Faculté de Pharmacie de Lille

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 11 septembre 2024 à Lille	
Par Mme MIONNET Hélène	
Microbiote intestinal et syndrome métabolique, exemple o bactérie prometteuse : Akkermansia muciniphila	a'une

Membres du jury:

Président : Monsieur le Professeur FOLIGNE Benoît, Professeur des Universités en bactériologie et virologie, Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Professeur BERTIN Benjamin, Professeur des universités en immunologie, Lille.

Assesseurs : Monsieur le Docteur GERVOIS Philippe, Pharmacien et Maître de conférences des universités en biochimie, Lille.

Monsieur le Docteur CHEVALON Vincent, Pharmacien titulaire d'officine à Berck-Sur-Mer





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-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET Etienne PEYRAT Corinne ROBACZEWSKI Olivier COLOT Bertrand DÉCAUDIN Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

UFR3S

Dominique LACROIX Doyen Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité Hervé HUBERT Vice-Doyenne Recherche Karine FAURE Vice-Doyen Finances et Patrimoine **Damien CUNY** Vice-Doyen International Vincent DERAMECOURT Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires Sébastien D'HARANCY Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie Caroline LANIER Thomas MORGENROTH Vice-Doyen Territoire-Partenariats Vice-Doyen Santé numérique et Communication Vincent SOBANSKI Vice-Doyenne Vie de Campus Anne-Laure BARBOTIN Vice-Doyen étudiant Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doven Delphine ALLORGE Premier Assesseur et Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement Anne GARAT Assesseur à la Vie de la Faculté et Assesseur aux Ressources et Personnels Emmanuelle LIPKA Responsable des Services Cyrille PORTA Représentant étudiant Honoré GUISE Chargé de mission 1er cycle Philippe GERVOIS Chargée de mission 2eme cycle Héloïse HENRY Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche Nicolas WILLAND Chargé de mission Relations Internationales Christophe FURMAN Chargée de Mission Qualité Marie-Françoise ODOU Chargé de mission dossier HCERES Réjane LESTRELIN

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	
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.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
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.	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	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
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	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	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
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
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
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
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	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.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
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
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
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26

Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
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	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
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
Mme	KUBIK	Laurence	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
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
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.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
М.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
М.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques





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

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration de cette thèse ainsi qu'à l'accomplissement de mes études.

Tout d'abord, je remercie mon directeur de thèse, Benjamin Bertin, pour sa bienveillance, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de ce travail. Je le remercie aussi pour son aide et son écoute quant à mon choix de filière il y a deux ans et demi.

De plus, je souhaite remercier les membres du jury ; Benoit Foligné, Philippe Gervois et Vincent Chevalon, pour l'honneur qu'ils me font en acceptant d'évaluer ce travail.

J'adresse également mes remerciements à mes collègues de la pharmacie de l'Hôtel de Ville à Berck-Sur-Mer pour leur soutien et leur bonne humeur au quotidien, ce qui m'a beaucoup aidé à tenir le coup lors de la fin de mon cursus scolaire et la rédaction de ce travail.

Je remercie particulièrement Guillaume, qui a toujours cru en moi et dont le soutien lors de mes études était inestimable. Il a su me donner confiance et force au quotidien et être un pilier indispensable. Merci pour ton amour, ta patience et ta détermination.

Je ne remercierai jamais assez ma famille, pour m'avoir donné le goût du savoir et de la curiosité ainsi que de m'avoir permis de réaliser ces études de par leur soutien, leur vigueur, leurs conseils et surtout leur amour.

Je remercie ma meilleure amie, Léa Wartelle, pour avoir toujours été là pour moi depuis nos 15 ans, que ce soit dans les moments de joies que dans les moments les plus durs. A tous ces moments partagés ensemble qui resteront inoubliables!

Je remercie mes amis de la faculté pour avoir rendu ce cursus des plus agréables ! Tout particulièrement Léa Dedise, Lucile, Grégoire, Gaëlle, Lisa et Noémie.

Je remercie le quatuor, groupe qui s'est formé en PACES et qu'on a su entretenir malgré la distance et le travail. Les meilleurs copains : Nathan, Corentin et David.

Je remercie également ma belle-famille pour son accueil chaleureux et son altruisme.

