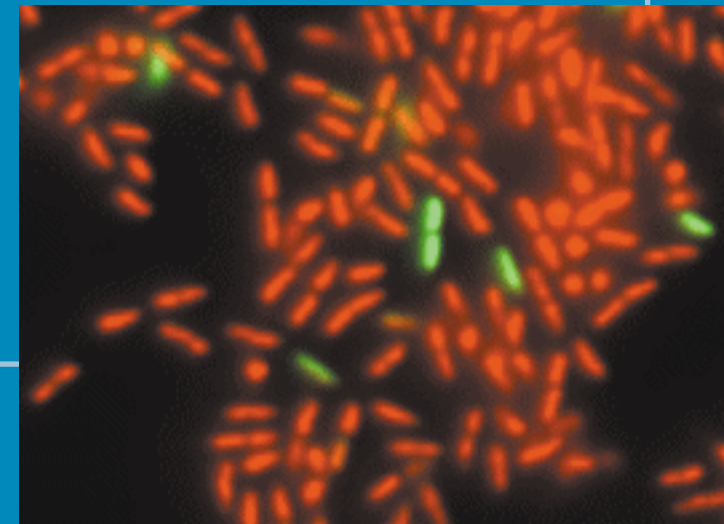


La santé de l'intestin



Finn holm
FoodGroup Denmark
Danemark

N° ISBN : 2-7380-1007-5

Novembre 2001



Logo National Network Leader

Ce document est diffusé dans le cadre du projet européen FLAIR FLOW EUROPE 4. Il fait partie d'une production semestrielle d'informations à l'adresse des consommateurs, des professionnels de la santé et des PME dans le domaine de l'agroalimentaire.



Institut National de la Recherche Agronomique
147, rue de l'Université 75338 PARIS cedex 07 - France

Coordinateur : Jean François Quillien
criaa@rennes.inra.fr

Flair Flow Europe 4 (FFE 4) est un projet qui a été initié par la Commission européenne elle-même pour diffuser les résultats de la recherche dans le domaine des industries agro-alimentaires. Ce projet s'inscrit dans le champ d'action du 5^{ème} programme cadre de la recherche et du développement technologique. Il regroupe 24 pays participants.

Les deux objectifs de FFE 4

- 1 - diffuser les résultats de la recherche européenne dans le secteur de l'agroalimentaire aux utilisateurs de la recherche que sont les entreprises Agro-alimentaires, les organisations de consommateurs et les professionnels de la santé.
- 2 - organiser le dialogue avec ces différents groupes d'utilisateurs et les chercheurs sur des thèmes qui concernent la recherche agro-alimentaire.

www.flair-flow.com

LA SANTÉ DE L'INTESTIN

Rapport de synthèse
de Fair-Flow Europe concernant l'impact
des pro- et prébiotiques sur la santé

Finn Holm

FoodGroup Denmark
Danemark
fh@foodgroup.sp-aarhus.dk

Table des matières

	<i>page</i>
Introduction	4
I - Micro-flore digestive et santé	6
II - Prébiotiques	11
III - Probiotiques	14
IV - Recherches européennes achevées ou en cours	17

Illustration page de couverture : source VTT biotechnology, Finland

Introduction

L'influence du régime alimentaire et de certaines bactéries vivantes sur la santé est connue depuis plus de cent ans.

Au cours des dernières décennies, les connaissances sur ces influences ont largement progressé. Les relations avec les composants alimentaires spécifiques ont également été identifiées. En nous fondant sur ces nouvelles connaissances, nous sommes désormais capables de concevoir des aliments nouveaux et plus sains, réduisant ainsi le risque de développer diverses maladies chroniques ou infectieuses. Les produits alimentaires ainsi conçus sont souvent appelés alicaments ou aliments dits "à valeur ajoutée". Il s'agit d'aliments traditionnels modifiés de telle manière qu'ils présentent des effets bénéfiques spécifiques sur la santé dont sont dépourvus les produits non-modifiés.

En Europe, les principaux groupes d'aliments sont les aliments probiotiques, les aliments prébiotiques et les aliments symbiotiques. Ces aliments ont pour objectif d'améliorer la flore microbienne intestinale et, par cette action, la santé humaine.

Les probiotiques intégrés dans les aliments «probiotiques» sont définis comme des composants alimentaires microbiens vivants ayant un effet bénéfique sur la flore microbienne intestinale et la santé humaine. Les micro-organismes vivants sont le plus souvent des bactéries de types *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Les premiers produits probiotiques introduits sur le marché européen étaient des produits laitiers fermentés, mais ils comprennent désormais de nombreux autres types d'aliments tels que les produits carnés, les boissons et les aliments fermentés en général, ainsi que les autres produits laitiers.

Les prébiotiques intégrés dans les aliments «prébiotiques» sont définis comme des composants alimentaires qui échappent à la digestion par les enzymes de mammifères, dans les voies digestives supérieures, pour atteindre le colon sous forme intacte stimulant ainsi la croissance de

micro-organismes bénéfiques spécifiques de la microflore intestinale. Les prébiotiques les plus souvent utilisés dans les aliments sont les oligosaccharides tels que les fructo-oligosaccharides, les galacto-oligosaccharides ou lactulose. A l'heure actuelle, on les retrouve dans de nombreux types d'aliments, tels qu'aliments lactés, produits de boulangerie, pâtes et produits carnés.

Les symbiotiques sont des composants qui associent des probiotiques et des prébiotiques que l'on retrouve plus particulièrement dans les produits laitiers.

Afin d'accroître nos connaissances sur les effets bénéfiques des alicaments et améliorer la qualité de vie des ressortissants de l'UE, les 4^{ème} et 5^{ème} Programmes Cadres de l'UE accordent une place importante à la nutrition et à la santé. Ainsi, plus de 12 projets de recherche à grande échelle, sur les prébiotiques, probiotiques, symbiotiques et la santé intestinale ont été initiés dans le cadre de ces programmes de l'UE.

