et plus spécifiquement de PHYSIOMANCE Synergie, en définissant le concept et en synthétisant les principaux bénéfices qui peuvent être associés à son utilisation comme complément alimentaire fonctionnel.

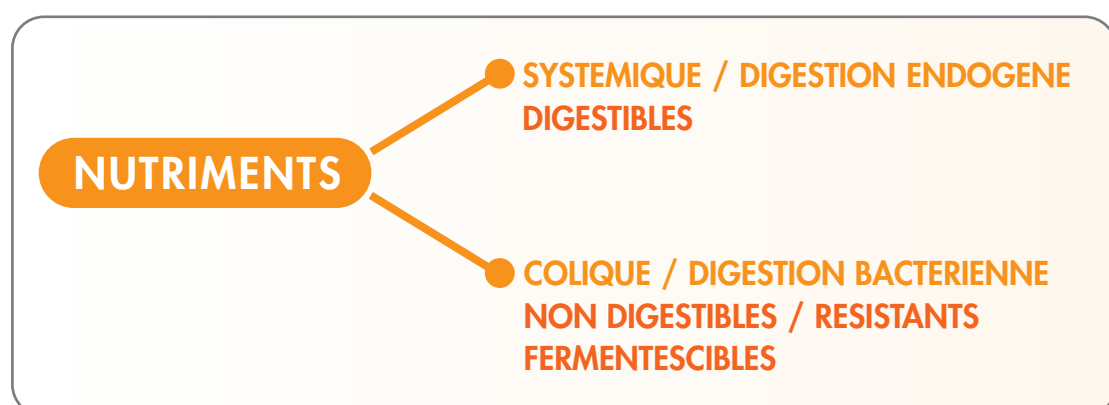


Figure 2. Nutrition systémique/intestinale-colique

Physiomance Synergie un aliment fonctionnel

Prébiotique, concept et définition.

Les prébiotiques, et en particulier les inulines extraites de la racine de chicorée (*Cichorium intybus*) sont, à ce jour, les seuls ingrédients/compléments alimentaires fonctionnels intestinaux/coliques sélectifs pour lesquels des données scientifiques et cliniques sont disponibles qui démontrent de tels effets santé.

Un prébiotique est **“un composé dont la fermentation sélective induit des modifications spécifiques de la composition et/ou de l'activité de la microflore gastro-intestinale (surtout “colique”) avec comme conséquence des bénéfices pour le bien-être et la santé de l'hôte.** Pour être reconnu comme prébiotique, un ingrédient/complément alimentaire fonctionnel doit répondre à quatre critères :

- n'être ni hydrolysé, ni absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal
- être sélectivement fermenté par une ou un nombre limité de bactéries potentiellement bénéfiques de l'écosystème microbien intestinal/colique
- altérer positivement la composition de cet écosystème microbien
- induire des effets bénéfiques pour la santé soutenus par des études expérimentales qui permettent d'en comprendre le(s) mécanisme(s) mais surtout démontrés chez des volontaires humains dans des études nutritionnelles et cliniques qui répondent aux critères généralement acceptés pour ce type d'études (19, 40).



Dans le cadre du présent argumentaire le concept de prébiotique est restreint au côlon c'est à dire aux ingrédients/compléments alimentaires fonctionnels dont les effets ciblent majoritairement l'écosystème microbien colique (le seul qui soit pratiquement accessible à l'analyse microbiologique des selles), ses activités propres et les effets symbiotiques auxquels il participe. Par ailleurs et parmi les prébiotiques seuls sont décrits les inulines pour lesquelles les données scientifiques publiées sont, aujourd'hui, les plus nombreuses et les plus complètes.(20, 36, 41).

PHYSIOMANCE Synergie

● Composition

PHYSIOMANCE Synergie est un mélange original de fructanes (donc composés essentiellement de fructose) de type inuline dont la caractéristique structurale est la liaison de type β (2 $\rightarrow$ 1) qui lie entre elles les unités fructose qui les composent. Cette liaison qui résiste à l'action hydrolysante tant de l'acidité stomacale que des hydrolases digestives permet de classer les inulines comme aliment colique. Ceci a été confirmé dans plusieurs modèles in vitro et animaux, mais surtout par des études humaines, notamment avec des volontaires iléostomisés (16). Cette caractéristique conformationnelle (liaison osidique de type β) explique aussi leur effet prébiotique. En effet dans la flore colique, un nombre limité de bactéries (bifidobactéries, lactobacilles, eubactéries) expriment spontanément (essentiellement les bifidobactéries) ou après induction par le substrat l'enzyme (inulinase) capable d'hydrolyser cette liaison et donc d'initier leur fermentation qui leur permet de s'en nourrir (43) acquérant ainsi un avantage prolifératif qui entraîne une modification de la composition de cette flore.