Liste des abréviations

IMC : Indice de masse corporelle

OMS: Organisation mondiale de la santé

IOTF: International Obesity Task Force

SM: Syndrome métabolique

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

HDL-C: High density lipoproteins-cholestérol

LDL-C: Low density lipoproteins-cholesterol

CHU: Centre hospitalo-universitaire

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III

IDF: International Diabetes Federation

AHA/ NHLBI: American Heart Association/ National Heart Lung, and Blood Institute

Scientific Statement

TG: Triglycérides

PA: Pression artérielle

PAS: Pression artérielle systolique

PAD: Pression artérielle diastolique

AVC: Accident vasculaire cérébral

SOPK: Syndrome des ovaires polykystiques

UFC: Unité formant colonie

G: Gramme

Mg: Milligramme

GLP-1: Glucagon-like peptide one

MO: Microorganismes

IgG: Immunoglobulines

AG: Acides gras

INR: International Normalized Ratio

LPS: Lipopolysaccharides

TLR: Toll-like receptor

AGCC: Acide gras à chaîne courte

FAO: Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

ISAPP : Association Scientifique Internationale pour les Probiotiques et les Prébiotiques

CA: Compléments alimentaires

LG2055: Lactobacillus gasseri SBT2055

PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

P9: Protéine 9

2-PG: 2-Palmitoyl-glycérol

1-PG: 1-Palmitoyl-glycérol

MICI: Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

SEP: Sclérose en plaques

FFARII: Free-fatty acid receptor 2

FFARIII: Free-fatty acid receptor 3

GPR41: G protein coupled receptor 41

GPR43: G protein coupled receptor

5-HT: 5-hydroxytryptamine

GLP-2: Glucagon-like peptide 2

Table des matières

Tab	ole c	des matières	. 15
I.	In	troduction et généralités	. 20
II.	0	bésité et maladie métabolique	. 22
III.		Le microbiote intestinal	. 31
A	٨.	Généralités sur le microbiote intestinal	. 31
E	3.	Composition et évolution au cours de la vie du microbiote intestinal	. 32
(2.	Mécanisme d'action et rôle du microbiote intestinal dans l'obésité	. 38
IV.		Les probiotiques	. 45
A	٨.	Définitions	. 45
E	3.	Indications et effets des probiotiques	. 48
(C.	Les probiotiques dans le syndrome métabolique et l'obésité en général	. 51
_). néta	Spécialités existantes sur le marché des probiotiques concernant l'obésité et le syndrome abolique	. 53
٧.	Αl	kkermansia muciniphila	. 57
ļ	٨.	Généralités et découverte de la bactérie	. 57
E	3.	Akkermansia muciniphila et les maladies métaboliques	. 59
(2.	Mécanismes d'action d'Akkermansia muciniphila	. 63
[).	Actions d'Akkermansia muciniphila sur d'autres pathologies	. 65
VI.		Conclusion	. 67
Bib	liog	raphie	. 70

I. Introduction et généralités

Le microbiote, autrefois appelé « flore », intéresse les scientifiques depuis sa mise en évidence à la fin du XIXème siècle. Mais cela fait une vingtaine d'années que les scientifiques montrent un regain d'intérêt particulier pour le microbiote, et cela grâce aux récents progrès technologiques. Les recherches se sont multipliées et ce sujet attire un large éventail d'individus. Le microbiote intestinal désigne les groupes de micro-organismes (bactéries, virus, protozoaires) qui résident ou se déplacent dans l'ensemble du tube digestif. Le microbiote en général représente les micro-organismes vivants dans un écosystème donné; comme les poumons, la peau, les globes oculaires, le vagin, la bouche... Ce sont les progrès en biologie moléculaire et en bioinformatique qui ont permis une évolution croissante des connaissances sur la composition du microbiote, son écologie, ses rôles physiologiques et pathologiques. Il est d'ailleurs maintenant considéré comme un organe à part entière. En matière de chiffres, un jeune individu adulte abrite pas moins de 39 milliards de micro-organismes au niveau de la lumière colique, qui contient le microbiote le plus abondant (1). Les valeurs retrouvées varient beaucoup d'une source à l'autre ; certains parlant même de milliers de milliards. Le microbiote intestinal contient à lui tout seul la grande majorité des micro-organismes présents dans le corps. Chaque individu abritant un microbiote qui lui est propre.