L'objectif de ce rapport de synthèse de Flair-Flow Europe est d'informer l'industrie alimentaire européenne sur ce sous-groupe de projets mais aussi d'optimiser l'exploitation des résultats et favoriser l'innovation pour de nouveaux aliments plus sains.

I - Micro-flore digestive et santé

L'ingestion d'aliments est suivie de nombreux processus, en particulier la dégradation des composants alimentaires et l'absorption des nutriments au niveau de l'intestin grêle. Le contenu de l'intestin grêle s'évacue vers les différentes parties du gros intestin : caecum, colon ascendant, colon transverse et colon descendant, colon sigmoïde (colon distal), rectum et anus (Figure 1). Au niveau du colon, les processus prédominants sont la fermentation et l'absorption de l'eau et des nutriments. Ainsi, la microflore colique joue un rôle important dans la fonction des voies digestives et l'apport en nutriments.

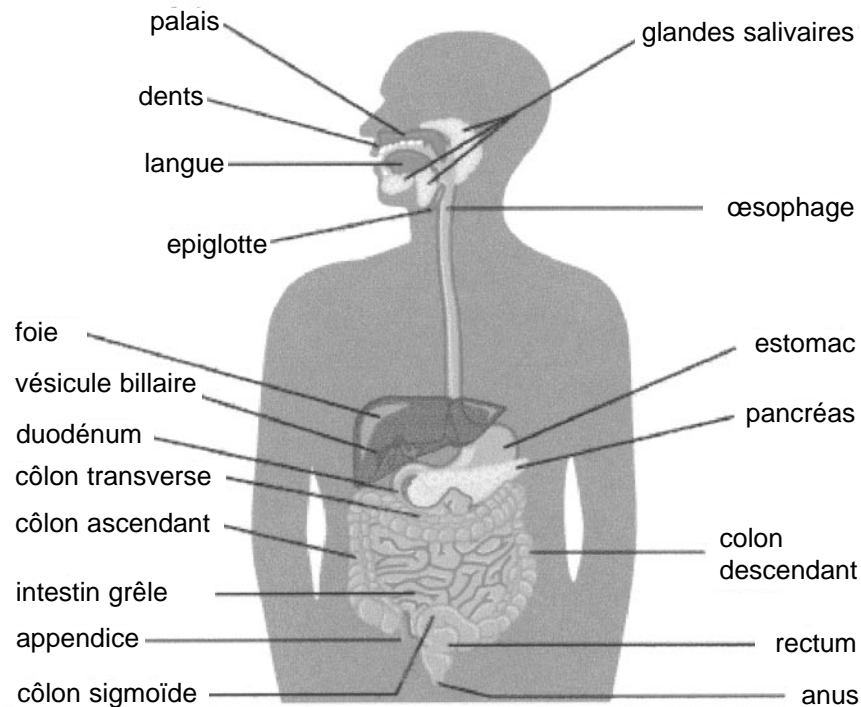


Figure 1 - Le système digestif humain vu de face

@1994 Encyclopaedia Britannica, Inc

La microflore digestive est composée d'un ensemble extrêmement complexe de micro-organismes appartenant à plus de 400 espèces bactériennes différentes. Le nombre des bactéries augmente de 10^3 /ml dans l'estomac et $10^4 - 10^6$ /ml dans l'intestin grêle à plus de 10^{12} /ml dans le colon.

La microflore colique est principalement composée d'anaérobies facultatifs dans la partie supérieure du colon (entérobactéries, streptocoques, staphylocoques, lactobacilles, propionibactéries et bacilles), mais dans la partie inférieure, elle se limite aux anaérobies stricts (Bactéroïdes, Bifidobacterium, Eubacterium, Peptocoques, Fusobacterium et Clostridium).

La microflore colique résidente a pour rôle d'assurer la fermentation des substances apportées par l'alimentation qui ne peuvent pas être digérées par l'hôte au niveau de l'intestin grêle. Il s'agit de l'amidon résistant, des polysaccharides non-amidonés (fibres alimentaires), des oligosaccharides, des protéines, etc. Chez un adulte typique, environ 60-80 g d'aliments ingérés chaque jour atteignent le colon et sont partiellement dégradés par fermentation en acide lactique et en acides gras à chaîne courte (AGCC) (principalement acétate, propionate et butyrate), ainsi qu'en dioxyde de carbone, hydrogène, méthane, composés phénoliques, amines et ammoniacque. L'acide lactique et les AGCC sont principalement produits dans la première partie du colon (colon ascendant), alors que les dérivés phénoliques et les composés azotés sont produits dans le colon descendant et le colon sigmoïde où de nombreux troubles digestifs se développent, tels que cancer du colon et colite ulcéreuse.

Les AGCC produits par fermentation ont les effets majeurs suivants, sur l'hôte : apport local d'énergie aux cellules épithéliales du colon, baisse du pH, absorption du calcium, du fer et du magnésium et amélioration du métabolisme du glucose et des lipides au niveau du foie.

Au cours de la vie, la microflore voit sa composition se modifier spectaculairement. Les voies digestives constituent un environnement stérile à la naissance et la colonisation bactérienne débute au cours du

processus de l'accouchement. Les premières bactéries à coloniser le colon sont des micro-organismes anaérobies facultatifs tels qu'Escherichia coli et les streptocoques. Ces premiers micro-organismes colonisateurs métabolisent toute trace d'oxygène dans l'intestin, transformant ainsi l'environnement en un milieu anaérobie puissant. Les bactéries qui colonisent ensuite l'intestin dépendent largement du profil d'alimentation du nourrisson. Chez le nourrisson nourri au sein, les bifidobactéries sont le genre numériquement prédominant, alors que les nourrissons nourris au lait maternel développent une flore digestive plus complexe avec des clostridies, des bactéroïdes, des bifidobactéries et des streptocoques.

