

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 24 Septembre 2020  
Par Mlle VERSMISSE Ségolène**

---

**L'utilisation des prébiotiques dans la prévention de  
l'ostéoporose**

---

**Membres du jury :**

**Président,**

**Directeur et conseiller de thèse :** Neut Christel,  
Maitre de Conférences en Bactériologie,  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Assesseur :**

Balduyck Malika,  
Maitre de Conférences en Biochimie,  
Faculté de Pharmacie de Lille

**Membre extérieur :**

Van Welden Constance,  
Docteur en pharmacie – Maitre de Stage  
Mouchin





## Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

I.

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**





## **Remerciements**

En premier lieu, je remercie toutes les personnes qui ont contribué à ce travail. Je tiens à remercier les membres du jury.

### **A Madame Christel NEUT,**

Vous avez accepté de m'accompagner dans la réalisation de ce travail. Je tiens à vous remercier pour votre accueil, votre disponibilité et la pertinence des conseils que vous m'avez apportés. Je vous suis sincèrement reconnaissante.

### **A Madame Malika BALDUYCK,**

Je tiens à vous remercier pour avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse et pour le temps passé à examiner mon travail.

### **A Constance Van Welden, Docteur en Pharmacie,**

Merci de m'avoir si bien accompagné toutes ces années : de mes premiers pas en officine jusqu'à ce jour, de m'avoir fait grandir, de m'avoir fait aimer ce métier, de m'avoir si bien conseillé, de m'avoir tant appris et enfin merci d'avoir accepté de juger ce travail.

Ensuite, je tiens à remercier les personnes qui m'ont permis de m'épanouir aussi bien sur le plan personnel que professionnel.

### **A mes parents,**

Vous avez toujours été là : dans les moments de stress, dans ceux de déception mais aussi et surtout dans ceux de joie. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir aidé à croire en moi. Merci pour ce que vous m'inculquez chaque jour.

### **A mon frère et ma sœur**

Présents dans les moments de travail comme dans ceux de détente. Merci pour ces sessions de révisions, Vianney, mais aussi pour tes petites attentions, Daphné. J'espère que nous resterons toujours aussi unis.

A mes **amis**,

Jeanne Versmisse, depuis le collège jusqu'à aujourd'hui, tu as toujours été à mes côtés et toujours soutenu. Merci d'être si présente, pétillante et de rendre la vie si belle.

Jeanne Vandaele, Binôme et amie. Merci d'avoir été là durant ces années pas toujours faciles.

A mes amis d'internat, de St Jacques, de PACES, de Fac et d'ailleurs...

A tous **les pharmaciens et préparateurs** qui m'ont aidé à devenir pharmacien. Merci tout d'abord à toute l'équipe de la pharmacie Van Welden. Vous m'avez si bien accompagné. Les journées à vos côtés étaient à la fois formatrices et joyeuses. Merci aussi à toute l'équipe de la pharmacie Degrave qui m'a permis de faire mes premiers pas en tant que pharmacien et de continuer à évoluer grâce à de précieux conseils.

**A Hugo,**

Ta présence à mes côtés a fait de ces années de fac des années bien plus douces. Tu m'as montré la route, conseillé et encouragé. Merci d'être toujours là. Merci pour ces si beaux projets ensemble. J'ai hâte de voir ce que la vie nous réserve pour la suite.

## Liste des abréviations :

BMU : Basic multicellular units

Ca: Calcium

CaSR : Récepteur sensible au calcium

CaT1: Calcium transporter 1

DMO : Ostéodensitométrie

DT2: Diabète de type 2

ECaC : Epithelial calcium channel

EHPAD: Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

FGF 23 : Fibroblast Growth factor-23

FOS: Fructooligosaccharides

GOS : Galactooligosaccharides

IgA : Immunoglobulines A

IGF1 : Insulin-like Growth Factor

IL-1 $\beta$  : Interleukine 1 bêta

Mg : Magnésium

NDOs: Oligosaccharides non digestibles

PTH : Parathormone

PTH-rp : PTH-related protein

RANKL : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

SCF: Fibres solubles de maïs

SCFA : Short chain fatty acids

SYN: Synergie 1

TLR : Toll-like receptors

TNF alpha : Tumor necrosis factor alpha

TOS; Transgalactooligosaccharides

VTT : Vélo tout terrain

XOS: Xylooligosaccharides



## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Les trois types de dysbiose .....	p. 26
<b>Figure 2</b> : Dialogue entre microbiote et système immunitaire .....	p. 30
<b>Figure 3</b> : Chaîne trophique de la fermentation des glucides.....	p. 32
<b>Figure 4</b> : Structure chimique du lactulose .....	p. 38
<b>Figure 5</b> : Structure chimique du mannitol .....	p. 38
<b>Figure 6</b> : Structure chimique du sorbitol.....	p. 39
<b>Figure 7</b> : Structure chimique des fructooligosaccharides .....	p. 40
<b>Figure 8</b> : Structure chimique des galactooligosaccharides.....	p.41
<b>Figure 9</b> : Structure chimique de l'inuline .....	p. 42
<b>Figure 10</b> : Synthèse d'oligosaccharides par glycosylation chimique.....	p. 43
<b>Figure 11</b> : Synthèse d'oligosaccharides par glycosylation enzymatique.....	p. 43
<b>Figure 12</b> : Processus de remaniement osseux.....	p. 53
<b>Figure 13</b> : Action des prébiotiques au niveau du pH.....	p. 63
<b>Figure 14</b> : Action des prébiotiques au niveau morphologique et cellulaire.....	p.64
<b>Figure 15</b> : Actions immunitaire, d'absorption de SCFA, de production de métabolites microbiens et de production de sérotonine et de cytokine.....	p.65
<b>Figure 16</b> : Consommation de produits laitiers (g/j) en France entre 2003 et 2016 chez les enfants et chez les adultes.....	p.67
<b>Figure 17</b> : Variations individuelles de l'absorption du calcium.....	p.74
<b>Figure 18</b> : Pourcentages de changement de moyennes de la rétention de calcium osseux pour un apport de 0, 10 et 20 g de fibres de maïs solubles par jour.....	p.75



## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Principaux aliments riches ou pauvres en calcium.....	p.47
<b>Tableau 2</b> : Principaux aliments riches en phosphore.....	p.49
<b>Tableau 3</b> : Concentrations sériques en calcium et en phosphore avant et après la prise de chicorée enrichie ou du placebo.....	p.71
<b>Tableau 4</b> : Valeurs d'absorption de Ca et Mg avant et après traitement.....	p.72
<b>Tableau 5</b> : Les rapports basaux et enrichis des isotopes $^{44}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$ et $^{46}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$ dans l'urine des femmes ménopausées après un traitement sans (référence) ou avec 20g de transgalactooligosaccharides (TOS) par jour.....	p.73





# Sommaire

<b>I. Le microbiote .....</b>	<b>23</b>
<b>A. Microbiote : Généralités .....</b>	<b>23</b>
<b>B. Microbiote intestinal.....</b>	<b>23</b>
1. Établissement du microbiote intestinal .....	24
a) <i>Mode d'accouchement</i> .....	24
b) <i>Mode d'alimentation</i> .....	24
c) <i>Environnement</i> .....	25
2. Dysbiose.....	25
3. Évolution physiologique du microbiote intestinal .....	27
a) <i>Événements hormonaux</i> .....	27
b) <i>Personnes âgées</i> .....	27
<b>C. Effets du microbiote intestinal sur l'hôte.....</b>	<b>28</b>
1. Au niveau de l'épithélium intestinal .....	28
2. Au niveau du maintien de la barrière intestinale.....	28
3. Au niveau du système immunitaire .....	29
4. Au niveau du métabolisme .....	30
a) <i>Métabolisme des glucides</i> .....	30
b) <i>Métabolisme des protéines</i> .....	32
c) <i>Métabolisme des lipides</i> .....	33
d) <i>Métabolisme des gaz</i> .....	33
e) <i>Impact des métabolites bactériens sur l'hôte</i> .....	33
<b>II. Les prébiotiques.....</b>	<b>35</b>
<b>A. Généralités sur les prébiotiques.....</b>	<b>35</b>
1. Définition .....	35
2. Relation structures-activités des prébiotiques .....	36
3. Mécanismes d'action des prébiotiques .....	36
4. Effets indésirables.....	37
<b>B. Les principaux prébiotiques, les sources naturelles et les principaux effets .....</b>	<b>37</b>
1. Polyols.....	37
a) Lactulose .....	37
b) Mannitol, Sorbitol.....	38
2. Oligosaccharides .....	39
a) Fructooligosaccharides (FOS).....	39
b) Galactooligosaccharides (GOS) .....	40
c) Xylooligosaccharides (XOS) .....	41
d) Isomaltooligosaccharides.....	41
e) Inuline .....	41
3. Fibres .....	42
<b>C. Utilisation pratique des prébiotiques .....</b>	<b>42</b>
<b>D. Prébiotiques, probiotiques et symbiotiques .....</b>	<b>44</b>
<b>III. Ostéoporose .....</b>	<b>45</b>
<b>A. « Pré-requis ».....</b>	<b>45</b>
1. Physiologie osseuse .....	45
2. Calcium et phosphate .....	45
a) <i>Calcium</i> .....	45
(1) Généralités .....	45

(2) Absorption intestinale .....	46
(3) Excrétion et réabsorption rénale.....	47
b) <i>Phosphate</i> .....	48
(1) Généralités .....	48
(2) Absorption intestinale .....	48
(3) Excrétion et réabsorption rénale.....	49
c) <i>Régulation de la balance phosphocalcique</i> .....	49
(1) Le récepteur sensible au calcium (CaSR) .....	50
(2) Parathormone (PTH).....	50
(3) PTH-related protein (PTH-rp) .....	50
(4) Vitamine D.....	50
(a) Action au niveau intestinal .....	51
(b) Action au niveau osseux .....	51
(c) Action au niveau rénal.....	51
(5) FGF-23 .....	52
(6) Autres hormones.....	52
(a) Hormones sexuelles.....	52
(b) Hormones somatotropes: GH et Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1).....	52
(c) Hormones thyroïdiennes .....	52
3. Remaniement osseux.....	52
<b>B. La pathologie .....</b>	<b>54</b>
1. Généralités.....	54
2. Etiologies.....	54
3. Physiopathologies.....	55
a) <i>Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique</i> .....	55
b) <i>Physiopathologie de l'ostéoporose sénile</i> .....	55
4. Diagnostic .....	56
5. Prise en charge.....	56
a) <i>Règles hygiéno-diététiques</i> .....	56
b) <i>Supplémentation médicamenteuse</i> .....	57
(1) Biphosphonates.....	57
(2) Raloxifène.....	58
(3) Tériparatide.....	58
(4) Dénosumab .....	58
(5) Œstrogènes .....	59
(6) Associations oestroprogestatives.....	59
<b>IV. Microbiote et Tissu osseux .....</b>	<b>61</b>
<b>A. Prébiotiques à action plus spécifiquement osseuse .....</b>	<b>61</b>
1. Les fructanes .....	61
2. Les Galactooligosaccharides .....	61
3. Les dérivés du lactose .....	62
4. Les fibres solubles de maïs (SCF).....	62
<b>B. Mécanismes .....</b>	<b>62</b>
1. Action au niveau du pH.....	62
2. Action morphologique .....	63
3. Action cellulaire .....	64
4. Action au niveau de la composition du microbiote .....	64
5. Autres actions .....	65
<b>V. Utilisations pratiques des prébiotiques dans l'ostéoporose .....</b>	<b>67</b>
<b>A. Place des prébiotiques dans l'ostéoporose.....</b>	<b>67</b>
1. Consommation actuelle de produits laitiers.....	67
2. Pratique sportive.....	68
3. Utilisation des traitements anti-ostéoporotiques.....	68

<b>B. Prévention de l'ostéoporose par les prébiotiques .....</b>	<b>69</b>
1. Le nourrisson .....	69
2. L'adolescent .....	69
3. L'adulte .....	71
a) <i>Étude chez des diabétiques de type 2</i> .....	71
b) <i>Études chez des femmes ménopausées</i> .....	72
(1) Étude avec SYN1.....	72
(2) Étude avec TOS (Elixor).....	73
(3) Étude avec le SCF.....	74



## Introduction

Les effets extra-digestifs du microbiote intestinal ne sont actuellement que très peu connus et encore peu étudiés du fait, notamment, de la complexité du sujet.

Ce travail, intitulé : « L'utilisation des prébiotiques dans la prévention de l'ostéoporose », a pour but de montrer les liens entre tissu osseux et microbiote intestinal modulé par l'utilisation de prébiotiques.

Lorsque l'on parle de bactéries, nous avons des images assez peu séduisantes qui viennent à nous : plaie infectée, diarrhée, fièvre... Ainsi, l'objectif est bien souvent de combattre ces bactéries. Néanmoins, depuis quelques années, l'intérêt pour le microbiote se développe. En effet, dans le but d'une santé optimale, la nécessité d'un équilibre entre les bactéries est une idée répandue. Il est donc devenu commun, en tant que pharmacien, de délivrer prébiotiques ou probiotiques à partir d'une ordonnance, d'une demande d'un patient ou lors d'un conseil. De nombreux livres tentent de vulgariser le sujet, des hebdomadaires en font des articles, des conférences sont organisées...

Le terme de prébiotique reste encore peu connu. En regardant l'étymologie de ce mot, on comprend qu'il signifie « ce qui précède la vie » ou encore « qui permet la vie ». Le Larousse définit les prébiotiques comme « des molécules (acides aminés, etc.) et des réactions (polymérisation, etc.) qui ont rendu possible l'apparition de la vie sur la Terre ». Ainsi, les prébiotiques sont des fibres « nourrissant » les bactéries.

L'ostéoporose est une maladie silencieuse rendant les tissus osseux plus fragiles et donc étant à l'origine de certaines fractures. Selon l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), l'ostéoporose touche 39% des femmes de 65 ans et 70% des femmes de 80 ans et plus. Toujours selon l'INSERM, l'ostéoporose est à l'origine d'environ 377 000 fractures chaque année en France : 74 000 fractures du col du fémur, environ 56 000 fractures douloureuses des vertèbres, 56 000 fractures du poignet et 191 000 autres (bassin, côtes, tibia...). Dans une population où l'espérance de vie augmente, les conséquences de cette maladie deviennent un vrai problème de santé publique. Il ne s'agit pas seulement de soigner mais aussi de prévenir l'ostéoporose.

Ce travail tente de montrer un lien entre le microbiote et le tissu osseux et a pour objectif de mettre en évidence l'effet de certains prébiotiques sur la qualité de ce tissu.

Ainsi, après avoir défini le terme le microbiote et plus précisément celui de microbiote intestinal en détaillant notamment son établissement, son évolution, et ses effets sur l'hôte, nous analyserons la notion de prébiotique avec les prébiotiques existants et leurs utilisations. Puis, nous expliquerons la maladie : l'ostéoporose et sa prise en charge actuelle.

Ces premiers points permettront de mieux comprendre la suite, c'est-à-dire les relations entre microbiote et tissu osseux avec les prébiotiques qui ont une activité plus spécifique sur ce tissu et les mécanismes possibles. Puis, nous analyserons plusieurs études pour définir quelle est la place des prébiotiques dans cette maladie.

## I. Le microbiote

Dans cette première partie, nous définirons tout d'abord les termes de microbiote et de microbiome. Puis, nous nous focaliserons sur le microbiote intestinal et notamment sur sa mise en place et son évolution au cours du temps chez un individu. Enfin, nous regarderons les multiples effets du microbiote intestinal sur son hôte.

### A. Microbiote : Généralités

Le microbiote, ou flore, est « l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) vivant dans un environnement spécifique ». Ces micro-organismes sont non pathogènes. On les appelle des micro-organismes commensaux.

Le commensalisme définit l'association de deux organismes avec, pour l'un, une association profitable et, pour l'autre, sans danger. Ainsi, nous offrons à notre flore des niches où elle s'épanouit et elle nous apporte des fonctions que notre organisme ne serait pas capable d'effectuer sans elle.

A chaque interface entre notre corps et le monde extérieur, il existe un microbiote. On retrouve donc plusieurs types de microbiotes : intestinal, cutané, buccal, vaginal, oculaire, nasal...

L'ensemble de ces microbiotes est appelé le microbiome.

### B. Microbiote intestinal

$10^{14}$  : c'est le nombre de bactéries formant notre microbiote intestinal, le plus important de nos microbiotes. On peut estimer cela à environ un poids de deux kilogrammes (1).