Les scientifiques ont remarqué que certaines perturbations écologiques du microbiote (dysbioses) sont associées à des maladies intestinales, comme le syndrome de l'intestin irritable, le cancer du côlon...; mais aussi extra-intestinales comme l'obésité, le diabète et les dyslipidémies. Une dysbiose étant une anomalie de la composition du microbiote (cela peut être dû soit à un excès de micro-organismes délétères, soit à un manque de micro-organismes bénéfiques, soit à une perte de structure de l'écosystème avec une réduction de la biodiversité ou de la richesse).

C'est pour cela qu'une supplémentation en micro-organismes vivants, sous différentes formes galéniques (appelés probiotiques), pourrait s'avérer intéressante voire prometteuse chez certaines personnes. D'ailleurs actuellement, les probiotiques ainsi que les prébiotiques (qui jouent le rôle de substrats pour le développement des micro-

organismes contenus dans les probiotiques) ont le vent en poupe mais pour l'instant surtout dans l'indication des troubles digestifs, avec une efficacité actuellement reconnue.

En France ainsi que dans le monde, le nombre de personnes atteintes de désordres métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémie...) ne fait que croître. Ce qui en fait une véritable préoccupation de santé publique. En France, une personne sur 5 serait atteinte du syndrome métabolique (SM) et aux Etats-Unis, ce serait plus de 40% des plus de 50 ans qui seraient touchés, selon l'Inserm (2).

Le syndrome métabolique se définit par l'association d'au moins 3 critères parmi les suivants : un excès de graisse abdominale, une glycémie à jeun trop élevée, de l'hypertension artérielle, un taux de HDL-cholestérol inférieur aux normales et un taux de triglycérides supérieur aux normales.

C'est pourquoi dans ce contexte, il serait intéressant de se pencher sur les études menées sur les probiotiques et leurs effets extra-intestinaux cités précédemment. En effet, une bactérie découverte il y a vingt ans nommée *Akkermansia muciniphila* montrerait des résultats prometteurs en ce qui concerne le syndrome métabolique. En réalité, un manque de cette bactérie commensale au niveau du microbiote intestinal serait lié à de multiples maladies : obésité, diabète, stéatose hépatique, inflammation, cancer du côlon... Cela ayant été démontré à la fois sur des modèles animaux de type souris, mais également sur des modèles humains. *Akkermansia muciniphila* agit en contribuant au maintien d'une barrière intestinale en bonne santé (via des interactions avec les mucines, glycoprotéines constituant le mucus digestif) et elle régule l'immunité et l'inflammation. Etonnamment, la bactérie sous forme pasteurisée serait plus efficace que la bactérie vivante, son efficacité et sa sécurité ayant été relevé dans quelques études (3).

Face à cette pandémie d'obésité, les recherches concernant sa prise en charge sont au centre de l'attention. Toutes les approches thérapeutiques sont envisagées : l'activité physique adaptée sur ordonnance, la diététique, la chirurgie bariatrique, les traitements médicamenteux, la médecine douce, la phytothérapie, etc. C'est aussi le cas des probiotiques et prébiotiques, avec comme but de combler les déficits en microorganismes retrouvés chez certains individus obèses. Ce travail cherchera à expliquer le rôle que joue le microbiote intestinal dans les désordres métaboliques

(obésité, diabète, dyslipidémies...) et l'éventuelle possibilité thérapeutique de modifier temporairement ou définitivement ce microbiote intestinal via la prise de probiotiques.

Dans quelles mesures et par quels moyens *Akkermansia muciniphila* serait un candidat prometteur comme traitement du syndrome métabolique ?

Pour cela, la première partie définira l'obésité et le syndrome métabolique en général ainsi que les complications qu'ils encourent. Puis le microbiote intestinal sera défini et expliqué, ainsi que son « mécanisme d'action » et son rôle dans le syndrome métabolique. La partie suivante portera sur les probiotiques comme thérapeutique. Pour finir, la dernière partie traitera des différentes recherches concernant la bactérie *Akkermansia muciniphila* dans le cadre de la prise en charge des désordres métaboliques.