Puis, il se produit de nouveau, un changement caractéristique de la microflore intestinale au cours du vieillissement. Chez les personnes âgées, les bifidobactéries diminuent en nombre ou disparaissent, alors que les lactobacilles, les entérocoques, les entérobactéries et les clostridies voient leur nombre augmenter. Cette modification peut, à son tour, entraîner une augmentation de la charge pathogène et toxique, des cancers et des troubles fonctionnels hépatiques.

De nombreuses pathologies sont étroitement corrélées à la microflore intestinale. Il s'agit des pathologies suivantes (d'après Steer, T. et al., Nutrition Research Reviews (2000), 13, 229-254) :

Colite spasmodique

Atteint jusqu'à 20 % de la population générale.

Les symptômes sont des flatulences, un météorisme et des troubles du transit, dans lesquels la microflore digestive est impliquée. Les coliformes, les lactobacilles et les bifidobactéries sont souvent diminués et la production de gaz augmentée.

Maladies digestives inflammatoires

Les deux principaux types sont la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, qui touchent jusqu'à deux millions de personnes dans le monde entier. Les symptômes sont souvent des troubles du transit et une inflammation muqueuse. Le nombre des lactobacilles et des bifidobactéries est souvent diminué et celui des cocci anaérobies et des bactéries réductrices des sulfates souvent augmenté.

Cancer du colon

On pense que l'étiologie du cancer rectocolique est bactérienne et plusieurs produits métaboliques sont carcinogènes ou génotoxiques (nitrosamines, acides biliaires secondaires, amines hétérocycliques, composés phénolés/indolés, hydrocarbures aromatiques polycycliques nitrés, composés azotés et ammoniacque). De nombreuses enzymes bactériennes génèrent des produits carcinogènes, à la différence des bifidobactéries et des lactobacilles. En général, il est vraisemblable que les bons producteurs d'acides gras à chaîne courte (AGCC) inhibent la production d'agents carcinogènes en réduisant l'activité enzymatique.

Gastroentérite

Cette maladie est due à l'ingestion d'aliments contaminés par des micro-organismes pathogènes ou leurs toxines. Les bactéries pathogènes potentielles sont les suivantes : Shigella, Salmonella, Listeria, Yersinia, Campylobacter, E. coli, Vibrio et Clostridium perfringens.

La microflore intestinale constitue une puissante barrière et les micro-organismes qui sont de bons producteurs d'AGCC, par exemple bifidobactéries et lactobacilles, peuvent limiter la croissance des pathogènes.

Entérocolite nécrosante néonatale

Responsable d'au moins 10 % de tous les décès parmi les nourrissons de très petit poids de naissance. Les symptômes sont des lésions muqueuses, une colonisation bactérienne et une augmentation rapide du volume gazeux.

Colite pseudomembraneuse

Egalement dénommée colite associée aux antibiotiques. Elle est quasi-exclusivement associée à l'exposition à des antibiotiques et son agent causal est Clostridium difficile qui produit deux toxines puissantes.

Pneumatose kystique intestinale

Trouble de la composition de la microflore intestinale responsable de la production de 5-10 fois plus de gaz que normalement.

Bien que nous soyons loin de comprendre l'importance du rôle de la microflore colique dans le fonctionnement normal des voies digestives, dans le bien-être général et dans de nombreuses maladies, il existe néanmoins de nombreuses données scientifiques qui démontrent le rôle majeur des bifidobactéries et des lactobacilles en particulier. La plupart des données suggèrent une influence sur la constipation, la diarrhée, le système immunitaire, le cancer et l'absorption des minéraux (Figure 2).

