

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

**Soutenu publiquement le 27 septembre 2022
Par M BEN ACHOUBA Ilyes**

Lien entre dysbiose et maladies chroniques, l'exemple
d'*Akkermansia muciniphila* : usage en tant que probiotique ?

Membres du jury :

Président : Dr. KARROUT, Younes, HDR, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités (MCU) à la Faculté de pharmacie de Lille – Pharmacotechnie industrielle

Directeur, conseiller de thèse : Dr. SINGER, Élisabeth, Maître de Conférences des Universités (MCU) à la Faculté de pharmacie de Lille – Laboratoire de microbiologie

Assesseur : Dr. BOURENANE, Nassim, Docteur en pharmacie et pharmacien titulaire – Pharmacie de l'Épine à Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

REMERCIEMENTS

La thèse de doctorat représente la concrétisation de nombreuses années d'études, la prise de responsabilités grâce aux nombreuses connaissances et compétences acquises. Mon parcours n'aurait pu être le même sans mes nombreux soutiens et rencontres qui ont forgés l'homme que je suis aujourd'hui. Je tiens chaleureusement à remercier ces personnes :

*A ma Directrice de thèse, **Madame SINGER Élisabeth**. Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse et ce de la meilleure des façons, merci pour votre patience, votre sympathie ainsi que votre disponibilité.*

*Au Président du jury, **Monsieur KARROUT Younes**. Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites en tant que président du jury mais aussi le temps que vous m'avez accordé et votre pédagogie et ce dès le départ, avec nos rencontres en travaux pratiques.*

*Au pharmacien titulaire, **Monsieur BOURENANE Nassim**, Je vous remercie de votre présence aujourd'hui et de votre confiance accordée ce jour mais aussi lors de nos diverses collaborations.*

*A ma titulaire **Madame BONTE Véronique**, pour sa confiance et son management sans pareil, je suis très fier de collaborer avec vous. Une pensée pour les équipes avec lesquelles j'ai et je travaille.*

*A **ma mère, mon père** mes modèles et motivations de réussite, merci pour votre amour et votre soutien sans fail depuis toujours. A mon frère et mes sœurs, **Ayoub, Ouiame, Yousra** fier de notre complicité, j'assumerai sans répit mon rôle de grand frère car vous méritez le meilleur.*

*A **Ines, Lounja**, ma fiancée, ma femme dans 4 jours, merci pour ton amour et ton soutien chaque jour.*

*A **ma belle-mère, mon beau-frère, ma belle-sœur** merci pour votre soutien, votre aide. Une belle-famille exceptionnelle !*

*A **mes amis**, je suis très fier d'avoir partagé tous ces moments de vie avec vous, merci pour votre confiance.*

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AGCC : Acides Gras à Chaîne Courte

AIEC : Adherent Invasive *Escherichia Coli*

ARN : Acide RiboNucléique

ATCC : American Type Culture Collection

DT2 : Diabète de type 2

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante du nouveau-né prématuré

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

FISH : Hybridation Fluorescente in Situ

FOS : Fructo-oligosaccharide

GGT : Gamma-glutamyltransférase

GWAS : Genome-Wide Association Study

HDL : High density lipoprotein

IL : Interleukine

LDL : Low density lipoprotein

LPS : Lipopolysaccharide

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MC : Maladie de Crohn

NASH : Non Alcoholic Steato Hepatitis

NLR: Nucleotid Oligodimerization Domain-Like Receptor

NOD2 : Nucleotide-binding oligomerization domain 2

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCH : Rectocolite hémorragique

SFB : Segmented Filamentous Bacteria

SII : Syndrome de l'Intestin Irritable

TFI : Troubles Fonctionnels Intestinaux

TLR : Toll Like Receptors

TMF : Transplantation de Microbiote Fécal

TNF : Facteur de nécrose tumorale

UCL : Université Catholique de Louvain

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	14
I – LE MICROBIOTE INTESTINAL	16
1) Introduction au microbiote intestinal	16
A) Son importance, notion de « deuxième cerveau »	16
B) Le développement du microbiote dès la naissance	17
C) Localisation et répartition du microbiote intestinal	22
D) Composition du microbiote intestinal	25
1) Répartition bactérienne :	25
2) L'exemple du programme MetaHIT :	26
2) - Fonctions du microbiote intestinal	28
A) Rôles du microbiote intestinal	28
1) Activité métabolique et rôle énergétique du microbiote intestinal	29
2) Résistance à la colonisation et effet barrière du microbiote intestinal	30
3) Développement et maturation du tube digestif	31
4) Rôle de défense par immuno-modulation	32
B) Conséquences d'une rupture de l'équilibre, de la symbiose à la dysbiose	33
C) Pharmacie et modulation de l'écosystème intestinal : pré et probiotiques et exemple de la transplantation fécale	36
1) Définition d'un prébiotique et d'un probiotique	36
2) Rôle et utilisation dans certaines pathologies, exemple de certaines maladies chroniques	37
3) Intérêt en pharmacie	38
4) L'exemple de la transplantation de microbiote fécal (TMF)	41
II - DYSBIOSE ET MALADIES CHRONIQUES	43
1) Lien entre dysbiose et diabète	43
2) Lien entre dysbiose, NASH & syndrome métabolique	47
A) Lien entre dysbiose et NASH	47
B) Lien entre dysbiose et syndrome métabolique	49
	12

3) Lien entre dysbiose et MICI	50
III - AKKERMANSIA MUCINIPHILA	54
A) Découverte	54
B) Rôle physiologique d' <i>Akkermansia muciniphila</i>	55
3) <i>Akkermansia muciniphila</i> dans le syndrome métabolique	57
4) Implication d' <i>Akkermansia muciniphila</i> dans diverses autres pathologies <i>chroniques</i>	61
5) La souche <i>Akkermansia muciniphila</i> peut-elle être un probiotique ?	62
6) Perspectives d'utilisation d' <i>Akkermansia muciniphila</i>	65
CONCLUSION	67

Introduction générale

Des milliards de micro-organismes sont présents sur de nombreuses interfaces du corps humain, des voies aériennes supérieures à la voie génitale en passant par l'ensemble de la voie cutanée. Ces populations microbiennes ont démontré un réel enjeu de recherche ces dernières années. La découverte de l'implication de ces populations dans la santé humaine a engendré un intérêt majeur à la fois scientifique et médiatique.

Les chercheurs se sont donc intéressés particulièrement à ces communautés microbiennes et notamment à celles présentes au niveau du tube digestif car c'est à ce niveau qu'elles sont en plus grand nombre.

Auparavant regroupées sous le nom exclusif de « flore intestinale », elles portent aujourd'hui le nom de « microbiote » qui souligne le retentissement pathogène ou non qui peut en résulter.

C'est au début des années 2000 grâce aux techniques de séquençages à haut débit du matériel génétique, que les connaissances scientifiques sur ce sujet ont explosé entraînant l'essor de nombreuses pistes prometteuses qui en ont fait un enjeu de médecine majeur. Certaines pathologies comme le diabète ou l'obésité ont par exemple été corrélées à une modification du microbiote intestinal. Dans ce sens une étude a montré que le transfert du microbiote de souris obèse à des souris saines est à l'origine d'une prise de poids chez ces dernières ⁽¹⁾.

Ces découvertes poussent à s'intéresser précisément au rôle du microbiote dans certaines pathologies, notamment les maladies chroniques.

Devenu un champ d'application préventif et thérapeutique, le microbiote fait l'objet de nombreuses études afin de déterminer les facteurs influençant son équilibre qu'ils soient familiaux, alimentaires ou de manière plus générale environnementaux ; cela dans le but de prévenir la dysbiose, c'est-à-dire la rupture d'équilibre entre les différents micro-organismes qui composent le microbiote, et de maintenir le plus durablement possible l'eubiose (l'équilibre).

Dans cet esprit-là, le développement des probiotiques, des prébiotiques ou encore des symbiotiques a fortement augmenté ces dernières années afin de répondre à une demande de plus en plus importante, devenue un réel sujet de société, lutter contre la dysbiose est maintenant l'objet d'investissement de nombreux laboratoires.

L'industrie pharmaceutique s'est donc mise à développer différentes souches avec de nombreuses formes galéniques pour répondre à cette demande et de manière adaptée à chacun.

Et c'est en ville, que ces spécialités ont pris un rôle important dans l'arsenal thérapeutique du pharmacien. Elles nécessitent par ailleurs encore plus le rôle de conseil de celui-ci qui doit s'assurer de leurs utilisations dans les conditions les plus appropriées.

Sujet d'actualité et enjeu pour les années futures en pharmacie, le rôle du microbiote dans le maintien en bonne santé et dans la maladie prend son sens. Pour lutter contre ces états de dysbiose de nombreuses bactéries font l'objet d'études pour essayer de comprendre leur rôle et leur implication. C'est le cas notamment d'*Akkermansia muciniphila*, une espèce bactérienne qui, selon les études, pourrait être utilisée avec des résultats prometteurs.

Cette thèse se décomposera en trois grandes parties, la première rappelant le rôle et l'impact du microbiote. La seconde partie quant à elle, présentera le lien et les retentissements d'une dysbiose sur différentes maladies chroniques. Enfin, pour préciser cette démarche nous évoquerons l'état actuel des connaissances sur *Akkermansia muciniphila*, souche bactérienne issue des recherches de ces dernières années.

I – Le microbiote intestinal

1) Introduction au microbiote intestinal

A) Son importance, notion de « deuxième cerveau »

Avec le développement des nouvelles technologies, la recherche sur le microbiote a fortement évolué. Les connaissances sur ses fonctions, sa composition mais aussi son rôle a explosé ces dernières années, à l'origine d'une prise de conscience sur l'importance du microbiote et les risques que peuvent présenter une dysbiose.

Pour parler de dysbiose, il est tout d'abord essentiel de définir le microbiote et notamment ici, celui qui nous intéresse, le microbiote intestinal. En effet, il existe différents microbiotes au niveau de la peau, de la bouche, des bronches, du vagin qui prennent, respectivement, le nom de microbiote cutané, microbiote oral, microbiote pulmonaire ou encore microbiote vaginal.

Mais le microbiote intestinal reste le plus important parmi ces différents microbiotes, on lui dénombre 10^{12} à 10^{14} micro-organismes ce qui peut représenter 10 fois plus que le nombre total de cellules qui constituent notre corps.

Le microbiote est un terme assez récent (du grec *micro* qui signifie « petit », et *bios* qui signifie « vie ») il définit un ensemble de micro-organismes que ce soit des bactéries, des parasites, des virus, des champignons non pathogènes (on les nomme ainsi, comme appartenant à la flore commensale) vivants en équilibre, ensemble dans un environnement spécifique (nommé microbiome).

Dans un microbiote les micro-organismes coexistent en symbiose avec l'organisme, c'est-à-dire dans une relation bénéfique à la fois pour l'organisme et pour les micro-organismes.

Cette symbiose reflète l'importance de l'équilibre du microbiote qui est bénéfique pour l'organisme et les risques réels que pourrait présenter un déséquilibre que l'on nomme, la dysbiose.

Cette complexité et cette diversité du microbiote en font un véritable organe à part entière, définit ainsi par Philippe MARTEAU et Joël DORE dans leur ouvrage, ces

chercheurs dessinent un « *panorama complet de l'implication du microbiote dans le maintien de l'état de santé* ⁽²⁾ » mais aussi « *les situations de dysbiose associées à certaines pathologies intestinales mais aussi extra-intestinales* ».

Par ailleurs, un système nerveux complet régit l'intestin, en effet à lui seul il contient 200 millions de neurones dont 80% de ces cellules nerveuses véhiculent des informations dans le sens intestin-cerveau. Grâce à ces découvertes récentes, on qualifie aujourd'hui le système nerveux entérique de « deuxième cerveau ».

Par cette brève introduction, l'importance du microbiote et notamment celui intestinal est clairement mis en évidence, c'est pourquoi il est devenu un enjeu réel des recherches ces dernières années. L'objectif est de mieux comprendre les transformations du microbiote qui peuvent mener à des dysbioses et mettre en évidence les répercussions sur la santé. Pour cela, la compréhension de l'ensemble des fonctions du microbiote est fondamentale dans le but de pouvoir le moduler selon l'indication thérapeutique.

Des recherches récentes ont démontré le lien entre microbiote et maladies chroniques, troubles métaboliques et notamment en association avec l'obésité ⁽³⁾.

Le microbiote pourrait alors servir de biomarqueur pronostique et diagnostique.

Le microbiote se constitue dès la naissance par contact notamment avec la flore vaginale, ou par contact avec les micro-organismes extérieurs lors d'une césarienne.

B) Le développement du microbiote dès la naissance

Le microbiote est essentiel pour le développement infantile, dès la naissance il se constitue et si celui-ci est déjà dysbiotique (déséquilibré) des pathologies sont très souvent associées (obésité, maladies inflammatoires de l'intestin ou une atopie) ⁽⁴⁾.

Cette dysbiose pourrait s'expliquer par une exposition à certains facteurs environnementaux (comme les perturbateurs endocriniens ou encore un traitement par antibiotique), l'accouchement (par césarienne ou par voie basse lors de déséquilibre de la flore vaginale de la mère). L'alimentation aussi joue un rôle sur la composition de la flore, pour le nourrisson avec un allaitement maternel ou avec du lait maternisé.

Au stade de fœtus, le microbiote n'est pas encore constitué puisque c'est un environnement stérile.

Mais dès les premières heures de la vie, celui-ci se met en place notamment par la flore de la mère, lors d'une naissance par voie basse (directement par les micro-organismes de la flore génitale, cutanée de la mère) ou dans le cas d'une césarienne grâce aux micro-organismes environnementaux ⁽⁵⁾.

Le microbiote joue un rôle dans la physiologie de la grossesse : une expérience de transplantation de microbiote intestinal sur modèle murin, par une méthode de gavage de préparations fécales issues de femmes au 1^{er} trimestre ou au 3^{ème} trimestre de grossesse, a démontré que ces animaux ont développé les signes spécifiques de grossesse (notamment une résistance à l'insuline et une augmentation des graisses) ⁽⁶⁾.

Outre le rôle du microbiote sur la mère, celui-ci présente un impact pour le nouveau-né, c'est pourquoi exclure un risque de dysbiose est essentiel afin de favoriser une colonisation saine chez le nourrisson.

En effet un déséquilibre du microbiote vaginal, en citant par exemple le cas d'une vaginose bactérienne, a démontré une augmentation de 40% du risque de prématurité *(Figure 1)*⁽⁷⁾.

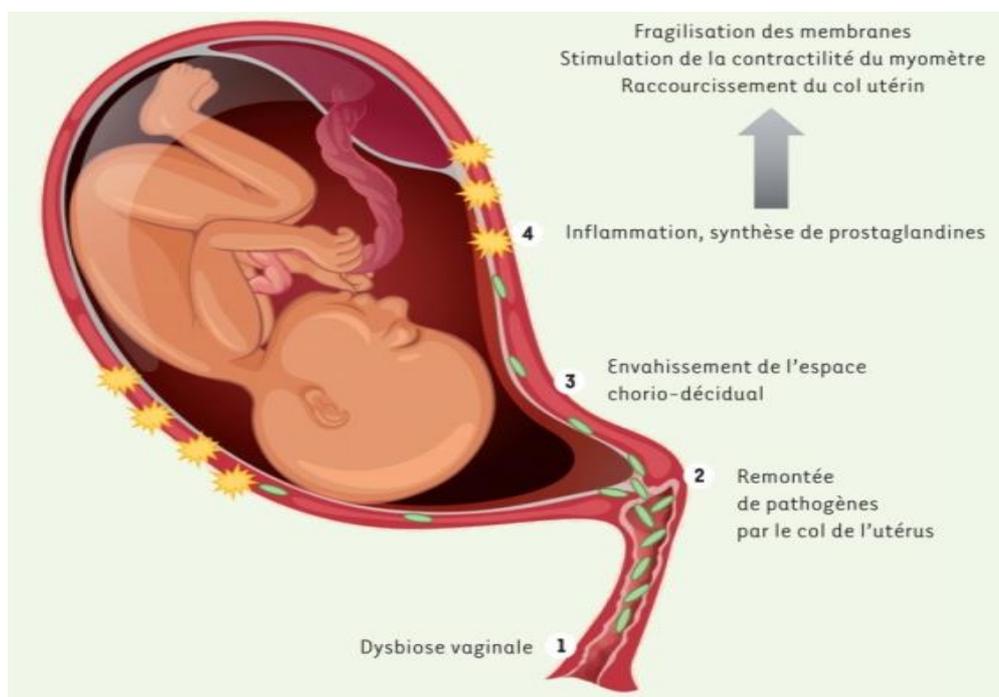


Figure 1 : Cascade Inflammatoire qui mène à la prématurité ⁽⁷⁾

La *Figure 1* présente le mécanisme qui peut amener à une prématurité lors d'une dysbiose vaginale.

Elle peut s'expliquer par une contamination par des micro-organismes pathogènes ^(2,3), à l'origine d'une réaction inflammatoire ⁽⁸⁾, menant à un accouchement prématuré causé par une contraction du myomètre et un rétrécissement du col utérin ou encore à une fragilité des membranes qui peuvent alors se rompre.

Avec le temps, chez l'enfant une sélection des micro-organismes se met en place, seuls les micro-organismes ayant la capacité de vivre dans l'intestin restent en place.

Sous l'influence des facteurs génétiques, la colonisation se fait par des micro-organismes spécifiques.

De la même manière sous l'influence de l'alimentation, par exemple dans le cas d'une alimentation lactée qui est celle qui prédomine au cours des premières semaines, cette alimentation permet une colonisation par des bactéries lactiques. Alors qu'une alimentation par du lait maternel, se caractérise par des bifidobactéries qui vont majoritairement coloniser l'intestin.

L'environnement joue aussi un rôle important, l'ensemble des micro-organismes que le nourrisson rencontre au cours des premiers mois grâce à la découverte du monde qui l'entoure, influence considérablement la mise en place de son microbiote intestinal (*Figure 2*).

Parmi ces facteurs environnementaux, l'antibiothérapie est l'un des plus importants ⁽⁹⁾. Il impacte directement la composition de la flore et entraîne alors le développement d'une population spécifique au sein de celle-ci, qui va pouvoir persister plusieurs temps après l'arrêt du traitement.