Les inulines sont présentes dans une grande variété de plantes y compris des céréales, des légumes et des fruits qui composent notre régime alimentaire habituel, comme le blé, l'asperge, l'oignon, l'ail, le poireau, l'artichaut et la banane... (48). De nos jours, elles sont aussi utilisées, sous forme purifiée, soit comme ingrédients dans de nombreux produits alimentaires (souvent pour leurs propriétés technologiques) soit comme compléments alimentaires fonctionnels. Etant donné leur teneur élevée en inuline (>70% sur poids frais et >15% sur poids frais), les racines de chicorée (*Cichorium intybus*) sont la principale matière première de la production industrielle (17).

Cette production comprend l'extraction de l'inuline naturellement présente dans les racines de chicorée au cours d'un processus de diffusion dans l'eau chaude, suivie d'un raffinage faisant appel aux techniques utilisées par les industries du sucre et de l'amidon. Chimiquement cette inuline native est composée d'un mélange de chaînes linéaires de fructane type β (2 $\pm$ 1) comprenant jusqu'à 60 unités fructose. A partir de cette inuline native, plusieurs produits dérivés sont disponibles :

- l'oligofructose obtenu par hydrolyse enzymatique utilisant une endo-inulinase spécifique¹ ;
- l'inuline de haut poids moléculaire (inuline HP)

résultant de l'application de méthodes physiques pour éliminer les chaînes courtes (< à 10 unités fructose) et ne conserver que les chaînes longues comprenant de 10 à 60 unités fructose ;

- un produit appelé **PHYSIOMANCE Synergie** obtenu en mélangeant oligofructose et inuline HP.

¹ Un produit similaire appelé fructo-oligosaccharides ou FOS est obtenu par une méthode enzymatique à partir de saccharose. Etant donné que ces deux types de fructo-oligosaccharides sont similaires d'un point de vue structurel, et pratiquement équivalents en taille (longueur de chaîne), ils ont les mêmes effets physiologiques comme cela a été démontré scientifiquement (35).

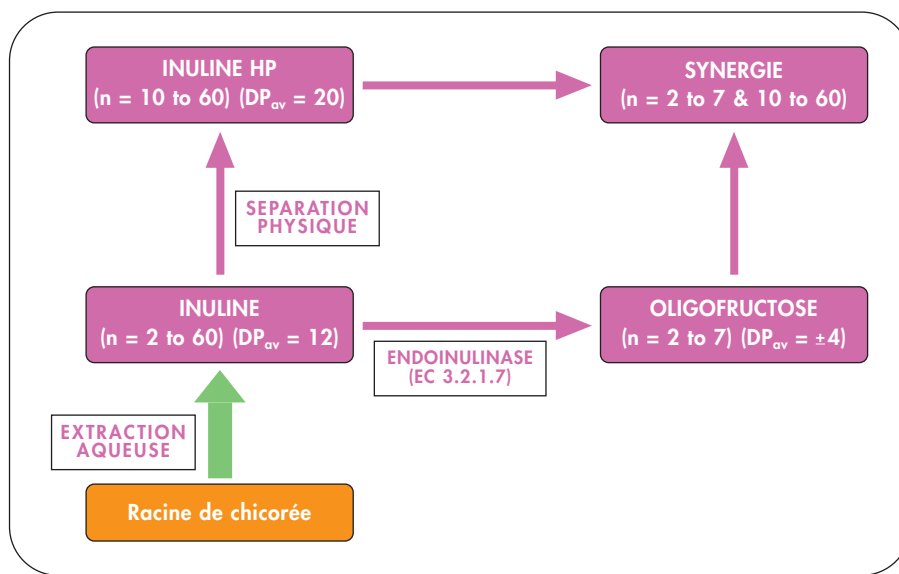
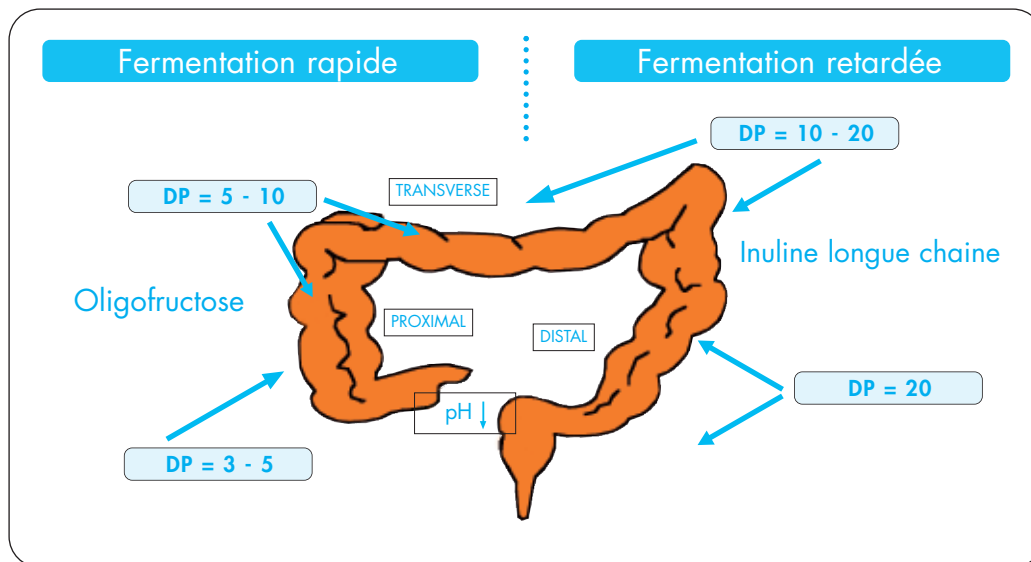