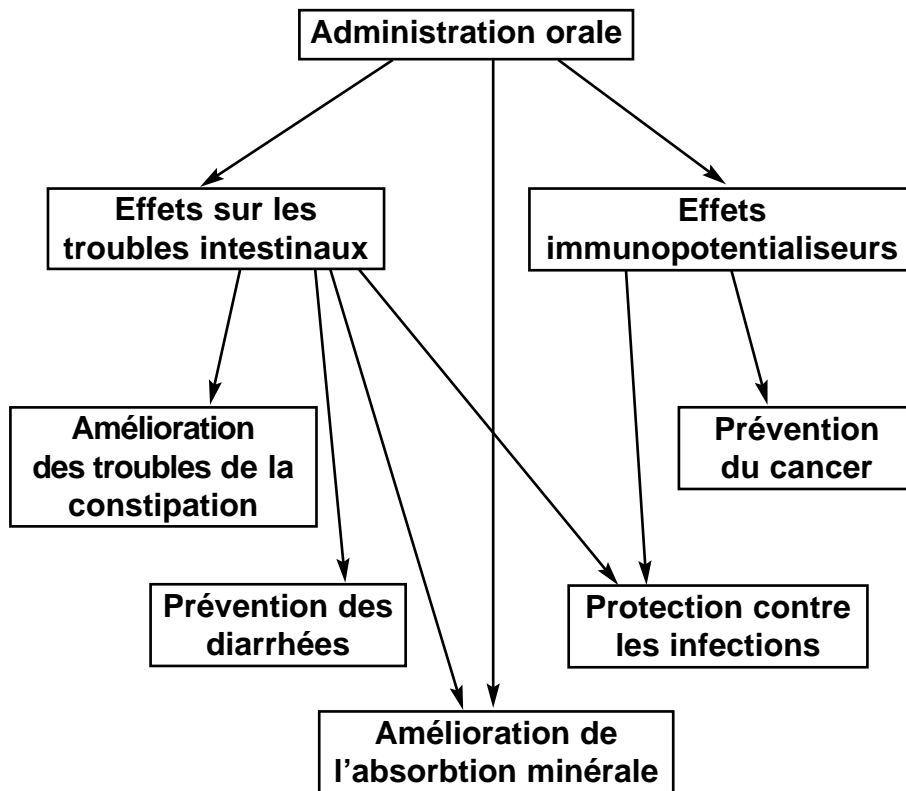


Figure 2 - Activités physiologiques des bifidobactéries

II - Prébiotiques

Les prébiotiques sont des composants alimentaires non digestibles qui ont un effet bénéfique pour l'hôte en stimulant sélectivement la croissance d'une ou plusieurs bactéries dans le colon. A ce jour, tous les prébiotiques commercialisés sont des hydrates de carbone, principalement des oligosaccharides, par exemple fructo-oligosaccharides ou certains polysaccharides. Les bactéries coliques à stimuler sont les bifidobactéries et/ou les lactobacilles.

Les prébiotiques ont pour caractéristique commune avec les fibres alimentaires de ne pas être digestibles, mais leurs fonctions physiologiques sont souvent différentes. Les prébiotiques ont ainsi des effets très sélectifs de stimulation de la croissance et, dans le même temps, ils inhibent de nombreuses bactéries pathogènes présentes dans la microflore car elles ne peuvent utiliser pour leur croissance le composant prébiotique que dans une certaine mesure voire pas du tout.

Ainsi, le principe des prébiotiques repose sur la stimulation sélective de ces micro-organismes coliques capables de dégrader (hydrolyse) les prébiotiques en monomères d'hydrates de carbone qu'ils utilisent pour leur croissance.

La plupart des prébiotiques employés à ce jour sont des composants naturels de nombreux produits alimentaires végétaux et un grand nombre d'entre eux sont désormais commercialement disponibles comme composants alimentaires pour les aliments (Tableau 1).

Oligosaccharides	Production, tonnes (1995)
Fructo-oligosaccharides (FOS)	12 000
Galacto-oligosaccharides (IOS)	15 000
Isomalto-oligosaccharides (IOS)	11 000
Xylo-oligosaccharides (XOS)	300
Oligosaccharides de soja (SOS)	2 000
Glycosylsucrose (GS)	4 000
Lactosucrose (LS)	1 600
Lactulose (LA)	20 000
Palatinose-oligosaccharides (PAO)	5 000
Malto-oligosaccharides (MOS)	10 000

Tableau 1 - Principaux oligosaccharides commercialement disponibles.
D'après Playne, M.J. et al., Bulletin de l'IDF 313, 10-22.

De nombreuses publications scientifiques ont documenté les effets prébiotiques d'un grand nombre des oligosaccharides mentionnés dans le Tableau 1 (par exemple, FOS, GOS, LA, IOS, SOS, XOS), mais ce sont les fructo-oligosaccharides (FOS) dont les effets ont été les mieux démontrés par les études d'intervention chez l'homme.

Les FOS sont hydrolysés et métabolisés dans le colon par les bactéries produisant l'enzyme β -fructosidase, stimulant ainsi en particulier les bifidobactéries (par exemple, *fantis* et *adolescentis*, mais pas *bifidum*) et les lactobacilles et en inhibant de nombreuses bactéries pathogènes telles que *Clostridium*, *Veillonella*, *E. coli* et *Klebsiella*. Cet effet a été documenté lors de 10 études contrôlées contre placebo chez l'homme qui ont mis en évidence une augmentation typique des bifidobactéries, par un facteur 10, après ingestion de 1 à 20 g de FOS par jour. Plusieurs études recommandent un apport minimal de 4 g/jour, de préférence 7-8 g/jour. Les apports supérieurs à 20-30 g/jour sont déconseillés en raison de l'augmentation des flatulences et de l'effet laxatif des FOS.

Plusieurs études conduites chez l'homme ont également démontré une amélioration de la fonction colique en général, une réduction de la constipation et de la diarrhée et un meilleur contrôle des agents pathogènes. En outre, les études conduites chez l'homme et l'animal ont obtenu des résultats prometteurs quant à l'amélioration de l'absorption des minéraux, en particulier du calcium et du magnésium, qui est favorisée par la production accrue d'acides dans le colon. Cet effet peut influencer de manière positive sur le risque d'ostéoporose et augmenter la résistance des os.

Plusieurs études animales ont également mis en évidence avec les FOS un effet anti-cancéreux, ainsi qu'une amélioration de la fonction hépatique, du système immunitaire, des maladies cardiovasculaires et du diabète. Cependant, des études d'intervention à grande échelle conduites chez l'homme sont nécessaires afin de documenter ces effets.

Les prébiotiques sont aujourd'hui utilisés dans de nombreux produits alimentaires en Europe, par exemple, dans les produits laitiers, les laits artificiels et les produits de boulangerie, mais de multiples applications sont possibles :

- Boissons
- Produits laitiers
- Pâtes alimentaires
- Boulangerie
- Pâtes à tartiner
- Sauces
- Produits carnés
- Laits artificiels et aliments de sevrage
- Céréales du petit déjeuner
- Soupes
- Confiserie, barres à croquer et desserts

On estime le marché européen total pour les alicaments (y compris ceux enrichis en vitamines et en minéraux) à 9 milliards € par an (2000) et environ 46 % de ce segment de marché est représenté par les alicaments lactés. Parmi les alicaments lactés, les produits pro-, pré- et symbiotiques sont les principales catégories.

III - Probiotiques

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, une fois ingérés en nombre suffisant, ont des effets bénéfiques sur la santé allant au-delà de leurs simples effets nutritionnels intrinsèques.