Une diversification de la flore intestinale se met donc en place au cours des deux premières années qui vont mener à l'acquisition d'une flore riche en micro-organismes. On considère qu'à 3 ans le microbiote acquis sera celui que l'enfant gardera au cours de sa vie ⁽⁹⁾, on parle donc de flore adulte.

Le microbiote intestinal va faire l'objet de nombreuses variations au cours de la vie. Celles-ci pouvant s'expliquer par de nombreux facteurs environnementaux mais aussi

par des facteurs endogènes. L'état symbiotique peut dans certains cas se rompre et mener à un état de dysbiose.

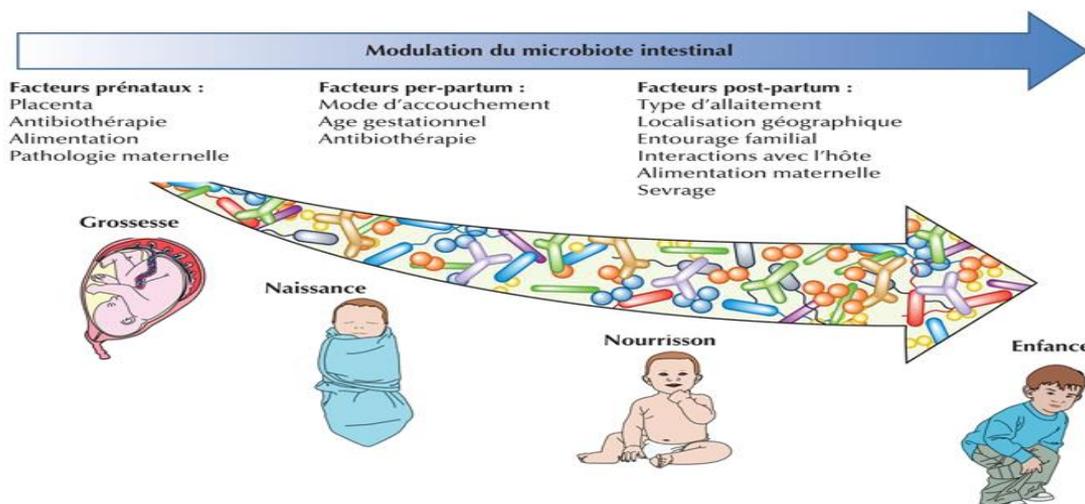


Figure 2 : Les facteurs influençant le microbiote intestinal au cours des premières années de la vie ⁽⁷⁾

Les 1000 premiers jours (de la conception aux premières années de la vie) est une étape cruciale de la mise en place du microbiote intestinal. Celle-ci va prendre en compte le statut nutritionnel et le style de vie de la mère pendant la grossesse. Elle prendra en compte aussi le mode de naissance, la génétique, une naissance à terme ou une naissance prématurée ainsi qu'une alimentation par du lait maternel ou un lait infantile.

A l'âge adulte les facteurs susceptibles de faire varier le microbiote sont :

- L'alimentation : Comme évoqué un peu plus haut, lors de la phase de colonisation bactérienne celle-ci peut fortement être influencée par le type d'alimentation (c'est le cas au début de la vie influencée par une alimentation de type lactée). Pour appuyer le rôle de l'alimentation et son influence sur le microbiote intestinal, des études ont démontré une corrélation entre l'alimentation et le risque de survenue des MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) ⁽¹⁰⁾.
- Les médicaments : Notamment les antibiotiques selon le spectre de l'antibiotique utilisé, celui-ci ne cible jamais uniquement les bactéries pathogènes. Ils s'attaquent aussi aux bactéries de la flore commensale. Cette dysbiose iatrogène peut alors s'exprimer par des troubles digestifs

notamment diarrhée. Celle-ci est généralement transitoire puisqu'il existe un phénomène de résilience au niveau du microbiote lui permettant un retour à un état d'équilibre après un évènement perturbateur.

- Les habitudes de vie : selon le mode de vie, l'activité ou encore dans certaines maladies une modification spécifique de la composition du microbiote est retrouvée.
- Le vieillissement : en plus des facteurs déjà évoqués, l'altération des fonctions physiologiques peut être un facteur important de variation.

Les 3 premières années de la vie jouent un rôle fondamental dans le développement des microbiotes, notamment celui intestinal.

Cependant dès la naissance, une dysbiose peut s'installer. C'est le cas notamment des enfants qui naissent prématurément conduisant à une mise en place du microbiote différente de celle des nouveau-nés à terme. Cette dysbiose peut expliquer des maladies infectieuses précoces chez ces nouveau-nés prématurés.

C'est le cas de l'ECUN (Entérocolite Ulcéro-Nécrosante du nouveau-né prématuré) qui est la maladie digestive la plus grave chez les nourrissons prématurés. Elle fait l'objet d'urgence chirurgicale dans les services de néonatalogie⁽¹¹⁾. Cette dysbiose de l'enfant prématuré serait l'une des étiologies de l'ECUN. Une étude⁽¹¹⁾ a essayé de démontrer l'impact des probiotiques pour prévenir cette pathologie. Elle conclut que les probiotiques pourraient prévenir l'ECUN chez les nouveaux nés prématurés à moins de 33 semaines de gestation, et que cela devrait être confirmé par des études de plus grande ampleur.

S'assurer de l'absence de perturbations du processus initial de mise en place du microbiote qui peuvent mener à une dysbiose chez le nouveau-né est donc une approche qui est essentielle. En effet il est plus à risque de développer certaines pathologies (*exemple : ECUN*) au cours des premières années de sa vie, mais l'établissement d'un microbiote dysbiotique va aussi impacter la santé de l'individu tout au long de sa vie.

L'enjeu est donc d'être capable de maintenir un microbiote équilibré tout au long de la vie ainsi que de le protéger dès le plus jeune âge.

C) Localisation et répartition du microbiote intestinal

Le corps humain abrite de nombreux micro-organismes et chaque ensemble de ces micro-organismes que sont les bactéries, les virus, les champignons constituent un microbiome.

Selon les zones du corps, leurs proliférations sont complètement différentes puisque chaque espèce présente des propriétés et des besoins spécifiques. Ainsi la composition de chaque microbiote va dépendre des sources de nutriments à disposition, de la présence ou non d'oxygène, du degré d'humidité.

Sur la *Figure 3*⁽⁶⁾, se présente de haut en bas : un microbiote des voies oro-pharyngées, un microbiote buccal, un microbiote pulmonaire, un microbiote intestinal, un microbiote vaginal mais aussi le microbiote cutané. Ils auront tous des rôles importants et peuvent être à l'origine de pathologies lors de contexte dysbiotique.

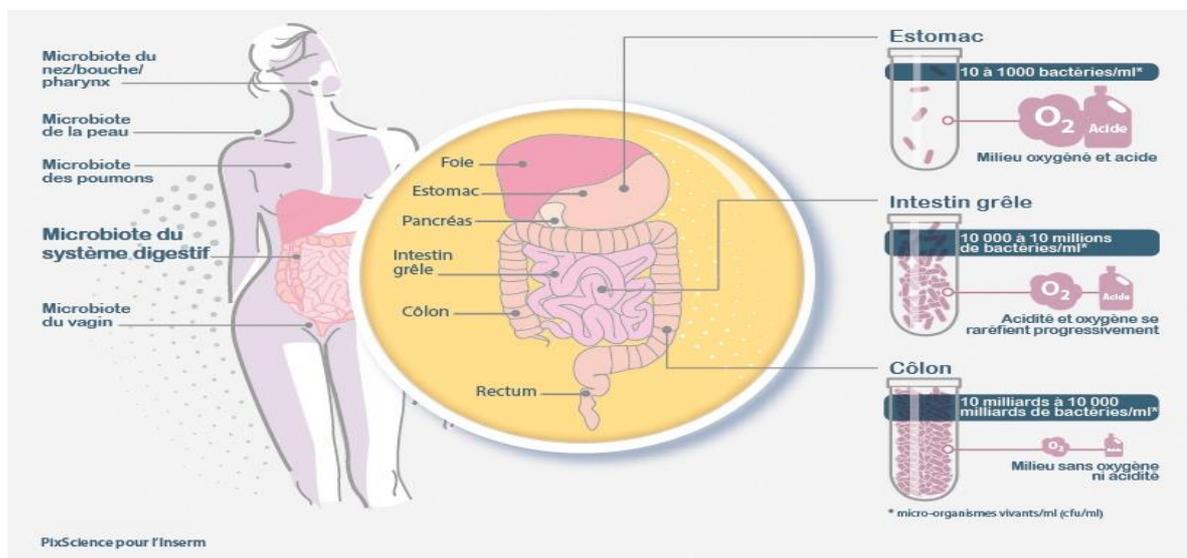


Figure 3 : Diversité des microbiotes et colonisation du tractus gastro-intestinal ⁽⁶⁾

Au sein même des microbiotes des divergences compositionnelles s'installent selon la localisation. Par exemple, pour le microbiote cutané selon la surface corporelle il présentera des divergences pour les zones humides comme la région axillaire, les plis mais aussi pour les zones grasses comme la flore cutanée dorsale.

De la même façon au niveau du microbiote intestinal, le microbiote va varier selon les conditions que propose le tractus gastro-intestinal. La partie haute de celui-ci, notamment au niveau stomacal, est riche en acide et en oxygène alors que la partie basse qu'est le côlon est en situation anaérobie (absence d'oxygène) et sans acidité (*Figure 3*).

Cela explique la richesse, l'hétérogénéité des différents microbiotes et peut prédire l'ampleur de leurs champs d'action.

Concernant l'épithélium intestinal, (afin de mieux appréhender la notion de microbiote intestinal), celui-ci se compose d'une couche de cellules épithéliales intestinales permettant de séparer les nombreuses bactéries de la flore commensale au travers de la lumière intestinale. En effet, ces cellules épithéliales intestinales sont présentes dans un milieu riche en bactéries, en nutriments mais aussi en immunoglobulines de type A (IgA). Ce mélange complexe est alors enduit par le mucus sécrété par les cellules du gobelet. Au cours de leur maturation, ces cellules vont se différencier soit en entérocytes villositaires soit en entérocytes coliques qui sont à l'origine de l'absorption des nutriments.

C'est à ce niveau que se définit le biofilm intestinal, c'est-à-dire un microbiote muqueux qui se situe en surface de l'épithélium intestinal et qui se caractérise par différents rôles. Ces derniers sont la métabolisation des aliments, les échanges de nutriments ainsi qu'un rôle important sur le système immunitaire du sujet.

Le microbiote intestinal est composé de 2kg de micro-organismes, il peut présenter jusqu'à 10 fois plus de micro-organismes que de cellules qui constituent notre corps. Il est donc le plus important, présent des parois de l'estomac jusqu'à l'intestin mais c'est au niveau du côlon que se trouve la plus forte proportion de micro-organismes.

En effet, en termes de répartition verticale des micro-organismes, il existe une augmentation des proportions en bactéries (micro-organismes les plus présents au niveau du microbiote) en descendant de l'estomac au côlon (*Figure 4*).

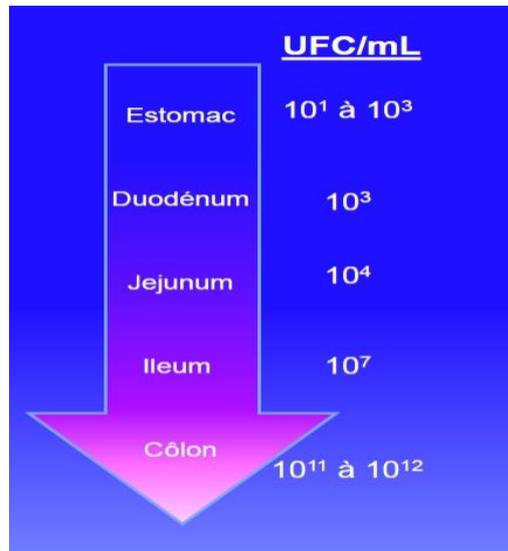


Figure 4 : Répartition longitudinale

L'estomac présente un pH acide dû à la sécrétion des sucs gastriques. Ainsi, très peu de bactéries survivent et la proportion en micro-organismes est assez faible (10^1 à 10^3). La proportion augmente de manière descendante. La plus importante est retrouvée au niveau du côlon (10^{11} à 10^{12}) où les conditions sont plus propices au développement des bactéries.

En termes de répartition transversale, on observe au sein d'un même segment intestinal, différentes niches écologiques (*Figure 5*).

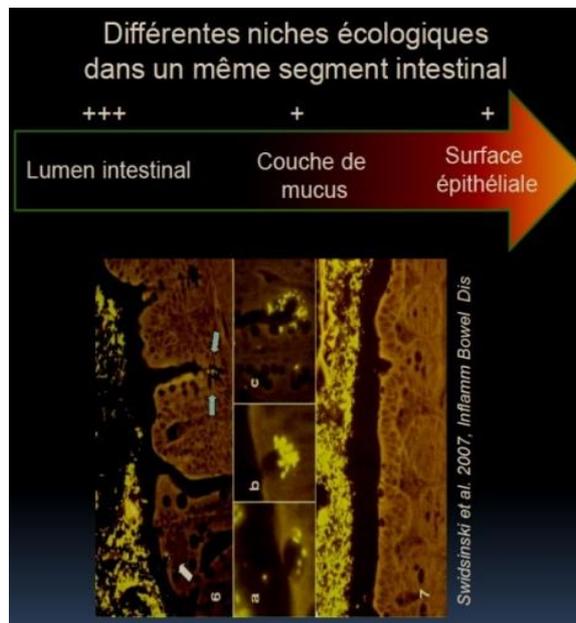


Figure 5 : Répartition horizontale des micro-organismes (ici en jaune) dans un même segment intestinal ⁽¹²⁾

A ce niveau on trouve trois zones : de manière générale la population de micro-organismes est plus importante dans la lumière intestinale (lumen). Elle diminue progressivement vers la paroi intestinale, tout d'abord dans la couche de mucus puis à la surface des cellules épithéliales où seules sont retrouvés les bactéries capables d'adhérer aux surfaces (a, b, c sur la *Figure 5*).

D) Composition du microbiote intestinal

Grâce à l'apport de la biologie moléculaire et notamment aux études sur le gène codant l'ARN ribosomal 16S, la grande diversité du microbiote intestinal a pu être étudiée.

1) Répartition bactérienne :

En effet, chez un être humain le microbiote intestinal représente 10^{14} micro-organismes répartis en 160 espèces bactériennes, ces nombreuses bactéries vont être réparties en 4 Phyla : les Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et Actinobacteria (*Figure 6*).

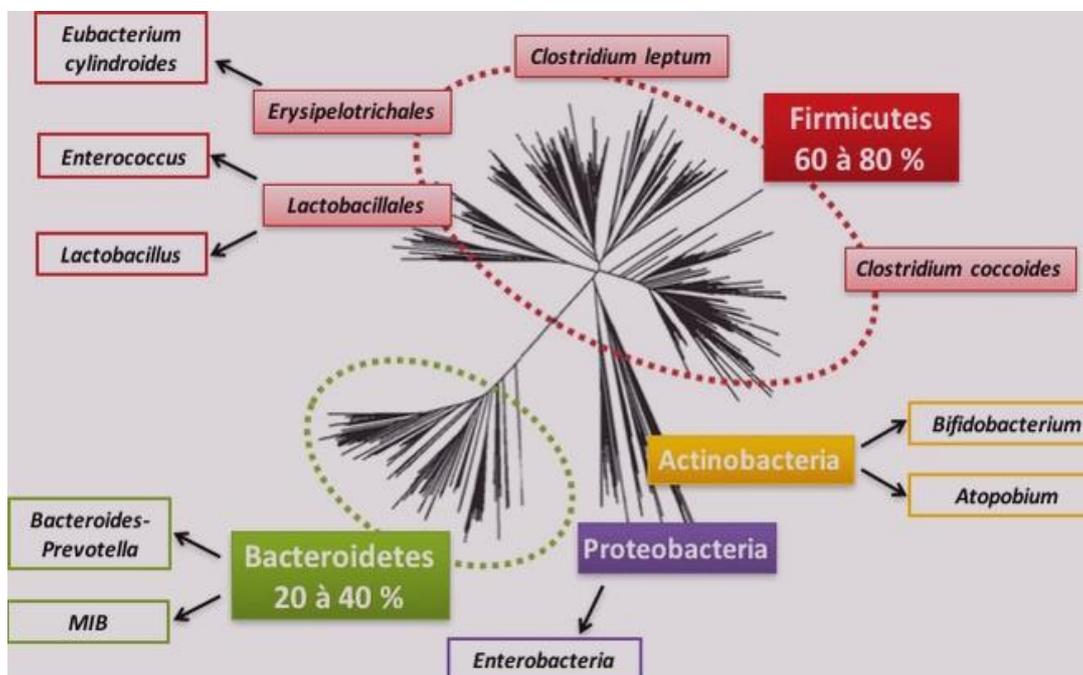


Figure 6 : Diversité des bactéries du microbiote intestinal ⁽¹³⁾

Les deux plus importants sont les Firmicutes, qui représentent 60 à 80% des micro-organismes, et les Bacteroidetes qui en représentent 20 à 40%. Les deux autres (Proteobacteria et Actinobacteria) étant beaucoup moins abondants.

Concernant cette répartition, on retrouve donc 4 phyla du plus important au plus faible :

- Le phylum des Firmicutes : qui se caractérise par des bactéries à Gram positif, en termes de répartition elles représentent en général plus de 50% de la flore intestinale. Ce phylum est lui-même réparti en 3 catégories de bactéries, la classe I (les *Clostridia* avec les genres *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Faecalibacterium*), la classe II (les Mollicutes avec le genre *Mycoplasma*) et enfin la classe III (les *Bacilli* avec les genres *Listeria*, *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* et *Streptococcus*)
- Le phylum des *Bacteroidetes* : celui-ci se caractérise par des bactéries sous forme de bacille Gram négatif anaérobie tel que le genre *Prevotella*. Il peut représenter 20 à 40% de l'ensemble de la communauté bactérienne
- Le phylum des *Actinobacteria* : caractérisé par des bactéries à Gram positif, notamment celles du genre *Actinomyces*, *Bifidobacterium* ou *Mycobacterium*. Elles vont, en général, représenter moins de 10% de la population microbienne.
- Le phylum des *Proteobacteria* : celui-ci va être représenté par l'ordre des Entérobactériales (bactéries anaérobies facultatives) qui ont un rôle important mais sont en très faible quantité.