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu du fait de nombreux facteurs. On parle de noyau phylogénétique intra-individu. On retrouve néanmoins trois phyla bactériens majeurs avec Bacteroidetes, Firmicutes et Actinobacteria. Bacteroidetes et Firmicutes représentent entre 90 et 99% de l'ensemble des bactéries.

Le phylum des Firmicutes comprend les genres *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus albus*...

Celui des Bacteroidetes est composé par exemple de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*... On retrouve les bifidobactéries dans le phylum des Actinobacteria. Malgré le fait que ces trois phyla sont retrouvés de façon constante chez les individus, au niveau des genres bactériens, il existe une plus grande diversité inter-individu.

## 1. Établissement du microbiote intestinal

In utero, le fœtus est dans un milieu stérile. Lors de sa naissance, il va passer dans un monde remplie de bactéries. Cela va permettre de mettre en place son microbiote. Différents facteurs sont à l'origine de divergence entre individus pour la création du microbiote.

### a) *Mode d'accouchement*

La naissance par voie basse ou par césarienne est un grand facteur de différence.

En effet, par voie basse, l'enfant est en contact avec deux microbiotes de la mère : le microbiote vaginal et le microbiote fécal. C'est le microbiote fécal de la mère qui va majoritairement permettre le développement initial du microbiote. Les nourrissons sont majoritairement colonisés par les entérobactéries et bifidobactéries (d'origine fécale) que par les lactobacilles (d'origine vaginale).

Tandis que, les enfants nés par césarienne auront pour contact l'air et la flore cutanée (2). Cela aura pour conséquence une implantation plus tardive de la flore anaérobie stricte et majoritairement les genres *Bifidobacterium* et *Bacteroides*. Une étude montre notamment que la différence entre enfants nés par césarienne et enfants nés par voie basse vis-à-vis de la colonisation par *Bifidobacterium* reste significative à 1 mois. Pour *Bacteroides*, la différence est toujours significative à 6 mois (3).

### b) *Mode d'alimentation*

Le mode d'alimentation sera un autre facteur de différence. Le lait maternel et le lait infantile n'auront pas les mêmes caractéristiques. L'allaitement maternel permet l'implantation du genre *Bifidobacterium* de façon dominante. Cela est



notamment due aux oligosaccharides spécifiques du lait maternel qui servent de substrat aux bactéries spécifiques (2). En effet, leur structure fait d'eux des éléments non hydrolysables par les enzymes digestives et donc ne permet pas leur assimilation mais permet plutôt d'en faire des facteurs bifidogènes.

Parmi le genre *Bifidobacterium*, une espèce ressort plus particulièrement chez les enfants nourris au lait maternel : *Bifidobacterium bifidum*. Cette espèce est notamment impliquée dans l'effet barrière de l'intestin.

Pour ce qui est des enfants nourris au lait infantile, on retrouvera aussi dans leur flore intestinale le genre *Bifidobacterium* mais la diversité sera plus restreinte et on retrouvera en moins grande quantité l'espèce *Bifidobacterium bifidum*.

De plus, l'allaitement maternel permet de retarder l'implantation des entérobactéries comme *Clostridium* et *Bacteroides* en comparaison au lait infantile (4).

### c) *Environnement*

Enfin, le nouveau-né est exposé aux bactéries de l'environnement ainsi qu'à celles de la flore cutanée avec les tétées, caresses, baisers... On observe ainsi des microbiotes différents entre les enfants des pays en voie de développement et les pays industrialisés par exemple. Les enfants des pays en voie de développement auront une colonisation plus marquée par les bifidobactéries. On suppose que cela est dû aux conditions d'hygiène moins strictes entourant l'accouchement et permettant donc un contact avec les flores fécales et vaginales maternelles (4).

Plus tard, le type d'alimentation adopté sera aussi un facteur important dans la détermination du microbiote. On va le considérer stable vers l'âge de trois ans. Il sera néanmoins soumis à de petites variations mais les groupes dominants ne seront pas modifiés.

## 2. Dysbiose

Tout au long de la vie, des facteurs peuvent venir interférer notre microbiote malgré cette relative stabilité. C'est ce que l'on appelle la dysbiose.

Afin de bien comprendre ce terme, il convient de rappeler que le microbiote est un système structuré et non pas une succession de micro-organismes indépendants.

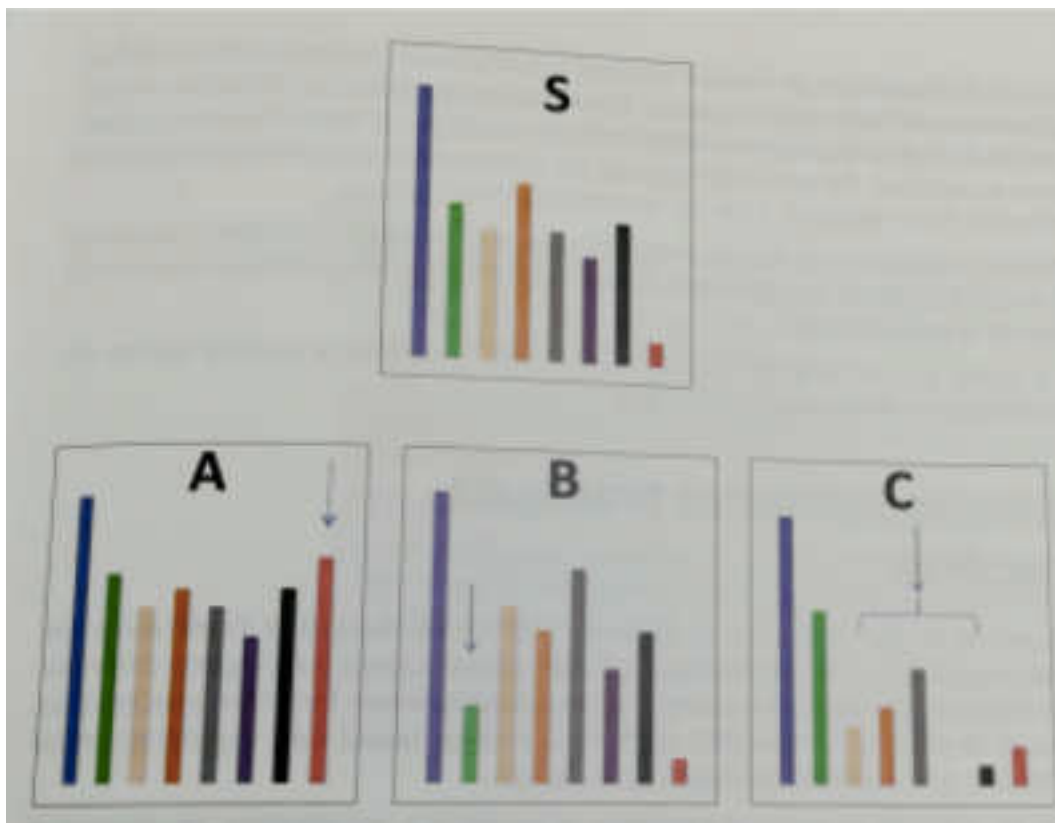
Les facteurs qui interfèrent le microbiote peuvent être endogènes ou exogènes.

On retrouvera en tant que facteurs endogènes, par exemple, le système immunitaire, le mucus (apportant du carbone et de l'énergie au microbiote), le pH et le péristaltisme, les sécrétions endogènes (acides biliaires, enzymes, hormones...).

Les facteurs exogènes seront eux l'alimentation dont les fibres (source d'énergie du microbiote), les médicaments comme les antibiotiques, les toxiques, les micro-organismes vivants issus de l'alimentation ou de compléments alimentaires.

Il existe trois types de dysbiose comme l'illustre la figure 1 :

- Excès de micro-organismes potentiellement délétères
- Manque de micro-organismes bénéfiques
- Perte de structure de l'écosystème avec une diminution de la biodiversité microbienne.



**Figure 1**

Les trois types de dysbiose avec :

S : Microbiote diversifié chez un sujet sain

A : Microbiote enrichi en pathogène (Rouge)

B : Microbiote appauvri en micro-organismes protecteurs (Vert)

C : Microbiote précaire avec restriction de la richesse et de la biodiversité

(2)

Le temps de dysbiose peut être plus ou moins long allant de quelques heures à plusieurs années.

Les effets des dysbioses peuvent être nombreux mais sont encore à l'étude du fait de la complexité de certains phénomènes. On note par exemple les diarrhées, certains cancers et notamment les cancers digestifs, les allergies ou encore l'obésité.

Ainsi, une dysbiose est une rupture de la symbiose microbiote-hôte.

### 3. Évolution physiologique du microbiote intestinal

#### a) *Événements hormonaux*

Certains événements peuvent provoquer des modifications du microbiote intestinal. C'est notamment le cas de la puberté, la grossesse, la ménopause et donc d'une modification du taux d'hormones sexuelles.

Par exemple, lors de la ménopause, le taux d'œstrogène, et plus particulièrement d'œstrone, augmente. Cela a pour conséquence d'augmenter la proportion de *Clostridium* et de *Ruminococcaceae* et donc d'avoir une plus grande richesse et diversité du microbiote fécal.

#### b) *Personnes âgées*

Chez la personne âgée, le microbiote intestinal est modifié. Il sera moins diversifié et moins stable.

Plusieurs facteurs peuvent être mis en cause : les modifications physiologiques liées à l'âge, l'alimentation, la nutrition, la malnutrition, des pathologies, la polymédication, un changement de mode de vie (séjour à l'hôpital, EHPAD...).

On remarque, chez les personnes de plus de 65 ans, une diminution de la proportion du taux de Firmicutes et encore plus particulièrement chez les personnes hospitalisées, sous antibiotiques ou anti-inflammatoires.

## C. Effets du microbiote intestinal sur l'hôte

On retrouve une symbiose entre le microbiote et son hôte. Un dialogue entre l'hôte et le microbiote s'établit dès la naissance, lors de la colonisation progressive par les bactéries primo-colonisatrices. Le microbiote intestinal a de nombreux rôles sur l'hôte.

### 1. Au niveau de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est constitué de cryptes et de villosités.

Les cryptes sont une zone de prolifération cellulaire permettant le renouvellement constant de l'épithélium. On estime que l'épithélium intestinal se renouvelle tous les trois à cinq jours, permettant un effet barrière très efficace.

Les villosités sont le siège de l'absorption et de la défense face au microbiote.

Le microbiote intestinal agit sur le renouvellement épithélial. En effet, sa présence permet d'accélérer le cycle cellulaire et d'augmenter l'activité proliférative de l'épithélium intestinal.

De plus, le microbiote intestinal augmente le nombre de cellules à mucus et de cellules entéro-endocrine.

### 2. Au niveau du maintien de la barrière intestinale

Le microbiote va aussi agir pour le maintien de la barrière intestinale. La barrière intestinale est permise par le renouvellement constant mais aussi par le réseau des cellules épithéliales intestinales maintenu grâce aux jonctions adhérentes et aux jonctions serrées. Ainsi, l'expression, la localisation et l'organisation des jonctions va jouer un rôle dans la perméabilité intestinale.

Certaines souches, par exemple *E. coli* Nissle 1917, vont augmenter la résistance trans-épithéliale en agissant sur l'expression génétique codant les jonctions serrées.

D'autres, comme *E. coli* C25, vont augmenter la perméabilité intestinale.

La perméabilité intestinale, et donc l'effet barrière, va se jouer aussi dans la régulation du flux ionique. La présence du microbiote et de son activité métabolique va permettre d'agir sur le flux et sur la composition du mucus qui sera plus expansif ou compact et ainsi permettre de limiter le passage.

### 3. Au niveau du système immunitaire

Les interactions entre microbiote et système immunitaire n'ont actuellement été étudiées uniquement dans le modèle murin.

L'exploration a permis de comprendre que les échanges se font à double sens. En effet, le microbiote va agir dans le contrôle de l'activation et de la maturation des cellules immunitaires intestinales mais aussi systémiques. Le système immunitaire va lui pouvoir contrôler le microbiote dans sa composition et sa diversité.

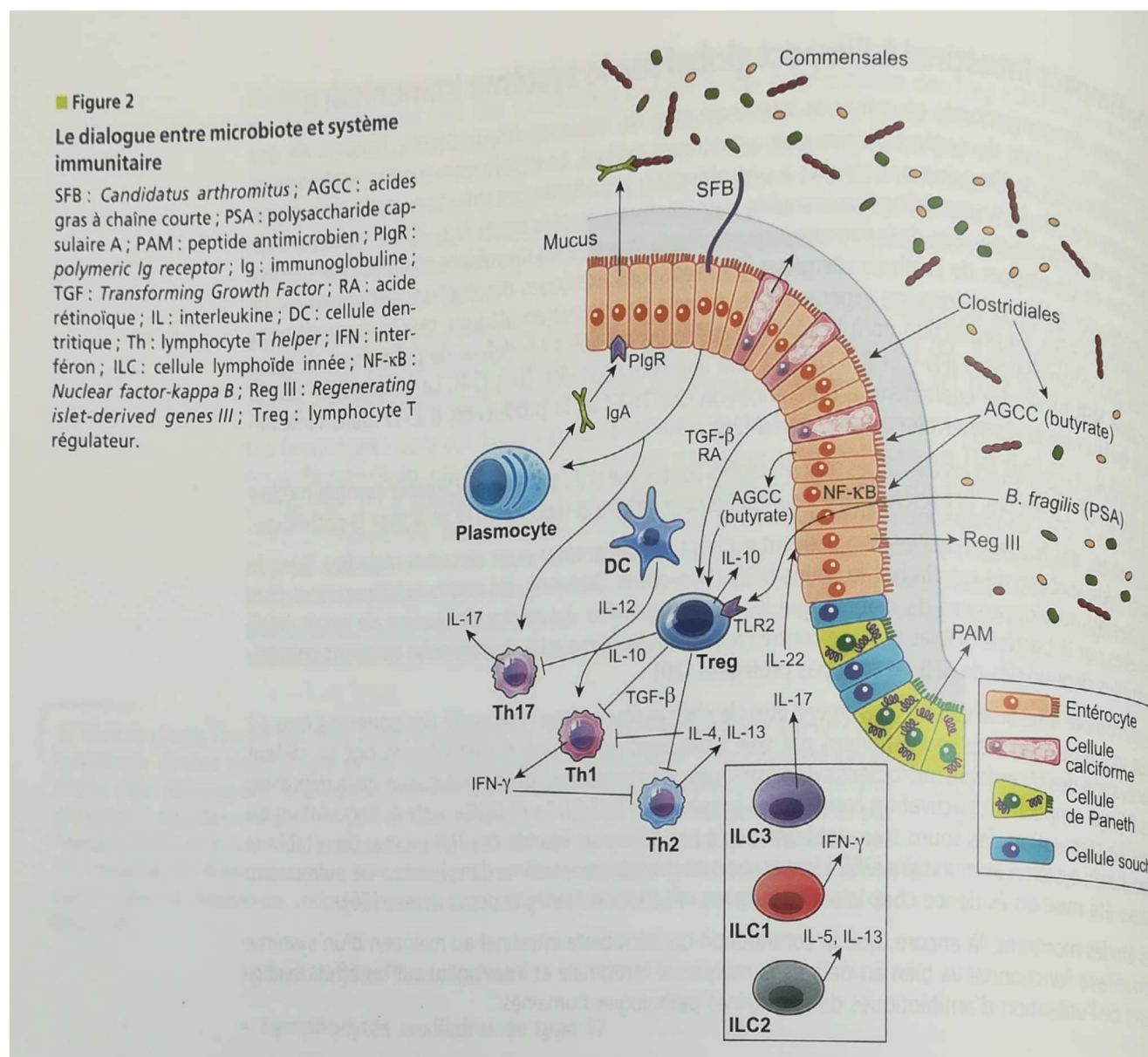
Ainsi, d'après des études sur les souris axéniques (c'est-à-dire nées et élevées stérilement), il en ressort que les souris ont différentes anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : une diminution de la taille et du nombre des plaques de Peyer, une *lamina propria* plus fine et contenant moins de lymphocytes, moins de plasmocytes au niveau des centres germinatifs, des lymphocytes T moins nombreux, une diminution de la sécrétion d'IgA intestinaux, une réduction du taux d'immunoglobulines et de cytokines.

Lors de l'arrivée d'un antigène au niveau de la muqueuse intestinale, celui-ci est capté par des récepteurs présents au niveau de la barrière épithéliale : les TLR (Toll-like receptor).

