



Gros plan sur le microbiote

Texte: Janina Zünd Photos: mäd. et iStock



Le microbiote intestinal a suscité un vif intérêt général ces dernières années. Comment l'expliquer et pourquoi les connaissances à ce sujet sont-elles importantes pour les personnes souffrant de diabète ? Les lignes suivantes révèlent l'influence des bactéries intestinales sur notre métabolisme.

Qu'est-ce que le microbiote intestinal ?

Le microbiote rassemble tous les micro-organismes (principalement des bactéries mais aussi des champignons et des virus) qui colonisent l'appareil digestif, en particulier le côlon. Un intestin en bonne santé peut héberger plus de 1000 espèces différentes de bactéries. Le microbiote est une sorte d'empreinte digitale microbienne propre à chacun.

Quelles sont les fonctions du microbiote ?

Les bactéries intestinales ne sont pas là par hasard. Elles ont évolué en même temps que l'être humain et constituent un système très actif avec de nombreuses fonctions indispensables. Le microbiote agit comme un bouclier naturel: il prolifère en concurrence avec les germes pathogènes et les nutriments. Il joue aussi un rôle essentiel pour stimuler le système immunitaire.

Les bactéries intestinales permettent de distinguer les intrus inoffensifs ou dangereux, favorisent la tolérance aux aliments et préviennent les réactions inflammatoires excessives.

Elles sont aussi indispensables pour la fermentation des substances non digestibles comme les fibres. Celles-ci sont décomposées en acides gras à chaîne courte (butyrate, acétate et propionate) qui fournissent de l'énergie aux cellules intestinales et exercent un effet anti-inflammatoire. En se liant à des récepteurs, les acides gras agissent sur la sécrétion d'hormones intestinales (p. ex. le GLP-1) qui favorisent la libération de l'insuline et la sensation de satiété. Les autres produits importants du microbiote sont les vitamines et les protéines modifiées, les acides aminés et les acides biliaires, dont l'action va bien au-delà de l'intestin. Par le biais de la circulation sanguine, le microbiote est aussi en contact avec d'autres organes, y compris le cerveau.

Pourquoi parle-t-on autant du microbiote en cas de diabète ?

Ce qui se produit dans l'intestin peut influencer d'autres organes comme le foie ou le pancréas, et inversement ! Il y a donc un lien évident de cause à effet entre le microbiote et l'apparition, voire l'évolution du diabète de type 2. Les personnes avec un diabète de type 2 présentent souvent des altérations de leur microbiote, aussi bien au niveau de la composition que de l'action des bactéries. Les changements typiques sont une réduction de la diversité bactérienne et une raréfaction des bactéries bénéfiques pour la santé, comme celles qui produisent des butyrate. Une perturbation du microbiote peut limiter les fonctions anti-inflammatoire et de régulation du métabolisme. Un microbiote perturbé s'accompagne souvent d'une augmentation de la perméabilité intestinale. Certains composants comme les lipopolysaccharides (LPS) peuvent alors pénétrer dans la circulation sanguine et déclencher des inflammations. Ces altérations nuisent à l'action de l'insuline et contribuent à l'apparition d'une insulino-résistance.

Peut-on agir sur le diabète en modifiant le microbiote ?

C'est la question clé. Des recherches intensives sont menées dans ce sens et il existe des indices prometteurs montrant que des modifications ciblées du microbiote peuvent influer favorablement sur la maladie.

L'alimentation représente un levier très efficace pour modifier le microbiote. Selon plusieurs études, une alimentation riche en fibres et à base de légumes, légumineuses, céréales complètes, noix et aliments fermentés ont un fort effet prébiotique. À l'inverse, une alimentation riche en sucres, en graisses et en protéines animales peut perturber l'équilibre du microbiote. Les prébiotiques d'origine naturelle sont également disponibles à l'état pur, sous forme de compléments alimentaires, ou ajoutées à des aliments. Une alimentation saine, éventuellement complétée par des prébiotiques, peut augmenter la diversité microbienne, favoriser la production d'acides gras à chaîne courte et stimuler la libération d'hor-