Schéma décrivant les principaux produits dérivés de l'inuline extraite de la racine de chicorée (*Cichorium intybus*).

PHYSIOMANCE Synergie est original et particulièrement intéressant sur un plan "fonctionnel". En effet, comme il est constitué de deux mélanges distincts de fructanes, l'oligofructose (mélange de chaînes courtes composé, en moyenne, de 4 unités fructose) et l'inuline HP (mélange de chaînes longues composé, en moyenne, de 20 unités fructose). **PHYSIOMANCE Synergie** a été développé pour être actif tout au long du gros intestin. En effet, dans des modèles reproduisant les différentes populations microbiennes des trois segments du côlon, il a été démontré que, comme la vitesse de fermentation des fructanes par les bactéries du côlon possédant l'inulinase spécifique des liaisons β (2 $\pm$ 1) dépend directement de leur longueur (42), les chaînes les plus courtes disparaissent rapidement dans le segment ascendant où la flore est la plus abondante tandis que les chaînes les plus longues sont, à tout le moins partiellement, épargnées et peuvent ainsi alimenter les flores du segment transverse et du segment distal, garantissant ainsi une fonctionnalité sur la plus grande partie du côlon (Figure 1). Qualitativement **PHYSIOMANCE Synergie** combine et reproduit la plupart des effets de ses deux composantes l'oligofructose et l'inuline HP mais, sur un plan quantitatif, la dose efficace est généralement réduite comparée aux deux composants pris séparément (1, 11, 49). Les inulines sous toutes leurs formes sont classées comme ingrédient alimentaire, classification qui reconnaît

leur innocuité, à l'exception d'effets intestinaux (ballonnements, flatulences, borborygmes voire diarrhées) qui peuvent apparaître à doses élevées ou chez des personnes particulièrement sensibles à de tels effets (sans doute 2-3% de la population adulte). Pour minimiser ces inconforts, il est recommandé de les consommer à l'occasion d'un repas (dans un potage, une purée, une boisson, le café, un dessert...) et de fractionner la dose au cours des deux ou trois repas de la journée.





Représentation schématique d'un côlon humain illustrant le concept d'une fermentation progressive des composants du produit Synergie tout au long du trajet allant de la partie ascendante jusqu'à la capsule rectale. (DP ou degré de polymérisation indique le nombre d'unités fructose des chaînes fermentées dans le segment envisagé.

● Effet prébiotique

Quelle que soit leur composition chimique (inuline native, oligofructose, mélange Synergie), toutes les inulines stimulent la croissance sélective de bactéries intestinales spécifiques et bénéfiques pour la santé, principalement les bifidobactéries mais aussi certaines souches de lactobacilles et d'eubactéries (27), croissance sélective qui s'accompagne souvent d'une inhibition de la croissance de micro-organismes potentiellement délétères pour la santé, comme par exemple certaines souches de clostridies (22, 24, 26, 29, 33, 45). Cet effet prébiotique, démontré pour la première fois en 1995 dans l'étude qui fut à l'origine du concept de prébiotique (19, 25) a été confirmé depuis dans une vingtaine d'études humaines impliquant globalement environ 500 volontaires (doses 5 à 20 g/j ; hommes et femmes, jeunes adultes et personnes âgées, volontaires sains ou souffrant de maladies inflammatoires digestives (17), de cancer du côlon (33), ou de diarrhées infectieuses (33) et utilisant différents protocoles (1 à 12 semaines de supplémentation, avec un régime alimentaire contrôlé ou un régime alimentaire libre). Récemment, Langlands et al. (30) ont également démontré que Synergie augmente de façon significative le nombre de bifidobactéries et de lactobacilles dans la flore de la muqueuse colique connue pour son rôle prépondérant dans la protection des cellules épithéliales. L'analyse des résultats de ces études permet de revendiquer un effet prébiotique pour la dose de 5 g/jour ou d'avantage.