Dans un premier temps, on trouvera une barrière physico-chimique. En effet, certaines bactéries vont pouvoir produire du mucus afin de maintenir les antigènes à distance de ces récepteurs. Cette barrière est encore plus présente au niveau du colon.

Ce n'est que dans un second temps que l'immunité innée et l'immunité acquise vont intervenir. Le microbiote intestinal va réguler le nombre de cellules dendritiques, de macrophages et monocytes. Les acides gras à chaînes courtes vont avoir un rôle essentiel : le butyrate va diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires et l'acétate va recruter les neutrophiles et ainsi participer au maintien de la tolérance intestinale. Le microbiote va être nécessaire à la production de nombreuses chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ ). Il va aussi permettre le développement des cellules lymphoïdes innées du groupe 3. Certaines bactéries, les bactéries segmentées filamenteuses (spécifiques du microbiote murin) comme *Candidatus arthromitus*, peuvent augmenter la production des IgA intestinales par les lymphocytes B. Les signaux du microbiote permettent aussi de maintenir le taux de

lymphocytes CD8+ dans l'espace intra-épithélial ainsi que des lymphocytes T régulateurs, Treg...



**Figure 2**

Dialogue entre microbiote et système immunitaire (2)

4. Au niveau du métabolisme

Malgré la diversité de la composition du microbiote, il existe un ensemble de gènes codant des activités métaboliques chez tous les individus.

a) *Métabolisme des glucides*

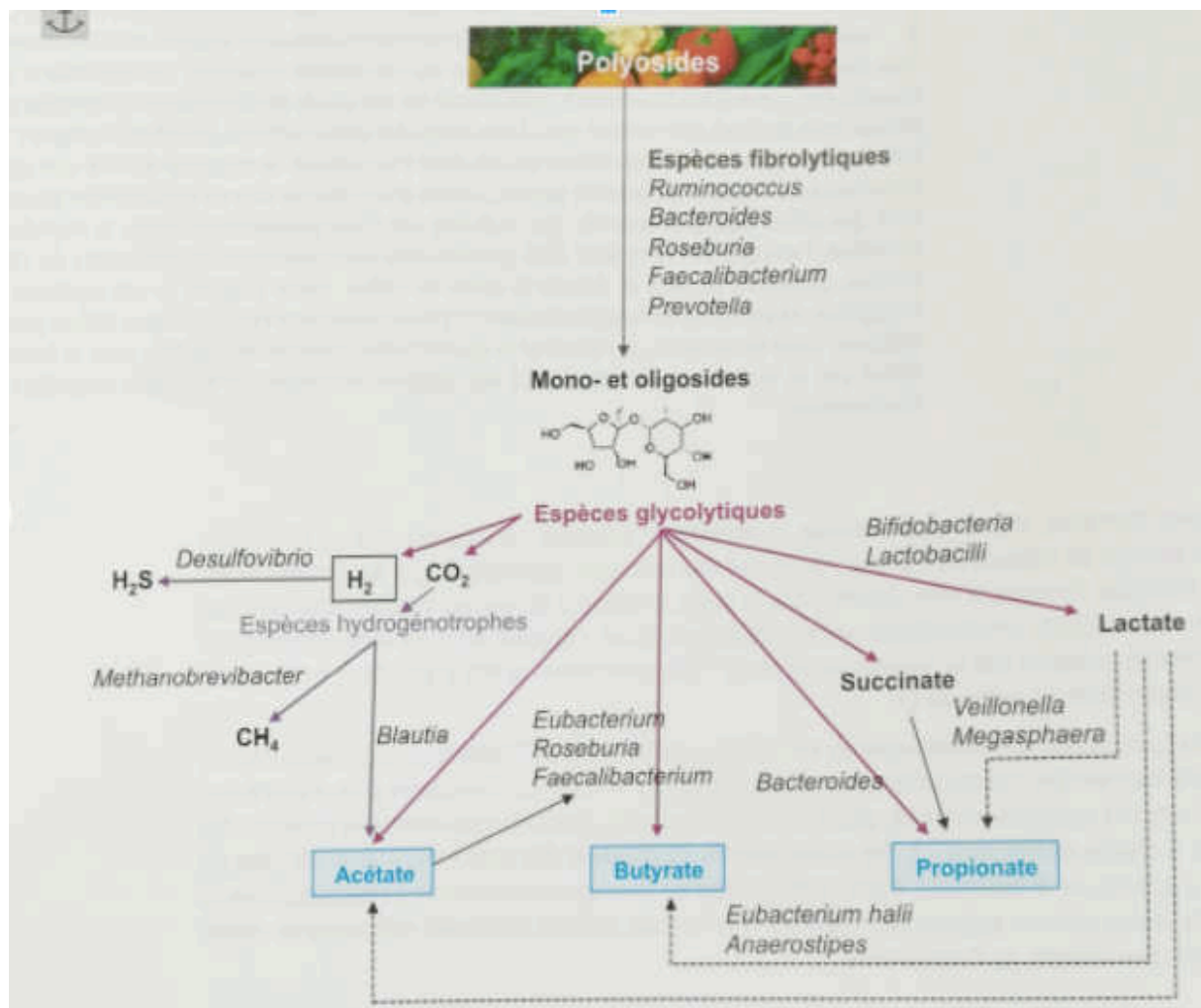
En fonction du régime alimentaire, on retrouve environ 10 à 60 grammes par jour de glucides fermentescibles arrivant au niveau du colon. Parmi les glucides retrouvés au niveau du colon, il y aura plus particulièrement les polyosides présents dans les fibres alimentaires, par exemple dans les céréales, les fruits et les légumes.

La dégradation des polyosides est la conséquence de nombreux acteurs notamment des espèces fibrolytiques appartenant aux Firmicutes et Bacteroidetes et plus particulièrement aux genres *Bacteroides*, *Roseburia*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*. La glycolyse est la réaction la plus utilisée par les espèces. Elle permet de convertir les glucides en pyruvate qui sera le métabolite central.

A la fin de la chaîne trophique de la fermentation des glucides, selon différentes voies, il y aura production de métabolites fermentaires avec principalement des acides gras à chaînes courtes (Short chain fatty acids, SCFA) et des gaz.

Dans les SCFA, on retrouve l'acétate, le butyrate et le propionate qui seront ensuite rapidement absorbés au niveau de l'épithélium intestinal et métabolisés dans différents organes.

Dans les gaz, on a l'hydrogène, le dioxyde de carbone et parfois le méthane.



**Figure 3**

Chaine trophique de la fermentation des glucides (2)

*b) Métabolisme des protéines*

Environ 12 à 18 grammes de protéines arrivent chaque jour au niveau du colon. Leur origine est soit exogène avec l'alimentation, soit endogène avec les enzymes, les mucines... La biodégradation des protéines se fait grâce aux bactéries possédant une activité protéolytique. C'est le cas de *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*. Elle conduit à la production de peptides et acides aminés. Ces produits sont sources d'énergie pour d'autres bactéries. Au final, les métabolites de la fermentation des protéines seront l'ammoniaque, des acides gras à chaîne ramifiée, des amines, des sulfures...



### c) *Métabolisme des lipides*

Avant d'arriver au colon, les lipides passent dans l'intestin grêle où ils seront principalement absorbés. Il reste alors 5 à 8 grammes de lipides par jour au niveau du colon. Certaines bactéries possèdent des lipases permettant l'hydrolyse des triglycérides à chaîne longue. Un régime riche en graisse aura pour conséquence une modification de la composition et de l'activité du microbiote avec moins d'acides gras à chaîne courte et de bifidobactéries et des changements dans le rapport Bacteroidetes/Firmicutes.

Le microbiote va aussi métaboliser le cholestérol et les acides biliaires.

### d) *Métabolisme des gaz*

L'hydrogène est le gaz le plus produit au niveau du colon. Son élimination est nécessaire. Elle est faite par voie pulmonaire et anale mais l'hydrogène est principalement réutilisé par les micro-organismes hydrogénotrophes. Cette réutilisation permet de maintenir la pression partielle en hydrogène à un niveau faible.

### e) *Impact des métabolites bactériens sur l'hôte*

Les métabolites cités précédemment ont des effets sur l'hôte, à la fois au niveau intestinal mais aussi au niveau d'autres organes grâce à l'absorption et au transport.

Les acides gras à chaînes courtes sont, pour une petite partie, excrétés dans les selles et majoritairement absorbés par les colonocytes.

L'acétate va, dans le foie, être un précurseur de la synthèse de cholestérol et d'acides gras à chaîne longue. Certaines études montrent que l'acétate joue aussi sur les mécanismes de régulation de l'appétit au niveau du cerveau et plus précisément au niveau de l'hypothalamus. Néanmoins, les données ne sont pas encore assez nombreuses pour certifier cet effet.

Le propionate, selon différentes études, aurait un rôle dans la libération d'hormones de la satiété, des effets métaboliques notamment sur le métabolisme lipidique ou des effets anti-inflammatoires.

Le butyrate a des effets anticancéreux potentiels. Il améliore la fonction barrière intestinale.

Le butyrate et le propionate ont des effets sur l'homéostasie du glucose et de l'énergie.

Les produits du métabolisme protéique sont les acides gras à chaîne courte dont les effets ont été montrés précédemment, les sulfures, les acides gras à chaîne branchés, l'ammoniaque et les composés phénoliques.

Les sulfures proviennent soit du métabolisme des sulfates à partir de l'hydrogène ou du lactate soit du métabolisme des protéines. Ils agissent au niveau des colonocytes, et à grande concentration, ils pourraient provoquer des dommages au niveau de l'ADN de ces cellules. Ils seraient aussi responsables de la douleur abdominale dans le cadre du syndrome de l'intestin irritable.

L'ammoniaque pourrait altérer la synthèse des acides nucléiques, changer de morphologie, le métabolisme et la durée de vie des cellules intestinales.

Les acides gras branchés (par exemple l'isobutyrate, l'isovalérate) proviennent du métabolisme bactérien d'acides aminés tel que la valine, l'isoleucine et la leucine.

Ces acides gras branchés sont des marqueurs d'une forte activité protéolytique du microbiote.

Et enfin, il y a les composés phénoliques issus eux aussi de la fermentation d'acides aminés mais plutôt d'acides aminés aromatiques comme la tyrosine, la phénylalanine et le tryptophane. Ils auraient une action au niveau de la fonction barrière de l'épithélium intestinal.

Le lactate (un métabolite intermédiaire majeur) est un marqueur de la perméabilité intestinale du fait de son passage possible dans le sang ou dans les urines. Il sera notamment un marqueur important lors de maladies chroniques de l'intestin.

Différentes vitamines sont produites par le microbiote. C'est le cas des vitamines K2, B12, B8 produites en grande quantité pouvant être considérées comme suffisantes pour l'hôte. D'autres vitamines comme les vitamines B1, B2, B6 et B9, sont aussi produites mais en quantité trop faible pour constituer un apport suffisant (2).

## II. Les prébiotiques

Dans cette deuxième partie, nous définirons ce que sont les prébiotiques. Nous citerons les principaux prébiotiques ainsi que leurs actions, ce qui nous permettra de parler de l'utilisation possible. Enfin, nous différencierons les prébiotiques des probiotiques ou encore des symbiotiques.

### A. Généralités sur les prébiotiques

#### 1. Définition

Le concept de prébiotique est un concept assez récent. Il date de 1995 par Gibson et Roberfroid.

D'après les associations scientifiques, les prébiotiques sont « des ingrédients alimentaires résistants à la digestion qui induisent des changements spécifiques dans la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal produisant ainsi un effet bénéfique sur la santé de l'hôte ».

Ils vont donc avoir un effet en augmentant le nombre de bactéries anaérobies et en diminuant la population des microorganismes potentiellement pathogènes.

Pour être bénéfique, un prébiotique doit répondre à plusieurs caractéristiques :

- Il doit être une partie comestible de plante
- Il doit être composé d'un mélange d'oligosaccharides/ polysaccharides
- Il doit être résistant à l'acidité gastrique et à l'hydrolyse enzymatique du système digestif
- Il ne doit pas être absorbé dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal
- Il doit par fermentation avoir un effet bénéfique au niveau luminal et/ou systémique
- Il ne doit pas être métabolisé par l'hôte
- Il doit stimuler de façon sélective la croissance et/ou l'activité des bactéries intestinales
- Il doit être bénéfique pour la santé de l'hôte
- Il doit être excrété en tant que tel dans l'urine (5)

On va les retrouver dans les ingrédients alimentaires tels que les biscuits, céréales, chocolat...

## 2. Relation structures-activités des prébiotiques

Les propriétés des prébiotiques sont dues à plusieurs facteurs.

On retrouve d'abord la composition en monosaccharides. En effet, à l'heure actuelle tous les monosaccharides n'ont pas de potentiel prébiotique. Parmi les monosaccharides les plus connus pour avoir un effet prébiotique, on retrouve le glucose, le galactose, le fructose ou encore le xylose.

La liaison glycosidique va, elle aussi, jouer un rôle important dans l'activité. Cette liaison entre les résidus monosaccharidiques va déterminer la sélectivité de la fermentation et la digestibilité dans l'intestin grêle. Par exemple, les fructo-oligosaccharides vont permettre la fermentation des bifidobactéries grâce à une  $\beta$ -fructofuranosidase présente au niveau des cellules des bifidobactéries.

Enfin, la masse moléculaire est aussi un critère d'activité. Si l'on compare les polysaccharides et les oligosaccharides, on remarque que les polysaccharides ne sont généralement pas des prébiotiques contrairement aux oligosaccharides. Par exemple, les xylanes ne sont pas sélectifs alors que les xylo-oligosaccharides le sont (6).

## 3. Mécanismes d'action des prébiotiques

Les prébiotiques vont agir en augmentant la formation des acides gras à chaîne courte, en modifiant la composition de ces acides gras, en augmentant le poids fécal, en réduisant le pH du côlon luminal, en diminuant les produits finaux azotés ou les enzymes réductrices, en permettant d'exprimer de façon accrue des protéines de liaison ou de certains biomarqueurs pour le métabolisme des lipides et des minéraux ou encore en modulant le système immunitaire.

#### 4. Effets indésirables

Comme dit précédemment, les prébiotiques sont des produits naturels issus de plantes. Néanmoins, il ne faut pas pour autant croire qu'ils sont sans effets délétères. En effet, une étude a montré que l'utilisation excessive de prébiotiques, c'est-à-dire d'environ 20 grammes par jour conduit à des effets indésirables de types gastro-intestinaux avec l'augmentation de la production de gaz, des ballonnements ou encore des diarrhées.

#### **B. Les principaux prébiotiques, les sources naturelles et les principaux effets**

On peut classer les prébiotiques dans différentes familles : les polyols, les oligosaccharides, les fibres solubles.

##### 1. Polyols

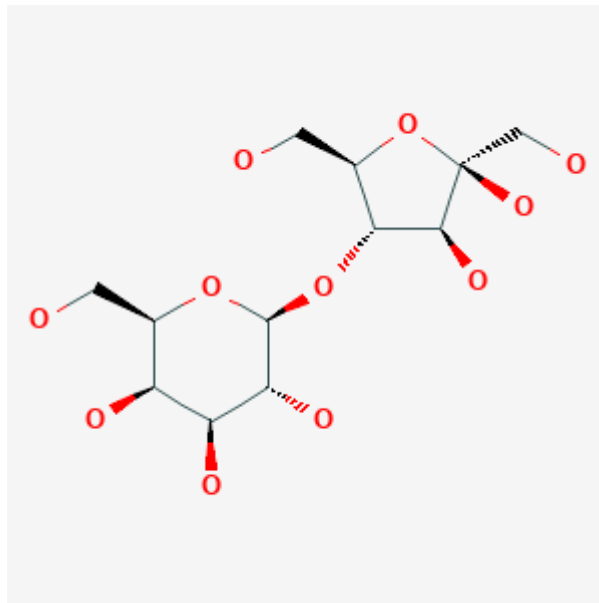
###### a) Lactulose

Le lactulose est un disaccharide composé de galactose et de fructose retrouvée dans le lactose, donc dans le lait.

Il est notamment commercialisé sous le nom commercial de DUPHALAC et utilisé en médecine dans la prise en charge des constipations grâce à une action osmotique mais aussi dans le traitement et la prévention des encéphalopathies hépatiques. Dans cette dernière indication, il est actuellement le seul produit utilisé avec le lactilol (IMPORTAL) (7).