LES TERMES LES PLUS IMPORTANTS EN UN COUP D'OEIL

- **Microbiote intestinal:** Ensemble des microorganismes (bactéries, champignons, virus, etc.) qui colonisent l'intestin. Chaque personne porte une combinaison unique de ces microbes.
- **Prébiotiques** (« avant la vie »): Composants alimentaires non digestibles qui favorisent la croissance de bactéries intestinales bénéfiques.
- **Probiotiques** (« en faveur de la vie »): Micro-organismes vivants qui ont des effets bénéfiques sur la santé intestinale. Ils sont présents dans les aliments fermentés ou sous forme de compléments alimentaires.
- **Hormones intestinales:** Médiateurs chimiques produits dans l'appareil digestif qui agissent sur le métabolisme, la libération de l'insuline et la sensation de satiété. Le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) et le GIP (peptide insulinotrope dépendant du glucose) comptent parmi les hormones intestinales les plus importantes. Ils interviennent dans la régulation de la glycémie et peuvent améliorer la sensibilité à l'insuline.
- **Acides gras à chaîne courte:** Métabolites importants produits par la fermentation des fibres alimentaires dans l'intestin. Ils ont une action anti-inflammatoire, renforcent la barrière intestinale et influencent les processus métaboliques.
- **Butyrate:** Acides gras à chaîne courte issus de la fermentation de fibres alimentaires dans l'intestin.

mones intestinales agissant sur le métabolisme. Ces mécanismes ont un effet positif sur le contrôle de la glycémie et sur les processus inflammatoires.

Les probiotiques agissent eux aussi sur l'équilibre du microbiote. Il s'agit de micro-organismes vivants bénéfiques à la santé intestinale. Naturellement présents dans les aliments fermentés tels que le yogourt, le kéfir, la choucroute ou le kimchi, ils sont aussi disponibles en gélules, en poudre ou en gouttes. Il semble que les probiotiques stabilisent l'équilibre microbien, repoussent les germes pathogènes, renforcent la barrière intestinale, produisent des acides gras à chaîne courte et stimulent le système immunitaire. Des études cliniques suggèrent un effet légèrement hypoglycémiant de certains probiotiques chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Ils

permettraient aussi d'améliorer les marqueurs inflammatoires et les lipides sanguins, notamment ceux contenant plusieurs souches bactériennes.

S'alimenter pour ses «hôtes» et non pour soi?

En résumé, on peut affirmer qu'une alimentation équilibrée et variée joue un rôle central pour le microbiote. Nous devons non seulement nous alimenter pour nous-mêmes mais aussi pour les «hôtes» de notre intestin. Une part élevée de fibres dans notre alimentation augmente la diversité microbienne et renforce tout notre métabolisme. Au bout du compte, nos bactéries intestinales s'en réjouissent et nous en profitons également.

Plus notre alimentation est variée, plus notre microbiote est riche et stable, ce qui a des effets positifs sur notre santé.

«Un jardin bien entretenu, avec beaucoup de plantes différentes, est prolifique, résistant et équilibré. Notre microbiote intestinal fonctionne de la même manière: sa diversité est synonyme de santé.»

6 questions à la chercheuse Maria Luisa Balmer

Interview: Nicole Fivaz Photo: màd.

La Prof. Dre Maria Luisa Balmer concentre ses recherches sur le microbiote et le métabolisme à l'Université de Berne, en collaboration avec le Diabetes Center Berne (DCB). Elle fournit un aperçu passionnant de l'état actuel de la recherche sur le microbiote, en lien avec le diabète, et explique comment les personnes souffrant de diabète peuvent améliorer leur microbiote.

Le lien entre diabète et microbiote existe-t-il uniquement pour le diabète de type 2 ou également pour celui de type 1?

De nombreuses études montrent aujourd'hui que le microbiote, à savoir l'ensemble des bactéries intestinales, subit des altérations aussi bien en cas de diabète de type 2 que de type 1. Dans le type 2, ce sont surtout les espèces bactériennes qui sont touchées et qui in-

fluent le métabolisme du sucre et le poids corporel. Le lien entre microbiote et diabète de type 1 concerne plutôt le système immunitaire. Les chercheur·euses ont observé que les enfants avec un risque accru de diabète de type 1 présentent déjà un microbiote altéré avant l'apparition de la maladie, soit à cause d'une réduction de la diversité bactérienne, soit parce que le potentiel inflammatoire est plus élevé. Le microbiote

aurait donc un rôle à jouer dans les deux types de diabète, même si les mécanismes sont différents.

Pourra-t-on un jour utiliser le microbiote comme mécanisme d'alerte pour éviter ou retarder l'apparition du diabète ?

Oui, c'est une approche prometteuse. De premières études indiquent que certaines altérations du microbiote pourraient signaler un risque de diabète. C'est en quelque sorte un signe avant-coureur qui précède l'apparition de facteurs de risque classiques tels que l'obésité ou des taux de glycémie élevés. L'objectif est d'établir des profils de risque en fonction du microbiote et de lancer des mesures préventives et ciblées, notamment par le biais de l'alimentation, des probiotiques ou d'autres actions influençant le microbiote. Ces approches ne sont pas encore très avancées.

Où en est la recherche sur les liens entre le diabète et le microbiote ? Quelles sont les priorités ?