● Effets sur la physiologie colique : production des selles, immunité et résistance aux infections et absorption des minéraux.

Du fait de sa présence dans le côlon, l'écosystème microbien participe aux fonctions physiologiques de cet organe en particulier la production des selles, l'activité immunitaire et

l'absorption de minéraux et la résistance aux infections intestinales.

Comme les fibres alimentaires, catégorie nutritionnelle à laquelle elles appartiennent en tant qu'oligosaccharides non digestibles (13), les inulines, ont un effet "bulking", qui se traduit par une augmentation de la masse fécale d'une manière comparable aux autres fibres alimentaires fermentescibles (pectines, gommes...). Chez des volontaires humains y compris des volontaires constipés, la prise d'inulines normalise la fréquence (+/- 1 selle/jour) et la qualité (degré d'hydratation, consistance, forme...) des selles (26).

Il est connu depuis longtemps que l'immunité se développe dans les premiers jours qui suivent la naissance grâce d'une part à l'implantation de micro-organismes présents dans le vagin et son environnement et d'autre part, à tout le moins en cas d'allaitement maternel, grâce aux nombreux oligosaccharides et autres facteurs du lait maternel qui stimulent, en particulier, la multiplication des bifidobactéries. Au-delà de ces premiers moments et tout au long de la vie, l'écosystème microbien colique et, en particulier, sa composition même si celle-ci a tendance à se complexifier, reste un des facteurs essentiels de régulation de l'immunité tant dans sa composante locale (Gut associated lymphoid tissue ou GALT) que systémique. De par leur capacité à renforcer et à moduler la composition de cet écosystème, les inulines sont donc des acteurs importants de toute stratégie nutritionnelle visant à renforcer les défenses immunitaires (pour les aspects spécifiquement immunitaires voir Panorama Médecin "Des bactéries pour nous soigner", Moreau M.Chr.).

Une application particulière de cette modulation nutritionnelle des défenses naturelles par les prébiotiques et, en particulier, Synergie concerne les infections intestinales à clostridies qui se caractérisent, chez 10-20% des patients, par une multiplication récurrente d'épisodes diarrhéiques qu'il est difficile de juguler.

Dans une étude en double aveugle contre placebo portant sur 142 patients ayant été infectés par *Clostridium difficile* et comparant l'efficacité d'un traitement antibiotique complémenté ou non avec Synergie (12g/j) Lewis et al (31) ont montré une réduction significative des épisodes de diarrhées (-77%). Ces résultats sont supérieurs à ceux d'une étude comparable sur l'efficacité de *Saccharomyces boulardii*, associées à un traitement antibiotique, à réduire le taux de diarrhées récidivantes (- 42%) (44). Dans une étude dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de **PHYSIOMANCE Synergie** à réduire le risque de diarrhée du voyageur lors de déplacement dans des pays à risque, une investigation clinique en double aveugle contre placebo (244 volontaires) a démontré une tendance ($p=0.08$) à la réduction (12% comparé à 19% dans le groupe placebo) du nombre d'épisodes diarrhéiques et une amélioration de la sensation de bien-être des participants (12). En terme de réduction des épisodes diarrhéiques, ces résultats sont très comparables à ceux rapportés très récemment dans le Lancet (2008) pour un vaccin expérimental.

Longtemps considéré comme une fonction exclusive de l'intestin grêle, il est maintenant établi que le côlon contribue de manière significative à l'absorption des minéraux et en particulier du Ca^{+2} . Selon les hypothèses les plus souvent évoquées, cette fonction colique serait dépendante de la présence de l'écosystème microbien et, en particulier, de la présence des genres et espèces saccharolytiques (celles qui fermentent les glucides) dont la fermentation produit des acides gras à courte chaîne, principalement acétate, propionate et butyrate qui, en acidifiant le contenu colique et en fournissant les anions organiques auxquels le Ca^{+2} s'associe pour former des sels solubles, facilitent son absorption. A cela s'ajoute un effet trophique de prolifération de la muqueuse qui accroît la surface absorptive utile, muqueuse colique au sein de laquelle l'expression du gène de la "Calbindin", une protéine qui participe à l'absorption du Ca^{+2} , est stimulée. A ce jour de tels effets physiologiques sur l'absorption du Ca^{+2} et dans une mesure moindre du Mg^{+2} ont été démontrés, de la manière la plus convaincante, chez des adolescents pour les inulines et en particulier **PHYSIOMANCE Synergie** qui, en terme de dose est deux fois plus efficace que les autres formes d'inuline (1) et, de manière plus limitée, chez des femmes ménopausées (25). Dans une étude, en double aveugle contre placebo, impliquant des adolescents recevant un supplément de **PHYSIOMANCE Synergie** pendant un an, non seulement l'absorption du Ca^{+2} mais sa fixation dans