Ces produits, dans l'encéphalopathie hépatique, vont augmenter les bactéries acidophiles (comme *Lactobacillus*) et donc supprimer les bactéries protéolytiques produisant l'ammoniaque (comme *Escherichia coli*). Du plus, ils vont être convertis en acide lactique et acide acétique et ainsi créer une acidification du contenu colique. C'est ce faible pH qui va diminuer la diffusion de la forme ionique et absorbable de l'ammoniaque.

Il a été montré que le lactulose permet de diminuer de 67% le risque de développer une encéphalopathie hépatique chez un sujet cirrhotique comparé à un placebo (8).



**Figure 4**

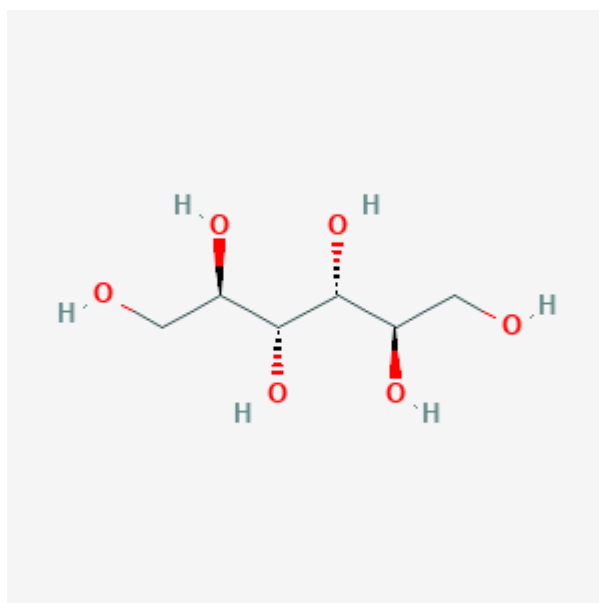
Structure chimique du lactulose

(9)

b) Mannitol, Sorbitol...

Le mannitol est un polyol qui peut être issu des végétaux, des algues ou encore des champignons.

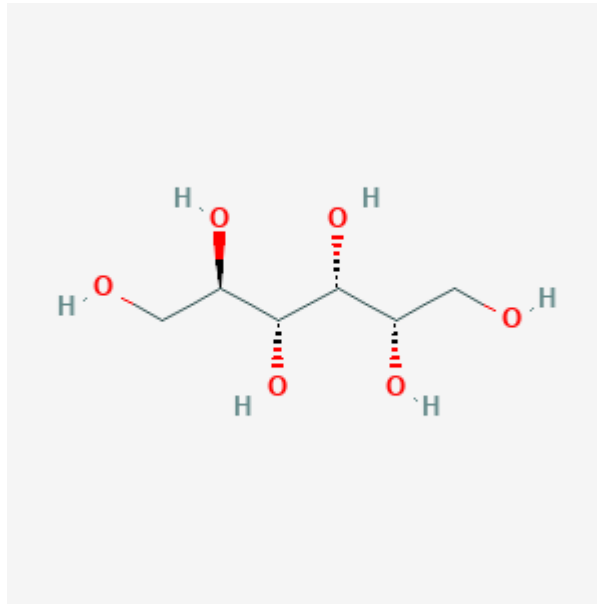
Le sorbitol est lui issu des fruits secs et des fruits à noyaux comme les pommes, abricots, dattes, figues, pruneau...



**Figure 5**

Structure chimique du Mannitol

(10)



**Figure 6**

Structure chimique du Sorbitol

(11)

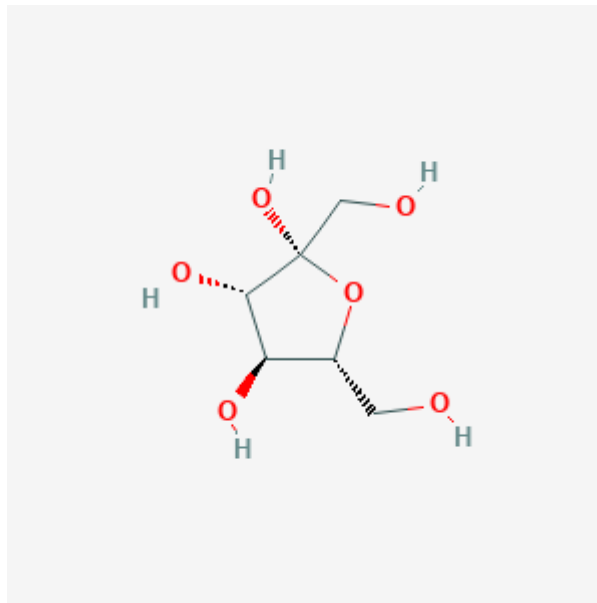
## 2. Oligosaccharides

Les oligosaccharides représentent la classe majeure des prébiotiques. On retrouve dans cette classe : les fructooligosaccharides, galactooligosaccharides, soy-oligosaccharides, isomalto-oligosaccharides, oligosaccharides, transgalacto-oligosaccharides, xylo-oligosaccharides, inulines, oligofructose...

### a) Fructooligosaccharides (FOS)

Les fructooligosaccharides sont retrouvés dans les plantes comme les oignons, ail, asperge, chicorée, betterave, tomate, banane, topinambour, miel, blé, avoine, orge ou encore soja (12).

Il a été montré que les FOS avaient des effets anti-pathogènes, augmentaient la santé intestinale, avaient des effets de modulation du système immunitaire, et réduisaient les risques cardiovasculaires (5).



**Figure 7**

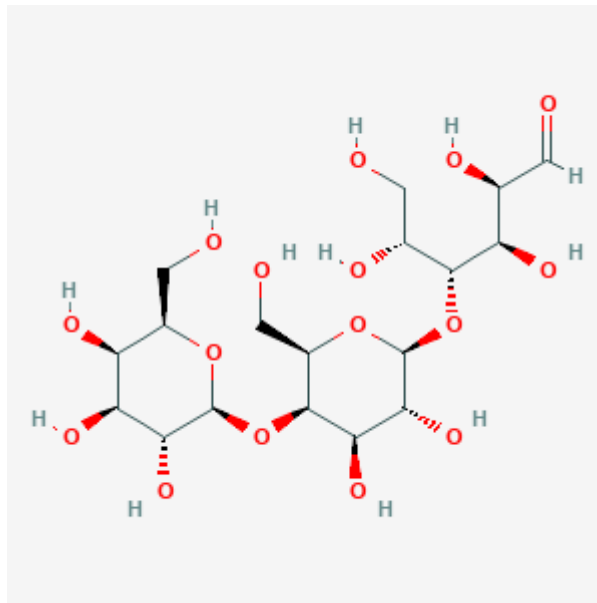
Structure chimique des fructooligosaccharides  
(13)

b) Galactooligosaccharides (GOS)

Les galactooligosaccharides sont retrouvés dans le lait maternel et dans le lait de vache. Il faut cependant noter que les galactooligosaccharides retrouvés dans ces deux sources ne sont pas les mêmes ainsi les GOS du lait maternel n'ont pas les mêmes propriétés que les GOS de l'industrie alimentaire (14).

Les GOS auraient eux aussi des effets anti-pathogènes, augmenteraient la santé intestinale, réduiraient les risques cardiovasculaires et en plus, ils auraient des effets anticancéreux et augmenteraient l'absorption minérale (5).





**Figure 8**

Structure chimique des galactooligosaccharides  
(15)

c) Xylooligosaccharides (XOS)

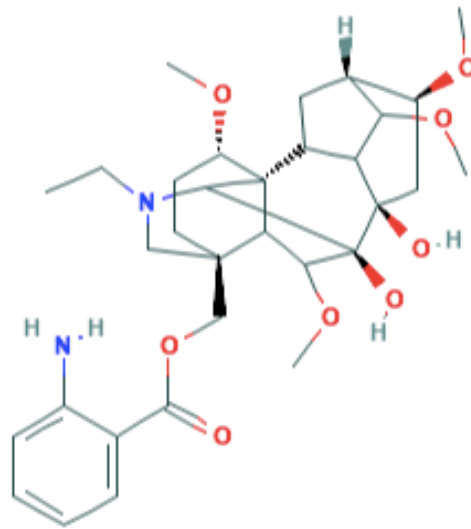
On retrouve les xylooligosaccharides dans les aliments fermentés comme les fruits, les légumes, le lait, le miel et le son de blé  
Les XOS, selon différentes études, ont un effet anti-pathogènes et augmentent la santé intestinale (5).

d) Isomaltooligosaccharides

Les isomaltooligosaccharides sont retrouvés dans le soja, le jus de canne à sucre, le miel

e) Inuline

L'inuline est composée de chaines de fructanes. On retrouve l'inuline dans l'ail, l'oignon, les asperges, la chicorée, l'artichaut, le blé...  
D'après les études, l'inuline réduit les gastro-entérites, améliore la santé intestinale et augmente l'absorption minérale (5).



**Figure 9**

Structure chimique de l'inuline

(16)

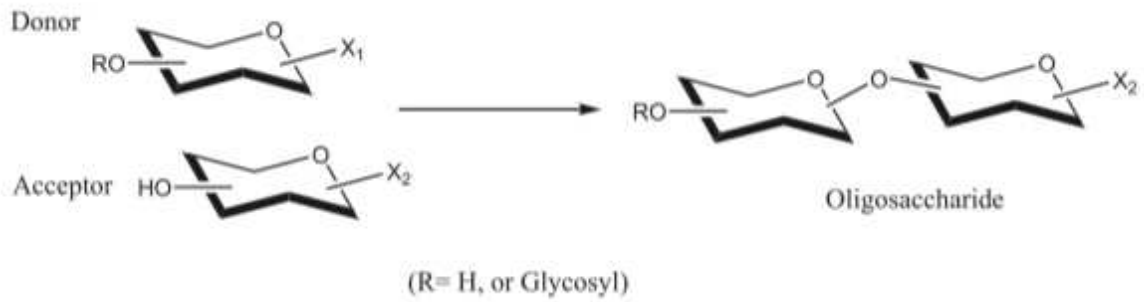
### 3. Fibres

Les fibres alimentaires les plus connues sont la cellulose, les dextrines, les pectines, les bêta-glucanes, les cires et la lignine. On peut les retrouver dans les céréales comme la fibre de maïs soluble, les légumineuses, les farines, les pommes de terre, les légumes et les fruits.

#### **C. Utilisation pratique des prébiotiques**

Il existe plusieurs moyens pour obtenir un prébiotique : par extraction directe à partir de sources naturelles, par des procédés chimiques comme l'hydrolyse des polysaccharides ou la synthèse enzymatique et chimique à partir de disaccharides.

La synthèse chimique de prébiotiques et plus particulièrement d'oligosaccharides est une réaction de glycosylation entre un donneur de glycosyle possédant un groupe partant et un accepteur possédant un groupe hydroxyle libre.

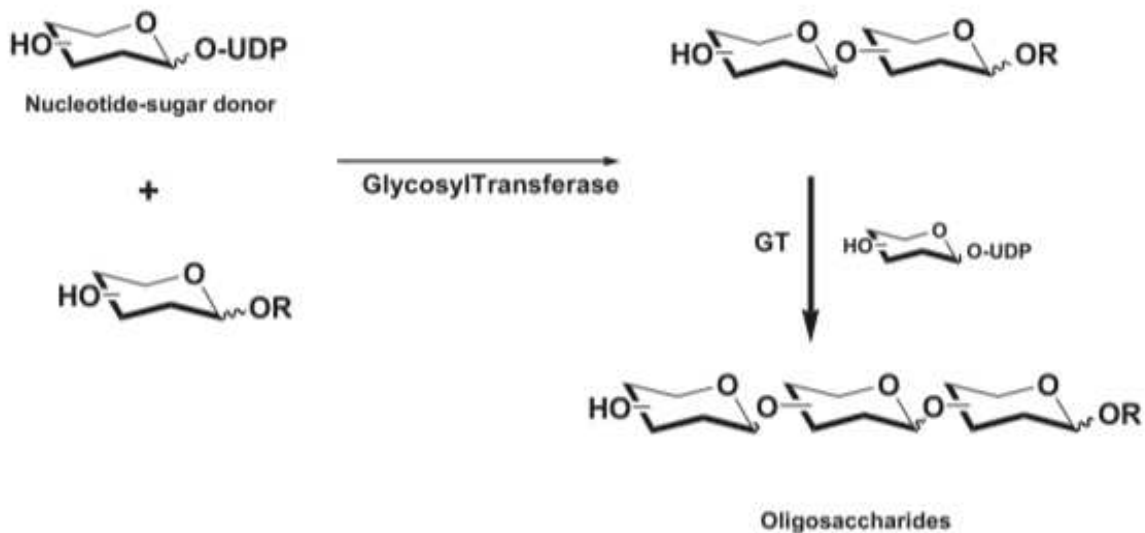


**Figure 10**

Synthèse d'oligosaccharides par glycosylation chimique

(17)

Pour ce qui est de la glycosylation enzymatique d'oligosaccharides, elle se fait grâce aux glycosyltransférases qui vont permettre de transférer les fragments de sucre de donneurs de nucléotide activés à des accepteurs de glycolyse spécifique permettant ainsi la formation de liaisons glycosidiques.



**Figure 11**

Synthèse d'oligosaccharides par glycosylation enzymatique

(17)

La dépolymérisation de polysaccharides est principalement réalisée par méthode enzymatique avec par exemple les polysaccharides lyases et les polysaccharides hydrolases (17).

Les prébiotiques peuvent être retrouvés sous forme de complément avec les poudres et les sirops par exemple ou incorporés directement dans des produits alimentaires comme les yaourts ou le pain (5).

#### **D. Prébiotiques, probiotiques et symbiotiques**

Le terme de prébiotique est souvent confondu avec celui de probiotique. Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte.

Les micro-organismes utilisés comme probiotiques appartiennent généralement aux genres lactobacilles ou bifidobactéries et plus rarement, on retrouve d'autres souches comme *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Bacillus* et *Saccharomyces*.

Leurs mécanismes d'action consistent principalement en la concurrence pour les nutriments, la production de métabolites antimicrobiens (17)...

Certains produits contiennent à la fois des prébiotiques et des probiotiques. Ils sont appelés symbiotiques (18).

C'est, par exemple, le cas du lait maternel qui contient à la fois des prébiotiques : les oligosaccharides et des bactéries lactiques faisant office de probiotiques (5).

### III. Ostéoporose

Avant d'expliquer ce qu'est l'ostéoporose, il faut d'abord comprendre certains points comme par exemple la physiologie osseuse, la place du calcium ou des phosphates ou encore le remaniement osseux.

#### A. « Pré-requis »

##### 1. Physiologie osseuse

Le tissu osseux est un tissu conjonctif composé de minéral et ayant la capacité de se renouveler constamment, permettant à la fois d'avoir des propriétés de rigidité et de flexibilité.

Il se compose de deux types de structures : l'os trabéculaire et l'os cortical. L'os trabéculaire est composé d'un réseau de travées dont l'orientation dépend des forces mécaniques. Il constitue 20% du squelette. On le retrouvera par exemple dans les vertèbres, le bassin, les extrémités des os plats...

L'os cortical, lui, compose 80% du squelette. On le retrouve au niveau de la diaphyse des os longs (19) .

##### 2. Calcium et phosphate

###### a) *Calcium*

###### (1) Généralités

Il existe trois sortes de calcium : le calcium osseux, le calcium extracellulaire et le calcium intracellulaire.

De façon majoritaire, on retrouve le calcium osseux qui représente 99,9% du calcium total du corps humain adulte. On peut séparer le calcium osseux en deux pools.

Un pool composé de 99% de ce calcium qui va se déposer autour de la trame protéique osseuse sous forme de cristaux d'hydroxyapatite :  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ , donnant à l'os des propriétés de résistance mécanique. Ce pool est aussi une importante réserve de calcium mais sa mobilisation est lente. C'est pourquoi ce calcium sera utilisé que dans des cas de balance négative durable du métabolisme calcique.

Le deuxième pool constitue le « pool calcique échangeable ». Il est constitué du reste du calcium osseux déposé sous forme de phosphate de calcium complexé. C'est ce pool qui permettra de compenser rapidement une variation brutale du bilan calcique. En cas d'excès, il y aura stockage et en cas de déficit, il y aura une libération.

## (2) Absorption intestinale

L'absorption intestinale du calcium est très variable. On estime qu'elle correspond à 10 à 15% des apports. L'absorption du calcium va se dérouler au niveau exclusivement de l'intestin grêle via deux mécanismes. On aura une absorption paracellulaire tout le long de l'intestin grêle qui sera non saturable mais peu efficace. On aura aussi une absorption active située uniquement au niveau du jéjunum et du duodénum. Cette absorption est ici plus efficace que l'absorption passive mais saturable. L'absorption de façon active dépend du calcitriol. En effet, plus la concentration de calcitriol est élevée, plus l'absorption intestinale du calcium augmente.