Cette importante diversité associée aux propriétés spécifiques de chaque espèce a rendu difficile les études par culture, c'est pourquoi l'étude de l'ADN par séquençage est devenue la méthode de référence pour étudier cette diversité. Cette technique permet de comparer la composition du microbiote intestinal de différentes personnes.

2) L'exemple du programme MetaHIT :

Dans cet esprit, ce sont mis en place des programmes d'analyses du métagénome intestinal de différentes personnes au cours des dernières années. C'est

le cas du programme MetaHIT ⁽¹⁴⁾ qui avait pour objectif de mettre en évidence des liens entre les gènes du microbiote intestinal chez l'Homme et son état de santé (pathologie ou non). Les résultats de cette étude ont permis de montrer qu'il existe chez les individus une réelle signature bactérienne intestinale qui se caractérise par trois entérotypes avec une prédominance, soit des bactéries du genre *Bacteroides*, soit de *Prevotella* ou bien des Firmicutes.

La prédominance d'un type d'entérotype va être dépendante de l'alimentation sur une longue période, par exemple l'effet d'une alimentation riche en graisses avec un apport important en protéines va favoriser le développement de certains entérotypes alors que le cas d'une alimentation riche en glucides favorise l'augmentation d'une autre espèce.

Cette signature n'étant pas influencée par l'origine géographique, l'âge, l'état de santé souligne la stabilité du microbiote intestinal chez un individu dont l'entérotype est déterminé.

Elle conclut cependant que ces caractéristiques (âge, sexe, origine géographique, poids) peuvent influencer l'empreinte génétique bactérienne servant alors de preuves à l'hypothèse initiale qui évoquait que le microbiote intestinal pourrait servir de marqueur diagnostique dans certaines pathologies tel que les MICI ou l'obésité.

2) - Fonctions du microbiote intestinal

A) Rôles du microbiote intestinal

Quatre grandes fonctions du microbiote intestinal ont été mises en évidence (Figure 7).

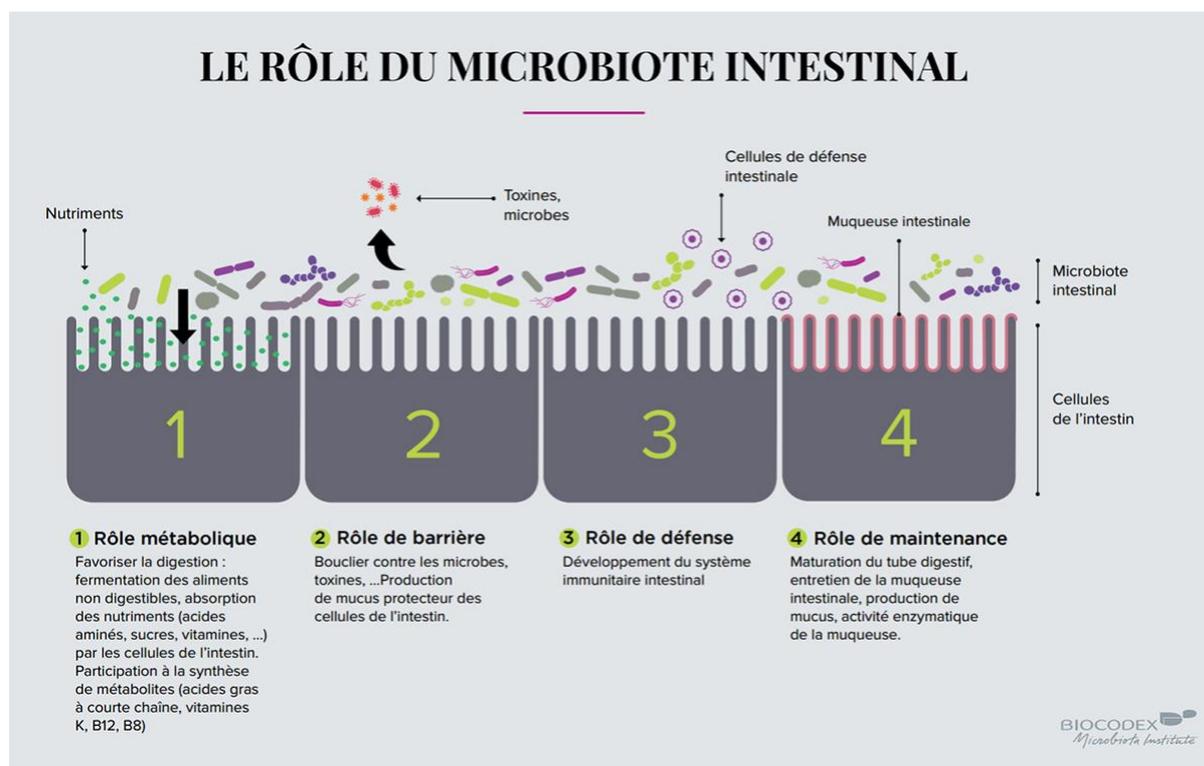


Figure 7 : Rôle du microbiote intestinal ⁽¹⁵⁾

Le premier est métabolique, les bactéries contribuant notamment à la digestion des substrats. Le microbiote intestinal présente aussi un rôle de barrière qui permet d'assurer une protection contre les pathogènes. Puis de manière complémentaire il présente un rôle de défense grâce au lien étroit avec le système immunitaire. Enfin le microbiote intestinal dispose d'un rôle de maintenance à l'origine du développement du système immunitaire et de l'écosystème digestif.

1) Activité métabolique et rôle énergétique du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est le lieu de fonctions métaboliques essentielles au bon déroulement de la digestion. En effet, avec l'alimentation ou par des sécrétions, des substrats arrivent dans l'intestin pour être en pris en charge par les micro-organismes qui vont les métaboliser en molécules plus petites (par exemple en acides aminés ou polypeptides pour les protéines).

Tout cela arrive alors au côlon où les bactéries ont une action enzymatique plus importante permettant une fermentation bactérienne colique pour la digestion des substrats.

Le microbiote intestinal exerce donc des fonctions métaboliques essentielles à la digestion et c'est ainsi qu'il est impliqué dans de nombreuses réactions métaboliques

(16) :

- Le métabolisme des glucides : avec la dégradation des polyosides possible grâce aux différentes populations microbiennes qui permettent l'obtention de métabolites fermentaires (des gaz CO₂, H₂S ou encore des acides gras à chaîne courte). Les micro-organismes vont les capter pour en tirer de l'énergie.
- Le métabolisme des gaz : c'est le cas de l'hydrogène qui est l'un des gaz le plus formé lors des processus fermentaires évoqués plus haut.
- Le métabolisme des protéines : au niveau du côlon notamment proximal, en termes de quantité le métabolisme des protéines est moins important que celui des glucides mais il reste cependant très important. En effet, les protéines et les peptides sont la source principale azotée au niveau du côlon. La protéolyse va donc permettre de disposer de peptides et d'acides aminés essentiels comme source d'énergie qui vont aussi être capables de stimuler la croissance de nombreuses espèces bactériennes.
- Le métabolisme des lipides : grâce au métabolisme des acides gras, le métabolisme des stérols comme le cholestérol, les acides biliaires, les

hormones stéroïdiennes, tous ces métabolites étant essentiels pour le rôle énergétique.

Le microbiote intestinal joue aussi un rôle de synthèse, en effet il est à l'origine de la synthèse d'un grand nombre de vitamines essentielles, c'est le cas notamment d'un grand nombre de vitamines B à savoir la vitamine B1, B8, B9, B12 (respectivement thiamine, biotine, acide folique et cobalamine) qui interviennent dans le métabolisme cellulaire, elles permettent notamment le maintien d'un bon système immunitaire, le développement et le renouvellement des cellules notamment les cellules sanguines. D'autres vitamines sont synthétisées par cette voie, c'est le cas de la vitamine K, facteur de la coagulation sanguine.

Ces micro-organismes, qui constituent le microbiote intestinal, jouent un rôle également dans la synthèse des neurotransmetteurs comme la sérotonine produite en grande majorité dans l'intestin, mais également le GABA, la dopamine, la noradrénaline, le glutamate ou encore l'acétylcholine ⁽¹⁶⁾.

Ces nombreuses fonctions sont à l'origine d'une diversité de métabolites importants qui retentissent sur la physiologie et la santé de l'Homme.

2) Résistance à la colonisation et effet barrière du microbiote intestinal ⁽¹⁰⁾

Le microbiote présente une résistance à la colonisation par de potentielles bactéries pathogènes.

Différents mécanismes interviennent :

- **Physique** : Les micro-organismes vont occuper les différents sites d'adhésion, le pathogène pour pouvoir s'accrocher a besoin d'adhésines au vu du nombre très important de micro-organismes, un phénomène de compétition existe pour les substrats et rend donc difficile l'adhésion d'un pathogène.
- **Métabolique** :
 - o Les bactéries vont produire des bactériocines aux propriétés antibactériennes, ce sont des antibiotiques qui permettent la mise en place d'un moyen de défense direct.

- Mais il existe aussi un moyen de défense indirect par les micro-organismes qui vont être à l'origine de sécrétions de peptides antimicrobiens. Ce qui est le cas notamment des défensines humaines sécrétées par les cellules épithéliales de l'intestin.
- **Effets sur le milieu :**
 - Par effet indirect grâce à un mécanisme d'acidification (suite au métabolisme des sucres) à l'origine de conditions moins propices à la colonisation.
 - Par la production de gaz H₂O₂ par les lactobacilles par exemple.

Le microbiote est aussi à l'origine d'une stimulation de la sécrétion d'IgA sécrétoires, il présente également une action de renforcement des jonctions serrées entre les différentes cellules épithéliales.

3) Développement et maturation du tube digestif

Le microbiote est à l'origine du développement et de la maturation du tube digestif au début de la vie. Il permet un entretien de la muqueuse intestinale, une production de mucus et une activité enzymatique de la muqueuse ⁽¹⁷⁾.

Cette implication du microbiote intestinal dans la maturation du tube digestif a été mise en évidence chez des animaux axéniques (dépourvus de microbiote intestinal par l'absence de micro-organismes car élevés dans un environnement stérile). En effet, par comparaison aux animaux conventionnels, les animaux axéniques présentaient :

- Une vascularisation de l'intestin plus faible,
- Une activité des enzymes digestives plus faible,
- Une couche de mucus excessive,
- Un développement d'infection plus facile ainsi que des besoins énergétiques plus importants ⁽¹⁸⁾.

Cette étude met en évidence certains rôles du microbiote intestinal dans la maturation digestive, par exemple :

- Développement du péristaltisme et de la vascularisation
- Renforcement des capacités de l'épithélium (jonctions cellulaires, renouvellement cellulaire)
- Action sur les glycanes du mucus

4) Rôle de défense par immuno-modulation

Le microbiote intestinal joue un rôle important d'immuno-modulation grâce à deux actions.

Premièrement en intervenant dans le développement et la maturation du système immunitaire.

Deuxièmement grâce à une modulation de la réponse immunitaire.

C'est cette dernière qui permet le maintien de l'homéostasie intestinale. En effet, il existe un équilibre qui dépend de la réponse immunitaire aux bactéries de l'intestin ainsi qu'à la tolérance vis-à-vis des bactéries appartenant à la flore commensale. Cette relation constitue un « paradoxe fonctionnel ».

C'est cette modulation de la réponse immune de l'hôte qui permet de prévenir toute colonisation par des agents pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites).

Comme évoqué plus haut (*partie 2 – b : Résistance à la colonisation et effet barrière du microbiote intestinal*), pour prévenir la pénétration ainsi que la colonisation microbienne, les entérocytes qui sont les cellules majoritaires au niveau de l'intestin, mettent en place grâce aux jonctions serrées un effet barrière. Ce sont ces mêmes cellules qui sont les acteurs majeurs de la réponse immunitaire innée et adaptative car ils expriment des récepteurs (**TLR** *Toll Like Receptors*, **NLR** *Nucleotid Oligodimerization Domain-Like Receptor*).

Ces récepteurs sont capables de reconnaître des éléments à la surface des micro-organismes spécifiques et ils présentent aussi une implication dans la synthèse

de cytokines, chimiokines qui assurent la communication entre les cellules impliquées dans l'immunité innée et dans l'immunité adaptative ⁽¹⁹⁾.

L'ensemble de ces mécanismes vont intervenir en tant que première barrière de protection pour l'Homme, ils vont favoriser des réponses immunes qui vont être adaptées : un phénomène de tolérance lorsqu'il s'agit de la flore commensale ou de défense, dans le cas de pathogènes. Cet ensemble va maintenir l'homéostasie intestinale.

Cela met en évidence la capacité du système immunitaire intestinal à jongler en permanence entre une tolérance immune des bactéries commensales et en même temps assurer une protection contre les pathogènes en induisant des réponses pro-inflammatoires protectrices.

Cependant, une déficience dans ce système de régulation peut entraîner des anomalies dans les réponses immunes locales qui peuvent mener à un retentissement systémique.

C'est dans cette approche qu'il a été montré que les MICI que sont la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite hémorragique (RCH) se caractérisant par l'inflammation du tube digestif présentent des différences compositionnelles du microbiote et notamment une présence d'*Escherichia coli* adhérentes et très invasives⁽²⁰⁾. Cela induisant une réponse immunitaire dérégulée contre le microbiote intestinal de l'hôte.

B) Conséquences d'une rupture de l'équilibre, de la symbiose à la dysbiose

L'ensemble des micro-organismes que compose le microbiote intestinal vivent en symbiose avec l'hôte c'est-à-dire dans une alliance bénéfique pour les deux. Cette cohabitation est à l'origine de nombreuses réactions essentielles pour l'hôte, elle permet notamment un maintien de l'homéostasie intestinale.

Cependant dans certains cas l'équilibre (l'eubiose) peut se rompre par une modification du microbiote et mener alors à un état de dysbiose.

Cette perte d'équilibre qui peut être due à plusieurs facteurs, peut être d'origine iatrogène (manifestation pathologique d'origine médicamenteuse) avec la prise

d'antibiotique par exemple. Ce déséquilibre mène alors à une perte de l'effet barrière, à un défaut de perméabilité car la barrière physique constituée de mucus est perturbée ce qui peut mener à l'invasion de micro-organismes.

Les conséquences pour l'hôte peuvent mener à des diarrhées infectieuses aiguës, une translocation c'est-à-dire le passage des bactéries au travers de l'épithélium pour rejoindre le compartiment sanguin qui peut mener à une dissémination dans différentes régions extra-intestinales à l'origine de septicémies et diverses infections.

Mais les manifestations d'une dysbiose sont extrêmement diverses, cela peut en effet être intestinal comme des diarrhées, constipation, ballonnements, troubles de la digestion. Mais cela peut être aussi un état de fatigue, un déficit immunitaire ou d'autres pathologies. En effet, cette perturbation peut être impliquée voire à l'origine de pathologies aiguës ou chroniques. Grâce aux programmes d'analyses sur le métagénome il a pu être mis en évidence que certaines pathologies étaient liées à cet état de dysbiose qui s'exprime par une perte de la diversité microbienne en lien direct avec une diminution des gènes correspondants ⁽²¹⁾. Cela a été observé pour les colites à *Clostridioides difficile* causées par les traitements antibiotiques qui altèrent l'équilibre (*Figure 8*) ⁽²²⁾.

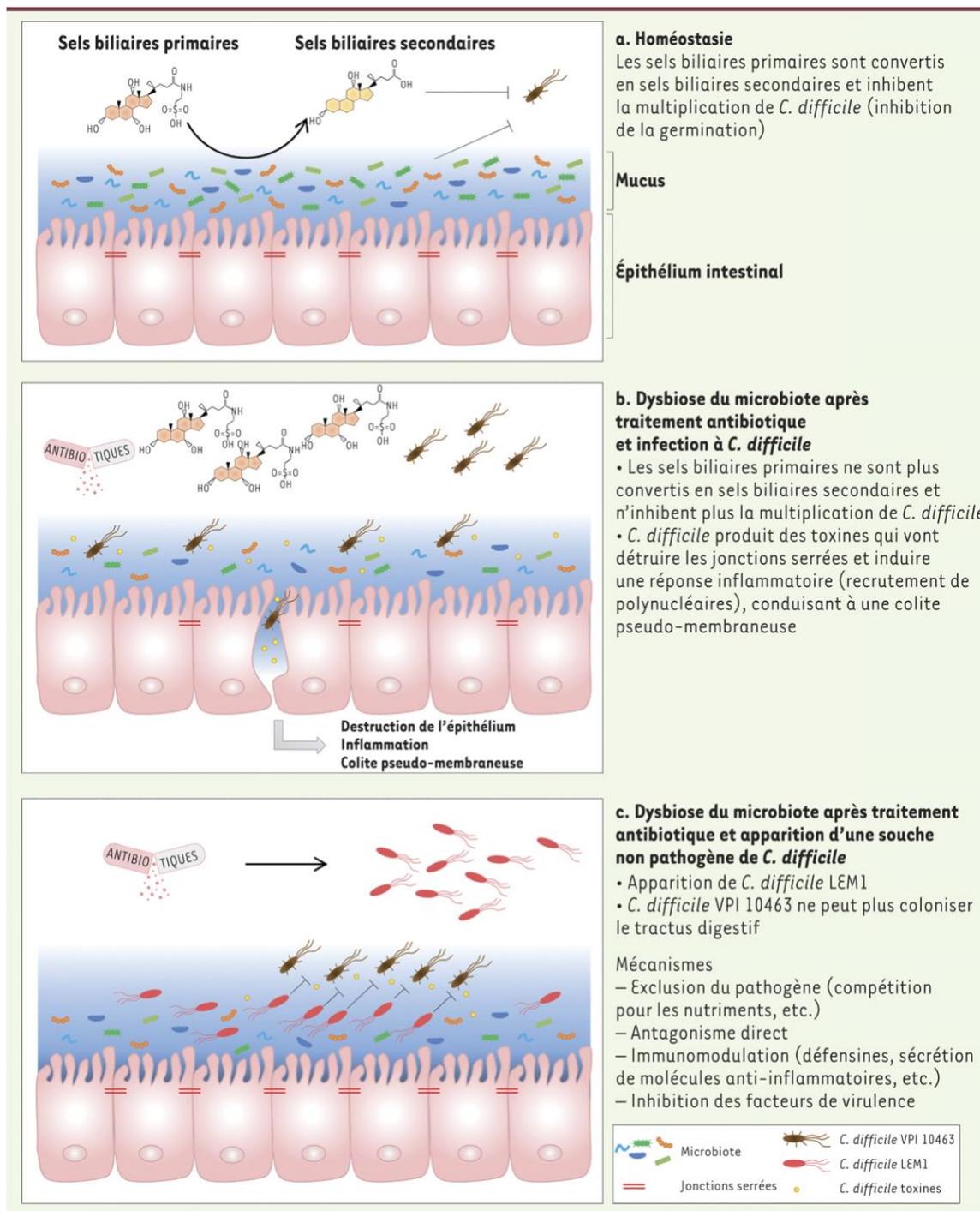


Figure 8 : Rupture de l'homéostasie intestinale : cas d'infection à *C. difficile* et cas d'apparition de souche non pathogène de *C. difficile* (23).

