

ALIMENTS FONCTIONNELS, ALICAMENTS
APPORTS NUTRITIONNELS
NOUVEAUX INGÉDIENTS, DIÉTÉTIQUE
NUTRITIONNELS
SUPPLÉMENTS ALIMENTAIRES

NUTRITION, ALIMENTS FONCTIONNELS, ALIMENTS SANTÉ
RÉGIMES ALIMENTAIRES
ALIMENTS SANTÉ, PHYTONUTRIMENTS
SUPPLÉMENTS ALIMENTAIRES
VITAMINES, SELS MINÉRAUX
PRISE EN CHARGE NUTRITIONNELLE
ALIMENTS MÉDICINAUX
NUTRITION ENTERALE ET PARENTÉRALE
DENSITÉ NUTRITIONNELLE
PERFORMANCE NUTRITION
NUTRITION ORTHOMOLECULAIRE
PARADOXE FRANÇAIS
NUTRITION, NUTRITHÉRAPIE
OÙ L'ON TIENT RAISON
SUPPLÉMENTS NUTRITIFS
RÉGIMES ALIMENTAIRES
ALLÉGATION SANTÉ, MICRONUTRITION
COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES, DIÉTÉTIQUE

Les prébiotiques : bases scientifiques de leurs effets fonctionnels

Nathalie M. Delzenne, Patrice Cani, Audrey M. Neyrinck

Résumé

Certains oligosaccharides, récemment reconnus comme fibres alimentaires, ont la propriété d'être largement fermentés dans le caeco-côlon, et peuvent répondre à la définition de prébiotique, à savoir « un constituant alimentaire non digestible qui, dans la flore colique, stimule sélectivement un nombre limité de bactéries reconnues pour leurs effets bénéfiques sur la santé de l'hôte ». Les prébiotiques les mieux connus à ce jour sont les fructo et les galacto-oligosaccharides. Les effets intéressants des prébiotiques en physiopathologie sont, outre l'effet sur la flore, la régularisation de la production fécale et l'augmentation de l'absorption intestinale de certains minéraux. D'autres effets étudiés expérimentalement justifient des hypothèses qui sont déjà, ou seront dans le futur, testées chez l'homme sain ou malade. Ces hypothèses concernent la restauration d'une homéostasie lipidique et glucidique – dépendant notamment de la production intestinale de peptides intestinaux satiétogènes –, la stimulation du système immunitaire et des fonctions « barrières » de l'intestin, l'équilibre de la balance azotée ou encore la réduction du développement tumoral. Certains de ces effets pourraient s'avérer intéressants en physiopathologie, s'ils sont confirmés dans des études humaines appropriées.

Mots clefs : prébiotiques, oligosaccharides, côlon, peptides intestinaux, immunité, métabolisme lipidique et glucidique

Summary

Several functional food contain specific types of oligo/polysaccharides that completely escape the hydrolysis by amylases or disaccharidases in the gastrointestinal tract, but are highly fermented in the caeco-colon by gram-negative bacteria, such as bifidobacteria. This prebiotic effect, together with the production of short chain fatty acids through the fermentation, participates to the metabolism of all colonic cells types. This has consequences on cell turn-over, immune function, mineral absorption, and, through the promotion of gut peptide secretion, influences satiety, lipid and glucose metabolism. Some effects are already relevant in human health and physiology, since their efficacy has been proven in several adequate studies. Future research is devoted to understand the molecular mechanism explaining the functional effects of prebiotics, and to the validation of those effects in humans.

Key words : prebiotics, oligosaccharides, colon, intestinal peptides, immunity, glucose and lipid metabolism

1. Démonstration de l'effet prébiotique : cas des fructanes

Les fructanes alimentaires, dont le chef de file est l'inuline, constituent des prébiotiques couramment utilisés en nutrition humaine pour leurs caractéristiques nutritionnelles et fonctionnelles. Les fructanes d'origine naturelle constituent un mélange de fructo-oligosaccharides dont la longueur de chaîne varie de 2 à 70 unités fructosyles, reliées entre elles par des liens β -(2,1) [1]. Leur consommation quotidienne (dans les oignons, banane, ail, etc.) avoisine 1 à 4 g aux Etats-Unis et 3 à 11 g en Europe. Leur utilisation comme substitut de graisse (inuline) ou de sucre (oligofructose, obtenu par hydrolyse enzymatique de l'inuline de chicorée) a abouti à leur introduction dans les laits fermentés, les desserts et crèmes glacées, biscuits et pâtisseries, et les laits maternisés. Leurs propriétés organoleptiques sont relativement prisées dans l'industrie agro-alimentaire, puisque les fructanes, de par leur devenir métabolique, n'ont qu'une faible valeur calorique intrinsèque (environ 1,5 Kcal/g), liée principalement au devenir dans l'organisme de leurs produits de fermentation colique.