**Tableau 1**  
Principaux aliments riches ou pauvres en calcium  
(20)

Principaux aliments riches/pauvres en calcium.

<i>Aliments riches en calcium</i>	
Produits laitiers	Lait : 100–120 mg/100 mL Yaourt : 150 mg/yaourt ou/100 g fromage blanc Fromage pâte dure : 1000 mg/100 g Fromage pâte molle : 400 mg/100 g
Fruits secs, légumes <sup>a</sup>	Noisettes, amandes, figues sèches : 200 mg/100 g Cresson, choux, persil : 150–180 mg/100 g Haricots secs : 100 mg/100 g
Eaux, boissons	Talians : 600 mg/L Vittel Hépar : 590 mg/L Contrexéville : 510 mg/L Perrier : 140 mg/L Cidre : 120 mg/L Eau du robinet <sup>b</sup> : 40–120 mg/L
<i>Aliments pauvres en calcium</i>	
Protéines animales	Viande < 40 mg/100 g Poisson < 60 mg/100 g
Végétaux	Blé, riz, pomme de terre épluchée < 40 mg/100 g Laitue, carottes, tomates, avocats < 40 mg/100 g Bananes, raisin, agrumes < 50 mg/100 g
Eaux	Volvic, Mont Roucous : 10 mg/L

<sup>a</sup> A teneur identique, les végétaux fournissent moins de calcium absorbable que les produits laitiers car leur contenu en fibres non digestibles réduit la biodisponibilité du calcium d'origine végétal.

<sup>b</sup> La teneur en calcium de l'eau de ville (généralement entre 1 et 5 mmol/L, soit 40–200 mg/L) n'est pas réglementée en France ce qui explique sa forte variabilité intercommunale. Dans les sites où l'eau potable est dure (calcaire), l'apport calcique résultant de la boisson d'eau du robinet doit être pris en compte.

### (3) Excrétion et réabsorption rénale

La réabsorption du calcium se fait au niveau tubulaire proximale de façon paracellulaire passive. Elle se fait aussi au niveau de la branche ascendante large de la hanse de Henle par voie paracellulaire de façon dépendante avec le chlorure de

sodium par le co-transporteur NaK<sub>2</sub>Cl. Et enfin, elle se fait de façon moindre au niveau du tubule distal par voie transcellulaire active sous la dépendance de la parathormone.

## *b) Phosphate*

### (1) Généralités

Le phosphore est un élément important de notre organisme. On le retrouve sous forme complexée et plus particulièrement complexée au calcium et à l'oxygène. Comme le calcium, il est réparti sous plusieurs pools : 85,5% en tant que phosphates osseux/dentaires, puis en tant que phosphate des tissus mous et enfin en tant que phosphates extracellulaires.

Les phosphates osseux rentrent dans la composition des cristaux d'hydroxyapatite.

### (2) Absorption intestinale

Deux mécanismes permettent l'absorption intestinale des phosphates : majoritairement un mécanisme passif mais aussi un mécanisme actif avec le symport sodium-phosphate NPT2b. L'absorption intestinale du phosphate est un phénomène pratiquement pas saturable (contrairement à celle du calcium), cela induit donc des hyperphosphatémies en cas de défaut d'excrétion rénale. Cependant, face à un excès de calcium ou aluminium dans la lumière intestinale, il y aura formation de complexes insolubles avec les phosphates et donc diminution de l'absorption des phosphates (donc des possibles hypophosphatémie chez les grands consommateurs d'anti-acides à base de sels d'aluminium).

Face à une alimentation équilibrée, 60 à 75% des phosphates ingérés sont absorbés.



**Tableau 2**  
Principaux aliments riches en phosphore  
(20)

**Principaux aliments riches/pauvres en phosphore.**

<i>Aliments riches en phosphore</i>	
Produits laitiers	Lait : 90 mg/100 mL Yaourt : 120–160 mg/100 g Fromage (gruyère) : 500 mg/100 g
Végétaux et dérivés	Poudre cacao : 40 mg/6 g Pomme de terre : 120 mg/100 g Pâtes : 80 mg/100 g Pain blanc : 100 mg/100 g
Protéines animales	Viandes (muscle) : 250 mg/100 g Foie : 400 mg/100 g Poisson : 150–250 mg/100 g Œuf : 100 mg/unité
<i>Aliments pauvres en phosphore</i>	
Boissons	Thé : 0 mg/100 mL « Lait » de soja : 20 mg/100 mL Coca-Cola : 17 mg/100 mL
Végétaux	Concombre : 15 mg/100 g Riz : 20 mg/100 g Fruits < 30 mg/100 g

L'absorption intestinale des phosphates est réduite en présence de calcium, d'aluminium, de copolymères d'oxirane (ex. : Sevelamer®).

(3) Excrétion et réabsorption rénale

Au niveau du tube proximal, il y a réabsorption fractionnelle des phosphates via les symporteurs sodium-phosphates dont l'expression dépend de plusieurs facteurs. L'expression de ce symporteur est augmentée avec le calcitriol et elle est diminuée avec la parathormone et le FGF-23 (20).

c) *Régulation de la balance phosphocalcique*

Plusieurs facteurs entrent dans la régulation de la balance phosphocalcique :

### (1) Le récepteur sensible au calcium (CaSR)

Le CaSR est un récepteur retrouvé au niveau de la membrane des cellules des parathyroïdes, des cellules C de la thyroïde, le rein, le tube digestif, les os...

Les CaSR, situés au niveau des parathyroïdes, permettent une régulation de la sécrétion de parathormone afin de pallier aux variations en calcium ionisé extracellulaire.

De plus, on retrouve ces récepteurs au niveau du tubule rénal. A ce niveau, les CaSR vont moduler la perméabilité de l'épithélium au calcium et donc adapter la perméabilité par rapport à la calcémie afin d'avoir un équilibre.

### (2) Parathormone (PTH)

La parathormone est une hormone synthétisée par les glandes parathyroïdes. Sa sécrétion dépend de la concentration en calcium extracellulaire détectée par les CaSR.

Elle va agir au niveau de l'os et du rein. Par exemple, en cas d'hypocalcémie, alors la parathormone va augmenter la libération du calcium osseux et stimuler la réabsorption rénale du calcium.

Elle aura aussi une action au niveau de la synthèse de calcitriol et donc de façon indirecte sur l'absorption intestinale de calcium.

De plus, la parathormone stimule les ostéoblastes et parfois l'activité des ostéoclastes contribuant à la balance osseuse.

### (3) PTH-related protein (PTH-rp)

La PTH-rp est une hormone reproduisant les effets de la parathormone sans hyperparathyroïdie, à savoir hypercalcémie, hypercalciurie hypophosphorémie, hyperphosphaturie. On la retrouve dans de fortes concentrations à la fin de la grossesse, moment où elle exercera son rôle. En effet, elle est sécrétée par les cellules épithéliales des glandes mammaires pour permettre lors de l'allaitement la mobilisation du calcium osseux.

### (4) Vitamine D

La vitamine D est une hormone hypercalcémiant aussi nommée calciférol. Il existe deux sources : l'alimentation (source exogène) et la production par la peau

sous l'action des rayons ultraviolets (source endogène). On distingue la vitamine D3, aussi appelée cholécalciferol et qui provient de la transformation du 7-déhydrocholestérol par les rayons UVB de la vitamine D2 (ergocalciférol) qui est produite par les plantes.

L'alimentation permet d'apporter les deux formes : la consommation de poissons gras apporte la vitamine D3 et les champignons ou céréales, la vitamine D2.

Elle agit principalement sur trois sites d'actions :

#### (a) Action au niveau intestinal

Elle permet d'absorber plus de calcium alimentaire ainsi que de phosphate avec deux modes d'actions.

Premièrement, en augmentant la synthèse du transporteur du calcium (CaT1) au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales (mode d'action majeur pour l'absorption du calcium).

Deuxièmement, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates.

#### (b) Action au niveau osseux

Face à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.

#### (c) Action au niveau rénal

La vitamine D augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). On aura donc à l'administration de la vitamine D une hypercalcémie induisant une inhibition de la sécrétion de parathormone entraînant elle un effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates (21).

## (5) FGF-23

Le FGF-23 (Fibroblast growth factor-23) est un facteur humoral phosphaturiant sécrété par l'os qui va agir à la fois sur les transferts rénaux de phosphates en les stimulant et sur la synthèse du calcitriol en l'inhibant. Sa production augmente lors de l'ingestion de phosphate ou de calcitriol.

## (6) Autres hormones

### (a) Hormones sexuelles

Les œstrogènes ont un effet phosphaturiant, stimulent l'absorption intestinale du calcium et sa réabsorption tubulaire distale.

Les androgènes, comme la testostérone, n'auront pas d'impact sur le calcium et les phosphates.

### (b) Hormones somatotropes: GH et Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1)

Cet axe somatotrope joue un rôle majeur dans la croissance et la maturation osseuse. L'IGF1 aura un rôle très important plus particulièrement durant la croissance en stimulant l'absorption intestinale du calcium et des phosphates ainsi que sur la réabsorption tubulaire des phosphates.

### (c) Hormones thyroïdiennes

On retrouve des récepteurs à ces hormones au niveau du squelette et plus particulièrement au niveau des chondrocytes au niveau du cartilage de croissance, ainsi que sur les ostéoblastes et ostéoclastes.

Ainsi, le métabolisme phosphocalcique est régulé par de nombreux facteurs pour permettre une homéostasie afin de pouvoir remplir ses rôles notamment celui au niveau du squelette (21).

## 3. Remaniement osseux

C'est au niveau d'unités fonctionnelles de remodelage ou basic multicellular units (BMU) que va se dérouler le renouvellement permanent du tissu osseux adulte. Ces unités auront à la fois une activité de résorption et de formation.

Le processus de remaniement osseux suit une trame.

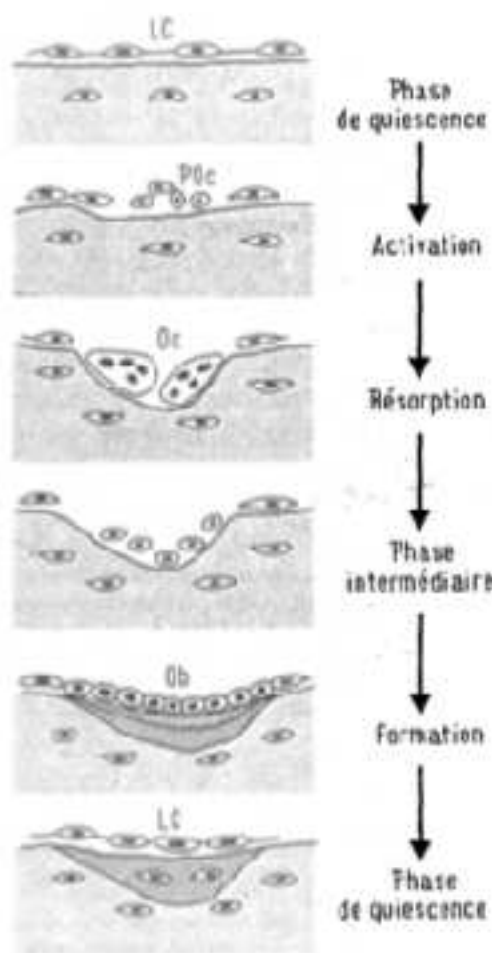
Il commence par une phase d'activation où les ostéoclastes sont recrutés. Ils reconnaissent une zone à résorber et y adhèrent.

Puis, vient la phase de résorption où l'ostéoclaste va creuser une lacune de résorption. Cette lacune sera, dans l'os trabéculaire, de 50  $\mu\text{m}$  de profondeur sur 1 mm de long. Une fois cette lacune de résorption créée, l'ostéoclaste se sépare de la paroi osseuse. Cette phase de résorption dure trois jours.

Ensuite, on a la phase intermédiaire qui est la phase au cours de laquelle il y a création d'un signal pour la formation osseuse. Ce signal permet d'attirer les ostéoclastes. Cela dure une douzaine de jours environ dans l'os trabéculaire de l'adulte.

Dans la continuité, on trouve la phase de formation qui correspond à la phase pendant laquelle les ostéoblastes créent une matrice de collagène qui va se minéraliser ensuite. Ici, la durée est de 60 à 120 jours.

Enfin, la surface osseuse va rentrer dans une phase de quiescence pouvant durer plusieurs années (22).



**Figure 12**  
Processus de remaniement osseux  
Source : (22)

## **B. La pathologie**

### **1. Généralités**

L'ostéoporose est une pathologie osseuse due à l'accélération du remodelage de l'os entraînant une diminution de la masse et une détérioration de la structure interne du tissu osseux (23).

Tous les os sont ainsi plus susceptibles de se fracturer et de nombreuses complications en découlent : douleur, déformation, incapacité motrice, décès des suites d'opération et d'hospitalisation (24). L'ostéoporose cause près de 400 000 fractures chaque année en France (23).

La perte osseuse et le vieillissement entraînent, pour la femme, une perte de 35% de la masse osseuse corticale et 50% pour la masse osseuse trabéculaire. Elle est, pour l'homme, de 25% en masse osseuse corticale et de 35% en masse osseuse trabéculaire (19).

### **2. Etiologies**

L'ostéoporose a différentes étiologies. En effet, il y a l'ostéoporose primitive qui est liée à l'âge, retrouvée principalement chez les femmes du fait de la ménopause. On estime que 39% des femmes de 65 ans sont concernées (23). Les facteurs induisant une augmentation du risque d'ostéoporose sont principalement les antécédents personnels et familiaux de fractures, un indice de masse corporel inférieur à  $19 \text{ kg/m}^2$ , un début de ménopause avant 40 ans. On retrouve aussi l'alcoolisme, le tabagisme, l'immobilisation prolongée, la carence en calcium ou en vitamine D du fait d'un manque d'exposition solaire.

Il existe aussi des ostéoporoses secondaire pouvant trouver leurs origines soit dans des maladies telles que des affections endocriniennes (hypergonadisme, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie), des hépatopathies, des syndromes de malabsorption (maladie de Crohn, maladie cœliaque), des tumeurs touchant les reins, le foie ou l'intestin... soit dans des traitements avec notamment des doses importantes de cortisone, des traitements antiépileptiques, les traitements du cancer du sein et de la prostate... (25)

### 3. Physiopathologies

Comme vu précédemment, de façon physiologique, l'os est constamment remodelé.

De la naissance, jusque environ 18 ans, notre masse osseuse croit pour atteindre son maximum vers 18-20 ans. La masse osseuse d'un individu va dépendre de la génétique mais aussi de la nutrition et de l'activité physique. Le capital osseux va ensuite se maintenir jusqu'aux environ de 45 ans puis diminuer.

#### a) *Physiopathologie de l'ostéoporose post-ménopausique*

Chez la femme, la ménopause et la diminution du taux d'œstrogène entraînent une accélération de la diminution du capital osseux. La carence oestrogénique entraîne un emballement du remodelage des os avec accélération de la perte osseuse (donc de l'activité des ostéoclastes) (26).

L'hypothèse de ces interactions entre œstrogènes et ostéoclastes est la suivante : la diminution en œstrogènes provoque une augmentation du relargage d'interférons gamma dans le micro-environnement médullaire, provoquant une induction de la prolifération et activation des lymphocytes sécrétant le TNF alpha. La privation oestrogénique et la synthèse de cytokines va stimuler la production d'ostéoclastes. En parallèle, la diminution des œstrogènes va induire une apoptose des ostéoclastes et des ostéocytes.

De plus, les œstrogènes augmentent l'absorption digestive du calcium.

#### b) *Physiopathologie de l'ostéoporose sénile*

Après 70 ans, chez l'homme et chez la femme, on observe une perte du capital osseux du fait d'une absorption digestive calcique diminuée avec en parallèle une diminution de la quantité de calcium ingérée. De plus, il y a aussi une diminution de l'apport alimentaire en vitamine D et une diminution de l'exposition au soleil.

Face à une carence en calcium et en vitamine D, il y a développement d'une parathyroïdie secondaire. Les glandes parathyroïdes vont sécréter de façon plus élevée la parathormone entraînant une hyperrésorption de l'os (27).