Toutes les bactéries probiotiques connues appartiennent au groupe appelé bactéries lactiques qui, dans ce contexte, comprend les espèces *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium* et *Enterococcus*. Parmi ces bactéries, seules certaines souches de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Enterococcus* sont disponibles commercialement en tant que probiotiques dans les aliments (Tableau 2), mais d'autres souches sont également considérées comme des probiotiques, par exemple, *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* et *Leuconostoc*.

Souches	Producteurs
<i>L. acidophilus</i> NCFM	Rhodia Inc.
<i>L. acidophilus</i> DDS-1	Nebraska Cultures
<i>L. acidophilus</i> SBT-2062	Snow Brand Milk Products
<i>L. acidophilus</i> LA-1/LA-5	Chr. Hansen
<i>L. casei</i> Shirota	Yakult
<i>L. casei</i> Immunitas	Danone
<i>L. fermentum</i> RC-14	Urex Biotech
<i>L. johnsonii</i> La1/Lj1	Nestlé
<i>L. paracasei</i> CRL 431	Chr. Hansen
<i>L. plantarum</i>	Probi AB
<i>L. reuteri</i> SD 2112/MM2	Biogaia
<i>L. rhamnosus</i> GG	Valio
<i>L. rhamnosus</i> GR-1	Urex Biotech
<i>L. rhamnosus</i> 271	Probi AB
<i>L. rhamnosus</i> LB 21	Essum AB
<i>L. salivarius</i> UCC 118	Univesity College Cork
<i>L. lactis</i> L 1A	Essum AB
<i>B. lactis</i> B6-12	Chr. Hansen
<i>B. longum</i> BB 536	Marinaja Milk Industry
<i>B. longum</i> SBT-2928	Snow Brand Milk Products
<i>B. breve</i>	Yakult
<i>Enterococcus faecium</i>	Arla Foods

Tableau 2 - Certaines des principales souches probiotiques sont commercialement disponibles.

L = *Lactobacillus*, *B* = *Bifidobacterium*

Pour avoir une action probiotique efficace, les bactéries doivent répondre aux critères suivants :

- être sûres (par exemple, d'origine humaine et non-pathogène)
- être résistantes aux processus technologiques et n'avoir qu'une influence minimale sur l'aliment probiotique
- être résistantes au passage dans les voies digestives (acidité gastrique et acides biliaires)
- adhérer au tissu épithélial de l'intestin et posséder une capacité de croissance
- avoir des effets bénéfiques pour la santé.

Le micro-organisme probiotique doit atteindre l'intestin, en particulier le colon, en nombre suffisant, par portion d'aliment, pour influencer de manière significative la microflore ; le chiffre de 10⁸ est souvent considéré comme le minimum nécessaire.

Grâce aux nombreuses études cliniques, nos connaissances sur les effets bénéfiques pour la santé des aliments probiotiques progressent rapidement, en particulier les effets sur la constipation, la diarrhée, le cancer du colon, les agents pathogènes de l'alimentation, le système immunitaire, les maladies cardiovasculaires (cholestérol sérique), la malabsorption du lactose et l'ulcère gastrique (Tableau 3).

Effets rapportés	Espèce probiotique
Modulation du système immunitaire	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. rhamnosus</i>
Equilibre de la microflore intestinale	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>
Réduction des carcinogènes (enzymes)	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. delbrueckii</i>
Activité antitumorale	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i>
Prévention de la diarrhée du voyageur	<i>Saccharomyces spp.</i> , mixture of <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i>
Prévention de la diarrhée à rotavirus	<i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i>
Prévention de la diarrhée à <i>C. difficile</i>	<i>L. rhamnosus</i> , <i>S. spp.</i>
Prévention des autres diarrhées	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. bifidum</i>

Tableau 3 - Effets rapportés des bactéries probiotiques sur la santé

Les ventes d'aliments probiotiques sont en forte croissance dans tous les pays européens et leur potentiel de marché est estimé à environ 1 milliard €, dont plus de 60 % sont représentés par les aliments lactés probiotiques. La tendance observée est une croissance continue avec une documentation de plus en plus riche sur leurs bénéfices pour la santé, une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'action mais également une tendance à la reconnaissance de leurs effets favorables sur la santé dans de nombreux pays européens. On peut prévoir que cette tendance favorisera en particulier les aliments probiotiques non lactés et un grand nombre de boissons et produits alimentaires probiotiques fermentés seront introduits sur le marché européen dans les années à venir.

IV - Recherches européennes achevées ou en cours

Les résumés des projets présentés ci-dessous concernent les projets de recherche européens FAIR ou les programmes sur la qualité de vie (QdV) relatifs aux produits pro-, pré- et symbiotiques ainsi que leur influence sur la santé. Les personnes intéressées peuvent obtenir un complément d'information en contactant les coordonnateurs des projets de recherche ou les représentants nationaux de Flair-Flow Europe.

4^{ÈME} PROGRAMME DE RECHERCHE CADRE (FAIR) :

Flore intestinale : effets bénéfiques et néfastes sur l'équilibre nutritionnel et la santé.

FAIR-98-4230

Dr. Tuomo Karjalainen

e-mail : tuomo.karjalainen@cep.u-psud.fr

L'objectif de cette action concertée de FAIR est la coordination des recherches européennes et la définition des orientations de la recherche, en particulier dans les domaines de l'écologie microbienne intestinale où les connaissances essentielles pour la santé et le bien-être humain font défaut.

Les principaux domaines scientifiques abordés sont :

- Interactions bactéries/régime alimentaire, en particulier les métabolites bactériens.
- Interactions bactéries/hôte, en particulier mécanismes de colonisation et réponse immunitaire.
- Interactions bactéries/bactéries, en particulier mécanismes de résistance à la colonisation.