De par la configuration du carbone anomérique C2, les fructanes résistent à la digestion dans la partie haute du tractus gastro-intestinal et ne sont pas absorbés. Ils sont alors considérés comme « nutriments coliques », c'est-à-dire des composants de l'alimentation qui pénètrent inchangés dans le côlon et sont utilisés comme substrats par les bactéries endogènes libérant dans le côlon des produits tels que le lactate, des acides carboxyliques à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate) et des gaz. Les acides à chaîne courte peuvent être résorbés, atteindre dans un premier temps la circulation portale et servir de substrat énergétique et d'intermédiaire métabolique.

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* démontrent que les fructanes, notamment ceux dérivés de l'inuline de racine de chicorée, sont des substrats préférentiels des bifidobactéries, dont ils promeuvent la croissance sélective aux dépens d'autres souches potentiellement pathogènes (*Clostridium spp.*, bacteroides, fusobactéries) ; ils génèrent un effet « prébiotique », défini la première fois en 1995 par Gibson et Roberfroid comme « ingrédient ou constituant de l'alimentation non digestible, qui affecte de manière positive la santé de l'hôte en stimulant sélectivement la croissance dans le côlon d'un nombre limité de bactéries considérées comme bénéfiques ». Cet effet est étayé par de nombreuses études d'intervention chez l'homme [2]. Notons que l'intensité de l'effet prébiotique dépend de la composition de la flore au départ, de la longueur de la chaîne des oligosaccharides (et donc de leur site préférentiel de fermentation), et est réversible lors de l'arrêt de la supplémentation. Des études *in vitro* laissent entrevoir la possibilité de confirmer l'effet prébiotique de plusieurs oligopolysaccharides de structure et d'origine variables [3].

2. Impact des oligosaccharides et prébiotiques sur la physiologie intestinale

La fermentation active des fructanes par les bactéries conduit à une augmentation de la biomasse fécale, et permet ainsi à ces nutriments de réguler le transit intestinal. Leurs effets potentiels dans la prévention ou le traitement de la maladie de Crohn, la constipation chronique, ou le cancer du côlon (notamment via un des produits de fermentation, à savoir le butyrate) sont proposés dans la littérature, au vu de données expérimentales chez l'animal, mais également suite à des études d'intervention chez des patients à risque ou malades [4].

Notons que plusieurs études combinent un supplément en prébiotiques et en probiotiques (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*) et proposent que le butyrate issu de la fermentation joue un rôle important dans le contrôle de la prolifération cellulaire, mais également dans le maintien ou la restauration des « barrières » intestinales (modulation des cellules immunitaires et de cellules productrices de mucine) [5]. L'effet immunomodulateur des prébiotiques a récemment été étudié chez le rat [6, 7], et il semblerait que celui-ci cible non seulement les plaques de Peyer disséminées dans l'intestin, mais également les monocytes circulants et les macrophages associés du foie ; notons que les effets immunitaires des prébiotiques de type fructane sont renforcés (stimulation de la production d'IgA) lorsqu'il sont administrés conjointement à des probiotiques tels que le *Lactobacillus rhamnosus* et le *Bifidobacterium lactis* [7].

3. Promotion de l'absorption intestinale des minéraux par les oligosaccharides fermentescibles

Outre leur effet sur la flore intestinale, la présence de fructanes et d'autres oligosaccharides fermentescibles permet également, à l'inverse de l'effet de certaines fibres alimentaires, de promouvoir l'absorption intestinale de certains minéraux ; ils favorisent, via les effets des acides carboxyliques à chaîne courte tels que l'acétate ou le lactate, la solubilisation et donc l'absorption du calcium et du magnésium par la muqueuse colique [8]. Les études expérimentales menées principalement chez le rat, relatives à l'homéostasie calcique, ont été confirmées récemment chez l'homme (chez des adolescentes, des femmes préménopausées) et des études sont actuellement en cours pour tenter d'analyser l'évolution de la masse osseuse lors de la supplémentation en fructanes. Une augmentation de la biodisponibilité de magnésium a également été montrée chez des femmes postménopausées après apport de 10 g de fructo-oligosaccharides par jour durant cinq semaines [9].

4. Les oligosaccharides/prébiotiques : un rôle clef de communication

Les fructanes largement fermentés dans le caeco-côlon exercent, outre leur impact sur le tractus gastro-intestinal, des effets systémiques, et modulent notamment le métabolisme des acides gras, comme en attestent de nombreuses études expérimentales chez l'animal [10]. Les fructanes de type inuline diminuent, chez le rat, la capacité de synthèse des triglycérides hépatiques à partir d'acétate et d'acides gras, en diminuant l'expression et l'activité des enzymes clefs de la lipogenèse. L'addition de fructanes dans la nourriture permet d'empêcher l'accumulation de triglycérides (stéatose) dans le foie, provoquée par un régime riche en saccharose ou en fructose, ou consécutive au développement d'une obésité d'origine génétique chez le rat présentant une déficience du récepteur à la leptine (fa/fa Zucker). Comment des glucides non digérés sont-ils susceptibles de moduler le métabolisme des acides gras dans le foie ? Plusieurs médiateurs sont proposés : une altération de la glycémie et/ou de l'insulinémie, le rôle de substrats et/ou de régulateurs métaboliques joué par les produits de la fermentation bactérienne de ces glucides, à savoir les acides carboxyliques à chaîne courte (notamment le propionate...), la modulation de la sécrétion d'hormones d'origine intestinale impliquées dans la régulation métabolique et la satiété. Des études expérimentales récentes suggèrent en effet que l'administration de fructanes à chaîne courte (oligofructose) chez le rat peut promouvoir l'expression et la sécrétion de *glucagon-like peptide 1* par les cellules L endocrines du côlon proximal, un phénomène qui pourrait contribuer à leur effet satiétogène et à la régulation de la glycémie/insulinémie [11].