les os et la densité minérale osseuse ont augmenté de manière significative. Les résultats des études chez les adolescents sont suffisamment convaincants pour recommander l'utilisation régulière de **PHYSIOMANCE Synergie** (4 à 8 g/jour) particulièrement dans cette période cruciale pour la constitution de la masse osseuse (par exemple en association avec un complément alimentaire développé pour cette population comme **PHYSIOMANCE Adolescence**).



● Effets systémiques : régulation de la satiété, syndrome X, diabète et obésité.

Des connaissances scientifiques récentes ont apporté une dimension nouvelle à nos connaissances de la relation symbiotique entre l'écosystème microbien et l'intestin et ce dans deux domaines :

- l'endocrinologie et la capacité que possède l'intestin à produire des peptides à activité hormonale .
- le syndrome métabolique et les pathologies qui lui sont associées, obésité et diabète type 2.

Dans la mesure où le côlon est directement impliqué dans ces deux domaines, ces découvertes ouvrent, pour la nutrition 'colique' et donc pour les inulines de nouvelles perspectives.

○ Inulines et activité endocrines intestinales.

L'épithélium colique possède un certain nombre de cellules spécialisées appelées cellules L qui produisent des peptides à activité hormonale et en particulier le peptide GLP-1 (Glucagon like peptide-1) qui appartient au groupe des incrétines et, est connu pour son rôle dans la régulation de la glycémie et de l'insulinémie ainsi que la sensibilité à l'insuline (5). A la recherche du lien entre l'effet des inulines sur la composition de la flore colique et leurs effets systémiques comme par exemple leur

effet hypotriglycéridémiant (14), l'équipe de N. Delzenne a démontré que, chez le rat et la souris, ces prébiotiques stimulent la différenciation de cellules L dont le nombre augmente par unité de surface de l'épithélium entraînant une augmentation significative de la production de GLP-1 ainsi que de sa concentration dans le tissu du côlon proximal et le sang de la veine porte (15). Se référant aux propriétés anorexigènes, connues par ailleurs, de ce peptide, ainsi qu'à l'existence d'une connexion nerveuse (via le nerf vague) entre la veine porte et le noyau arqué de l'hypothalamus, siège d'un centre de contrôle de l'appétit, cette équipe s'est donc intéressée aux effets satiétogènes des inulines (6, 7). Cette hypothèse a, par ailleurs, été renforcée par la découverte que ce prébiotique diminue également la



production d'un autre peptide gastro-intestinal, la ghréline qui est orexigène.

Les données expérimentales confortent cette hypothèse qui a par ailleurs été validée dans trois études exploratoires et préliminaires sur des petits groupes de volontaires qui suggèrent un effet bénéfique sur la satiété tant pendant, qu'après un repas (3, 8). Ecosystème microbien colique, activités endocrines de l'intestin et inulines constituent donc un passionnant thème de recherche qui ouvre des perspectives intéressantes tant pour les connaissances scientifiques fondamentales que pour les applications nutritionnelles relatives au contrôle de l'appétit mais aussi de la glycémie et de l'insulinémie.

○ Prébiotiques, endotoxémie métabolique, obésité et diabète de type 2.

Des publications récentes dans *Nature* (46) et *Proceedings of the National Academy of Science USA* (4) ont attiré l'attention de la communauté scientifique sur la possibilité que la composition de l'écosystème microbien colique puisse jouer un rôle dans l'étiologie de l'obésité suggérant que "la manipulation des populations microbiennes (du côlon) pourrait constituer une autre approche dans le traitement de l'obésité" (31) et ouvrant ainsi la porte à de nouvelles applications pour les prébiotiques et en particulier les inulines.