#### 4. Diagnostic

L'ostéoporose est une maladie difficile à détecter à un stade précoce et le diagnostic est souvent posé des suites d'une fracture. Une fracture due à un traumatisme léger doit faire penser à une ostéoporose. Dans ce cas, pour poser le diagnostic, il convient de faire la mesure de l'ostéodensitométrie (DMO). Une perte de taille de 4 cm par rapport à la taille à 20 ans de la personne, la présence de facteurs de risque, la découverte d'une fracture vertébrale sans contexte de traumatisme doivent aussi conduire à effectuer cette mesure.

Pour mesurer la DMO, la technique de référence est celle de la densitométrie par absorption biphotonique aux rayons X avec un résultat exprimé en T-score qui correspond à l'écart entre la densité osseuse mesurée et la densité osseuse théorique de l'adulte jeune de même sexe, au même site osseux. Un T-score supérieur à -1 correspond à une densité normale, entre -2,5 et -1 à une ostéopénie et inférieur ou égal à -2,5 à une ostéoporose. En cas de fracture et de T-score inférieur à -2,5, l'ostéoporose est dite sévère (25) .

#### 5. Prise en charge

La prise en charge va dépendre de la DMO mais aussi de l'âge, des antécédents personnels de fracture par fragilité...

##### *a) Règles hygiéno-diététiques*

La première étape de la prise en charge consiste en des règles hygiéno-diététiques comme l'augmentation des apports calciques. Il est recommandé d'avoir un apport en calcium journalier de 1200 mg chez la femme de plus de 55 ans et chez les personnes âgées (28). On conseillera donc l'utilisation d'aliments riche en calcium : le lait et les produits laitiers. De plus, on conseillera d'arrêter de fumer, d'aménager l'espace pour éviter les chutes. On peut, par exemple, proposer de retirer les tapis, de porter des chaussures adaptées, de faire attention aux sols mouillés ou glissants, de faire attention aux animaux domestiques, d'avoir un environnement assez éclairé de jour comme de nuit, de mettre des rampes et des barres d'appuis, de positionner un tapis antidérapant dans la baignoire ou la douche... On conseillera aussi d'effectuer une activité physique adaptée telle que la marche, la gymnastique, le



tennis, la course à pied... Néanmoins, il convient d'éviter les sports à risque de chute comme le ski, le VTT ou l'équitation. Selon l'Organisation mondiale de la santé, il est recommandé pour les personnes de 5 à 17 ans d'accumuler au moins 60 minutes par jour d'activité physique d'intensité modérée à soutenue. Pour les personnes de 18 ans et plus, ils devraient pratiquer au moins, sur une semaine, 150 minutes d'activité d'endurance modérée ou au moins 75 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue (29).

#### *b) Supplémentation médicamenteuse*

Chez les sujets pour lesquels le déficit en calcium ou vitamine D est élevé, il faudra utiliser une supplémentation médicamenteuse (30) avec un apport en calcium ou en vitamine D3 ou encore des complexes Calcium-Vitamine D3.

Dans le cas d'une ostéoporose avérée, il existe différents traitements.

#### (1) Biphosphonates

Les biphosphonates vont inhiber l'activité des ostéoclastes. Dans cette famille, on retrouvera notamment l'acide alendronique (avec ADROVANCE, FOSAVANCE, FOSAMAX), l'acide risédronique (avec ACTONEL) ou encore l'acide zolédronique (avec ACLASTA).

Ils sont responsables d'effets indésirables tels que des troubles digestifs allant des douleurs abdominales jusqu'à des ulcérations œsophagiennes, des douleurs ostéomusculaires et, rarement, il a été rapporté des ostéonécroses de la mâchoire.

Ces effets conduisent à certaines précautions d'emplois. En effet, il est important de conseiller au patient sous biphosphonates de prendre le médicament le matin à jeun au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner avec un grand verre d'eau non minérale tout en veillant à rester assis ou debout durant au moins 30 minutes. De plus, on conseillera de réaliser un examen dentaire au préalable.

Suivant le médicament et le dosage, le rythme de prise sera hebdomadaire, quotidien, mensuel ou même annuel.

## (2) Raloxifène

Le raloxifène est un modulateur sélectif de l'activation des récepteurs aux œstrogènes. Ainsi, dans le cas d'ostéoporose post-ménopausique, il agit comme agoniste des œstrogènes au niveau de l'os et va donc diminuer la perte osseuse. Il peut être à l'origine de vasodilatations avec flushs, de troubles digestifs, de crampes ou d'accidents thrombo-embolique veineux. Ainsi, une immobilisation prolongée devra conduire à l'interruption de ce traitement.

## (3) Tériparatide

Le tériparatide (FORSTEO) est un médicament se rapprochant de la parathormone (PTH) humaine endogène, stimulant préférentiellement l'activité ostéoblastique. Son remboursement est conditionné à l'existence d'au moins deux fractures vertébrales et est limitée à 18 mois de traitement. Sans remboursement, le traitement doit être au maximum de 24 mois. Le traitement s'administre en sous-cutanée quotidiennement.

Il est possible d'avoir des troubles digestifs, des céphalées, des sensations de vertiges, des hypotensions, des hypercholestérolémies ou encore un risque de dépression avec ce médicament.

## (4) Dénosumab

Le dénosumab (PROLIA) est constitué d'anticorps monoclonal humain inhibant la fonction ostéoclastique. En effet, il va inhiber sélectivement l'activation du récepteur RANKL à la surface des ostéoclastes.

Ce médicament peut avoir pour effets indésirables des dyspnées, des infections urinaires, des infections des voies respiratoires supérieures, des douleurs des membres ou encore, mais rarement, des ostéonécroses de la mâchoire.

Un bilan dentaire préalable ainsi qu'une hygiène bucco-dentaire rigoureuse devront être conseillés.

## (5) Œstrogènes

Les œstrogènes vont se fixer sur leurs récepteurs au niveau de l'os et entraîner une inhibition des ostéoclastes. On estime que les 12 à 24 premiers mois de traitement induisent une augmentation de 2 à 4% de la densité osseuse.

Ce traitement peut induire des céphalées, nausées, irritabilité, tensions mammaires, une augmentation du risque thrombo-embolique ainsi qu'une augmentation du risque de survenue de cancer du sein et de l'endomètre (26)(31).

## (6) Associations oestroprogestatives

Les associations d'œstrogènes et de progestatifs permettent grâce au progestatifs de protéger l'endomètre du risque d'hyperplasie et du risque de cancer de l'endomètre induit par l'œstrogène seul.



## **IV. Microbiote et Tissu osseux**

De nombreuses études montrent qu'il existe des interactions entre le microbiote et les tissus squelettiques. C'est pourquoi, après avoir défini les prébiotiques ayant une action plus spécifiquement osseuse, nous analyserons les différents mécanismes pouvant conduire à une action sur le tissu osseux.

### **A. Prébiotiques à action plus spécifiquement osseuse**

Qu'ils soient extraits ou synthétisés, plus ou moins polymérisés, les prébiotiques ont des effets au niveau osseux. Néanmoins, cela ne concerne pas tous les prébiotiques. En effet, les études montrent des effets plus marqués avec la famille des oligosaccharides non digestibles (NDOs) et plus particulièrement avec les fructooligosaccharides (FOS), l'inuline, les galactooligosaccharides (GOS), les dérivés du lactose et les fibres solubles du maïs (SCF). Pour ce qui est des autres composés prébiotiques tels que les xylooligosaccharides, les arabinylxylanes, les bêta-glucanes, ils ont potentiellement des effets au niveau osseux mais les données actuelles ne sont pas assez nombreuses pour établir une influence sur le métabolisme calcique et le tissu osseux (21).

#### **1. Les fructanes**

Les fructanes sont des polymères non digestibles de fructose. On retrouve dans cette classe l'oligofructose, l'inuline, les fructooligosaccharides. Ils peuvent être synthétisés mais on les retrouve de façon naturelle dans de nombreux aliments comme la racine de chicorée, l'artichaut, le blé, l'oignon, l'asperge, l'agave ou encore la banane.

#### **2. Les Galactooligosaccharides**

Les Galactooligosaccharides (GOS) sont composés à la fois d'oligosaccharides à base de galactose ainsi que de différents monomères de sucres comme le glucose ou le lactose. Ils ont pour effet de favoriser la croissance bactérienne et notamment les bifidobactéries et les lactobacilles en début de vie. Ils imitent les oligosaccharides

contenus dans le lait maternel qui ont des propriétés au niveau intestinal et au niveau de l'immunité sur les enfants allaités.

### 3. Les dérivés du lactose

Dans les produits laitiers, on retrouve en grande quantité le lactose qui est composé de glucose et de galactose. Le lait humain contient 7,2% de lactose et le lait de vache en contient 4,7%. La lactase est une enzyme qui fractionne le lactose en glucose et en galactose. Lors du processus physiologique du vieillissement, l'activité de la lactase décline ce qui entraîne une plus grande absorption des minéraux et du calcium. Dans l'industrie pharmaceutique, on retrouve le lactulose qui est un produit à base de lactose ayant été traité thermiquement et agissant comme un prébiotique, offrant ainsi des propriétés sur la santé.

### 4. Les fibres solubles de maïs (SCF)

Les fibres solubles de maïs ont la propriété de résister à la chaleur et aux variations de pH. Les études montrent son implication dans l'absorption du calcium et la résistance osseuse. Le SCF augmente le nombre de bactéries comme *Bacteroides*, *Butyricoccus*, *Oscillibacter*, *Dialister*, *Parabacteroides* et *Clostridium*.

## **B. Mécanismes**

Différents mécanismes permettent aux prébiotiques d'agir au niveau osseux :

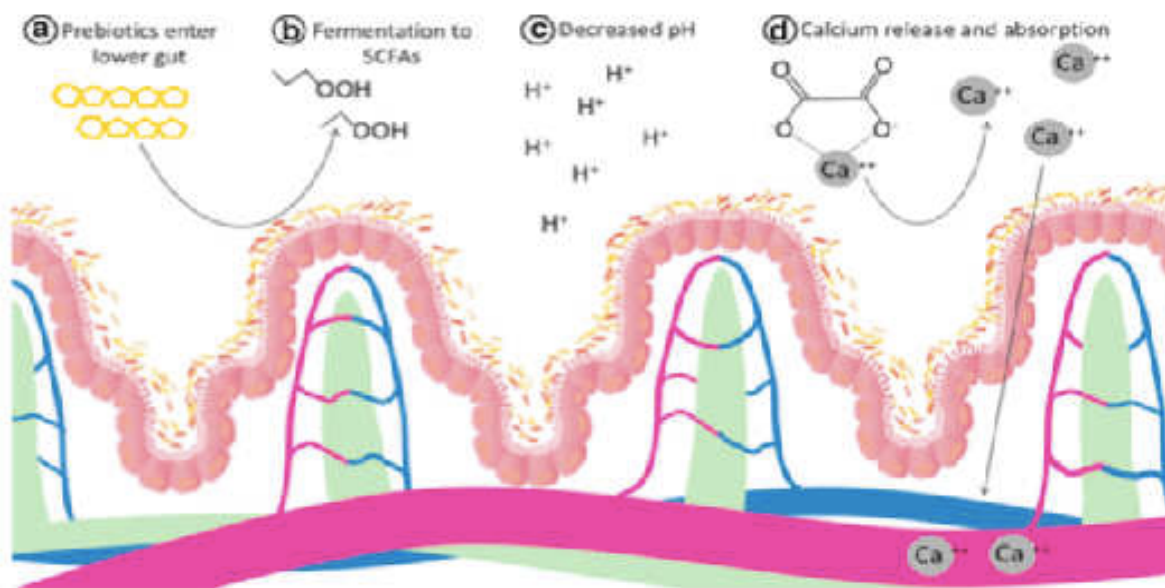
### 1. Action au niveau du pH

Au niveau du colon, les prébiotiques, par des réactions de fermentation et d'hydrolyse, sont transformés en SCFAs (Short chain fatty acids) : par exemple en propionate, en acétate ainsi qu'en butyrate.

Cette transformation diminue le pH. L'augmentation de l'acidité empêche le calcium de se complexifier avec les charges négatives des métabolites (comme les phytates et les oxalates). Le calcium est ainsi soluble et donc disponible pour un transport passif au niveau de la paroi intestinale. Ainsi, le calcium est disponible pour la minéralisation osseuse (32).

D'ailleurs, parmi ces SCFAs, c'est le propionate de calcium qui va stimuler plus efficacement l'absorption du calcium par rapport à l'acétate de calcium. Cela vient du fait de la plus grande solubilité du propionate par rapport à l'acétate dans les lipides.

C'est, par exemple, le cas de l'oligofructose et notamment l'inuline (22)



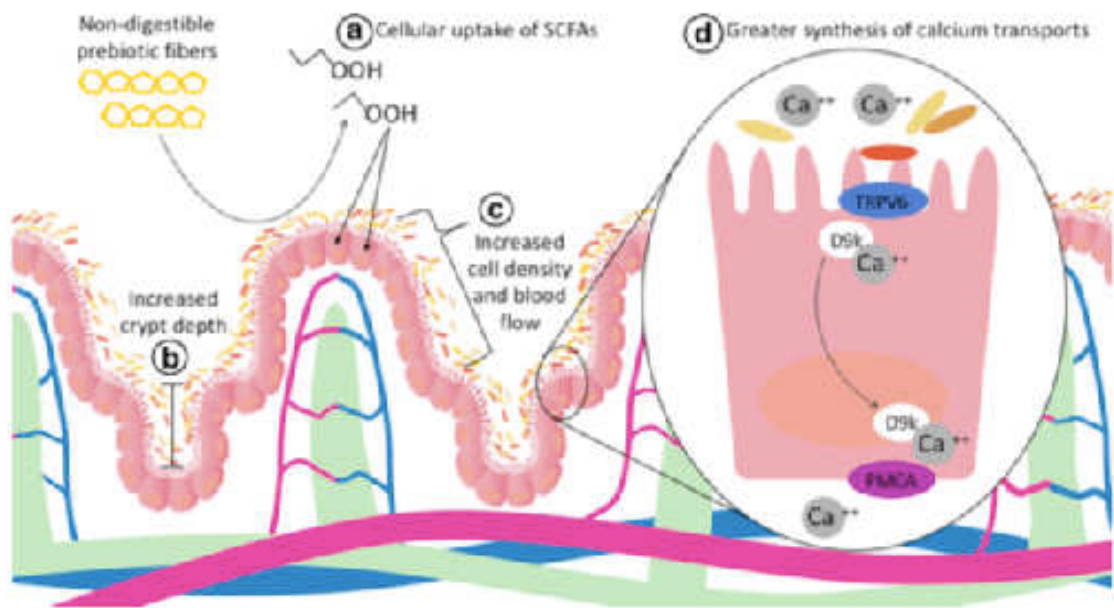
**Figure 13**

Action des prébiotiques au niveau du pH

(32)

## 2. Action morphologique

Les prébiotiques, toujours avec l'augmentation de la production de SCFAs et notamment par la production de butyrate (source d'énergie principale des colonocytes) vont augmenter la densité des cellules, la profondeur des cryptes intestinales et le flux sanguin. Ces changements vont avoir pour conséquence une augmentation de la surface intestinale et donc permettre une meilleure absorption des minéraux (32).



**Figure 14**

Action des prébiotiques au niveau morphologique et cellulaire

(32)

### 3. Action cellulaire

Après consommation de prébiotiques, l'expression de la protéine de transport intracellulaire du calcium, Calbindin D9k, est augmentée dans le caecum et dans le colon. Alors que son expression dans l'intestin grêle est diminuée. L'origine de ce changement au niveau de la structure de l'ADN est celle de l'action du SCFAs et plus précisément du butyrate.

De plus, la consommation de prébiotiques induit une augmentation de l'activité du récepteur  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , c'est-à-dire de la vitamine D (32).

### 4. Action au niveau de la composition du microbiote

Deux genres de bactéries sont impliqués spécifiquement dans l'absorption du calcium : le genre *Bacteroidetes* et *Firmicutes* qui fermentent l'amidon et les fibres. Or, la prise de prébiotiques induit une stimulation sélective de la croissance bactérienne. Certains prébiotiques vont donc augmenter la proportion du genre *Bacteroidetes* (22).