II. Obésité et maladie métabolique

L'obésité se définit comme « une augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme dans une proportion telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé » (IOTF, 1998). Actuellement, la mesure de référence internationale est l'indice de masse corporelle (IMC). Pour calculer un IMC, il faut rapporter le poids en kilogrammes par la taille en mètres au carré (4) :

$IMC = P/T^2 en kg/m^2$

Le calcul de l'IMC permet le diagnostic clinique de l'obésité, c'est un moyen très simple d'estimer la masse grasse d'un individu mais aussi le risque morbide. Le calcul de l'IMC est valable pour les adultes, concernant les enfants, ce sont les courbes de croissance qui sont utilisées.

Voici la classification de l'IMC par l'OMS :

IMC	Classification par l'OMS
< 16,5	Dénutrition
16,5 ≤ 18,5	Maigreur

18,5 ≤ IMC < 25	Valeur de référence	
25 ≤ IMC < 30	Surpoids	
30 ≤ IMC < 35	Obésité modérée	
35 ≤ IMC < 40	Obésité sévère	
≥ 40	Obésité massive	

Le second critère pouvant être utilisé est le tour de taille. Cela peut être utile pour éviter les mauvaises interprétations de l'IMC comme chez les sportifs ou les personnes de grande taille par exemple. En effet, on parle d'obésité abdominale pour un tour de taille supérieur à 94 centimètres chez les hommes et supérieur à 80 centimètres chez les femmes.

L'accélération rapide de l'incidence de l'obésité est considérée comme une épidémie par l'OMS. Dans le monde, 800 millions d'adultes sont en surcharge pondérale (4). En ce qui concerne la France, selon une étude coordonnée par des chercheurs de l'Inserm et du CHU de Montpellier, le surpoids touche 47% des adultes et l'obésité 17%. L'incidence est d'autant plus inquiétante chez les sujets jeunes, avec une multiplication du taux d'obésité chez les 18-24 ans par 4 entre 1997 et 2000 (5).

En terme de physiopathologie, l'obésité est une maladie complexe et multifactorielle. Plusieurs facteurs rentrent en compte : environnementaux, comportementaux et génétiques. L'obésité reste la conséquence d'un excès de stockage dans l'adipocyte (6).

L'obésité est reconnue par l'OMS comme une maladie « chronique » grave à l'origine de complications sévères, parfois mortelles, c'est pourquoi c'est un enjeu majeur de santé publique (3). Une relation linéaire entre le poids et l'hypertension artérielle, les maladies coronariennes et le diabète de type 2 existe. Cette relation existe également avec la croissance de l'adiposité abdominale. L'obésité est aussi responsable de complications veineuses, ostéoarticulaires et a également des répercussions sur la santé psychologique des patients concernés car elle est souvent accompagnée de difficultés sociales, relationnelles, familiales ou professionnelles (6).

L'objectif premier dans la prise en charge de l'obésité sera la prévention ou le traitement des complications associées.

Très souvent l'obésité évolue en un syndrome métabolique et donc majore le risque de complications.

Le syndrome métabolique a été décrit pour la première fois par Gerald Reaven (endocrinologue américain) en 1988, comme un ensemble d'anomalies métaboliques lié à un risque accru de diabète et de coronaropathie (7).

En effet, le syndrome métabolique se définit comme l'association de plusieurs critères diagnostics. Ces derniers ont évolué selon les années et ont été sujets à débats et controverses dans le monde médical. Ils se basent sur le tour de taille, le taux de triglycérides et de HDL-cholestérol, l'élévation de la pression artérielle et de la glycémie à jeun.

Il y a tout d'abord eu la définition de l'OMS et du *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)* en 2001, qui a été très largement utilisé. Puis en 2005, il y a eu celle de *l'International Diabetes Federation (IDF)*. Et en 2009, celle de l'*American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement (AHA/NHLBI)* (8).