Les premiers travaux réalisés dans ce domaine ont, d'ailleurs, concerné les inulines démontrant que, dans un modèle expérimental de souris rendues obèses par une alimentation riche en graisses, l'augmentation du poids corporel mais aussi du tissu adipeux ainsi que la sensibilité à l'insuline corrélaient de manière inverse avec le nombre de bifidobactéries dans l'écosystème colique (7). Plus ce nombre (bifidobactéries/g de contenu colique) était élevé (effet prébiotique) plus faible était l'augmentation des poids corporel et du tissu adipeux induite par le régime gras et plus grande était la sensibilité à l'insuline. A la recherche d'une explication au mécanisme d'une telle corrélation inverse, les auteurs de ces travaux ont émis l'hypothèse qu'une inflammation chronique de faible intensité, dont l'agent causal serait des lipopolysaccharides (LPS) bactériens provenant du côlon, pourrait être à l'origine de ces pathologies, hypothèse qui a récemment été discutée dans le journal-club du *Journal of Hepatology* (48 ; 1030-1034, 2008). Dénommé "endotoxémie métabolique" (5) ce phénomène pourrait en effet être à l'origine de troubles métaboliques qui conduiraient à l'obésité. A l'appui de cette hypothèse, les résultats de ces chercheurs démontrent que le régime gras induit bien cette "endotoxémie métabolique" (mesurée par la concentration plasmatique de LPS), que les conséquences néfastes de ce régime peuvent être reproduites par l'injection de LPS, que cet effet est lié à la présence de récepteurs CD14 actifs (médiateurs de l'effet inflammatoire du LPS) et qu'il est inversement corrélé avec la richesse de l'écosystème microbien en bifidobactéries. A l'appui de ces données expérimentales, l'analyse de l'index de masse corporelle, du poids corporel et de la masse grasse des adolescents qui ont participé à l'étude des effets de **PHYSIOMANCE Synergie** sur l'absorption et la fixation osseuse du Ca^{+2} (voir plus haut) a révélé que, sur une année, les adolescents recevant **PHYSIOMANCE Synergie** (8g/j) avaient, par comparaison aux témoins recevant le placebo (maltodextrine), moins grossi (-30%), accumulé moins de graisses (-68%) et présentaient un indice de masse corporelle inférieur (-40%) (2). Ces données humaines encourageantes soutenues par

des résultats expérimentaux qui en crédibilisent les mécanismes peuvent justifier l'utilisation de **PHYSIOMANCE Synergie** (à la dose quotidienne de 4 à 8g) dans une pratique nutrithérapeutique dans le cadre d'une prévention de l'obésité, voire d'une manière plus large, du syndrome métabolique (par exemple en association avec un complément alimentaire développé pour ce syndrome comme **PHYSIOMANCE Syndrome X**). Des résultats préliminaires, non encore publiés, suggèrent par ailleurs que ces troubles métaboliques pourraient

être liés à une augmentation de la perméabilité intestinale, perméabilité que corrigerait une prise d'inuline. Des études humaines en cours actuellement permettront prochainement de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses ou de les nuancer. Si ces études confirmaient les données relatives à la perméabilité intestinale, l'utilisation de **PHYSIOMANCE Synergie** pourrait s'inscrire dans une stratégie nutrithérapeutique plus large incluant par exemple un produit comme **PHYSIOMANCE Perméa**.

Conclusion

L'écosystème microbien colique est un écosystème unique tant par sa "taille", sa complexité, son caractère "individuel" mais surtout par sa multifonctionnalité qui s'exerce vis à vis du système immunitaire, de la structure et des activités des cellules de l'épithélium dont il peut moduler l'expression des gènes et la différenciation mais aussi de l'organisme dans sa globalité. Ses implications sont multiples pour le bien-être et la santé. Accessible directement à travers les aliments coliques, en particulier les inulines prébiotiques dont **PHYSIOMANCE Synergie** représente la formulation la plus efficace, il s'impose comme une cible privilégiée pour le développement de compléments alimentaires fonctionnels performants. Ces connaissances ont été rendues possibles grâce au développement de méthodologies moléculaires qui ont permis une analyse plus fine et plus approfondie mais aussi plus "aisée" de la composition de l'écosystème intestinal/colique qui a conduit à découvrir l'existence de genres et d'espèces bactériennes dont la présence était méconnue. L'application des nouvelles méthodologies "omiques" ne fera que compléter ces connaissances et promet des avancées significatives dans la compréhension de multiples pathologies pour lesquelles, grâce à la "nutrition colique", il deviendra possible d'imaginer des stratégies efficaces de prévention.

En conclusion et revenant sur la phrase de Bouddha citée au début de cet argumentaire, on peut suggérer de la reformuler pour dire que **"Le sage est celui qui alimente bien son intestin"**.

Une stratégie nutritionnelle moderne doit donc inclure l'utilisation d'ingrédients/compléments alimentaires coliques en général et des prébiotiques en particulier **PHYSIOMANCE Synergie**, qui est, dans l'état actuel de nos connaissances, le produit naturel dont le dossier scientifique est le plus étayé.