La recherche se focalise actuellement sur trois grandes questions :

- Quelle est l'influence exacte du microbiote sur le métabolisme du sucre et le système immunitaire ?
- Quelles sont les bactéries dont les métabolites ont un rôle décisif ?
- Comment pouvons-nous agir sur le microbiote pour en tirer partie ?

Certaines méthodes modernes comme la métagénomique, la métabolomique ou le recours à des souris aseptisées sont de plus en plus utilisées pour mieux comprendre les rapports de causes à effets. Les approches personnalisées gagnent également du terrain ; elles portent sur l'influence de modèles bactériens individuels sur l'alimentation ou les médicaments.

De nouveaux traitements vont-ils émerger ? Quand seront-ils disponibles ?

L'objectif à long terme est un « traitement » ciblé du microbiote, visant à prévenir le diabète ou à mieux le traiter. Les stratégies peuvent consister en des probiotiques adaptés de manière individualisée, des « cocktails de bactéries » ou même des recommandations alimentaires spécifiques basées sur le profil micro-biologique personnel. Les premières études cliniques sont déjà en cours et portent sur certaines fibres alimentaires ou

sur des mélanges probiotiques. Mais il faudra encore quelques années avant l'arrivée de tels traitements dans la pratique quotidienne. La recherche progresse.

Que conseillez-vous aux personnes atteintes de diabète qui souhaitent améliorer leur microbiote ?

Le plus important est d'adopter une alimentation variée, riche en végétaux et en fibres qui « alimentent » les bonnes bactéries intestinales. Privilégier les céréales complètes, les légumineuses, les légumes, les noix et les aliments fermentés comme le yogourt ou la choucroute (voir l'article principal). Les produits alimentaires hautement transformés, l'excès de sucre ou l'administration fréquente d'antibiotiques sans nécessité médicale sont déconseillés.

Une alimentation équilibrée qui renforce le microbiote permet de compléter judicieusement le traitement du diabète. Les patient·es peuvent aussi y contribuer activement.

L'activité physique joue-t-elle également un rôle dans l'amélioration du microbiote ?

Oui, l'activité physique peut influer positivement sur le microbiote, même si cette influence est moins marquée que pour l'alimentation. Selon plusieurs études, une activité physique régulière augmenterait la diversité des bactéries intestinales et réduirait les bactéries pro-inflammatoires. Le sport semble avoir un effet positif sur le microbiote, en particulier en association avec une alimentation riche en fibres. Soulignons toutefois que les effets varient d'une personne à l'autre en fonction de l'âge, du type d'exercice et de l'état de santé. L'exercice physique est un facteur utile de manière globale, pour le métabolisme tout comme pour le microbiote.



FibreGum : mâcher pour un microbiote en bonne santé

Texte: Sunjoy Mathieu Photo: FNS, Sina Lou Ravasio

Un chewing-gum riche en fibres peut-il améliorer les processus métaboliques, sans médicament ni injection amaigrissante ? La Prof. Dre Maria Balmer, de l'Université de Berne et du Diabetes Center Berne, nous parle de l'idée du FibreGum, des premiers résultats d'une étude menée auprès d'enfants en surpoids et du projet de développer des solutions nutritionnelles individuelles à partir d'analyses ciblées du microbiote.

Prof. Balmer, d'où vient l'idée du FibreGum ?

Nous cherchons principalement à savoir comment influencer de manière ciblée le microbiote afin d'aider les personnes en surpoids et atteintes de diabète de type 2 (DT2). Les effets positifs des fibres alimentaires sur le microbiote et le métabolisme sont bien établis. C'est en échangeant avec un dentiste qui travaillait sur un chewing-gum pour les patients atteints de la maladie de Parkinson qu'est née l'idée d'intégrer des fibres solubles dans un chewing-gum, pour renforcer le microbiote buccal et favoriser la mas-

tication. Cette dernière est souvent réduite chez les personnes en surpoids. Nous avons pu réaliser ce projet avec le soutien d'un fabricant de produits alimentaires.

Pourquoi le microbiote joue-t-il un rôle si important ?

Le microbiote des personnes en surpoids est très différent de celui des personnes minces, tant en termes de composition que de fonctionnement. Les fibres solubles «nourrissent» certaines bactéries présentes dans l'intestin. Lorsque ces dernières sont actives, elles produisent des métabolites qui ont un effet positif sur la glycémie, la combustion des graisses et la régulation de l'appétit.

Qu'est-ce que le FibreGum ?

Un chewing-gum fonctionnel contenant des fibres solubles. Son objectif est d'influencer le microbiote, de réguler l'appétit et de lutter contre le surpoids et les maladies métaboliques comme le DT2 – de manière simple, adaptée à un usage quotidien et sans effets secondaires.