70 partenaires de 13 pays européens ont participé au projet.

Les résultats de cette action concertée, qui sont décrits dans *Microbial Ecology in Health and Disease*, Supplement 2/2000, 1-262, proviennent des

revues de la littérature scientifique concernant chacun des domaines mentionnés ci-dessus. Cette importante publication constitue une excellente mise à jour de la littérature scientifique sur des sujets importants tels que : études humaines sur les probiotiques et la santé ; influence des composants alimentaires et des composants du lait humain sur la microflore colique ; influence des pro- et prébiotiques sur le système immunitaire ; inflammation et cancer ; colonisation par des micro-organismes utiles et résistance à la colonisation par des micro-organismes pathogènes ; activités métaboliques de la microflore colique ; toxines entériques et peptides antimicrobiens.

Développement et application des approches moléculaires pour l'évaluation de la flore intestinale humaine dans l'alimentation et la santé.

FAIR-CT97-3035

Prof. Michael Blaut

e-mail : Blaut@www.dife.de

www.dife.de/dife/studien/blaut/develop.htm

A ce jour, l'identification des facteurs contrôlant et influençant la composition de la flore intestinale humaine et la mise en oeuvre efficace d'une gestion de la microflore (y compris les prébiotiques et probiotiques) ont été freinées par l'inadéquation des méthodes actuelles d'évaluation de la composition de la microflore. Les méthodes classiques sont fastidieuses et quasi-exclusivement fondées sur des approches phénotypiques qui sont peu fiables et insuffisamment puissantes pour analyser la microflore complexe de l'intestin humain. Les récents progrès des méthodes génétiques, en particulier de la technique PCR (amplification de la réaction polymérase en chaîne), ont cependant accru les capacités de recueil d'informations plus détaillées sur la microflore humaine.

Les principaux résultats sont les suivants :

- Construction d'une base de données 16S-ARN de plus de 270 micro-organismes intestinaux humains.
- Détermination de la diversité microbienne chez plusieurs volontaires humains, avec souvent des informations nouvelles et surprenantes sur la composition de la microflore.
- Mise au point de 75 nouvelles sondes oligonucléosidiques.

L'objectif de ce projet FAIR était de poursuivre le développement et l'application des méthodes de génie moléculaire à la surveillance qualitative et quantitative de la microflore intestinale humaine et d'étudier l'influence des pro- et prébiotiques sur cette dernière. La méthode de génie moléculaire était fondée sur l'analyse/identification de la séquence du nucléotide 16S-ARN des micro-organismes dans les voies digestives.

Nouveaux additifs alimentaires et composants bioactifs du lait pour une ingénierie nutritionnelle innovante

FAIR-CT97-3142 (NOFA)

Dr. Joachim J. Schmitt

e-mail : Joachim.Schmitt@milupa.de

Outre le fait d'être une source énergétique et nutritionnelle, le lait humain a d'autres effets bénéfiques importants pour la santé des nourrissons, à savoir favoriser un environnement intestinal sain et protéger contre les infections. On ignore encore quels sont les constituants spécifiques du lait qui procurent ces bénéfices. Parmi les divers composants du lait humain, les oligosaccharides non-nutritionnels sont l'un des principaux candidats pour la médiation des effets bénéfiques du lait humain chez le nouveau-né. Le lait humain contient plusieurs milliers d'oligosaccharides – libres ou liés aux protéines ou aux lipides – à des concentrations allant de 10 g à moins de 10 mg par litre et la structure de moins d'une centaine de ces composants a été complètement identifiée.

Ce projet FAIR avait pour objectif de permettre la production à grande échelle de ces oligosaccharides bioactifs par :

- L'identification des oligosaccharides du lait humain, ainsi que des laits de vache, brebis et chèvre.
- L'identification des composants responsables de la médiation des effets bénéfiques observés et des relations entre la structure et la fonction.
- Le développement de stratégies de synthèse/production pour l'enrichissement des aliments.

Nouvelles méthodologies d'étude de l'alimentation et de la maturation de l'intestin au début de la vie.

FAIR-CT97-3181 (MEDIGUT)

Dr. Christine Edwards

e-mail : cae1n@clinmed.gla.ac.uk

www.gla.ac.uk/departments/humannutrition/medigut/medaims.html

Il est bien établi que les nourrissons allaités au sein présentent une flore bactérienne colique très différente de celle des nourrissons nourris au lait artificiel. Cette flore influence profondément, pense-t-on, le bien-être, l'incidence des infections digestives, les réactions inflammatoires, le système immunitaire et la prédisposition aux maladies à l'âge adulte.

Chez les nourrissons allaités au sein, les bifidobactéries et les lactobacilles, ainsi que leurs métabolites, les acides acétique et lactique, dominent la flore colique, alors que les bébés nourris au lait artificiel présentent plus d'entérobactéries, de bactéroïdes et leur métabolite, l'acide propionique.

Afin d'améliorer les laits artificiels et les aliments de sevrage, ce projet finalisé FAIR a cherché à développer 3 nouveaux modèles qui permettront d'évaluer de manière détaillée les composants du lait artificiel et des aliments de sevrage ;

- un modèle de culture continue in vitro
- une flore humaine associée à un modèle murin
- un modèle d'étude in vitro de l'adhérence et de la translocation bactérienne

En mesurant les micro-organismes fécaux (au moyen de nouvelles sondes d'ARNm), les métabolites bactériens importants et les activités enzymatiques chez 75 nourrissons nourris au sein et 75 nourrissons nourris au lait artificiel.

Les résultats de ce groupe de recherche peuvent être consultés sur le site internet consacré à la littérature scientifique.

Mécanismes moléculaires de la résistance à la colonisation par *C. difficile* et *C. perfringens*.