Mais aussi dans certains cas de dysbiose sans nécessairement de notion d'antibiotiques :

- Maladies allergiques (24)
- L'obésité (25)
- Les MICI (26)
- L'autisme (27)

Cela montre l'importance du maintien de cette symbiose et plus encore durant les premières années de la vie car un traitement chez les très jeunes enfants peut avoir des conséquences à très long terme.

Le microbiote intestinal est l'enjeu de nombreuses thérapeutiques dont l'objectif est de lutter contre la dysbiose et favoriser un état d'équilibre. Les recherches et solutions pour essayer de maintenir l'eubiose afin de prévenir la dysbiose et ses complications sont nombreuses et très innovantes.

C) Pharmacie et modulation de l'écosystème intestinal : pré et probiotiques, et exemple de la transplantation fécale

L'écosystème intestinal est riche et très complexe, dans l'arsenal du praticien existent différents éléments pour permettre sa modulation pouvant être utilisés à des fins thérapeutiques.

1) Définition d'un prébiotique et d'un probiotique

Comme décrit précédemment, le microbiote se compose d'une immensité de souches assurant la colonisation du tractus digestif. Pour agir sur celui-ci il est possible d'agir sur les éléments que l'on peut qualifier de « nutritifs » pour les souches afin d'assurer leur maintien et prolifération, on parle alors de prébiotique.

Du préfixe « pré » et du suffixe « biotique » qui évoque celui qui précède l'apparition de la vie sur terre, le prébiotique est un élément qui va donc favoriser la croissance ou bien l'activité des souches intestinales qui vont avoir rôles essentiels pour la santé. On peut notamment citer les FOS (Fructo-oligosaccharides) qui se caractérisent par deux sucres, le glucose et le fructose avec un haut degré de polymérisation. Ces sucres ne vont pas être assimilés par le corps humain mais vont subir une digestion par certains groupes bactériens de la flore intestinale afin de favoriser la prolifération de ces mêmes bactéries.

Les probiotiques étymologiquement signifient « pour la vie ». En effet ce sont des micro-organismes vivants qui ne présentent pas de pouvoir pathogène il peut s'agir de bactéries ou levures, dont la fonction principale va être de repeupler la muqueuse. Ils

jouent un rôle extrêmement important, dans le maintien du microbiote intestinal dans les meilleures conditions pour permettre un bon fonctionnement de l'intestin et plus généralement maintenir en bonne santé l'organisme.

L'OMS (Organisation Mondiale pour la Santé) définit par ailleurs que « lorsqu'ils sont ingérés en quantité suffisante ils ont des effets positifs sur la santé ».

Leurs rôles sont nombreux, ils maintiennent l'acidité dans l'intestin au rôle protecteur contre la prolifération d'autres germes, favorisent la synthèse des vitamines B et K, elles sont à l'origine du catabolisme d'une partie du cholestérol afin d'en assurer la réduction, favoriser la digestion des protéines mais aussi au niveau du côlon la digestion de nombreux aliments.

Leurs rôles sont essentiels néanmoins, dans cette partie, nous ne nous attarderons pas trop sur ces aspects qui pourraient faire l'objet d'une thèse par eux-mêmes. Ainsi, la liste ci-dessus des différents rôles des pro- et prébiotiques n'est pas exhaustive, mon objectif rédactionnel étant plutôt d'évoquer préférentiellement les connaissances actuelles sur *Akkermansia muciniphila*.

2) Rôle et utilisation dans certaines pathologies, exemple de certaines maladies chroniques

La définition de l'OMS met en évidence le rôle positif que peuvent avoir les probiotiques et, en extrapolant, le rôle essentiel des prébiotiques.

Les répercussions d'un déséquilibre du microbiote intestinal sont nombreuses au vu des fonctions extrêmement étendues que joue le microbiote, elles ont poussé les chercheurs à s'intéresser au microbiote pour l'étude étiologique de nombreuses pathologies, ainsi, par exemple, dans les MICI (Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) que sont la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Celles-ci se caractérisent par une inflammation topique du tube digestif, elles sont aujourd'hui un réel enjeu de santé pour lesquelles aucun traitement curatif n'est disponible. L'étiologie bien que mal connue, chez les patients atteints de MICI pourrait reposer sur le microbiote. En effet différents chercheurs ont constaté un déséquilibre du microbiote intestinal chez ces patients, mais difficile de dire aujourd'hui avec certitude si cette dysbiose est une conséquence ou une cause. Une méta-analyse a démontré l'enjeu des probiotiques pour les MICI, en effet elle démontre un lien entre l'utilisation de probiotiques et la rémission ⁽²⁸⁾.

Le rôle du microbiote et l'intérêt des probiotiques est aussi retrouvé dans l'hyperglycémie chronique, qu'est le DT2 (diabète de type 2). Une étude récente ⁽²⁹⁾ a identifié un microbiote moins diversifié et pauvre en certaines bactéries, chez les personnes diabétiques de type 2. Ainsi, l'apport de probiotiques pourrait favoriser le rétablissement d'un microbiote plus diversifié moins à même d'accueillir le DT2.

Pour le citer aussi sous ses diverses appellations, le syndrome de l'intestin irritable (SII) troubles fonctionnels intestinaux (TFI) ou encore colopathie fonctionnelle se caractérise par des douleurs abdominales, un inconfort intestinal récurrent associé à des dysfonctionnements au niveau du transit alternant par exemple, constipation et diarrhée. Ce syndrome est associé à une perte de la composition et du rôle du microbiote intestinal. La stratégie thérapeutique reposait uniquement sur un traitement symptomatique, aujourd'hui différentes approches sont possibles notamment l'usage des probiotiques, notamment différentes souches de *Lactobacillus* ingérées par voie orale ont démontré une amélioration de la qualité de vie chez des patients souffrants du syndrome ⁽³⁰⁾ .

L'intérêt des probiotiques va donc être de pallier la dysbiose, qu'elle soit quantitative ou qualitative. Les professionnels de santé peuvent proposer des probiotiques selon les différentes situations.

En pharmacie les probiotiques son généralement sous le statut de dispositifs médicaux ou compléments alimentaires, seuls certains ont le statut de médicament.

3) Intérêt en pharmacie

Dans une stratégie de favoriser le rétablissement de l'homéostasie intestinale, mais aussi de favoriser l'équilibre et prévenir le déséquilibre de chaque microbiote, le pharmacien est le professionnel de santé dont l'équipement « probiotiques » est le plus diversifié.

Les lignes suivantes résumant des possibilités actuelles de produits à disposition du pharmacien. La liste des produits n'est pas exhaustive, elle ne fait mention que de

certains exemples connus en pratique afin d'illustrer mes propos.

Au sein de chaque pharmacie en vente directe, comme en conseil associé les probiotiques sont de véritables atouts. Les laboratoires sont nombreux, les probiotiques sont pour la plupart sous le statut de compléments alimentaires ou dispositifs médicaux et sont non remboursés par la sécurité sociale.

Certaines exceptions existent, c'est le cas de l'Ultra-Levure® sous le statut de médicament indiqué dans le traitement symptomatique de la diarrhée en complément d'une réhydratation. Médicament non d'origine bactérienne l'Ultra-Levure® est comme son nom l'indique, porteur de levure *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745* un médicament du laboratoire Biocodex®.

Le médicament FLORGYNAL du laboratoire Iprad Pharma® composé de bacilles de Döderlein dans le but de restaurer le microbiote vaginal est quant à lui, pris en charge à hauteur de 30% par la sécurité sociale. Il va permettre d'assurer le rôle barrière du microbiote pour lutter et protéger contre les infections.

Les autres probiotiques sont pour la majorité sous forme de compléments alimentaires, c'est le cas par exemple des probiotiques PhysioNORM du laboratoire ImmuBio® (exemple : Resflore) qui proposent une supplémentation en probiotiques et en prébiotique pour assurer une action symbiotique. Mais c'est aussi le cas des probiotiques proposés par le laboratoire Nutergia® (exemple : ERGYPhilus plus dans lequel des souches bactériennes lyophilisées sont capables de résister à l'acidité gastrique) ; C'est le cas aussi des produits PILEJE® qui est l'un des leaders du marché à l'origine de nombreuses études sur le rôle et l'intérêt des probiotiques (exemple Lactibiane référence).

De nombreuses autres gammes de probiotiques existent, les souches sont diverses et variées, les formes galéniques aussi. Le rôle du pharmacien est de savoir jongler entre les différents produits et d'étudier chaque problématique comme unique, de chercher les souches prenant compte de ses propriétés spécifiques pour une situation spécifique. Les souches *Lactobacillus rhamnosus* GG lors de nombreuses études ⁽³¹⁾⁽³²⁾ ont démontré des effets préventifs sur la diarrhée lors de traitements antibiotiques.

Dans ce sens, le laboratoire PILEJE® commercialise le Lactibiane ATB composé de cette souche afin de prévenir les troubles diarrhéiques que pourrait engendrer une antibiothérapie, un conseil associé qui ne doit pas être proposé à chaque patient lors d'une prise antibiotique mais qui selon les spécificités du patient et de la situation peuvent être un réel atout.

Dans chaque situation qui le nécessite les probiotiques peuvent être des alliés essentiels des traitements pharmacologiques et conventionnels.

Les formes galéniques sont diverses pour assurer un rééquilibrage topique pour les différents microbiotes que présente notre corps, par exemple :

- **Microbiote vaginal** : PHYSIOFLOR LP comprimé vaginal du laboratoire IPRAD Pharma® à base de *Lactobacillus crispatus* à libération prolongée pour rééquilibrer le microbiote vaginal par voie locale

- **Microbiote buccal** : Lactibiane Buccodental du laboratoire PILEJE® sous forme de comprimé à sucer composé de *Lactobacillus paracasei LA802* lors d'affections buccales (aphtes, gingivite...)

- **Microbiote cutané** : Topic AD du laboratoire PILEJE® qui est un baume émollient à base de *Lactobacillus Ferment Lysate*

Les demandes sont nombreuses, les produits aussi. Comme évoqué plus haut dans certains troubles dysbiotiques les traitements reposent uniquement sur des traitements symptomatiques mais certains produits par leur innovation commencent à prendre une place considérable dans l'arsenal thérapeutique.

C'est le cas du SII et pour celui-ci, il existe désormais des probiotiques qui peuvent devenir des très bons alliés du traitement symptomatique comme Symbiosys Aflorex du laboratoire Biocodex® initialement sous le statut de complément alimentaire. Aflorex est récemment passé sous le statut de dispositif médical permettant ainsi au laboratoire d'inscrire l'indication pour le SII. Ce produit à base de *Bifidobacterium longum 35624®* sous forme de cure à la posologie d'une gélule par jour serait à l'origine d'une amélioration des symptômes du SII.

Autre probiotique innovant, BioGaia Gastrus® à base de *Lactobacillus reuteri* (associations de souches DSM 17938 et ATCC PTA 6475) est un probiotique à

tropisme gastrique, en général les probiotiques commercialisés ont pour vocation de repeupler le microbiote intestinal. Mais pour celui-ci, sa destination finale est l'estomac pour y favoriser le repeuplement microbien. Il jouerait un rôle dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* ⁽³³⁾.

Les solutions probiotiques en officines sont nombreuses et assez coûteuses, restant tout même des alternatives dans certaines situations qui en font un outil indispensable du pharmacien. A l'hôpital, d'autres approches existent pour intervenir sur le microbiote c'est le cas de la transplantation fécale.

4) L'exemple de la transplantation de microbiote fécal (TMF)

Au IV^e siècle déjà, la médecine chinoise avait recours à la transplantation de microbiote fécal (TMF) pour traiter des intoxications alimentaires et des infections gastro-intestinales accompagnées de selles liquides ⁽³⁴⁾.

La transplantation de microbiote fécal ou bactériothérapie fécale a pour objectif de restaurer une population bactérienne équilibrée via la transplantation du microbiote issu des selles d'un individu ne présentant pas de pathologie, afin de lutter contre les bactéries pathogènes, et exercer un effet thérapeutique (*Figure 9*).

Les étapes sont donc premièrement la récupération des selles chez un sujet sain, sélectionné selon les besoins du receveur. Ces selles vont subir un traitement afin de ne sélectionner que les souches nécessaires, à ce stade elles sont prêtes pour être transplantées chez le patient nécessitant une restauration du microbiote, dans le but de retrouver une homéostasie.

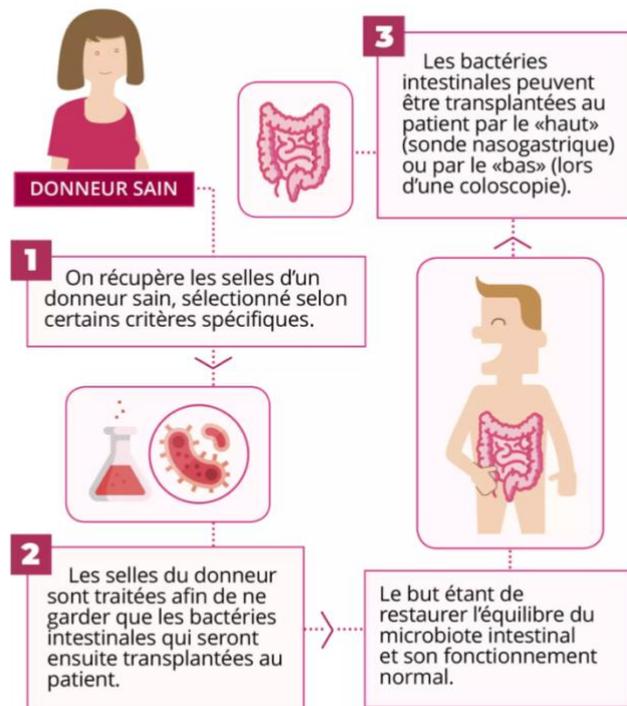


Figure 9 : Les étapes de la transplantation fécale ⁽³⁵⁾

Chez certains patients atteints de SII, la TMF a démontré une amélioration des symptômes après un trimestre de traitement mais celle-ci n'était pas conservée sur le long terme ⁽³⁶⁾.

Les résultats actuels de la TMF dans la RCH sont positifs mais restent à préciser et ne sont pas les mêmes que ceux obtenus lors d'une TMF dans l'infection récidivante à *Clostridioides difficile* ⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾ ; ils sont plutôt prometteurs mais nécessitent d'autres études afin de vraiment positionner la TMF dans la stratégie thérapeutique des MICI. Aujourd'hui, la seule indication qui a été validée pour la TMF est celle de l'infection récidivante à *Clostridioides difficile*, avec un taux de succès supérieur à 85% ⁽³⁹⁾.

La TMF est très prometteuse, les données restent cependant insuffisantes et son recours en dehors de l'infection récidivante à *Clostridioides difficile* est pour le moment restreint à la recherche médicale.

II - Dysbiose et maladies chroniques

L'homéostasie intestinale est essentielle à la santé de l'organisme tout entier, de nombreuses pathologies peuvent trouver une étiologie en lien avec un état de dysbiose. Les bactéries qui composent notre intestin fabriquent des corps organiques et métabolites et selon leur taux, c'est à dire trop élevé ou trop bas, on retrouve des répercussions directes sur la santé de l'organisme. C'est le cas dans de nombreuses maladies chroniques.

1) Lien entre dysbiose et diabète

Le diabète est une pathologie chronique due à un défaut pancréatique qui ne va pas générer suffisamment d'insuline ou lorsque le corps n'est plus capable d'utiliser de manière efficace l'insuline que ce même pancréas peut produire.

L'insuline est une hormone capable de contrôler la glycémie, elle peut entraîner des hypoglycémies (concentration très basse de glucose dans le sang) si elle est présente en grande quantité ou bien à l'inverse, si non présente de manière suffisante ou inefficace, elle peut entraîner des hyperglycémies (concentration élevée de glucose dans le sang). Cette maladie lorsqu'elle est non traitée se définit donc par une hyperglycémie chronique qui sur le temps a des retentissements graves sur de nombreux organes et précisément sur les nerfs et vaisseaux sanguins (macro et micro-angiopathies).

De nos jours, le nombre de personnes diabétiques ne fait qu'augmenter et chez ces personnes, un microbiote spécifique a été identifié. Une étude ⁽²⁹⁾ très récente de novembre dernier a réuni plus de 2 000 personnes, correspondant au plus gros nombre de personnes réunies pour une étude portant sur ce sujet. Celle-ci a mis en évidence que les cas de diabète de type 2 sont plus rares chez les personnes dont le microbiote est diversifié et riche en certaines souches qui présentent la capacité de production d'acide gras à chaîne courte spécifique, notamment le butyrate, essentiel au bon fonctionnement métabolique. Les patients au microbiote plus diversifié ont par ailleurs démontré, un risque d'insulino-résistance moins marquée.

Le dérèglement de la flore intestinale pourrait donc être en lien avec le diabète, l'alimentation non équilibrée est déjà soulignée dans les facteurs favorisant le diabète mais les mécanismes qui arrivent à établir cette corrélation ne sont pas encore bien détaillés.