Où en est l'étude ? A-t-on déjà des premiers résultats ?

Comme il s'agit d'une étude en double aveugle, nous ne savons pas encore quels participants ont reçu le chewing-gum contenant des fibres alimentaires. Les premiers résultats concernant la tolérance et l'acceptation sont toutefois prometteurs: le chewing-

gum est bien accepté par les enfants et ne provoque aucun effet secondaire.

Malgré l'étude en cours, vous travaillez déjà sur la suite.

Pouvez-vous nous en dire plus ?

L'intérêt pour FibreGum est grand, du côté des enfants comme des adultes. Nous envisageons donc une étude complémentaire avec des adultes en surpoids souffrant de problèmes métaboliques, comme le DT2 ou la stéatose hépatique. Cette deuxième étude débutera à l'été 2025 et les personnes adéquates seront recrutées par des cabinets de généralistes. Notre objectif: vérifier si le concept fonctionne aussi auprès de ce groupe cible.

Qu'est-ce qui vous intéresse particulièrement dans cette étude complémentaire ?

Nous cherchons à déterminer si certains groupes de personnes réagissent différemment à diverses fibres alimentaires, par exemple si les femmes réagissent mieux à l'inuline et les hommes à la pectine. Il sera également intéressant de savoir si l'analyse de



« Notre vision : aller à la pharmacie, souffler dans un tube et se voir recommander le chewing-gum adapté à son profil microbiologique. »

Prof. Dre Maria Balmer

l'air expiré permet de tirer des conclusions sur le microbiote.

Dans quelle mesure le Diabetes Center Berne (DCB) vous aide-t-il ?

Le DCB nous accompagne dans la planification de la prochaine phase de l'étude et dans la mise sur le marché. Le vaste réseau et l'expertise entrepreneuriale du DCB sont aussi très utiles.

Vous avez mentionné l'effet sur la régulation de l'appétit: Fibre-Gum pourrait-il devenir une alternative aux préparations populaires à base de GLP-1?

C'est une question intéressante. Nous savons que certains métabolites issus de la dégradation des fibres alimentaires par les bactéries intestinales agissent via des voies similaires à celles des préparations GLP-1 connues. Le GLP-1 (glucagon-like peptide-1) est une hormone sécrétée par l'organisme après les repas. Elle aide à réguler la glycémie, retarde la vidange gastrique et réduit la sensation de faim. Le Fibre-Gum doit nous permettre de stimuler naturellement la production de GLP-1 par l'organisme, sans aucune injection. Cela ne nécessite ni chaîne du froid, ni injections régulières, en plus de fonctionner sans les effets secondaires d'un traitement médicamenteux.

Autre domaine d'application possible: la période postérieure à l'arrêt de tels médicaments, durant laquelle beaucoup de gens reprennent du poids. Le chewing-gum pourrait aider à stabiliser le poids en influençant positivement le microbiote, c'est-à-dire les bactéries intestinales qui jouent un rôle important dans le métabolisme. Notre objectif est de proposer une solution simple, accessible, abordable, ne nécessitant pas de conditions de stockage particulières et néanmoins efficace, même dans les pays et les régions où les traitements médicamenteux sont difficiles d'accès.

Comment envisagez-vous l'avenir de la recherche sur le microbiote dans le domaine du diabète ?

Selon moi, le potentiel offert par une approche segmentée, c'est-à-dire spécifique à chaque groupe cible, est énorme. Souvent, nous nous basons sur des déclarations générales qui ne s'appliquent pas à toutes les personnes atteintes de DT2 ou en surpoids. De plus, nous en savons beaucoup sur la composition du microbiote, mais encore trop peu sur son fonctionnement. À l'avenir, nous devrions nous concentrer davantage sur cet aspect.

À propos de Maria Balmer

Maria Luisa Balmer est professeure SNSF et directrice de groupe de recherche à l'Université de Berne et à l'Hôpital de l'Île. Avec son équipe au DCB, elle étudie le lien entre le microbiote, le métabolisme et le système immunitaire dans le contexte de l'obésité et du diabète. Elle est spécialiste en médecine interne générale et exerce au sein du centre de consultation en ostéopathie métabolique de la Clinique universitaire d'endocrinologie et de diabétologie de Berne. Son objectif est de mener des recherches fondamentales sur les mécanismes et les conséquences de l'obésité et du diabète et de poser ainsi les bases de thérapies innovantes. Maria Luisa Balmer est la lauréate du Prix Marie Heim-Vögtlin 2023. Le Fonds national suisse (FNS) lui a décerné ce prix pour ses recherches sur les bactéries intestinales et sur leur rôle dans l'apparition du diabète et du surpoids pathologique.