FAIR-CT95-0433

Dr. Tuomo Karjalainen,

e-mail : tuomo.karjalainen@cep.u-psud.fr

Les bactéries *Clostridium difficile* et *Clostridium perfringens* sont potentiellement pathogènes dans l'intestin humain et elles représentent un problème majeur de santé publique avec un coût économique élevé en Europe.

La croissance de ces micro-organismes dans le tractus digestif peut être prévenue par la production in situ d'une substance antimicrobienne provenant de *Ruminococcus gravus* (appelée ruminococcine) ou par inhibition compétitive par la flore bactérienne normale.

Ce projet FAIR avait pour objectif de mieux définir les mécanismes d'inhibition de la croissance des clostridies et de la colonisation des cellules épithéliales intestinales, ainsi que de développer des vaccins oraux ou des formulations antimicrobiennes dans un but préventif ou thérapeutique.

Les vaccins seront soit des antigènes encapsulés dans des microsphères, soit des bactéries lactiques recombinantes exprimant des antigènes clostridiens. La souche bactérienne produisant de la ruminococcine pourrait être utilisée comme probiotique ajouté à l'alimentation humaine ou animale.

Démonstration de la fonctionnalité nutritionnelle des aliments probiotiques FAIR-CT96-1028 (PROBDEMO)

Prof. Tiina Mattila-Sandholm

e-mail : tiina.mattila-sandholm@vtt.fi

<http://www.vtt.fi/bel/new/rovaniemi/backr.htm>

Les bactéries probiotiques telles les lactobacilles et les bifidobactéries sont utilisées de plus en plus largement dans les produits laitiers et d'autres aliments pour leurs effets bénéfiques sur la santé. Leur influence sur la microflore colique a été reconnue, mais les études cliniques scientifiquement rigoureuses démontrant ces bénéfices sont rares.

Ce projet FAIR finalisé avait pour objectif de démontrer l'influence de probiotiques sélectionnés sur la microflore intestinale et la santé humaine dans le cadre d'études cliniques humaines pilotes adéquatement contrôlées.

Les résultats de ce projet ont été publiés dans Trends in Food Science and Technology, 1999, 10 (12), 383-430.

Les bactéries probiotiques sélectionnées pour les études cliniques chez l'homme étaient les suivantes : Lactobacillus johnsonii La1, Lactobacillus paracasei sous-espèce paracasei F19, Lactobacillus rhamnosus GG, Lactobacillus salivarius UCC 118 et Bifidobacterium lactis Bb12.

Parmi les principaux résultats citons :

- L'amélioration des connaissances sur la fermentation des cultures probiotiques, la survie de ces cultures dans les aliments, les utilisations des cultures de soutien (par exemple, *S. thermophilus*) et l'influence sur le goût et la texture.
- L'amélioration des connaissances sur l'influence de souches probiotiques spécifiques sur les marqueurs et les paramètres étudiés lors d'études randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo conduites chez l'homme, évaluant en particulier l'eczéma atopique, la diarrhée, les infections respiratoires, la fonction du système immunitaire, la maladie de Crohn et l'activité d'*Helicobacter* dans le tractus digestif.
- Le développement d'un modèle in vitro pour les études comparatives des propriétés d'adhérence des souches probiotiques, en utilisant des cultures de cellules épithéliales intestinales humaines.

5^{ÈME} PROGRAMME CADRE (QUALITÉ DE VIE) :

Symbiotiques et prévention du cancer chez l'homme QLK1-1999-00346 (SYNCAN)

Dr. Jan Van Loo

e-mail : jan.van.loo@orafti.com

<http://www.syncan.com>

Plusieurs études scientifiques ont démontré que les pro- et prébiotiques, ainsi que l'association des deux (symbiotiques), peuvent réduire l'incidence du cancer du colon se développant primitivement dans le colon distal (la dernière section du tractus digestif entre le colon et le rectum). Cependant, la plupart des études ont été conduites sur des modèles animaux et des études prospectives ou d'intervention à grande échelle sont nécessaires pour documenter ces résultats.

L'objectif de ce projet QdV nouvellement initié est d'évaluer la capacité potentielle de prévention du cancer des symbiotiques chez des volontaires humains. Pour atteindre cet objectif, la stratégie suivante sera appliquée :

- Identifier les associations de symbiotiques offrant les avantages compétitifs maximaux dans l'écosystème colique, en recourant aux techniques de fermentation in vitro.
- Confirmer l'effet anti-carcinogénique de l'association de symbiotiques la plus prometteuse dans un modèle animal bien établi de carcinogénèse colique.
- Définir une gamme de biomarqueurs adaptés à l'utilisation lors de l'étude d'intervention humaine sur les symbiotiques et le risque de cancer recto-colique et déterminer les conditions optimales de stockage et de transport des échantillons pour l'étude.
- Découvrir les mécanismes sous-jacents impliqués dans les effets anticancéreux sur le modèle murin.
- Évaluer chez des sujets humains (atteints d'adénome) les biomarqueurs étudiés dans le modèle murin.

Probiotiques et troubles digestifs - essais contrôlés chez des patients de l'Union Européenne.

QLK1-2000-00563 (PROGID)

Prof. Fergus Shanahan

e-mail : nfbcc@ucc.ie

<http://www.vtt.fi/virtual/proeuhealth/consumerplatform/project3/index.htm>

Ce projet sur la QdV débuté en 2001 a pour objectif de conduire 2 essais cliniques randomisés, en double insu, contrôlés contre placebo, à long terme et à grande échelle concernant les effets de 2 souches bactériennes probiotiques sur les maladies digestives inflammatoires. De précédentes études ont mis en évidence un effet positif des probiotiques sur les maladies digestives inflammatoires, à savoir la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, qui ont toutes deux des rapports avec le cancer du colon. Lors du projet PROBDEMO, mentionné ci-dessus, il a été observé que les souches probiotiques *L. salivarius* UCC118 et *B. longum* infantis UCC35624 ont des effets bénéfiques chez la souris et l'homme présentant des maladies digestives inflammatoires. Les probiotiques ont significativement réduit la sévérité de la maladie chez la souris et amélioré la qualité de vie chez la plupart des patients.