Des chercheurs ont notamment mis en évidence la production accrue de propionate d'imidazole ⁽⁴⁰⁾ dans le sang dans les cas de dérèglement du microbiote, cette augmentation impacterait directement les cellules du corps en favorisant la résistance à l'insuline et ainsi augmenterait la prévalence de diabète de type 2.

Le diabète de type 1, maladie auto-immune, est un déficit pancréatique acquis à l'origine d'une diminution de la production d'insuline, c'est cette diminution qui entraîne une hyperglycémie chronique.

C'est dans ce contexte que des scientifiques ont réussi à caractériser sur des souris ⁽⁴¹⁾, une inflammation engendrant la dégradation de la barrière intestinale.

En effet ces chercheurs ont permis de différencier deux hypothèses pour tenter d'expliquer cette altération. Les modèles étudiés étaient ainsi répartis entre ceux présentant des souris avec une hyperglycémie sans inflammation et ceux pour lesquels on retrouvait une inflammation dans un contexte diabétique.

Cette étude a permis de démontrer que le caractère auto-immun du diabète de type 1 par le biais d'une inflammation entraînerait une dégradation de la paroi intestinale et de sa perméabilité (*Figure 10*). L'inflammation entraîne la perte progressive d'une catégorie bactérienne, notamment la bactérie filamenteuse segmentée (SFB) et cette perte entraîne la diminution de la fabrication de mucus et donc la perméabilité. Cette perte favorise dès lors, le passage de métabolites et bactéries au travers de la muqueuse digestive pour rejoindre le compartiment sanguin.

Le traitement par anticorps anti-TNF (facteur de nécrose tumorale) - alpha chez ces modèles ont permis de retrouver une étanchéité au niveau de la paroi intestinale avec une baisse de l'incidence de cette pathologie.

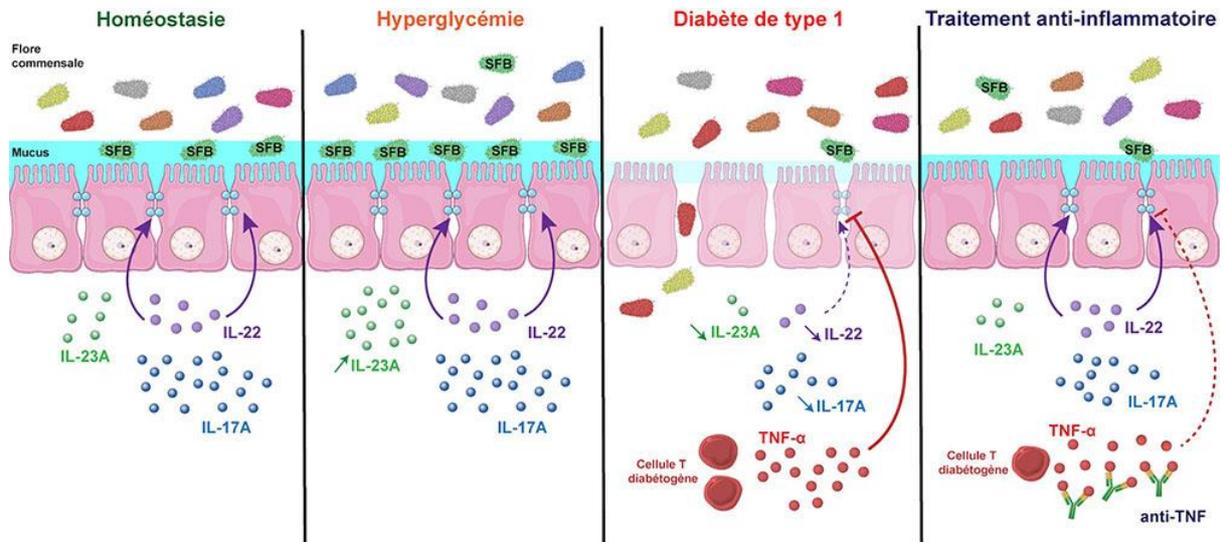


Figure 10 ⁽⁴¹⁾ : Homéostasie et exemples d'altération de la paroi intestinale dans les différentes situations et aspect après un traitement anti-inflammatoire.

La *Figure 10* permet de s'apercevoir sur les modèles étudiés qu'il existe des lésions de la paroi intestinale et de son microbiote due à une inflammation. On observe aussi une diminution de la quantité de certaines cytokines qui sont normalement nécessaires pour assurer l'étanchéité de la barrière intestinale.

Dans ce modèle, on observe une altération du microbiote intestinal avec la perte des SFB et de manière concomitante avec le rôle barrière de la muqueuse intestinale. Pour conclure sur cette étude, l'anti-TNF permet de limiter ces lésions qui peuvent désorganiser l'écosystème intestinal avec un réel intérêt sur les conséquences de cette hyperglycémie chronique, qui n'est autre que le diabète.

Le lien causal entre microbiote et diabète est bilatéral, le microbiote intestinal peut être acteur comme victime de ces pathologies chroniques. Il peut se voir altéré lors d'inflammations chroniques, celles-ci facilitant de ce fait une atteinte systémique. C'est ce que nous avons décrit plus haut mais cet écosystème extrêmement complexe peut lui aussi être précurseur d'atteintes chroniques.

En effet, le rôle du microbiote dans de tel processus a été décrit sur des modèles murins ⁽⁴²⁾. Des souris issues d'un environnement stérile et isolé (nous parlons donc de souris axéniques) ont fait l'objet de transfert de microbiotes de patients en situation d'obésité et de diabète issus de patients avec ou sans chirurgie bariatrique. Cette étude a démontré une augmentation du poids beaucoup plus importante chez les

souris ayant perçu le microbiote de patients non opérés et l'induction d'un diabète chez ces souris receveuses.

Les habitudes alimentaires sont des facteurs de risques primordiaux dans nombre de pathologies. Chez un diabétique, c'est l'aspect le plus important du traitement et c'est notamment le traitement de 1^{ère} intention chez un patient chez qui on découvre un diabète de type 2 à un stade encore réversible. Cette alimentation va jouer directement sur l'incidence du diabète et plus tard, de manière directe et indirecte sur le microbiote. Chez ces patients on observe une répartition différente entre *Bacteroides* et *Firmicutes*.

Comme évoqué, ce lien entre microbiote et diabète est bilatéral ; rétablir l'un, favorise l'autre.

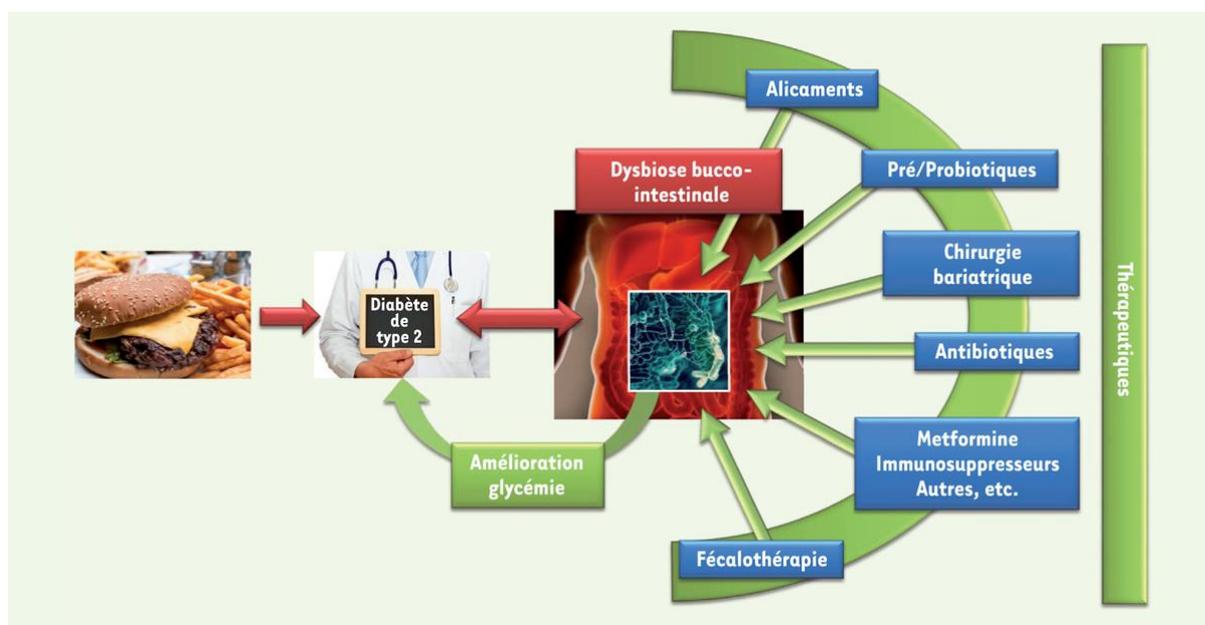


Figure 11 ⁽⁴³⁾ : Lien étroit entre dysbiose bucco-intestinale et diabète de type 2

Les thérapies et actions ciblant une restauration du microbiote sont très nombreuses, on retrouve des traitements comme la metformine, certains immunosuppresseurs mais aussi la bactériothérapie fécale (ou TMF déjà détaillée), la chirurgie bariatrique mais aussi certains alicaments.

Les alicaments sont des aliments fonctionnels (mélange entre aliments et médicaments) aux propriétés nutritives et curatives propres à leur composition.

Comme autre facteur, on peut retrouver aussi les antibiotiques qui au contraire pourraient favoriser la mise en place d'une dysbiose bucco-intestinale.

L'approche qui consiste à restaurer le microbiote aurait un impact direct sur le contrôle de la glycémie et ainsi les répercussions du diabète.

Le microbiote est acteur de nombreuses cascades et à la base de nombreux processus, altérer son intégrité peut impacter certains de ses rôles essentiels, comme son rôle de défense immunitaire en bloquant par exemple la co-activation de certains lymphocytes impliqués dans la défense de la paroi intestinale. Il a notamment été démontré que l'ingestion d'un prébiotique peut prétendre au rétablissement de cet équilibre ⁽⁴⁴⁾ et son rôle de défense.

La stratégie pourrait donc reposer sur un rééquilibrage du microbiote pour favoriser certaines souches de bactéries au rôle métabolique essentiel dans le contrôle de la glycémie, comme déjà citées plus haut. Les probiotiques ou prébiotiques pourraient jouer un rôle central dans cette stratégie.

2) Lien entre dysbiose, NASH & syndrome métabolique

A) Lien entre dysbiose et NASH

De nos jours, il est estimé qu'environ 30% ⁽⁴⁵⁾ de la population présente une accumulation de graisse au niveau hépatique. C'est « la maladie de la malbouffe » du Dr Dominique Lannes.

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) est une atteinte hépatique qui se présente par des perturbations du bilan hépatique. En effet on retrouve un taux élevé de transaminases ou de Gamma-Glutamyl Transférase (GGT) chez un patient dans cette situation ainsi que des signes de la stéatose et d'hépatite sans nécessairement de fibrose. Le risque de cette pathologie est l'évolution en cirrhose qui peut favoriser un carcinome hépatocellulaire.

L'étanchéité intestinale peut être altérée comme déjà décrit. Dans certains cas de NASH il a été retrouvé des taux importants de TFN α dans le plasma qui pourraient être le fait d'une désorganisation des populations bactériennes locales ⁽⁴⁶⁾ ces mêmes

TNF α catalysant des réactions enzymatiques pour favoriser la survenue de la stéatose.

Chez les patients atteints de la NASH, on retrouve une perte de la perméabilité de la barrière intestinale qui est en lien direct avec le degré d'évolution de l'atteinte hépatique ainsi qu'avec le nombre de personnes atteintes du syndrome métabolique. Chez des animaux atteints de stéatohépatite, le rôle des probiotiques serait intéressant en exerçant une action sur la perméabilité de l'intestin ; ce qui limiterait la cascade menant aux lésions hépatiques (*Figure 12*).

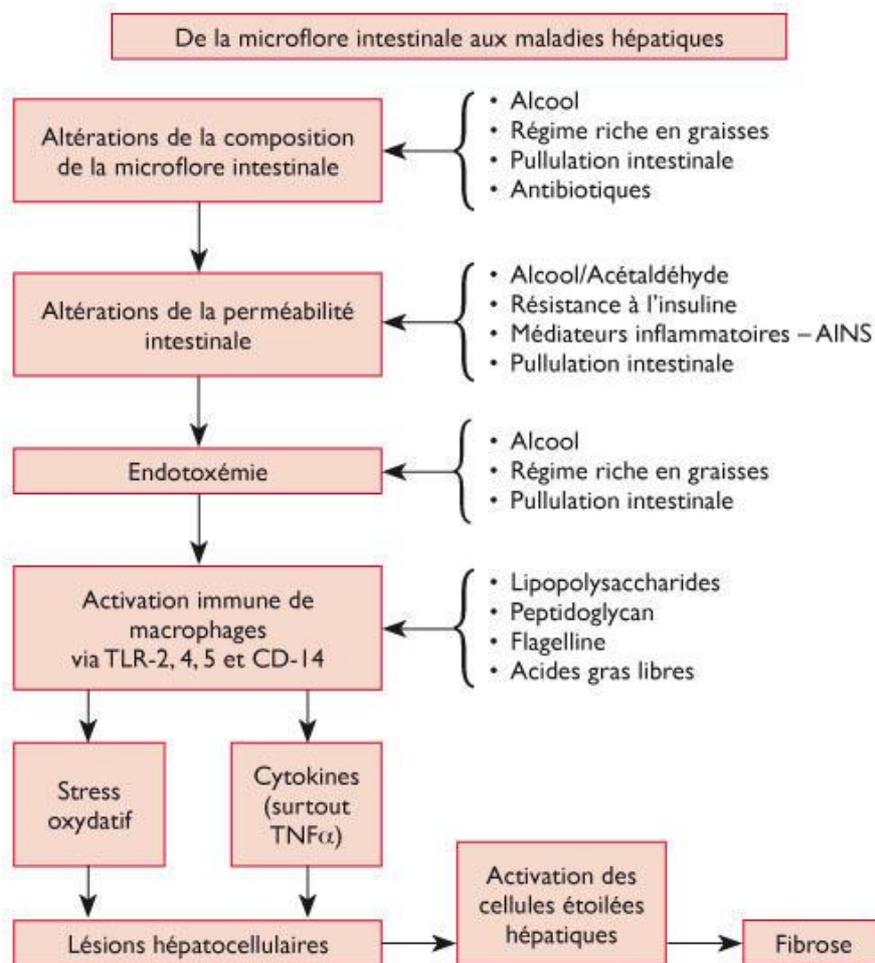


Figure 12 : Lien entre le microbiote intestinal et l'atteinte hépatique ⁽⁴⁷⁾

Les facteurs sont nombreux et peuvent exercer une action néfaste à différents stades. En effet au départ, une altération du microbiote et de sa perméabilité favorise la présence d'endotoxines dans le sang, c'est le début de la cascade. S'en suit après, un stress oxydatif avec présence de cytokines qui vont être à l'origine de lésions des cellules hépatiques pouvant ainsi mener à une fibrose.

Les prébiotiques essentiels à la flore symbiotique aurait aussi un effet favorable sur les animaux ⁽⁴⁸⁾. L'ensemble de ces résultats restent à être confirmés chez l'homme.

B) Lien entre dysbiose et syndrome métabolique

Dans notre pays, la prévalence du syndrome métabolique a été estimée à 22,5% chez les Français et 18,5% chez les Françaises ⁽⁴⁹⁾.

Le syndrome métabolique ou « Syndrome X » n'est pas une pathologie mais un ensemble de perturbations chez le patient qui présente un tour de taille dépassant 94cm pour les hommes et 80cm pour les femmes avec au moins deux des critères suivants :

Paramètres métaboliques	Perturbations des valeurs physiologiques
Triglycérides (TG)	1,7mmol/L ou plus élevé
Cholestérol HDL	Plus bas que 1,03 mmol/L pour l'homme et 1,29 mmol/L pour la femme
Hypertension artérielle,	TAS= Tension Artérielle Systolique à 130mmHG ou plus élevée et TAD = Tension Artérielle Diastolique égale ou supérieure à 85 mmHG
Hyperglycémie veineuse	Glycémie à jeun à 5,6mmol/L ou plus élevée

Ce syndrome peut avoir un retentissement sur le système cardiovasculaire d'où l'intérêt d'en comprendre les mécanismes pour permettre une prévention des complications.

En effet, des chercheurs ont travaillé sur des vésicules extracellulaires qui pourraient être impliquées dans le mécanisme menant à une inflammation de l'endothélium. Ces vésicules servent de transporteurs de nombreux éléments et notamment les lipopolysaccharides (LPS) issus tout droit du microbiote intestinal grâce à une perméabilité de la paroi. Ces composés seraient directement impliqués dans l'inflammation et les répercussions cardiovasculaires ⁽⁵⁰⁾.

Dans le syndrome métabolique, des chercheurs se sont quant à eux intéressés à une bactérie *Bilophila wadsworthia*. Dans le cadre d'une étude in vivo ils ont démontré

qu'une alimentation importante en graisses est à l'origine d'un environnement favorable au développement de cette bactérie. Elle a un lien avec de nombreux paramètres métaboliques comme l'insulino résistance, une accumulation de lipides notamment au niveau hépatique comme dans le cas de la NASH mais aussi un caractère inflammatoire au niveau intestinal. Elle serait impliquée directement dans des mécanismes métaboliques favorisant les risques de syndrome métabolique, NASH et même diabète ⁽⁵¹⁾.

Ces mêmes chercheurs ont par la suite étudié le rôle prometteur d'un probiotique à base de *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 qui permettrait d'empêcher le développement de cette bactérie et donc maintenir l'intégrité de la paroi intestinale notamment l'inflammation tout en jouant favorablement sur les paramètres métaboliques précédemment évoqués ⁽⁵¹⁾.

Il existe un lien étroit entre alimentation et microbiote, l'hygiène de vie est essentielle pour l'intégrité de celui-ci. Lorsqu'il est touché il peut avoir de nombreuses répercussions métaboliques engendrant des atteintes cardiovasculaires pouvant être très graves.