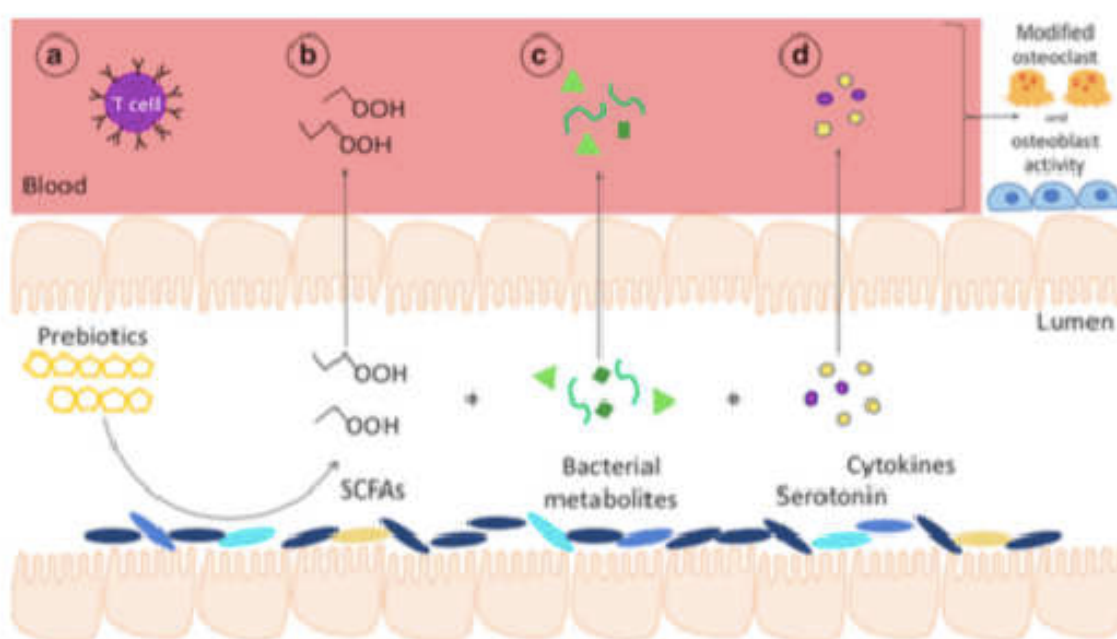


## 5. Autres actions

Il existe d'autres mécanismes encore à l'étude, notamment celui des signaux hormonaux et immunitaires. Les données actuelles ne permettent pas d'établir avec certitude ce lien.

On pense que le microbiote intestinal et le système immunitaire sont liés et qu'un lien avec les os existe. En effet, les cellules T activées vont stimuler la production de TNF dans la moelle osseuse et jouer sur la production des ostéoclastes.

Il y a aussi le rôle hormonal. Certaines souches bactériennes produisent de la sérotonine ayant probablement pour effet d'inhiber la minéralisation osseuse en diminuant la phosphatase alcaline.



**Figure 15**

Actions immunitaire, d'absorption de SCFA, de production de métabolites microbiens et de production de sérotonine et de cytokine

(32)

C'est l'ensemble de ces actions et de ces métabolites dans la circulation sanguine qui va interagir sur l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes et affecter le tissu osseux (32).



## V. Utilisations pratiques des prébiotiques dans l'ostéoporose

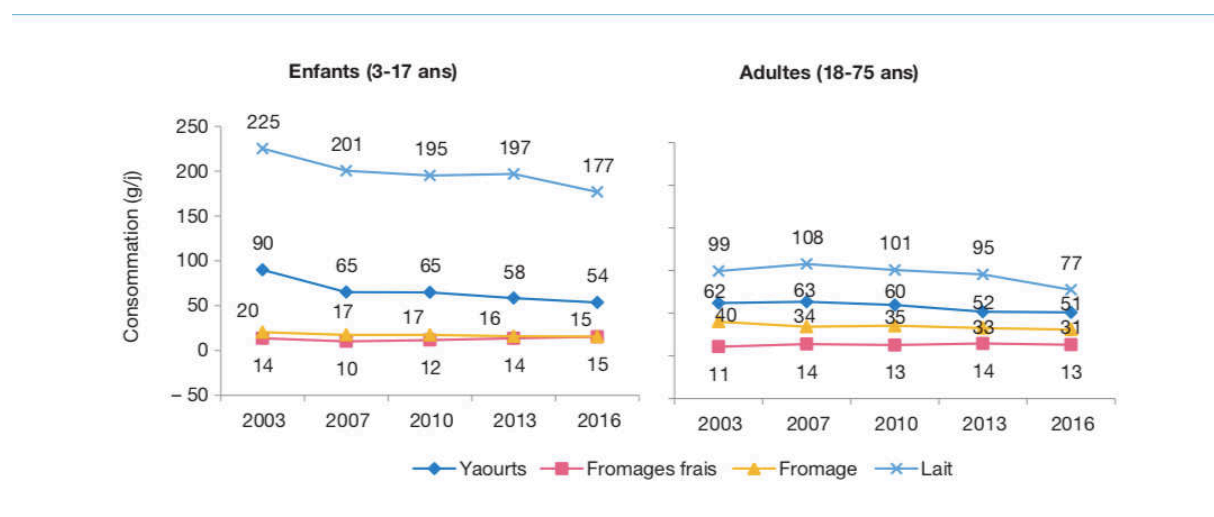
Dans cette cinquième et dernière partie, nous analyserons la place que peuvent avoir les prébiotiques dans l'ostéoporose dans notre société actuelle. Enfin, à l'aide de différentes études, nous regarderons comment agir sur l'ostéoporose grâce aux prébiotiques.

### A. Place des prébiotiques dans l'ostéoporose

#### 1. Consommation actuelle de produits laitiers

Selon l'actuel Plan National Nutrition Santé, il est recommandé de consommer deux portions de produits laitiers (lait, yaourts, fromages et produits laitiers présents dans les produits cuisinés) par jour. Une portion équivaut à 150 ml de lait, 125g de yaourt ou encore 30g de fromage (22).

Comme vu précédemment, l'Homme bouge moins et se nourrit différemment avec notamment une diminution de la consommation de calcium. Selon une étude française avec des données de 2003 à 2016, la consommation moyenne de produits laitiers est en baisse chez les adultes mais aussi chez les enfants dans toutes les catégories de produits laitiers (24).



**Figure 16**

Consommation de produits laitiers (g/j) en France entre 2003 et 2016 chez les enfants et chez les adultes.

(35)

Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. Le saut du petit-déjeuner chez les enfants comme chez les adultes est de plus en plus fréquent. Les repas composés d'entrée, plat, fromage, dessert ont laissé place à la simplification avec la tendance du plat unique. On remarque aussi qu'il y a une émergence d'inquiétudes : inquiétude de la relation entre consommation de produits laitiers et santé avec le problème de la digestibilité ou encore celui de l'intolérance, inquiétude écologique avec notamment l'industrie laitière, inquiétude sur le bien-être animal... Ces inquiétudes, souvent véhiculées par les réseaux sociaux mais restant, pour la plupart, sans fondements, tendent vers un changement des habitudes comme la consommation de produits végétaux de substitution (lait de soja, lait de coco, lait d'amande...), le véganisme... (35). Ces nouveaux modes d'alimentation ne permettent pas l'apport en calcium journalier recommandé.

Les prébiotiques sont une méthode alternative permettant une absorption du calcium chez les personnes dont les apports sont trop modestes mais permettant aussi une diminution de la perte de la masse osseuse.

Néanmoins, leur utilisation ne pourra se faire si le déficit est trop important.

## 2. Pratique sportive

Nous sommes actuellement face à une augmentation de l'inactivité de la population. Au niveau mondial, on estime à 27,5% la proportion d'adulte insuffisamment actif (36).

Or l'activité physique est recommandée dans le maintien de la densité osseuse. En effet, la pratique d'activité sportive est susceptible d'augmenter la densité minérale osseuse et donc de ralentir la perte osseuse. L'inverse, c'est à dire la position allongée prolongée ou l'inactivité, est associé à une hyperrésorption conduisant à une perte osseuse accélérée (37).

## 3. Utilisation des traitements anti-ostéoporotiques

Depuis 2008, nous assistons à une diminution des prescriptions et des dispensations des traitements anti-ostéoporotiques. Plusieurs raisons peuvent expliquer cela : les contraintes liées à la prise de ces médicaments, une peur des effets indésirables due à une surmédicalisation, la peur des médicaments depuis les

différentes affaires qu'il y a pu y avoir ces dernières années comme l'affaire du médiateur ou encore celui de la dépakine, le déni de la maladie, l'augmentation de la prescription du cholécalférol et le sentiment de protection contre la pathologie qui en découle (38).

Une action en amont de la maladie permettrait de limiter la prise de ces traitements ainsi que le risque de fracture, l'immobilisation voir dans certains cas, la perte d'autonomie.

## **B. Prévention de l'ostéoporose par les prébiotiques**

Au cours de la vie, on peut observer des changements physiologiques et notamment au niveau des os et du système digestif. Les besoins ou les capacités d'absorption d'un nourrisson, d'un enfant, d'un adolescent, d'un adulte ou d'une personne âgée ne seront pas les mêmes.

Dans l'optique d'une santé osseuse optimale, il faut agir sur deux points. Le premier est d'arriver à atteindre le pic de masse osseuse grâce à un comportement adéquat. Cela concerne donc les enfants du stade nourrisson jusqu'à celui d'adolescent. Le deuxième point est de réussir à réduire la perte afin de maintenir la masse osseuse chez les adultes et les personnes âgées.

### **1. Le nourrisson**

Le nourrisson nourrit au lait maternel va pouvoir ingérer directement des oligosaccharides (39). Il existe de plus en plus de laits maternisés enrichis en prébiotiques.

Néanmoins, dans le cadre du métabolisme du calcium, on peut se demander s'il y a un réel intérêt à cet âge.

On ne retrouve pas de données dans la littérature allant dans ce sens.

### **2. L'adolescent**

La prévention de l'ostéoporose continue lors de l'adolescence, période cruciale dans l'évolution du squelette. La demande d'apport en calcium de l'organisme est la plus élevée à cette période. En effet, 26% du calcium adulte est

déposé pendant les deux années de l'adolescence où la croissance du squelette est maximale. Pour les garçons, cela se déroule autour de 14 ans et pour les filles autour de 12,5 ans. Cela s'explique par une plus grande efficacité de rétention du calcium alimentaire (40). Néanmoins, il apparaît que la consommation en calcium est inférieure aux doses recommandées. On retrouve ainsi à court terme, chez ces adolescents, un risque de réduction du développement de la masse osseuse et à long terme un risque d'ostéoporose et enfin de fractures.

Les prébiotiques et notamment le SCF (fibre soluble de maïs) permettent d'augmenter l'absorption du calcium au niveau digestif et donc d'augmenter le calcium sérique. En effet, une étude, réalisée en 2015, sur 28 adolescentes âgées de 11 à 14 ans cherchait à évaluer l'impact du SCF aux doses de 0g, 10g et 20g par jour sur l'absorption du calcium, les propriétés biochimiques de l'os et le microbiome fécal. Cette étude était une étude randomisée, en double aveugle et croisée en trois phases. Les adolescentes ont suivi pour chaque dose : 4 semaines de consommation de PROMITOR SCF 85 (contenant 85% de fibres) tout en suivant leur régime habituel, puis 3 jours de visites cliniques et enfin 3 semaines de sevrages. Il en est ressorti que l'absorption du calcium augmentait significativement avec les dosages à 10g/j et 20g/j de SCF par rapport au témoin. Le rôle du microbiote dans l'absorption du calcium semble complexe et les acteurs sont variés. Deux genres se détachent *Parabacteroides* appartenant au Bacteroidetes et *Clostridium* appartenant aux Firmicutes. On retrouve une corrélation positive entre la prise de SCF, la proportion de ces genres et l'absorption du calcium (41).

Utiliser 12 grammes par jour de SCF permet d'augmenter de 12% l'efficacité de l'absorption du calcium (32). Cela permet d'augmenter ainsi le contenu minéral osseux de 7,6%, le DMO de 2 à 9%, la zone corticale fémorale de 19,6%, l'épaisseur corticale de 22,4% et la force de rupture maximale de 8,8% (42). La composition microbienne et les répercussions sur l'absorption de calcium commencent environ 24 heures après l'ingestion.

### 3. L'adulte

La prévention a lieu aussi à l'âge adulte.

#### a) *Étude chez des diabétiques de type 2*

Cette prévention doit être encore plus accrue chez les femmes ayant des pathologies à risques.

C'est le cas, par exemple, des diabétiques de type 2 où le métabolisme des vitamines et minéraux, donc du calcium, est modifié. Une étude clinique, randomisé contre placebo en double aveugle faite avec soixante-dix femmes atteintes de DT2 âgées de 30 à 65 ans, a montré l'efficacité de la chicorée enrichie en oligofructose dans l'absorption du calcium alimentaire avec une dose de 10g/jour. Cette étude s'est déroulée sur deux mois.

**Tableau 3**

Concentrations sériques en calcium et en phosphore avant et après la prise de chicorée enrichie ou du placebo

(43)

N	Enriched chicory-treated group	Placebo group	P <sup>a</sup>
	27	22	
<b>Calcium (mg/dL)</b>			
Before	9,51 +/- 0,38	9,67 +/- 0,62	0,31
After	9,78 +/- 0,51	9,43 +/- 0,54	<b>0,02</b>
P <sup>b</sup>	<b>0,014</b>	0,124	
<b>Phosphorous (mg/dL)</b>			
Before	3,96 +/- 0,48	4,23 +/- 0,45	0,059
After	3,96 +/- 0,56	4,00 +/- 0,45	0,80
P <sup>b</sup>	0,97	<b>0,013</b>	

Les données sont présentées en moyenne +/- écart type. Les valeurs de probabilité (p) inférieures à 0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives.

<sup>a</sup> : Valeurs P pour ANOCIVA après ajustement pour l'âge, la durée de la maladie et la concentration initiale

<sup>b</sup> : Valeurs P pour le test t apparié

On remarque d'après les résultats (tableau 3) que le calcium sérique a augmenté après la supplémentation en chicorée mais aucun changement n'a été observé dans le groupe traité par placebo. Concernant le phosphore, on n'observe aucun changement.

Une des principales conclusions de ces deux mois d'étude avec l'inuline enrichie en oligofructose est notamment cette amélioration significative de l'homéostasie du calcium sérique chez les patients atteints de DT2 (43).

b) *Études chez des femmes ménopausées*

(1) *Étude avec SYN1*

Cette étude cross-over en double aveugle contrôlée par placebo, a utilisé un mélange d'oligofructose de chicorée et d'inuline à longue chaîne (Synergie1, SYN1) dosé à 10g/jour. Durant 6 semaines, quinze femmes ont reçu soit le placebo soit le mélange de prébiotique puis elles ont eu 6 semaines de sevrage pour ensuite recevoir l'autre traitement pendant 6 semaines.

**Tableau 4**

Valeurs d'absorption de Ca et Mg avant et après traitement

(44)

True absorption (%)	Baseline		SYN1		Change		Baseline		Placebo		Change	
	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE
Ca absorption	22.2	2.9	27.3	4.2	5.1	2.1*†	24.1	1.7	20.8	2.4	-3.3	2.2
Mg absorption	51.5	3.0	56.7	3.2	5.2	2.9*	54.6	2.6	50.4	1.7	-4.3	3.0

\* Significantly different from placebo ( $P < 0.05$ ).

† Significantly different from baseline ( $P < 0.05$ ).

D'après le tableau 4, on remarque qu'il y a un changement positif significatif de l'absorption du calcium par rapport à avant la prise de SYN1 mais aussi par rapport à la prise de placebo.

Néanmoins, cette étude a aussi fait des mesures de marqueurs du renouvellement osseux mais il n'y a pas eu de changement significatif. Une possibilité de réponse à ce problème est que les moments d'analyses n'étaient pas optimaux pour constater un changement (44).



## (2) Étude avec TOS (Elixor)

Le transgalactooligosaccharide (TOS) (Elixor) a été analysé dans une étude croisée randomisée en double aveugle chez douze femmes. Elle s'est déroulée en deux phases de 9 jours où les femmes post-ménopausées ont pris pendant une période le traitement de référence et pendant l'autre période 20g de TOS par jour, séparées d'une période de sevrage de 19 jours.

Deux conclusions ressortent de cette étude. La première est qu'il n'y a pas de changement au niveau de l'excrétion du calcium entre la prise du traitement de référence et la prise de 20g de TOS comme on peut le voir sur le tableau 5.

**Tableau 5**

Les rapports basaux et enrichis des isotopes  $^{44}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$  et  $^{46}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$  dans l'urine des femmes ménopausées après un traitement sans (référence) ou avec 20g de transgalactooligosaccharides (TOS) par jour.