	NCEP/ATPIII	IDF (2005)	IDF/AHA/ NHLBI
	(2001)		(2009)
	3 des 5 critères	Tour de taille + 2	3 des 5 critères
	suivants	des 4 autres critères	suivants
			Reprenant les seuils
			IDF 2005 pour les
			non-européens et
Tour de taille	Hommes : ≥ 102 cm	Hommes : ≥ 94 cm	laissant le choix
élevé	Femmes : <u>></u> 88 cm	Femmes : ≥ 80 cm	entre seuils IDF et
		_	seuils NCEP/ATP III
			pour ceux d'origine
			européenne

	> 1,5 g/L ou	> 1,5 g/L ou	> 1,5 g/L ou
TG élevés	traitement	traitement	traitement
	hypolipémiant	hypolipémiant	hypolipémiant
LIDI a baa	Hommes :< 0,40 g/L	Hommes :< 0,40 g/L	Hommes :< 0,40 g/L
HDLc bas	Femmes : < 0,50 g/L	Femmes : < 0,50 g/L	Femmes : < 0,50 g/L
	PAS <u>></u> 130 mm Hg	PAS <u>></u> 130 mm Hg	PAS <u>></u> 130 mm Hg
PA élevées	et/ou PAD > 85 mm	et/ou PAD > 90 mm	et/ou PAD ≥ 85 mm
PA elevees	Hg ou traitement	Hg ou traitement	Hg ou traitement
	antihypertenseur	antihypertenseur	antihypertenseur
Glycémie à jeun	≥ 1,1 g/L ou	≥ 1,0 g/L ou	≥ 1,0 g/L ou
	traitement	traitement	traitement
élevée	antidiabétique	antidiabétique	antidiabétique

Figure 1 : Différentes définitions du syndrome métabolique (9)

La définition de l'IDF de 2005 est plus stricte, en effet les normes pour le tour de taille passent de 102 cm pour les hommes et 88 cm pour les femmes à respectivement 94 cm et 80 cm. Cette définition place également l'augmentation du tour de taille comme critère indispensable. Elle est valable pour les individus d'origine européenne mais est encore plus basse pour les populations d'origine asiatique (Asie du Sud, Chine, Japon), 90 cm pour les hommes et toujours 80 cm pour les femmes (10). Le consensus d'harmonisation de l'IDF de 2009 vient assouplir les choses car l'augmentation du périmètre abdominal n'est plus indispensable et le choix est laissé aux praticiens de prendre en compte, pour les patients d'origine européenne, la définition de 2001 ou celle plus dure de 2005 quant à la mesure du périmètre abdominal. Et trois critères positifs sur cinq qualifie une personne atteinte du syndrome métabolique (11). C'est pourquoi la définition de 2009 est plus couramment utilisée.

La survenue du SM est favorisée par le manque d'activité physique, la sédentarité et la malnutrition. Sa prévalence est en constante augmentation, ce qui en fait un problème de santé publique. En effet, en France, près d'une personne sur cinq serait touchée selon l'INSERM, et aux Etats-Unis plus de 40% des plus de 50 ans (12).

Or, ce syndrome expose à des complications et une mortalité prématurée. Il augmente considérablement le risque de développer des maladies cardiovasculaires (infarctus

du myocarde, accident vasculaire cérébral), un diabète de type 2, des maladies hépatiques (stéatohépatite non alcoolique, cirrhose) ou rénales, de l'apnée du sommeil ou des troubles gynécologiques (syndrome des ovaires polykystiques).

C'est pourquoi des campagnes de sensibilisation et de prévention sont mises au point par l'État français.



Figure 2 : Affiche de sensibilisation au syndrome métabolique (12)

La prise en charge a pour but de traiter les différents critères et les différents facteurs de risque. Sachant que le syndrome métabolique est favorisé par un manque d'activité physique, de la sédentarité, l'obésité et donc une mauvaise alimentation, il est clair que ce sont les critères à éviter. C'est pourquoi, en premier lieu, des règles hygiéno-diététiques avec une hygiène de vie saine sont à mettre en place. C'est-à-dire, une activité physique adaptée de type aérobie comme de la marche, du vélo, de la natation..., au moins trente minutes par jour cinq fois par semaine. Les personnes étant plutôt sédentaires doivent veiller à ce que la reprise soit progressive dans le but

d'éviter les blessures. Deuxièmement, il est important d'adopter un régime alimentaire sain et équilibré du type régime méditerranéen : au moins cinq fruits et légumes par jour, consommer des oméga-3 (thon, sardines, noix...) et des oméga-9 (avocat, huile d'olive), éviter les acides gras saturés qui sont particulièrement présents dans les plats industriels, la charcuterie, les pâtisseries... Et, évidemment, les apports caloriques doivent être diminués ainsi que la consommation de sel, cette dernière favorisant l'hypertension artérielle. De plus, la consommation de tabac doit être arrêtée et celle d'alcool diminuée voire arrêtée également. Tout cela permettrait une perte de poids, une régulation du taux de cholestérol et de la glycémie. Par ailleurs, une perte de poids d'environ 7% pourrait être suffisante pour inverser le syndrome (13).