3) Lien entre dysbiose et MICI

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin telles que la rectocolite hémorragique ou la maladie de Crohn sont caractérisées par une dérégulation du système immunitaire intestinal.

Cette dérégulation conduit à une inflammation incontrôlée de la paroi de l'intestin, responsable des lésions tissulaires et de la chronicité de la maladie.

Les MICI évoluent par poussées inflammatoires avec des durées et fréquences variables selon les patients, les données épidémiologiques montrent que les pays industrialisés enregistrent les incidences les plus importantes ⁽⁵²⁾.

En France ont été enregistrées 273 100 personnes prises en charge pour maladies chroniques inflammatoires chroniques de l'intestin en 2019 ⁽⁵³⁾.

Ce sont des maladies multifactorielles, avec une composante génétique, environnementale, immunitaire, microbiologique et cellulaire affectant l'intégrité et les fonctions de la muqueuse intestinale.

Les MICI semblent résulter de réponses immunitaires dérégulées médiées par des lymphocytes T à des composants spécifiques du microbiote chez des hôtes génétiquement sensibles. Ces phénomènes conduisent à une rupture de tolérance avec les microorganismes du microbiote qui peut être liée à une altération des fonctions barrières de la muqueuse et/ou à la lyse bactérienne entraînant une surexposition aux antigènes de la lumière intestinale et une immunorégulation inadéquate induisant une réponse anormale ⁽⁵⁴⁾ ⁽⁵⁵⁾.

Des études d'association à l'échelle du génome GWAS (Genome-wide association study) ont postulé que l'héritabilité des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) peut provenir de polymorphismes dans les gènes associés.

La méta-analyse GWAS récente a permis de déterminer 163 loci de susceptibilité aux MICI, révélant des prédispositions génétiques similaires chez l'enfant et chez les adultes ⁽⁵⁶⁾.

Un certain nombre de ces facteurs de risques génétiques sont liés à l'immunité innée, notamment à la reconnaissance microbienne et à l'élimination ultérieure des bactéries. Le premier gène de susceptibilité décrit et associé à un risque accru de développer la MC dans les populations caucasiennes est le gène nucléotide-binding oligomerization Domain 2 (NOD2)⁽⁵⁷⁾.

Parmi les facteurs pouvant influencer la composition du microbiote, il y a ceux environnementaux comme le régime alimentaire, les infections, la prise d'antibiotiques déjà cités précédemment. Il y a ensuite, ceux génétiques propres au patient. Ainsi une mutation du gène NOD2 peut favoriser un développement de la maladie de Crohn.

Le schéma ci-dessous (*Figure 13*) présente ces différents facteurs et compare l'état de la muqueuse dans un contexte pathologique et dans un contexte sain.

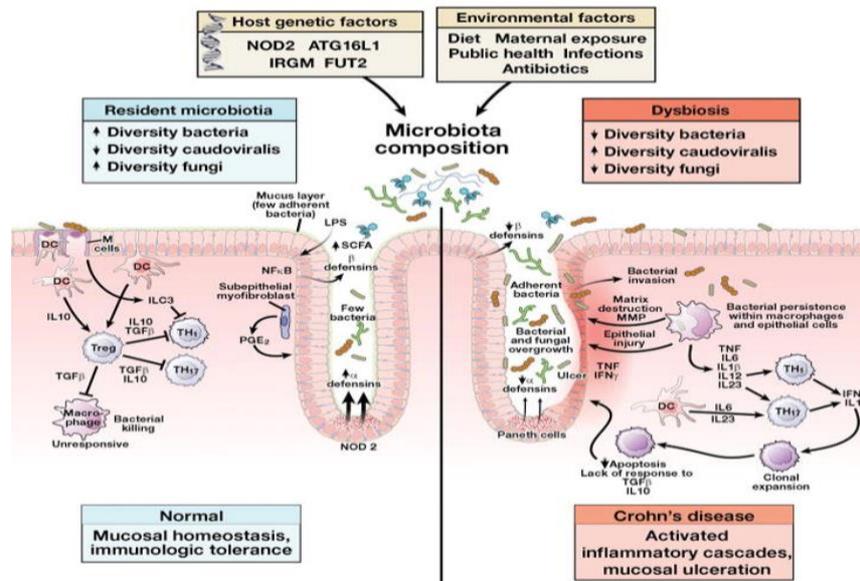


Figure 13 ⁽⁵⁸⁾: Présentation des facteurs pouvant modifier la composition du microbiote, l'exemple du microbiote d'un patient sain et celui d'un patient atteint par la maladie de Crohn.

Le gène NOD2 code pour un récepteur cytoplasmique de reconnaissance des agents pathogènes qui reconnaît le muramyldipeptide, un composant des parois cellulaires des bactéries à Gram positif et à Gram négatif. Ce gène jouerait un rôle dans la clairance des bactéries intracellulaires. NOD2 est également connu pour réguler la fonction de barrière intestinale, limitant la perméabilité trans-cellulaire et la translocation bactérienne.

Ce qu'on observe avec ce schéma, c'est la multitude de facteurs qui influencent la composition du microbiote. Ces facteurs vont directement jouer sur la diversité de la population microbienne entraînant une altération significative de la paroi intestinale à l'origine de nombreuses cascades inflammatoires, c'est ce que l'on retrouve dans les MICI.

La dysbiose est significative et marquante dans les cas de MICI, chez les patients atteints on retrouve une réaction du système immunitaire extrêmement sévère. Cette dysbiose peut se caractériser par la présence de souches AIEC (*Escherichia coli* adhérentes invasives) au niveau du microbiote. Chez certains patients atteints de la MC, cette colonisation par un pathovar adhérent et invasif d'*Escherichia coli* induit une

très forte réaction inflammatoire au niveau intestinal avec une production excessive de cytokines inflammatoires ⁽⁵⁹⁾.

L'équipe de G. Demarre, *et al.* a démontré que ce pathovar dans la MC face au stress et dans un contexte de survie va proliférer. Cette prolifération pourrait notamment favoriser l'antibiorésistance de cette souche ⁽⁶⁰⁾.

Il apparaît évident que la dysbiose est un facteur important dans la survenue d'une MICI, des chercheurs s'intéressent pourtant encore à comprendre si celle-ci est une cause ou bien la répercussion des phénomènes inflammatoires.

Pour prévenir les MICI ou pour s'inscrire dans les traitements de celles-ci, la possibilité de moduler le microbiote paraît très intéressante.

Dans ce but certaines études ont vu le jour, elles ont porté sur l'alimentation montrant en effet que le régime occidental caractérisé par un taux élevé en sucre, graisses mais très faible en fibre était un facteur de risque pour les colites ⁽⁶¹⁾. La cohorte européenne EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) a caractérisé l'alimentation chez des patients porteurs de MC et d'autres souffrant de RCH. Elle a permis de conclure qu'une alimentation riche en fibres grâce aux légumes est un facteur protecteur dans la survenue de MC ⁽⁶²⁾.

Le rôle des probiotiques a lui aussi fait l'objet d'études. Notamment la souche probiotique d'*Escherichia coli* (sérotype O6 K5 H1) a démontré une certaine efficacité contre la rechute des patients atteints de RCH, comparable à celle obtenue avec la méسالazine à la posologie de 1,5 gramme/jour ⁽⁶³⁾.

Le microbiote, organe à part entière de notre organisme, est la cible de nombreuses thérapies grâce à son implication dans de très nombreuses atteintes pathologiques. Il fait l'objet de nombreuses études par sa richesse et sa complexité dans le but de rétablir l'eubiose en favorisant la prolifération des souches symbiotiques essentielles aux nombreuses cascades évoquées plus haut.

Certaines souches sont très prometteuses et encore pleines de mystères, c'est le cas d'*Akkermansia muciniphila*.

III - *Akkermansia muciniphila*

A) Découverte

Akkermansia muciniphila est une bactérie du microbiote intestinal. Elle fut découverte en 2004, isolée pour la première fois d'un échantillon fécal d'une femme d'origine caucasienne, à l'aide d'un milieu de culture n'ayant qu'une mucine purifiée comme unique source de carbone. Cette souche découverte dans le laboratoire du Prof. Willem M. de Vos au sein de l'université Wageningen aux Pays-Bas fut déposée dans l'American Type Culture Collection (ATCC) sous la référence ATCC® BAA-835™⁽⁶⁴⁾. C'est actuellement la seule souche référencée de l'espèce *Akkermansia muciniphila* ⁽⁶⁵⁾.

Les bactéries se nourrissent pour certaines grâce aux débris alimentaires mais aussi grâce au mucus produit par notre intestin. C'est à partir de ces connaissances que le Professeur de VOS s'est intéressé aux bactéries du mucus et à leur rôle potentiellement bénéfique.

Nombreuses et très diverses, certaines présentent des pili (bras) pour leur permettre de se déplacer, d'autres vont interagir avec les enzymes qui opèrent la dégradation du mucus. Le Professeur mit en évidence une protéine spécifique d'*Akkermansia* qui à elle seule renforce l'intégrité de la barrière intestinale. Il caractérise alors ***Akkermansia muciniphila*** en la qualifiant de gardienne de nos intestins et commence à définir ses caractéristiques dessinant sa carte d'identité (*Figure 14*) pour essayer de comprendre son rôle essentiel dans notre intestin.

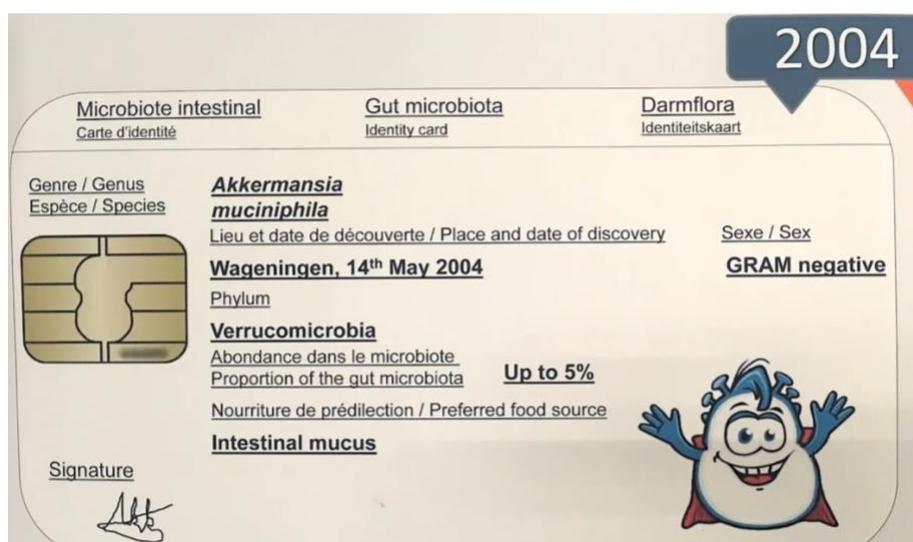


Figure 14 : Carte d'identité de l'espèce *Akkermansia muciniphila* ⁽⁶⁶⁾

B) Rôle physiologique d'*Akkermansia muciniphila*

Akkermansia muciniphila est une bactérie caractérisée comme anaérobie et à Gram négatif qui va appartenir au *Phylum Verrucomicrobia*.



Figure 15 : Observation microscopique d'*Akkermansia muciniphila* ⁽⁶⁴⁾

C'est une bactérie en relative abondance dans le microbiote intestinal humain, représentant jusqu'à 5% du microbiote total d'après les techniques d'hybridation fluorescentes in situ (FISH) et de PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative utilisées. Elle fut particulièrement retrouvée chez les individus dont les entérotypes ont une prédominance de Ruminococcus et Clostridiales ⁽⁶⁷⁾

On la retrouve aussi dans le microbiote digestif chez les animaux (comme les poissons ou certains oiseaux par exemple).

Cette bactérie se caractérise par sa capacité à vivre et à dégrader la mucine (d'où son nom), c'est une bactérie qui aime la mucine (mucini-phila) principal composant glucidique du mucus de nos intestins pouvant subir une fermentation par *Akkermansia muciniphila*.

Bactérie spécifique et très complexe, elle présente diverses enzymes essentielles à la dégradation du mucus. Grâce au mucus produit par notre intestin, elle se nourrit et c'est ce qui lui confère une réelle indépendance. Elle se différencie par ailleurs avec

d'autres puisqu'elle n'utilise pas les fibres ou autres substrats issus de l'alimentation. Cette bactérie fait partie intégrante du microbiote intestinal et présente une capacité unique à échanger avec les différents corps cellulaires de notre organisme ⁽⁶⁸⁾.

Dès notre plus tendre enfance *Akkermansia muciniphila* est présente et va progressivement augmenter tout au long de la vie jusqu'à atteindre un certain niveau lorsque l'individu devient adulte.

Cette bactérie pourrait être considérée comme la gardienne du rôle barrière de notre intestin. Localisée au sein du mucus tapissant la paroi intestinale et utilisant uniquement ce même mucus comme source d'énergie, elle favorise la production de celui-ci de manière rétroactive.

En favorisant une production de mucus elle maintient sa régénération tout en assurant un mucus bien épais caractéristique de son rôle élémentaire. Le mucus de l'intestin constitue une barrière unique qui permet la séparation entre le milieu externe et l'individu. Ce gel est produit par différentes cellules et glandes spécifiques présentes sur les membranes tapissant les cavités digestives. Une baisse quantitative ou qualitative de celui-ci peut entraîner une perte de perméabilité et laisser passer les substances contenues au sein de l'intestin entraînant ainsi une réaction inflammatoire. Dans les MICI, on retrouve un mucus beaucoup moins efficace, plus fin et moins étanche. Le mucus est réellement une barrière physique très efficace contre les pathogènes grâce aussi à son action anti-adhérente.

En utilisant la mucine, *Akkermansia muciniphila* favorise le relâchement de divers composants comme certaines vitamines, acides aminés ou encore certains acides gras notamment ceux à chaîne courte (AGCC) ⁽⁶⁹⁾.

Ces composants sont alors utilisés par l'individu mais aussi les autres bactéries du microbiote intestinal relevant le rôle central d'*Akkermansia muciniphila*.

Cette espèce va être présente en bonne quantité chez les personnes en bonne santé sans troubles métaboliques par exemple, et de manière inverse moins présente chez les personnes avec un diabète ou présentant une obésité mais aussi lorsque le foie est atteint comme dans le cas d'une consommation d'alcool récurrente par exemple ⁽⁷⁰⁾.

3) *Akkermansia muciniphila* dans le syndrome métabolique

Le surpoids, l'obésité et toute atteinte des paramètres métaboliques que constituent ce syndrome concernent une partie importante de la population. Chez ces individus le taux d'*Akkermansia muciniphila* est diminué ainsi que son rôle bénéfique.

Chez la souris l'administration de cette espèce a démontré une baisse de l'obésité engendrée par un régime riche en graisse ⁽⁷¹⁾.

Cette bactérie en plus d'être gardienne de nos intestins jouerait aussi un réel rôle protecteur dans le syndrome métabolique et ses nombreuses conséquences organiques.

En effet, au niveau de sa membrane externe *Akkermansia muciniphila* est porteuse de la protéine Amuc_1100 (l'une des plus abondantes de cette membrane) qui pourrait induire la production d'IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 et TNF- α dans les cellules mononucléaires présentes dans le compartiment sanguin périphérique. Elle contribuerait également à l'activation par les cellules exprimant le récepteur TLR2 (toll-like receptor 2) de l'expression de NF- κ B permettant ainsi la régulation de la réponse immunitaire de l'hôte ⁽⁷²⁾ mais aussi le renforcement de la barrière intestinale avec une modulation des protéines de jonction serrée, comme la Claudine 3 au niveau iléal et jéjunal de la barrière intestinale ⁽⁷³⁾.

Elle présente par ailleurs, une action bénéfique sur différents organes (*Figure 16*).

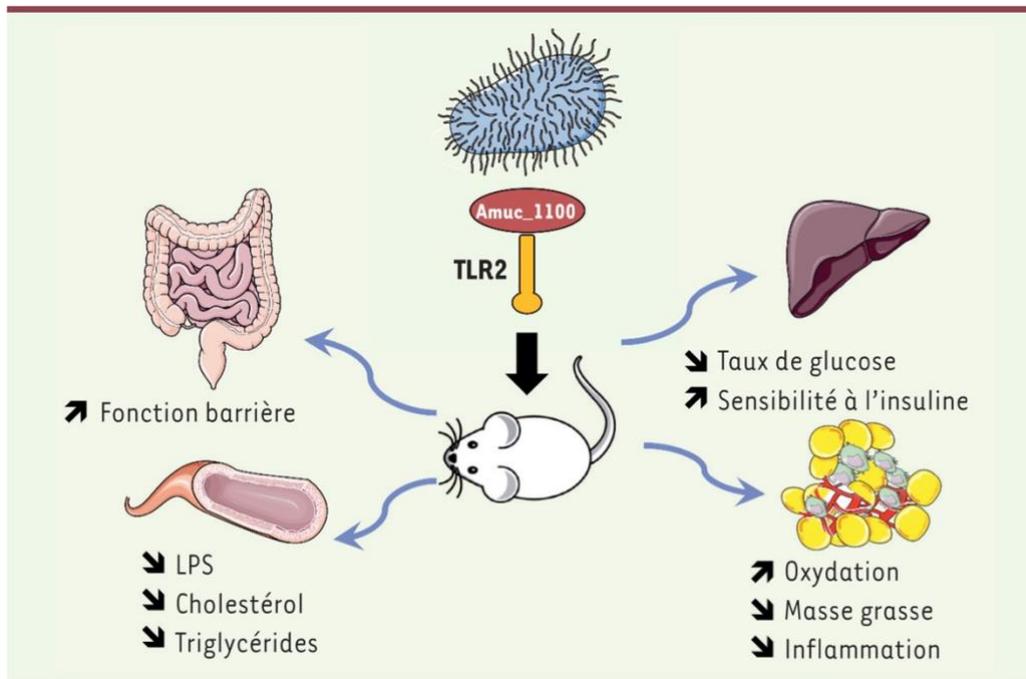


Figure 16 : Effets d'*Akkermansia muciniphila* sur le syndrome métabolique et le diabète ainsi que leurs différentes atteintes organiques ⁽⁷⁴⁾

Cette augmentation de la perméabilité permet d'empêcher le passage de LPS vers le compartiment sanguin, cette diminution de LPS agit directement sur l'inflammation retrouvée dans un contexte diabétique.