Alicaments contre cancer du colon – Développement d'un test de dépistage fondé sur la génomique et la protéomique.

QLK1-1999-00706 (FFACC)

Dr. Ruud A. Woutersen,

e-mail : Woutersen@voeding.tno.nl

Selon les chercheurs de ce projet sur la QdV, les cancers recto-coliques peuvent être largement prévenus et l'un des moyens les plus efficaces de réduire le risque est l'adoption de régimes alimentaires appropriés. Des efforts importants ont été accomplis au cours des dix dernières années à la fois pour identifier les composants actifs de l'alimentation qui réduisent le risque de cancer et comprendre le mécanisme de la prévention du cancer, mais aussi pour parvenir à formuler de meilleures recommandations diététiques et concevoir des alicaments qui réduisent l'incidence du cancer.

Le projet a pour objectif de développer un test biologique fondé sur les modifications génomiques et protéomiques dans les cellules rectocoliques afin d'identifier des composants alimentaires spécifiquement conçus pour prévenir le développement ou la progression du cancer rectocolique.

Alicaments, microflore intestinale et vieillissement sain.

QLK1-2000-00067 (CROWNALIFE)

Dr. Joël Doré

e-mail : Joel.Dore@diamant.jouy.inra.fr

Il est bien établi que la microflore colique diffère radicalement chez le nouveau-né, l'adulte et le sujet âgé.

Il est prévisible que ces modifications liées à l'âge influent à leur tour sur la santé et le bien-être.

Les objectifs de ce nouveau projet QdV sont les suivants :

- Évaluer en Europe les altérations structurelles et fonctionnelles de la flore intestinale au cours du vieillissement.
- Valider les stratégies nutritionnelles préventives fondées sur des alicaments visant à restaurer et préserver une flore intestinale saine chez le sujet âgé.

Alimentation, fonctionnalité du tractus digestif et santé humaine

PROEUHEALTH, QoL Cluster

Prof. Tiina Mattila-Sandholm

e-mail : tiina.mattila-sandholm@vtt.fi

<http://proeuhealth.vtt.fi>

Un nouveau projet visant à étudier la QdV regroupe 42 partenaires investis dans la recherche au sein de 12 pays européens. L'objectif est d'approfondir les connaissances sur le rôle de la microflore intestinale chez le sujet sain et pathologique et de développer de nouveaux

aliments et traitements. Cinq études multicentriques européennes complémentaires sont incluses dans ce projet. Elles couvrent tous les aspects du développement de nouveaux aliments probiotiques.

Les études sont les suivantes :

1. Développement et application de méthodes moléculaires à rendement élevé pour l'étude des relations entre microflore intestinale humaine, alimentation et santé.

Les objectifs sont de développer des méthodes moléculaires automatisées visant à contrôler les réponses de la composition de la microflore intestinale humaine et l'expression génique, mais également d'appliquer ces méthodes à l'étude des relations entre composition de la microflore, l'alimentation et la santé.

Coordonnateur du projet :

Prof. Michael Blaut

Blaut@www.dife.de

Projet : QLKI-2000-00108 (MICROBE DIAGNOSTICS)

2. Souches probiotiques douées de propriétés médicales.

Ce projet a pour objectif d'étudier les mécanismes moléculaires responsables des effets sur les défenses immunitaires chez l'homme et, en particulier :

- Inflammations telles que les maladies intestinales inflammatoires
- Infections telles que celles dues aux rotavirus et à Helicobacter pylori

Coordonnateur du projet :

Annick Mercenier

annick.mercenier@pasteur-lille.fr

Projet : QLK1-2000-00146 (DEPROHEALTH)

3. Probiotiques et troubles digestifs – essais contrôlés de patients de l'Union Européenne.

Voir le projet PROGID ci-dessus.

Coordonnateur du projet :

Prof. Fergus Shanahan

nfbcc@ucc.ie

Projet : QLKI-2000-00563

4. Aliments, microflore intestinale et vieillissement sain.

Voir le projet CROWNALIFE ci-dessus.

Coordonnateur du projet :

Dr. Joël Doré

Dore@jouy.inra.fr

Projet : QLKI-2000-00067

5. Amélioration nutritionnelle des probiotiques et prébiotiques : aspects technologiques de la viabilité, de la stabilité et de la fonctionnalité microbienne, ainsi que de la fonction des prébiotiques.

L'objectif de ce projet QdV est de déterminer les processus et formulations optimaux pour maintenir la stabilité et la fonctionnalité des probiotiques, améliorer les prébiotiques existants et les associations de symbiotiques.

Coordonnateur du projet :

Dr. Dietrich Knorr

Knorr@TU-Berlin.de

Projet : QLK1-2000-00042 (PROTECH)

LECTURES COMPLÉMENTAIRES

1. Supplement 2S, *The American Journal of Nutrition*, 2001, 73, 3615-487S
2. Supplement 2, *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2000, 1-262
3. *Trends in Food Science & Technology*, 1999, 10 (12), 383-430
4. Sanders, M.E. 1999. Probiotics. *Food Technology* 53 (11), 67-77
5. *Bulletin of the International Dairy Federation* No 313, 1996, 10-64
6. Steer, T. et. al. 2000. Perspectives on the role of the human gut microbiota and its modulation by pro- and prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, 13, 229-254