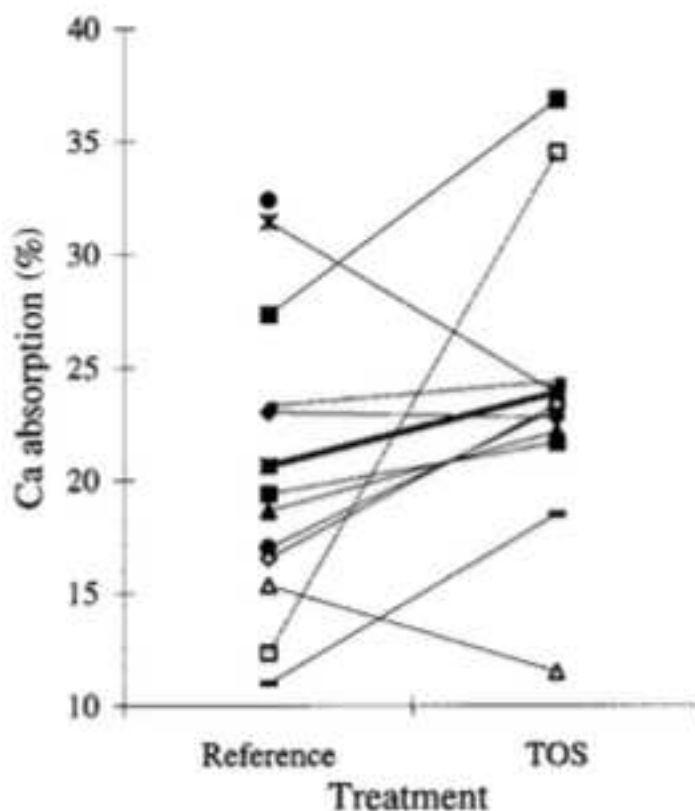
(45)

	Reference, <i>n</i> = 12	20 g TOS, <i>n</i> = 11 <sup>2</sup>
$^{44}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$ ratio		
Basal	15.433 ± 0.16	15.429 ± 0.14
Enriched	15.915 ± 0.18	15.966 ± 0.13
$^{48}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$ ratio		
Basal	1.376 ± 0.01	1.383 ± 0.02
Enriched	1.552 ± 0.04	1.555 ± 0.03
Enrichment, %		
$^{44}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$ ratio	3.1 ± 1.1	3.5 ± 0.9
$^{48}\text{Ca}/^{43}\text{Ca}$ ratio	12.8 ± 2.7	12.4 ± 1.9

<sup>1</sup> Values are means ± sd.

<sup>2</sup> Without the data obtained from Subject 6.

La deuxième conclusion est que l'augmentation de l'absorption du calcium est significative avec la prise de 20g de TOS par jour ( $p=0,02$ ) comme l'illustre la figure 9. On estime l'augmentation de l'absorption à 16% avec la prise de TOS par rapport à la prise du traitement de référence.



**Figure 17**

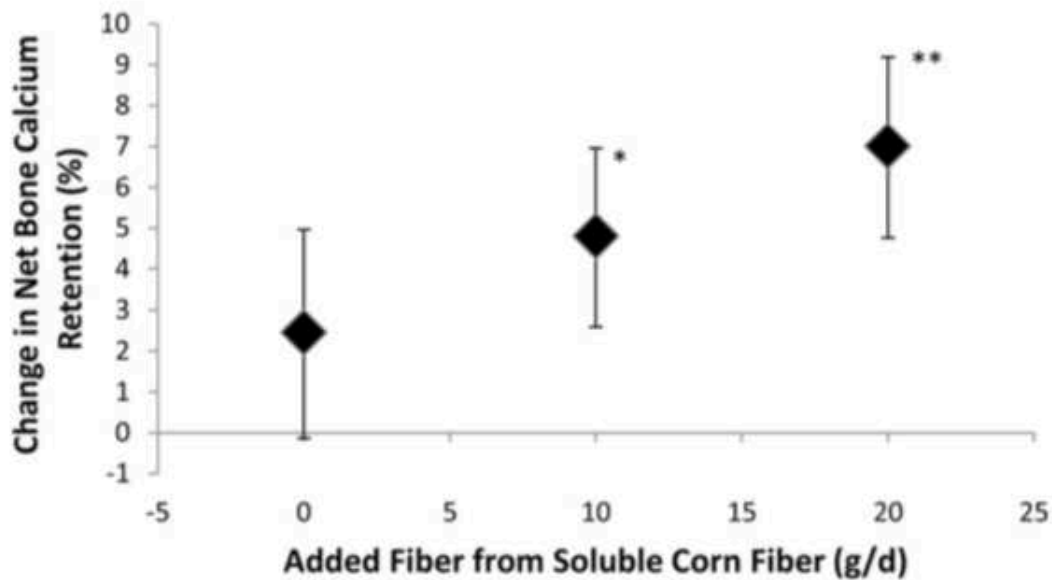
Variations individuelles de l'absorption du calcium, exprimées en pourcentage de l'apport, chez les femmes ménopausées après un traitement sans (référence) ou avec 20g de transgalactooligosaccharides par jour. La ligne en gras représente le changement moyen d'absorption du calcium (moyenne différentielle +/- écart type : 3,3 +/- 5,76 ; p = 0,04, unilatérale). Si on exclut les femmes avec l'augmentation la plus élevée (moyenne différentielle +/- écart type : 1,4 +/- 3,01 ; P= 0,02, unilatérale)

(45)

### (3) Étude avec le SCF

Cette étude randomisée croisée en double aveugle a été réalisée sur quatorze femmes ménopausées avec des doses de 0, 10 et 20g de fibres de SCF par jour pendant 50 jours.

L'étude montre qu'il y a un effet positif sur la rétention de calcium osseux comme l'illustre la figure 10.



**Figure 18**

Pourcentages de changement de moyennes de la rétention de calcium osseux pour un apport de 0, 10 et 20 g de fibres de maïs solubles par jour. Données analysées à l'aide d'un modèle mixte linéaire. \* :  $P = 0,05$  et \*\* :  $P = 0,04$

(46)

On remarque que les améliorations dues aux doses de 10 et 20g/jour sont significatives. Il y a donc une amélioration de la rétention de calcium osseux avec ces apports quotidiens. Cette amélioration suit une relation presque linéaire avec la dose de SCF. Ainsi, une consommation quotidienne de SCF améliore l'équilibre calcique osseux d'environ 50mg/j.

Avec cette étude, on remarque aussi qu'il n'y a pas de différences au niveau des effets gastro-intestinaux entre les prises de 0, 10 et 20g de SCF (46).



## Conclusion

Ce travail a montré que la prise de prébiotiques peut être une aide à l'absorption du calcium mais ne peut se substituer à un apport direct de calcium du fait de son effet restant assez modeste. Il est donc possible de les utiliser en prévention dès l'adolescence.

L'effet des prébiotiques sur l'absorption du calcium est donc réel mais pour être optimal, il faudrait maintenant en savoir plus sur ses modalités de prise : A quel moment faut-il les prendre ? Sur quelle durée faut-il les prendre ?

Pour trouver une réponse à ces nouvelles questions de nouvelles études sont nécessaires. En effet, il est ressorti de ce travail que le nombre d'étude sur ce sujet est assez limité.

Le microbiote intestinal agit bien en extra-digestif comme le montre ici l'exemple du tissu osseux. D'autres organes ou tissus extra-digestifs bénéficient de ses effets. La piste du microbiote intestinal est souvent évoquée dans des maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Son activité n'est donc pas limitée aux parois intestinales et donne l'impression qu'on ne lui trouve pas de réelles frontières.



## Références bibliographiques :

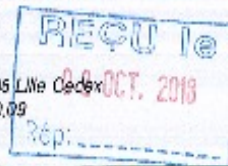
1. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
2. Marteau P, Doré J, Cossart P. Le microbiote intestinal : un organe à part entière. Montrouge : John Libbey Eurotext, DL 2017.; 2017.
3. Grönlund M-M, Lehtonen O-P, Eerola E, Kero P. Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora After Cesarean Delivery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. janv 1999;28(1):19.
4. Campeotto F, Waligora-Dupriet A-J, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel M-J. Mise en place de la flore intestinale du nouveau-né. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. mai 2007;31(5):533-42.
5. Mohanty D, Misra S, Mohapatra S, Sahu PS. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience*. déc 2018;26:152-60.
6. Manning TS, Gibson GR. Prebiotics. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2004;18:287-98.
7. Ruszkowski J, Witkowski JM. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe*. oct 2019;59:100-6.
8. Shukla S, Shukla A, Mehboob S, Guha S. Meta-analysis: the effects of gut flora modulation using prebiotics, probiotics and synbiotics on minimal hepatic encephalopathy: Meta-analysis: gut-based therapy in minimal hepatic encephalopathy. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. mars 2011;33(6):662-71.
9. PubChem. 4618-18-2 [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/9276>
10. PubChem. Mannitol [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6251>
11. PubChem. D-Sorbitol [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5780>
12. Sangeetha PT, Ramesh MN, Prapulla SG. Recent trends in the microbial production, analysis and application of Fructooligosaccharides. *Trends in Food Science & Technology*. oct 2005;16(10):442-57.
13. PubChem. beta-D-Fructofuranose [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/439709>
14. Alander M, Mättö J, Kneifel W, Johansson M, Kögler B, Crittenden R, et al. Effect of galacto-oligosaccharide supplementation on human faecal microflora and on survival and persistence of *Bifidobacterium lactis* Bb-12 in the gastrointestinal tract. *International Dairy Journal*. janv 2001;11(10):817-25.

15. PubChem. 4'-Galactooligosaccharide [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/165512>
16. PubChem. Inuline [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/44363234>
17. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter JM, Bressollier P. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT - Food Science and Technology*. janv 2013;50(1):1-16.
18. probiotics-french-2011.pdf [Internet]. [cité 28 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-french-2011.pdf>
19. Encyclopédie de L'Agora | Ostéoporose [Internet]. Encyclopédie de L'Agora. [cité 16 oct 2018]. Disponible sur: <http://agora.qc.ca/dossiers/Osteoporose>
20. Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies*. sept 2012;79(4):203-9.
21. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/sciences*. déc 2006;22(12):1095-100.
22. PJ M. Physiologie du tissu osseux. *Immunoanal Biol Spéc*. 1992;(36):17-24.
23. Ostéoporose [Internet]. Inserm. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/osteoporose>
24. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *The American Journal of Medicine*. juin 1993;94(6):646-50.
25. Triquet L, Belin N, Blanc A, Bontemps F, Bouhala C, Briot K, et al. Comment traiter l'ostéoporose ? *Le moniteur des pharmaciens*. 14 nov 2015;(3103):15.
26. Vanacker J-M, Bonnelye E, Fournier B, Laudet V. L'effet des œstrogènes sur l'os : une histoire de famille. *Médecine/sciences*. 1999;15:7.
27. Lafage-Proust M-H. Physiopathologie de l'ostéoporose. *MT*. 2004;10:8.
28. Le calcium | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 9 oct 2018]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/le-calcium>
29. Organisation mondiale de la santé. Recommandations mondiales sur l'activité physique pour la santé. OMS; 2010.
30. Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'ostéoporose et indications de l'ostéodensitométrie [Internet]. [cité 8 oct 2018]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1194578/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194578/fr/prise-en-charge-de-l-osteoporose-et-indications-de-l-osteodensitometrie)
31. Vital Durand D. LJC. Dorosz - Guide pratique des médicaments. Maloine. (37° édition - 2018).



32. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcified Tissue International*. avr 2018;102(4):443-79.
33. Scholz-Ahrens KE, Schrezenmeir J. Inulin, oligofructose and mineral metabolism — experimental data and mechanism. *British Journal of Nutrition*. mai 2002;87(S2):S179.
34. Recommandations relatives à l'alimentation, à l'activité physique et à la sédentarité pour les adultes. :63.
35. Charby J, Hébel P, Vaudaine S. Les produits laitiers en France : évolution du marché et place dans la diète. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. déc 2017;52:S25-34.
36. Ding D. Surveillance of global physical activity: progress, evidence, and future directions. *The Lancet Global Health*. oct 2018;6(10):e1046-7.
37. Beaudreuil J. Traitements non médicamenteux de l'ostéoporose. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. nov 2006;49(8):581-8.
38. Consommation des traitements antiostéoporotiques et incidence des fractures ostéoporotiques en France entre 2014 et 2016 : une prise en charge médicamenteuse insuffisante. *Revue du Rhumatisme*. 1 juill 2019;86(4):387-92.
39. Picaud J-C. Allaitement maternel et lait maternel : quels bénéfices pour la santé de l'enfant. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. juin 2008;22(2):71-4.
40. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium Accretion in Girls and Boys During Puberty: A Longitudinal Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1 nov 2000;15(11):2245-50.
41. Whisner CM, Martin BR, Nakatsu CH, Story JA, MacDonald-Clarke CJ, McCabe LD, et al. Soluble Corn Fiber Increases Calcium Absorption Associated with Shifts in the Gut Microbiome: A Randomized Dose-Response Trial in Free-Living Pubertal Females. *The Journal of Nutrition*. 1 juill 2016;146(7):1298-306.
42. Weaver CM, Martin BR, Story JA, Hutchinson I, Sanders L. Novel Fibers Increase Bone Calcium Content and Strength beyond Efficiency of Large Intestine Fermentation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 25 août 2010;58(16):8952-7.
43. Farhangi MA, Javid AZ, Dehghan P. The effect of enriched chicory inulin on liver enzymes, calcium homeostasis and hematological parameters in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized placebo-controlled trial. *Primary Care Diabetes*. août 2016;10(4):265-71.
44. Holloway L, Moynihan S, Abrams SA, Kent K, Hsu AR, Friedlander AL. Effects of oligofructose-enriched inulin on intestinal absorption of calcium and magnesium and bone turnover markers in postmenopausal women. *British Journal of Nutrition*. févr 2007;97(2):365-72.
45. van den Heuvel EGHM, Schoterman MHC, Muijs T. Transgalactooligosaccharides Stimulate Calcium Absorption in Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition*. 1 déc 2000;130(12):2938-42.

46. Jakeman SA, Henry CN, Martin BR, McCabe GP, McCabe LD, Jackson GS, et al. Soluble corn fiber increases bone calcium retention in postmenopausal women in a dose-dependent manner: a randomized crossover trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 sept 2016;104(3):837-43.



**Dépôt du sujet**

**Thèse d'Exercice** **Internat**

Ces renseignements dactylographiés sont à fournir au bureau des thèses, minimum 2 mois avant la date prévue de soutenance.

**Nom :** VERSMISSE ..... **Prénom :** Ségolène

**Année d'étude :** 6ème année Officine.....

**Adresse :** 4H rue Philippe Laurent Roland, 59000 LILLE .....

**SUJET**

Thèmes abordés et mots clés : Probiotiques, Microbiote intestinal, physiologie intestinale, ostéoporose.

Titre prévu : Effets physiologiques des probiotiques.

**DÉSIGNATION ET AVIS DU CONSEILLER OU DIRECTEUR DE THÈSE**

**Nom :** VEIT ..... **Prénom :** CHRISTEL .....

**Fonctions** (si exterieur à la Faculté) : .....

**Remarque :** .....

L'étudiant	Le Conseiller ou directeur de thèse	Avis et signature du Doyen
Date : 1/10/18 Signature :	Date : 11/10/2018 Signature :	<input checked="" type="checkbox"/> Avis Favorable <input type="checkbox"/> Avis défavorable Date : 02/10/18  Le Doyen  B. DÉCAUDIN

Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2019/2020

**Nom :** VERSMISSE  
**Prénom :** Ségolène

**Titre de la thèse :** L'utilisation des prébiotiques dans la prévention de l'ostéoporose

**Mots-clés :** Prébiotiques – Ostéoporose – Microbiote

---

**Résumé :**

**Il est maintenant acquis que le microbiote intestinal a une réelle influence sur le système digestif. Son activité au niveau extra-digestif est néanmoins moins connue.**

**Ce travail cherche à mettre en lumière une des activités extra-digestives du microbiote : celle au niveau du tissu-osseux.**

**En effet, plusieurs études montrent des interactions entre le microbiote et le tissu osseux et la modulation de la qualité de ce dernier par l'utilisation des prébiotiques.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Neut Christel, Maitre de conférences en bactériologie, Faculté de pharmacie de Lille

**Assesseur :** Balduyck Malika, Maitre de conférences en biochimie, Faculté de pharmacie de Lille

**Membre extérieur :** Van Welden Constance, Docteur en pharmacie, Mouchin