La prise par voie orale d'*Akkermansia muciniphila* ⁽⁷¹⁾ a aussi présenté un impact bénéfique sur la dyslipidémie (diminution du cholestérol, des triglycérides). Au niveau du foie, le taux de glucose est diminué grâce à une expression diminuée de certaines enzymes impliquées dans la gluconéogenèse mais aussi une sensibilité à l'insuline augmentée. Pour finir, une augmentation de la capacité d'oxydation associée à une diminution de l'inflammation et du stockage de tissus adipeux limitant la masse grasse mettent en évidence les avantages de cette administration.

Le rôle d'*Akkermansia muciniphila* est alors évidemment essentiel au sein du microbiote intestinal et son rôle de gardienne de la fonction barrière de l'intestin permet des retentissements favorables sur de nombreux paramètres.

Une équipe de chercheurs de l'Université Catholique de Louvain (UCL) sous la direction du Dr. Cani a établi une étude clinique ⁽⁷³⁾ chez différents sujets ayant une augmentation de la circonférence abdominale ou un poids important dans un contexte d'insulino-résistance. Cette étude s'est déroulée sur 3 mois avec 3 groupes, certains

recevant des doses par voie orale d'*Akkermansia muciniphila* sous forme pasteurisée, d'autres sous forme vivante et pour le dernier groupe des placebos.

Dans ce contexte, l'ensemble des sujets ne devait en aucun cas modifier ses habitudes de vie notamment alimentaire et sportive pendant la totalité des 3 mois. Les chercheurs ont alors pu mettre en évidence, avec l'étude des différents paramètres métaboliques, que l'apport d'*Akkermansia muciniphila* avait permis de diminuer de nombreux paramètres (insulino-résistance, taux de cholestérol, accumulation de tissus adipeux) par rapport à ceux ayant reçu le placebo qui au contraire voyaient leurs marqueurs métaboliques se dégrader. Cette étude démontre le rôle de cette bactérie commensale dans l'amélioration des paramètres du syndrome métabolique mais donne aussi des résultats intéressants concernant l'utilisation de la souche sous sa forme pasteurisée. Nous reviendrons sur ce point ultérieurement.

De plus, l'utilisation de metformine (antidiabétique oral de la classe des biguanides) mais aussi la chirurgie bariatrique dans le but respectivement de réduire certains paramètres comme la glycémie ou la surcharge pondérale sont associés à une augmentation considérable du taux d'*Akkermansia muciniphila*.^{(75) (76)}.

Lors de l'étude du Dr. Cani⁽⁷³⁾ les volontaires ayant suivi le programme pendant 3 mois avaient présenté une perte de poids de 2,3 kilos en moyenne. Dans le même temps, *Akkermansia muciniphila* va se retrouver en moins grande abondance chez les personnes en surpoids, atteintes d'un diabète de type 2 et cette baisse va directement impacter la qualité de la barrière intestinale.

Il semblerait de plus que les habitudes de vie et notamment alimentaires peuvent aider à rétablir cette espèce et ses bénéfiques. Des périodes de jeûne comme les jeûnes intermittents ou le ramadan ont démontré un effet bénéfique.

En effet, c'est le cas par exemple du jeûne lors de la période de Ramadan s'effectuant du lever au coucher du soleil durant ce mois sacré. Les gens coupent leur jeûne avec un repas plutôt copieux après le coucher du soleil et un repas plus léger avant le lever du soleil. Un aspect important du jeûne du Ramadan est que la consommation d'eau et de tout autre liquide est également interdite. En général, la période de jeûne est d'environ 12 heures. Aucune entrée « per os » n'est admise durant cette période.

Une méta-analyse de la santé métabolique et des biomarqueurs durant cette période de jeûne du Ramadan a démontré un effet bénéfique au niveau du cholestérol LDL et de la glycémie à jeun, sans modification significative des triglycérides sériques et du cholestérol HDL. On observe durant cette période une perte de poids d'environ 1,24 kg pendant le jeûne ⁽⁷⁷⁾.

De nombreuses études récentes montrent des effets bénéfiques du jeûne sur ces marqueurs métaboliques. Li G *et al* ont montré que le jeûne intermittent favorise le passage des adipocytes blancs (qui assurent la synthèse, le stockage et le relargage des lipides) en adipocytes bruns (composés de mitochondries rendant possible la thermogénèse grâce à l'oxydation des lipides) tout en diminuant l'obésité via une modification du microbiote intestinal. Les produits de fermentation du microbiote intestinal, tels que l'acétate et le lactate, augmentent pendant le jeûne. Ces produits, associés à la régulation de l'expression du transporteur monocarboxylate 1 dans les cellules beiges, contrecarrent l'obésité, la résistance à l'insuline et les risques de stéatose hépatique ⁽⁷⁸⁾.

Cette étude parue dans le Turkish Journal of Gastroenterology a porté sur les variations du microbiote intestinal pendant la période du jeûne du Ramadan. Les résultats de l'étude démontrent une augmentation des quantités d'*Akkermansia muciniphila* à la fin de la période de jeûne (environ un mois).

Les preuves émergent et montrent que *Akkermansia muciniphila* est moins fréquent chez les patients souffrants de troubles métaboliques dans un contexte d'obésité. Ces résultats conduisent à des études et à des essais cliniques pour tester son efficacité dans la prise en charge de l'obésité et des troubles métaboliques.

Le taux d'*Akkermansia muciniphila* se voit donc corrélé de manière positive à une barrière intestinale efficace, une réduction des dysfonctionnements métaboliques mais aussi un abaissement de l'inflammation pouvant être chronique.

4) Implication d'*Akkermansia muciniphila* dans diverses autres pathologies chroniques

Le rôle d'*A.muciniphila* très abondant dans le microbiote intestinal, semble présenter un intérêt majeur dans les maladies métaboliques, comme l'obésité et le diabète. La bactérie est par ailleurs considérée comme un micro-organisme probiotique de « nouvelle génération » ou « dernière génération ».

Le mécanisme n'est pas totalement élucidé mais des preuves ⁽⁷⁹⁾ de plus en plus nombreuses présentent le rôle important d'*A. muciniphila* dans les fonctions cérébrales grâce à l'axe intestin-cerveau et son rôle fort intéressant en tant que cible thérapeutique pour différents troubles neuropsychiatriques.

Le rôle d'*A. muciniphila* dans l'axe intestin-cerveau serait essentiel via la protection de la barrière intestinale et la modulation du système immunitaire et des métabolites (acides gras à chaîne courte, acides aminés, dérivés d'acides aminés). En sachant cela, son rôle a pu être discuté dans différents troubles neuropsychiatriques comme : maladie d'Alzheimer et le déficit cognitif, la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson.

Les métabolites produits grâce à cette bactérie, notamment les acides gras à chaîne courte comme le butyrate ont été considérés comme des régulateurs des histones désacétylases⁽⁸⁰⁾, et auraient déjà été étudiés dans leur participation au développement de plusieurs maladies comme la schizophrénie ⁽⁸¹⁾, la dépression ⁽⁸²⁾, et la maladie d'Alzheimer ⁽⁸³⁾.

De plus, dans une autre étude récente⁽⁸⁴⁾, les quantités d'*Akkermansia muciniphila* et de *Faecalibacterium prausnitzii* (autre bactérie du microbiote intestinal) ont été retrouvées réduites chez les patients avec des maladies allergiques par rapport aux sujets sains.

Dans cette étude les auteurs ont démontré qu'*A. muciniphila* et *F. prausnitzii* pourraient induire la cytokine anti-inflammatoire Interleukine-10 (IL-10) et pourraient aussi prévenir la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-12. Ces résultats laissent évoquer que ces espèces pourraient supprimer l'inflammation grâce aux métabolites sécrétés mais que lorsque diminuées au contraire, elles pourraient être un facteur d'asthme allergique.

Akkermansia suscite pourtant une controverse dans ses effets lors d'autres maladies comme les MICI. En effet il a été démontré que l'abondance d'*A. muciniphila* était diminuée chez des patients atteints de MICI ⁽⁸⁵⁾ et inversement sa quantité était augmentée chez les souris atteintes de colite ⁽⁸⁶⁾. Dans les maladies inflammatoires de l'intestin, l'effet d'*Akkermansia muciniphila* n'est pas encore très bien cerné.

5) La souche *Akkermansia muciniphila* peut-elle être un probiotique ?

Aujourd'hui les études se concentrent surtout sur la souche MucT (« =ATCC BAA-835T=CIP 107961T »).

En effet, une fois identifiée les souches se voient attribuer un numéro de souche caractérisée par le genre, l'espèce, la souche. Pour *A. muciniphila* c'est celle-ci qui va être étudiée afin de mettre en évidence ses propriétés et atouts bénéfiques pour la santé.

Pour qu'une souche soit qualifiée de « probiotique », elle doit remplir un certain nombre de critères ⁽⁸⁷⁾ qui doivent être pris en compte :

- capacité à résister à l'acidité de l'estomac, aux enzymes digestives, aux sels biliaires, etc.
- stabilité de la souche dans le temps, dans les conditions de conservation normales
- bonne adhésion et capacité à se fixer sur les cellules de l'intestin, afin d'augmenter le temps de présence de la souche dans l'intestin et faciliter une bonne interaction avec les souches du microbiote intestinal et les systèmes liés (notamment le système immunitaire)

Ce qui est très important par la suite, c'est de vérifier et d'étudier l'innocuité de cette souche, notamment en vérifiant si elle n'est pas à l'origine de toxines qui pourraient entraîner des effets sur la santé. Il faut aussi rechercher s'il n'y a pas de gènes qui pourraient lui attribuer une résistance aux antibiotiques. C'est aussi à ce moment-là, que l'on vérifie les conditions extrêmes auxquelles elle peut résister.

A ce stade, il faut s'assurer de l'efficacité du produit chez l'homme avec notamment des études cliniques en lien direct avec les prescriptions des autorités sanitaires, on peut alors parler de probiotique.

Une fois l'efficacité étudiée et s'être assuré que le probiotique est bien vivant et que la dose nécessaire à l'activité est stable dans le temps dès lors il sera déposé dans la « banque internationale des souches microbiennes ».

L'étude pilote randomisée, en double aveugle contrôlée versus placebo déjà évoquée plus haut se nommant Microbes4U®⁽⁸⁸⁾ cherchait à mettre en évidence les bénéfices potentiels de la souche *Akkermansia muciniphila* MucT (« =ATCC BAA-835T=CIP 107961T »), mais aussi notamment son innocuité.

Les auteurs se sont penchés sur les effets de celle-ci sur les critères métaboliques évoqués plus haut. Pour ce fait, ils ont effectué des administrations quotidiennes de la souche chez des personnes ayant les paramètres métaboliques affectés. Durant cette étude ils ont aussi insisté sur l'efficacité de la barrière intestinale grâce au dosage des LPS plasmatiques mais aussi l'analyse de la composition du microbiote. Parmi les volontaires pour l'étude, 40 furent intégrés au début mais parmi elles seulement 32 purent terminer complètement l'étude.

Ces personnes volontaires furent divisées en 3 groupes, un groupe recevant 10 milliards de bactéries *A. muciniphila* sous forme vivante, un autre sous forme pasteurisée et le dernier juste un placebo. Durant 3 mois chacune des personnes ont pris une dose chaque matin juste avant leur petit déjeuner mais une consigne avait été donnée de ne pas modifier leurs habitudes alimentaires.

A la fin de l'expérience, les différents critères métaboliques mais aussi la composition du microbiote intestinal ou encore sa fonction ont été étudiés. Les résultats apparaissent en *Figure 17*.

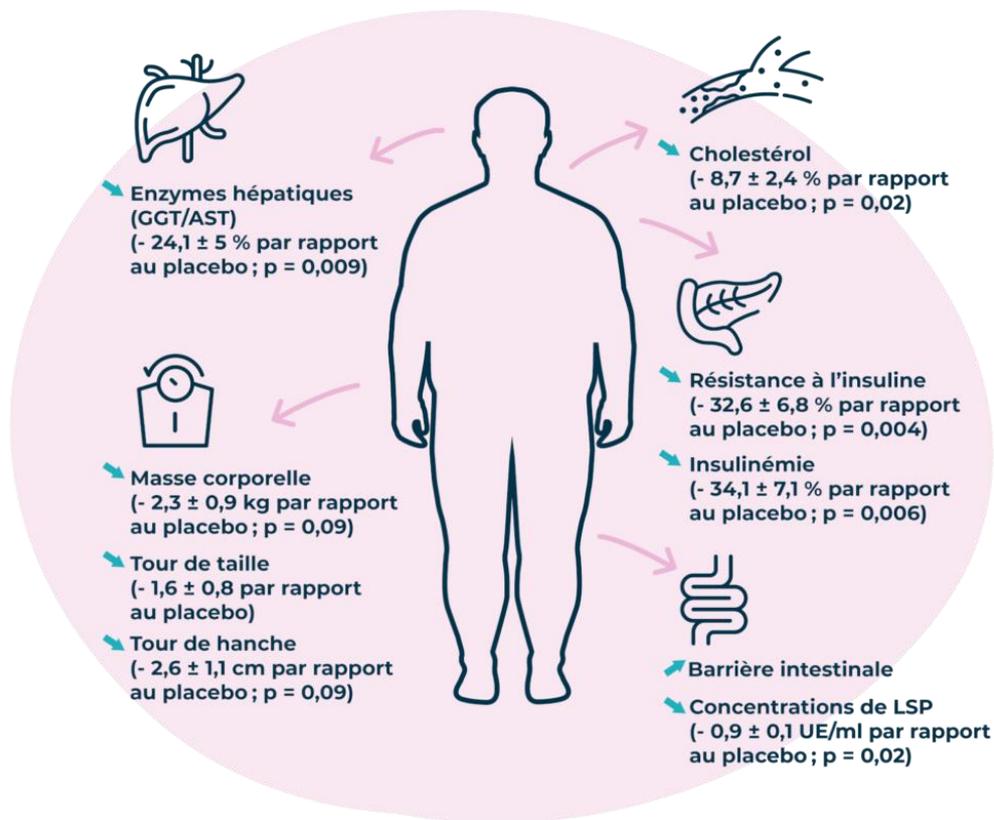


Figure 17 : Résultats de l'étude Microbes4U® sur les différents paramètres ⁽⁸⁸⁾

L'ensemble des paramètres ont tous évolué de manière positive à la fin de ces 3 mois. Ce qui ressort de l'étude est que la prise de ces 10 milliards de bactéries sous forme pasteurisée mais aussi vivante ne présentent pas de risque pour l'homme, les bactéries disposent d'une bonne tolérance (aucun effet indésirable n'a été signalé).

C'est la forme pasteurisée qui dans l'étude a permis de démontrer une réelle capacité à freiner l'évolution des dysfonctionnements métaboliques (évoqués plus haut) versus placebo. On voit par exemple qu'elle permet une réduction significative de l'insulino-résistance, mais aussi du taux de cholestérol total plasmatique ou encore du tour de taille. Les autres paramètres ayant évolué positivement sont nombreux. Cette étude permet de conclure à un réel bénéfice de cette prise, en termes de prévention des risques cardio-métaboliques.

6) Perspectives d'utilisation d'*Akkermansia muciniphila*

A. muciniphila est une souche issue de la recherche et de l'innovation scientifique des dernières années, les études restent très limitées

Les Professeurs de Willem M. de Vos et Patrice D. Cani sont à l'origine de l'étude clinique explicitée précédemment et espèrent très prochainement sortir un produit pour aider à combattre l'obésité et tous les risques cardio-métaboliques qui lui sont associés.

Le rôle bénéfique d'*Akkermansia muciniphila* n'est à présent plus à démontrer, il peut servir de marqueur de suivi lors de régime alimentaire. Certains laboratoires proposent ainsi ce suivi comme de doser la bactérie par PCR lors d'un régime alimentaire associé à la prise de compléments alimentaires par exemple.

Les études cliniques sont cependant encore nécessaires pour étudier encore plus précisément les bénéfices nombreux que cette souche peut présenter.

Aujourd'hui sur le marché, il n'existe pas encore de produit à base d'*Akkermansia muciniphila* en Europe. Même si cela fait partie de projets très prochains, les nombreux produits qui existent aujourd'hui qui mentionnent cette souche promettent surtout de régénérer son taux dans l'intestin. Cette régénération se ferait par l'apport direct de prébiotiques.

Parmi ces produits, en France, nous pouvons citer le dispositif médical de la société Poméol : ACTI BALL PRO AKKERMANSIA ⁽⁸⁹⁾. C'est un dispositif qui peut être retrouvé actuellement dans les officines françaises.

Indiqué dans la perte de poids et la prévention de l'obésité chez l'adulte et notamment pour les personnes ayant un Indice de Masse Corporelle (IMC) compris entre 25 et 30. Il est constitué de fibres végétales et agirait en tant que ballon gastrique, gonflant et exerçant ainsi un effet satiétogène tout en captant les calories digérées. La souche *Akkermansia muciniphila* serait par ailleurs régénérée grâce à des fibres prébiotiques spécifiques pour favoriser ses rôles bénéfiques (*Figure 18*).



Figure 18 ⁽⁸⁹⁾: ACTI BALL PRO AKKERMANSIA impliqué dans la régénération d'*Akkermansia Muciniphila*

Ce dispositif médical pour exercer son rôle de prévention de l'obésité agit sur deux sites :

- Au niveau de l'estomac, rôle de ballon gastrique (effet satiétogène et captation des calories absorbées)
- Au niveau de l'intestin, grâce aux microfibrilles végétales il favorise la régénération d'*Akkermansia muciniphila*.

Il est indiqué à la posologie de 3 gélules 2 fois par jour, à prendre avant les principaux repas. Ce dispositif selon une étude ⁽⁹⁰⁾ serait à l'origine d'une perte de poids moyenne de 1,6 kg dès 15 jours et 2,8 kg en 30 jours et avec un maximum de 4,4 kg en 30 jours.

Enjeu de santé et de société, stimuler la croissance de son intestin pour en tirer tous les bienfaits est l'espoir de nombreux chercheurs aujourd'hui. *Akkermansia muciniphila* en fait partie et son rôle en font un acteur central pour les années à venir.