Les effets métaboliques des glucides non digestibles/fermentescibles mis en évidence chez l'animal sont-ils susceptibles de se manifester chez l'homme sain ou atteint de troubles du métabolisme lipidique ? Cette question

fait encore aujourd'hui l'objet de controverses, à l'analyse des effets des fructanes sur la triglycémie chez les volontaires sains ou présentant une intolérance au glucose.

Parmi les effets potentiellement bénéfiques des fructanes, citons également une augmentation de l'excrétion fécale, et une diminution de l'excrétion urinaire d'azote, qui se traduit par une baisse de l'urémie chez l'animal sain ou néphrectomisé, recevant une nourriture enrichie en inuline. Une augmentation de l'excrétion fécale d'azote a également été suggérée chez l'homme sain. La consommation de fructanes ou d'autres glucides fermentescibles pourrait être prônée lors des conseils diététiques prodigués aux patients urémiques, en vue d'améliorer la fonction rénale et d'éviter ou améliorer les symptômes associés (hyperlipémie, hyperglycémie).

5. L'avenir des prébiotiques en tant que nutriment fonctionnel

En ce qui concerne l'approche thérapeutique ou préventive chez l'homme, les données sont encore limitées. Les résultats sont prometteurs dans le traitement de pathologies (infectieuses) intestinales, sur le risque d'ostéoporose, de maladies cardiovasculaires ou du cancer du côlon. Les doses administrées sont compatibles avec une bonne tolérance gastro-intestinale, et varient, suivant les objectifs et les protocoles, entre 5 et 15 g par jour (souvent en plusieurs prises).

Sans conteste, nous entrons dans l'ère de la (re)découverte de la flore colique en tant qu'organe de biotransformation de nutriments, et en tant que relais physiologique entre le tractus gastro-intestinal et les effets systémiques engendrés par les nutriments qui échappent à la digestion dans la partie haute de l'intestin. L'avenir verra sans doute apparaître ou confirmer des allégations nutritionnelles, fonctionnelles ou de santé pour les nutriments non digestibles et fermentescibles, souvent repris dans la classe hétérogène des « fibres alimentaires ».

Références

1. Roberfroid M., Delzenne N. Dietary fructans. *Ann. Rev. Nutr.*, 1998, 18 : 117-143.
2. Roberfroid M. Prebiotics and probiotics : are they functional foods ? *Am. J. Clin. Nutr.*, 2000, 71 : 1682S-1687S.
3. Vulevic J., Rastall R.A. and Gibson G.R. Developing a quantitative approach for determining the *in vitro* prebiotic potential of dietary oligosaccharides. *FEMS Microbiol. Lett.*, 2004, 236 :153-159.
4. Van Loo J. The specificity of the interaction with intestinal bacterial fermentation by prebiotics determines their physiological efficacy. *Nutr. Res. Rev.*, 2004, 17 :89-98.
5. Delzenne N., Cherbut C., Neyrinck A. Prebiotics : actual and potential effects in inflammatory and malignant colonic diseases. *Curr. Opinion in Clin. Nutr. and Metab. Care*, 2003, 6 : 581-586.
6. Neyrinck A. M., Alexiou H., Delzenne N.M. Kupffer cell activity is involved in the hepatoprotective effect of dietary oligofructose in rats with endotoxic shock. *J. Nutr.*, 2004, 134 : 1124-1129.
7. Roller M., Rechkemmer G., Watzl B. Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus Rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* modulates intestinal immune functions in rats. *J. Nutr.*, 2004, 134 : 153-156.
8. Delzenne N. Oligosaccharides : state of the art. *Proc. Nutr. Soc.*, 2003, 62 : 177-182.
9. Tahiri M., Tressol J.C., Arnaud J. et al. Five-week intake of short-chain fructo-oligosaccharides increases intestinal absorption and status of magnesium in postmenopausal women. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, 16 :2152-2160.
10. Delzenne N.M. and Williams C.M. Prebiotics and lipid metabolism. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2002, 13 : 61-67.
11. Cani P., Dewever C., Delzenne N. Inulin-type fructans modulate gastro-intestinal peptides involved in appetite regulation - GLP-1 and Ghrelin- in rats. *Br. J. Nutr.*, 2004, in press.

Les auteurs

Nathalie M. Delzenne*, Patrice Cani,
Audrey M. Neyrinck
Unité de Pharmacocinétique, métabolisme,
nutrition et toxicologie
Ecole de Pharmacie,
Université catholique de Louvain
Avenue E. Mounier, 73
B-1200 Bruxelles

*E-mail : Delzenne@pmnt.ucl.ac.be