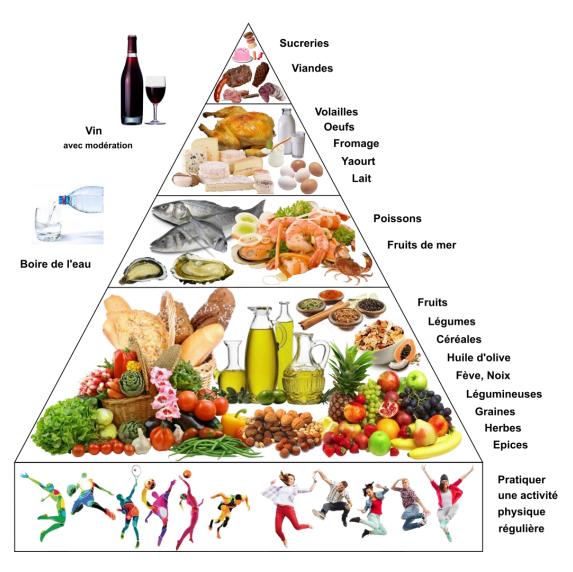


Figure 3 : Illustration du régime méditerranéen (14)

Cependant, il n'y a pas vraiment de traitement médicamenteux curatif du syndrome métabolique. À ce jour, ce sont les règles hygiéno-diététiques qui montrent le plus

d'efficacité. En revanche, les différents facteurs de risque peuvent être traités de manière allopathique. L'hypertension artérielle est prise en charge par les anti-hypertenseurs. Concernant l'hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie se sont les hypolipémiants (statines) et les hypotriglycéridémiants (ézetimibe par exemple) qui sont les traitements de choix. Les traitements du diabète de type 2 sont vastes avec pour cela plusieurs classes médicamenteuses : les biguanides, les inhibiteurs des alpha-glucosidases, les glifozines, les glinides, les gliptines (inhibiteurs de la DPP-4), sulfamides hypoglycémiants, insulines lentes et rapides.

L'obésité est un facteur de risque primordial à traiter. Ce dernier se traite par les règles hygiéno-diététiques citées précédemment, de l'activité physique, un suivi nutritionnel par un diététicien, une aide sociale et/ou professionnelle, un séjour en établissement de soins de suite et de réadaptation... En ce qui concerne les traitements médicamenteux, pour l'instant il en existe peu, mais c'est un domaine de recherche qui est actuellement très exploité par les laboratoires pharmaceutiques. Actuellement, parmi les <u>traitements allopathiques</u> il existe :

Saxenda (Liraglutide) 6mg/ml en stylo injectable prérempli, analogue du Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), indiqué en complément d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique dans le contrôle du poids chez des adultes avec un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² ou compris entre 27 et 30 kg/m² avec au moins un facteur de comorbidité lié au poids (dysglycémie, HTA, dyslipidémie, syndrome d'apnée du sommeil). La posologie est de 0.6 mg par jour à maximum 3.0 mg par jour, avec une augmentation par paliers espacés d'une semaine au moins. Il s'injecte en sous-cutanée (abdomen, cuisse, haut du bras) à heure régulière. Ce traitement n'est pas sans risque étant donné les effets indésirables rapportés : pancréatite aiguë, cholélithiase et cholécystite, événements thyroïdiens type goitre, augmentation de la fréquence cardiaque, déshydratation... Concernant son efficacité plusieurs essais (Essai 1 : SCALE Obesity and Pre-Diabetes-1939, essai 2 : SCALE Diabetes-1922) sont en sa faveur. En effet, l'essai 1 a montré une perte de poids supérieure ou égale à 5% chez 67,5% des patients après 12 semaines. Et l'essai 2, la même perte chez 50,4% des patients, en 12 semaines également. Ces patients répondeurs précoces ont donc poursuivi le traitement et 51% d'entre eux ont eu une perte de poids supérieure ou égale à 10% de leur poids initial après un an de traitement. La perte de poids en moyenne chez les répondeurs précoces est de 11,2% du poids à l'inclusion. En sachant que le traitement est associé à un régime hypocalorique et une augmentation de l'activité physique. Non remboursé, listé (15).