CONCLUSION

L'industrialisation de notre époque et de ses systèmes alimentaires est à l'origine d'un bouleversement sans précédent dans nos habitudes alimentaires.

Un changement s'opérant par une production de masse d'aliments ultra-transformés à l'apport nutritionnel réduit et aux répercussions directes sur notre santé : obésité, troubles métaboliques, hypertension, cancer.

Pour répondre à ces maux modernes, *Akkermansia muciniphila* se positionne comme un réel pari pour l'avenir et ses résultats sont très prometteurs. Et en effet, favorisant la production de mucus et l'étanchéité de la paroi intestinale, *Akkermansia muciniphila* impacte bénéfiquement l'ensemble des paramètres métaboliques. Au cours de la rédaction de ces lignes en Europe, les probiotiques de cette souche n'existent pas encore ce qui n'est pas le cas aux États-Unis où Pendulum, propose le seul produit du marché à base d'*Akkermansia muciniphila*.

Prendre soin de son microbiote est une prise de conscience nécessaire, son rôle est central et ses retentissements nombreux. Les MICI, le diabète, la NASH et le syndrome métabolique sont tous retrouvés sur un terrain de dysbiose.

Cette dysbiose peut apparaître très tôt au cours de la vie. En effet, dès la naissance une différence compositionnelle peut s'observer selon le mode d'accouchement. Et puis tout au long de la vie différents facteurs vont venir modifier ce microbiote ; génétiques mais aussi environnementaux comme l'alimentation, la prise d'antibiotique par exemple.

Véritable rôle métabolique, barrière, de défense et de maintenance, prendre soin de son « deuxième cerveau » doit être une priorité pour tous afin de s'assurer une santé optimale.

Les probiotiques peuvent rester des solutions complémentaires et vont faire l'objet encore de nombreuses recherches dans le futur, mais l'alimentation et nos habitudes de vie sont l'essence même de l'état de notre microbiote.

Bibliographie

1. Dr Stéphanie Dal. Le microbiote, second cerveau du corps humain, impliqué dans les Maladies Métaboliques [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/blog/microbiote-second-cerveau-corps-humain-implique-maladies-metaboliques/>
2. Philippe Marteau, Joël Doré. LE MICROBIOTE INTESTINAL, UN ORGANE À PART ENTIÈRE. 2017. Livre, éditeur : John Libbey - Eurotext
3. Burcelin R, Chabo C, Blasco-Baque V, Sérino M, Amar J. Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques ? médecine/sciences. août 2013;29(8-9):800-6.
4. Stiemsma LT, Michels KB. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. Pediatrics [Internet]. 1 avr 2018 [cité 10 mars 2022];141(4). Disponible sur: <https://www.publications.aap.org/pediatrics/article/141/4/e20172437/37739/The-Role-of-the-Microbiome-in-the-Developmental>
5. Koren O, Goodrich JK, Cullender TC, Spor A, Laitinen K, Kling Bäckhed H, et al. Host Remodeling of the Gut Microbiome and Metabolic Changes during Pregnancy. Cell. 3 août 2012;150(3):470-80.
6. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
7. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between Bacterial Vaginosis and Preterm Delivery of a Low-Birth-Weight Infant. N Engl J Med. 28 déc 1995;333(26):1737-42.
8. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics. août 2006;118(2):511-21.
9. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. Microbiol Mol Biol Rev MMBR. déc 2017;81(4):e00036-17.
10. chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/microbiote/pdf/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf>
11. Schönherr-Hellec S, Butel MJ, Aires J. Dysbiose et microbiote intestinal du nouveau-né prématuré : l'entérocolite ulcéro-nécrosante. Médecine Thérapeutique Pédiatrie. 1 juill 2017;20(3):188-95.
12. Swidsinski A, Sydora BC, Doerffel Y, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, Lupicki M, et al. Viscosity gradient within the mucus layer determines the mucosal barrier function

and the spatial organization of the intestinal microbiota. *Inflamm Bowel Dis*. août 2007;13(8):963-70.

13. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé [Internet]. Encyclopédie de l'environnement. 2017 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/>
14. CEA. METAHIT, microbiome de l'intestin humain [Internet]. CEA/Institut de biologie François Jacob. CEA; 2018 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.cea.fr/drf/ifrancoisjacob/Pages/Departements/Genoscope/Les-projets-de-Genoscope/METAHIT.aspx>
15. Learn all about microbiota [Internet]. Biocodex Microbiota Institute. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/en/learn-all-about-microbiota>
16. 2017TOU2085.pdf [Internet]. [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1932/1/2017TOU2085.pdf>
17. Bruneau A, Baylatry MT, Joly AC, Sokol H. Le microbiote intestinal : quels impacts sur la carcinogénèse et le traitement du cancer colorectal ? *Bull Cancer (Paris)*. 1 janv 2018;105(1):70-80.
18. Shanahan F. The host–microbe interface within the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 1 déc 2002;16(6):915-31.
19. Artis D. Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat Rev Immunol*. juin 2008;8(6):411-20.
20. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 1 févr 2008;134(2):577-94.
21. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*. 13 sept 2012;489(7415):220-30.
22. Eaton SR, Mazuski JE. Overview of severe *Clostridium difficile* infection. *Crit Care Clin*. oct 2013;29(4):827-39.
23. medsci20173310p825-fig1.jpg (1200×1479) [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/9626/medsci20173310p825-fig1.jpg?sequence=1&isAllowed=y>
24. Waligora-Dupriet AJ, Butel MJ. Microbiota and Allergy: From Dysbiosis to Probiotics [Internet]. *Allergic Diseases - Highlights in the Clinic, Mechanisms and Treatment*. IntechOpen; 2012 [cité 24 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/chapters/31790>
25. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol*. mai 2013;13(5):321-35.
26. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut Microbiota and Its Possible Relationship With Obesity. *Mayo Clin Proc*. 1 avr

2008;83(4):460-9.

27. Finegold SM. State of the art; microbiology in health and disease. Intestinal bacterial flora in autism. *Anaerobe*. déc 2011;17(6):367-8.
28. Ganji-Arjenaki M, Rafieian-Kopaei M. Probiotics are a good choice in remission of inflammatory bowel diseases: A meta analysis and systematic review. *J Cell Physiol*. 2018;233(3):2091-103.
29. CDC. Type 2 Diabetes [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/type2.html>
30. Irritable bowel syndrome - PMC [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC5001845/>
31. Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, et al. The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(2):163-9.
32. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, Armuzzi A, Gabrielli M, Santarelli L, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-helicobacter pylori therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*. nov 2002;97(11):2744-9.
33. Dore MP, Bibbò S, Pes GM, Francavilla R, Graham DY. Role of Probiotics in Helicobacter pylori Eradication: Lessons from a Study of Lactobacillus reuteri Strains DSM 17938 and ATCC PTA 6475 (Gastrus®) and a Proton-Pump Inhibitor. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale*. 2019;2019:3409820.
34. Bibbò S, Ianiro G, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation: past, present and future perspectives. *Minerva Gastroenterol Dietol*. déc 2017;63(4):420-30.
35. La transplantation fécale dans les MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-non-medicamenteux-mici/transplantation-fecale-mici/>
36. Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, et al. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 1 janv 2018;3(1):17-24.
37. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi C, et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 1 juill 2015;149(1):102-109.e6.
38. NIINA A, KIBE R, SUZUKI R, YUCHI Y, TESHIMA T, MATSUMOTO H, et al. Fecal microbiota transplantation as a new treatment for canine inflammatory bowel disease. *Biosci Microbiota Food Health*. 2021;40(2):98-104.
39. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al.

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med. 31 janv 2013;368(5):407-15.

40. #. Un dérèglement du microbiote est associé à la formation d'une molécule favorisant le diabète de type 2 [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2020 [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/un-dereglement-du-microbiote-est-associe-a-la-formation-dune-molecule-favorisant-le-diabete-de-type-2/41586/>

41. Les altérations du microbiote et de l'intestin dans le diabète de type 1 sont associées à l'inflammation plutôt qu'à l'hyperglycémie. | INSB [Internet]. [cité 27 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.insb.cnrs.fr/fr/cnrsinfo/les-alterations-du-microbiote-et-de-lintestin-dans-le-diabete-de-type-1-sont-associees>

42. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Ståhlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Banded Gastroplasty Induce Long-Term Changes on the Human Gut Microbiome Contributing to Fat Mass Regulation. Cell Metab. 4 août 2015;22(2):228-38.

43. Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes et maladies métaboliques: De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. médecine/sciences. nov 2016;32(11):952-60.

44. Prébiotiques et probiotiques, ont-ils un réel intérêt pour la santé ? Rôle du pharmacien dans leur conseil à l'officine [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00732870/document>

45. DR Lannes D. NASH - La maladie de la malbouffe. Date de publication 7 mars 2018. Livre, éditeur : FLAMMARION

46. Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH, Duncombe VM, Bolin TD, Thomas MC. Luminal bacteria and small-intestinal permeability. Scand J Gastroenterol. juin 1997;32(6):556-63.

47. Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-307/le-microbiote-dans-les-maladies-du-foie-et-du-tube-digestif-la-revolution-annoncee>

48. Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des. 2009;15(13):1546-58.

49. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. FFC. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/zoom-sur-le-syndrome-metabolique/>

50. Syndrome métabolique : un lien entre atteinte inflammatoire vasculaire et microbiote intestinal · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/syndrome-metabolique-lien-entre-atteinte-inflammatoire-vasculaire-et-microbiote-intestinal/>

51. Natividad JM, Lamas B, Pham HP, Michel ML, Rainteau D, Bridonneau C, et al. Bilophila wadsworthia aggravates high fat diet induced metabolic dysfunctions in mice. Nat Commun. 18 juill 2018;9:2802.

52. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
53. 2019_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2022]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/2019_fiche_maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales.pdf
54. Bouladoux N, Hand TW, Naik S, Belkaid Y. Microbiote et lymphocytes T: les meilleurs ennemis. *Med Sci MS.* avr 2013;29(4):10.1051/medsci/2013294005.
55. Matricon J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences.* 1 avr 2010;26(4):405-10.
56. Yang SK, Hong M, Zhao W, Jung Y, Baek J, Tayebi N, et al. Genome-wide association study of Crohn's disease in Koreans revealed three new susceptibility loci and common attributes of genetic susceptibility across ethnic populations. *Gut.* 1 janv 2014;63(1):80-7.
57. Drouet M. Influence de la mutation NOD2 et d'un traitement antibiotique sur la colonisation et la pathogénicité d'AIEC dans l'exploration de la maladie de Crohn. :121. MÉMOIRE, en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Lille 2
58. PMC E. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* févr 2017;152(2):327.
59. Gibold L, Garenaux E, Dalmasso G, Gallucci C, Cia D, Mottet-Auselo B, et al. The Vat-AIEC protease promotes crossing of the intestinal mucus layer by Crohn's disease-associated *Escherichia coli*. *Cell Microbiol.* 2016;18(5):617-31.
60. Demarre G, Prudent V, Schenk H, Rousseau E, Bringer MA, Barnich N, et al. The Crohn's disease-associated *Escherichia coli* strain LF82 relies on SOS and stringent responses to survive, multiply and tolerate antibiotics within macrophages. *PLoS Pathog.* nov 2019;15(11):e1008123.
61. Kim Y, Hwang SW, Kim S, Lee YS, Kim TY, Lee SH, et al. Dietary cellulose prevents gut inflammation by modulating lipid metabolism and gut microbiota. *Gut Microbes.* 11(4):944-61.
62. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. *Public Health Nutr.* déc 2002;5(6B):1125-45.
63. Place des 5-ASA dans le traitement des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin [Internet]. FMC-HGE. 2009 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/place-des-5-asa-dans-le-traitement-des-maladies-inflammatoires-cryptogenetiques-de-lintestin-2/>
64. Akkermansia muciniphila en quelques mots - A-Mansia Biotech [Internet]. 2021 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.a-mansia.com/fr/akkermansia-muciniphila-en>

65. Schoch CL, Ciufu S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, et al. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. Database. 1 janv 2020;2020:baaa062.
66. La bactérie intestinale « Akkermansia » tient ses promesses [Internet]. DAILY SCIENCE. 2019 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://dailyscience.be/01/07/2019/la-bacterie-intestinale-akkermansia-tient-ses-promesses/>
67. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature. 12 mai 2011;473(7346):174-80.
68. Cani PD, de Vos WM. Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila. Front Microbiol. 22 sept 2017;8:1765.
69. Le rôle d'Akkermansia muciniphila dans la couche de mucus - A-Mansia Biotech [Internet]. 2021 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.a-mansia.com/fr/le-role-dakkermansia-muciniphila-dans-la-couche-de-mucus/>
70. Derrien M, Belzer C, de Vos WM. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. Microb Pathog. mai 2017;106:171-81.
71. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between Akkermansia muciniphila and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci. 28 mai 2013;110(22):9066-71.
72. Ottman N, Reunanen J, Meijerink M, Pietilä TE, Kainulainen V, Klievink J, et al. Pili-like proteins of Akkermansia muciniphila modulate host immune responses and gut barrier function. PLOS ONE. 1 mars 2017;12(3):e0173004.
73. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nat Med. juill 2019;25(7):1096-103.
74. Plovier H, Cani PD. Akkermansia muciniphila, une bactérie pour lutter contre le syndrome métabolique - Optimisation des effets bénéfiques et évaluation de la sûreté chez l'homme. médecine/sciences. 1 avr 2017;33(4):373-5.
75. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling the effects of type 2 diabetes and metformin on the human gut microbiota. Nature. 10 déc 2015;528(7581):262-6.
76. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. Proc Natl Acad Sci U S A. 17 févr 2009;106(7):2365-70.
77. Kul S, Savaş E, Öztürk ZA, Karadağ G. Does Ramadan fasting alter body weight and blood lipids and fasting blood glucose in a healthy population? A meta-analysis. J Relig Health. juin 2014;53(3):929-42.
78. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes

White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 3 oct 2017;26(4):672-685.e4.

79. Xu R, Zhang Y, Chen S, Zeng Y, Fu X, Chen T, et al. The role of the probiotic *Akkermansia muciniphila* in brain functions: insights underpinning therapeutic potential. *Crit Rev Microbiol.* 11 mars 2022;1-26.

80. Waldecker M, Kautenburger T, Daumann H, Veeriah S, Will F, Dietrich H, et al. Histone-deacetylase inhibition and butyrate formation: Fecal slurry incubations with apple pectin and apple juice extracts. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* avr 2008;24(4):366-74.

81. Hayes JF, Marston L, Walters K, King MB, Osborn DPJ. Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000-2014. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* sept 2017;211(3):175-81.

82. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2022;27(4):1920-35.

83. Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, Bhatti G, Collodel A, Schulz PE, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacol Res.* févr 2021;164:105314.

84. Demirci M, Tokman HB, Uysal HK, Demiryas S, Karakullukcu A, Saribas S, et al. Reduced *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* levels in the gut microbiota of children with allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1 juill 2019;47(4):365-71.

85. Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldeguer X, Sabat-Mir M, Duncan SH, Garcia-Gil LJ, et al. Alterations in the Abundance and Co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:281.

86. Håkansson Å, Tormo-Badia N, Baridi A, Xu J, Molin G, Hagslätt ML, et al. Immunological alteration and changes of gut microbiota after dextran sulfate sodium (DSS) administration in mice. *Clin Exp Med.* févr 2015;15(1):107-20.

87. Probiotiques : comment bien les choisir ? | PiLeJe Micronutrition [Internet]. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/probiotiques-comment-bien-les-choisir>

88. Étude Microbes4U® - A-Mansia Biotech [Internet]. 2021 [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.a-mansia.com/fr/etude-microbes4u/>

89. Ballon Gastrique Naturel - ACTI BALL PRO AKKERMANSIA [Internet]. Poméol. [cité 31 mai 2022]. Disponible sur: <https://pomeol.fr/minceur/105-actiball-pro-akkermansia-3760278620856.html>

90. Évaluation in vitro de l'efficacité du complexe breveté sur 4 aliments gras. Étude n°F02843/01LA, 02/2011. /2 - Évaluation in vitro de l'action du complexe breveté sur un repas complet. Étude n°E85068-03/06CL, 03/2015 /3 - Evaluation in vitro à court terme de l'effet prébiotique du complexe de fibres breveté. Etude n°2015190/D252/5, 01/2017. /4 -

Évaluation clinique conduite durant 30 jours consécutifs sur 25 personnes, protocole N°010816, 06/2012 /5 -Evaluation in vitro sur 15 jours de l'effet du complexe de fibres breveté sur *Akkermansia muciniphila*. Etude n°2015193/D317, 09/2017.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2022/2023

Nom : BEN ACHOUBA
Prénom : Ilyes

Titre de la thèse : Lien entre dysbiose et maladie chronique, l'exemple d'*Akkermansia muciniphila* : usage en tant que probiotique ?

Mots-clés : Microbiote, dysbiose, maladie chronique, obésité, syndrome métabolique, diabète, probiotiques, *Akkermansia muciniphila*

Résumé : L'industrialisation de notre époque et de ses systèmes alimentaires est à l'origine d'un bouleversement sans précédent dans nos habitudes alimentaires. Notre microbiote intestinal est soumis à ce changement et aux divers facteurs de notre vie qui impactent sa composition. Le passage de l'eubiose à la dysbiose donne lieu à un terrain propice à l'installation de pathologies chroniques comme le diabète, l'obésité. Pour répondre à ces maux et leur incidence dans nos sociétés, *Akkermansia muciniphila* se positionne comme un réel pari pour l'avenir et prétend être un probiotique de « dernière génération »

Membres du jury :

Président : Dr. KARROUT, Younes, HDR, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités (MCU) à la Faculté de pharmacie de Lille – Pharmacotechnie industrielle

Directeur, conseiller de thèse : Dr. SINGER, Élisabeth, Maître de Conférences des Universités (MCU) à la Faculté de pharmacie de Lille – Laboratoire de microbiologie

Assesseur : Dr. BOURENANE, Nassim, Docteur en pharmacie et pharmacien titulaire – Pharmacie de l'Épine à Lille