Références bibliographiques

• La flore intestinale : un écosystème aux fonctions essentielles

1. Cummings JH. 1983. Fermentation in the large intestine : evidence and implication for health. *Lancet*, 1, 1206-1209.
2. Cumings JH. 1997. The large intestine in nutrition and disease. Chair Danone Monograph, Institut Danone Brussels.
3. Gibson GR, Roberfroid MB. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125, 1401-1412.

• PHYSIOMANCE Synergie, un aliment fonctionnel de nos bactéries intestinales

1. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM. 2005. A combination of prebiotic short- and long-chain inulin-type fructans enhances calcium absorption and bone mineralization in young adolescents. *Am J Clin Nutr* 82, 471-476.
2. Abrams SA, Griffin IJ, Hawthorne KM, Ellis KJ. 2007. Prebiotic (inulin-type fructan) supplementation and avoidance of a low calcium intake have beneficial effects on body mass index changes in young adolescents. *J Pediatr* 151, 293-298.
3. Archer BJ, Johnson SK, Devereux HM, Baxter AL. 2004. Effect of fat replacement by inulin or lupin-kernel fibre on sausage patty acceptability, post-meal perceptions of satiety and food intake in men. *Br J Nutr* 91, 591-599.
4. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JL. (2007) Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 104, 979-984.
5. Burcelin R, Cani P, Knauf. 2007. Glucagon-like peptide-1 and energy homeostasis. *J Nutr* 137, 2534S-2538S.
6. Cani PD, Dewever C, Delzenne NM. 2004. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr* 92, 521-526.
7. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. 2005. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like Peptide-1. *Obes Res* 13, 1000-1007.
8. Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. 2006. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligofructose requires a functional glucagon-like Peptide 1 receptor. *Diabetes* 55, 1484-1490.
9. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. 2006. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 60, 567-572.
10. Cani PD, Rodrigo B, Knauf CI, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. (2008) Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* published online February 27, 2-26.
11. Coudray C, Tressoll JC, Gueux E, Rayssiguier Y. 2003. Effects of inulin-type fructans of different chain lengths and type of branching on intestinal absorption and balance of calcium and magnesium in rats. *Eur J Nutr* 42, 91-98.
12. Cummings JH, Christie S, Cole TJ. 2001. A study of fructo oligosaccharides in the prevention of travellers' diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 15, 1139-1145.
13. Delzenne NM, Roberfroid MR. 1994. Physiological effects of non-digestible oligosaccharides. *Lebensm-Wiss u- Technol* 27, 1-6.
14. Delzenne NM, Williams CM. 2002. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 13, 61-67.
15. Delzenne NM, Cani PD, Neyrinck AM. 2007. Modulation of Glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by Inulin and Oligofructose : experimental data. *J Nutr* 137, 2547S-2551S.
16. Ellegård L, Andersson H, Bosaeus I. 1997. Inulin and oligofructose do not influence the absorption of cholesterol, or the excretion of cholesterol, Ca, Mg, Zn, Fe, or bile acids but increase energy excretion in ileostomy subjects. *Eur J Clin Nutr*, 51, 1-5.
17. Franck A. 2008. Les prébiotiques. In *Aliments Fonctionnels*, Roberfroid MB, Coxam V. & Delzenne N. éditeurs. Lavoisier, Editions TEC & DOC pp 116-125.
18. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A. 2005. Synbiotic therapy (Bifidobacterium longum/Synergy1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis : a randomised controlled pilot trial. *Gut* 54, 242-249.
19. Gibson GR, Roberfroid MB. 1995. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125, 1401-1412.
20. Gibson GR, Probert HM, Van Loo JAE, Roberfroid MB. 2004. Dietary modulation of the human microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutr Res Rev*, 17, 257-259.

21. Gibson GR, Roberfroid MB editors. 2008. Handbook of Prebiotics. CRC Press.
22. Gibson GR, Beatty ER, Wang X, Cummings JH. 1995. Selective stimulation of bifidobacteria in the human colon by oligofructose and inulin. *Gastroenterology* 108, 975-982.
23. Gordon JL (2004) The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 15718–15723.
24. Harmsen HJ, Raangs GC, Franks A, Wildeboer-Veloo AC, Welling GW. 2002. The effect of prebiotic inulin and the probiotic *Bifidobacterium longum* on the fecal microflora of healthy volunteers measured by FISH and DGGE. *Microbial Ecol Health Dis* 14, 211-219.
25. Holloway L, Moynihan S, Abrams SA. 2007. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *Br J Nutr* 97, 365-372.
26. Kleessen B, Sykura B, Zunft HJ, Blaut M. 1997. Effects of inulin and lactose on faecal microflora, microbial activity, and bowel habit in elderly constipated persons. *Am J Clin Nutr* 65, 1397-1402.
27. Kleessen B, Hartman L, Blaut M. 2001. Oligofructose and long-chain inulin influence the gut microbial ecology of rats associated with a human faecal flora. *Br J Nutr* 86, 291-300.
28. Kolida S, Gibson GR. 2008. The prebiotic effect: review of experimental and human data. In *Handbook of Prebiotics*. Gibson GR & Roberfroid MR editors. CRC Press pp 69-92.
29. Kruse HP, Kleessen B, Blaut M. 1999. Effects of inulin on faecal bifidobacteria in human subjects. *Br J Nutr* 82, 375-382.
30. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. 2004. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut*, 53, 1610-1616.
31. Lewis S, Burmeister S, Brazier J. 2005. Effect of the prebiotic oligofructose on relapse of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a randomized, controlled study. *Clin Gastroenter Hepatol*, 3, 442-448.
32. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JL. 2006. *Nature* 444, 1022-1023.
- Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF,
33. Rafter J, Bennett M, Caderni G. 2007. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr*, 85, 488-496.
34. Rao V. 2001. The prebiotic properties of oligofructose at low intake levels. *Nutr Res* 21, 843-848.
35. Roberfroid MB. 1997. Health benefits of non-digestible oligosaccharides. *Adv Exp Med Biol* 427, 211-219.
36. Roberfroid MB. 2005. Inulin-type fructans, Functional Food Ingredients. CRC Press.
37. Roberfroid MB. 2007. Prebiotics : the concept revisited. *J Nutr* 137, 830S-837S.
38. Roberfroid MB. 2008. General introduction: Prebiotics in nutrition. In *Handbook of Prebiotics*. Gibson GR & Roberfroid MR editors. CRC Press pp 1-12.
39. Roberfroid MB. 2008. Prebiotics: concept, definition, criteria, methodologies and products. In *Handbook of Prebiotics*. Gibson GR & Roberfroid MR editors. CRC Press pp 39-68.
40. Roberfroid MB. 2008. Aliments fonctionnels: définitions, concepts et stratégies. In *Aliments Fonctionnels*, Roberfroid MB, Coxam V. & Delzenne N. éditeurs. Lavoisier, Editions TEC & DOC pp 53-76.
41. Roberfroid M, Buddington R editors. 2007. Inulin and oligofructose: Health benefits and claims-A critical review. *J Nutr* 137, 11S, 2489S-2597S.
42. Roberfroid MB, Van Loo JAE, Gibson GR. 1998. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr* 128, 11-19.
43. Schell M, Karmirantzou M, Snel B, Vilanova D, Berger B, Pessi G, Zwahlen MC. 2002. The genome sequence of *Bifidobacterium longum* reflects its adaptation to the human gastrointestinal tract. *Proc Nat Acad Sci USA* 99, 14422-14427.
44. Séminaire "Diagnostic et surveillance des maladies infectieuses" 23/11/2006
<http://www.cbip.be/Folia/2000/F27F06A.cfm>
45. Tuohy KM, Finlay RK, Wynne AG, Gibson GR. 2001. A human volunteer study on the prebiotic effects of HP-inulin – faecal bacteria enumerated using fluorescent in situ hybridisation. *Ecol Environ Microbiol* 7, 113-118.
46. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity of energy harvest. *Nature* 444, 1027-1031.
47. Van Loo J, Coussement P, De Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. 1995. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr* 35, 525-552.
48. Van Loo J. 2004. The specificity of the interaction with intestinal bacterial fermentation by prebiotics determines their physiological efficacy. *Nutr Res Rev* 17, 89-98.

PHYSIOMANCE[®]

Synergie



Quand le conseiller ?

- dans l'aide à la régulation du transit intestinal
- dans l'optimisation de l'équilibre de la flore intestinale
- dans l'amélioration de la biodisponibilité des minéraux
- dans la prise en charge du surpoids grâce à un effet satiétogène indirect

Conditionnement

30 sticks de 2 g

Conseil d'utilisation

De **1 à 4 sticks / jour** progressivement, à diluer dans de l'eau, à prendre de préférence au cours des repas

Analyse et ingrédients

	pour 100 g	par stick
Valeur énergétique	170,0 kcal 504,0 kJ	3,4 kcal 10,1 kJ
Protides	traces	traces
Glucides	8,0 g	0,2 g
Lipides	traces	traces
Fibres	92,0 g	1,8 g
dont inuline	46,0 g	0,9 g
dont FOS	46,0 g	0,9 g

Ingrédients : Inuline et fructo-oligosaccharides (FOS) extraits de racine de chicorée.