Orlistat 120 mg gélule ; inhibiteur puissant, spécifique, d'action prolongée des lipases gastro-intestinales qui empêche l'hydrolyse des triglycérides d'origine alimentaire en acides gras libres et monoglycérides absorbables. Indiqué en association à un régime modérément hypocalorique, dans le traitement de l'obésité (IMC supérieur ou égal à 30 kg/m²) ou du surpoids (IMC supérieur ou égal à 28 kg/m²) associé à des facteurs de risque. La posologie recommandée est d'une gélule de 120 mg à chacun des principaux repas, soit en général 3 gélules par jour. Il est important que le patient ne consomme que 30% de graisses mais beaucoup de fruits et légumes. Les effets indésirables sont des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, selles graisseuses), hémorragie rectale, diminution d'efficacité des contraceptifs oraux, hypothyroïdie... Concernant l'efficacité, l'étude XENDOS a montré qu'une perte de 5% du poids initial était observée après 12 semaines de traitements chez 60% des patients traités. Et au bout d'un an, parmi ces patients 62% ont présenté une perte de poids supérieure ou égale à 10% de leur poids initial. En revanche, chez les patients ne perdant pas au moins 5% de leur poids initial, la réponse par la suite est mauvaise. C'est pourquoi le traitement doit être arrêté après 12 semaines s'il n'y a pas eu de perte d'au moins 5% du poids initial. Non remboursé, listé (16).

Beaucoup de traitements à visée amaigrissante dits de « médecine douce » existent également. Ce sont souvent des <u>compléments alimentaires à base de phytothérapie</u> contenant :

Des plantes à action brûleuse de graisses/calories (favorisant la lipolyse):
 plantes à caféine (thé vert, café vert, kola, maté, guarana), Citrus aurantium,
 Garcinia cambogia, fucus... Exemples de spécialités non listées en vente en
 pharmacie: Café Vert Arkopharma®, Thé Vert Arkopharma®, Guarana
 Arkopharma®, Maté Naturactive Pierre Fabre®, Citrus aurantium
 Arkopharma®...

- Des plantes à action de captation des graisses de l'alimentation ou à action de satiété/coupe-faim (à base de fibres) : fucus (Varech, algue brune), konjac, nopal (Figuier de Barbarie), ispagul (mucilage), chitosane, pectines de pomme, Hoodia gordonii... Exemples de spécialités non listées en vente en pharmacie : Fucus Arkopharma®, Ispaghul Arkopharma®, Nopal Arkopharma®, Oenobiol® Activateur minceur (à base de konjac), Oenobiol® Liporéducteur (à base de chitosane), Poméol® Medical Acti Ball laboratoire Clémascience (contient des pectines : actifs de pomme)...
- Des plantes à action diurétique (facilitent les fonctions d'élimination de l'organisme : augmentent la diurèse et diminue la surcharge sodique) : plantes à caféine, orhosiphon, pissenlit, frêne, reine des près, piloselle, queue de cerise, hibiscus, feuilles de bouleau... Exemples de spécialités non listées en vente en pharmacie : Orthosiphon Arkopharma® (phytomédicament), Reine des près Arkopharma® (phytomédicament), Piloselle Arkopharma® (complément alimentaire) ...
- Des draineurs hépato-biliaires : artichaut, radis noir, curcuma... Exemples de spécialités non listées en vente en pharmacie : Radis noir et artichaut : Bien être du foie SuperDiet®, Artichaut Naturactive®...
- Plantes pour affiner la silhouette (enzymes protéolytiques): ananas, papaye...

En <u>oligothérapie</u>, la spécialité « Oligosol® Zinc, Nickel, Cobalt » est utilisée comme modificateur de terrain en particulier en cas de régime amaigrissant.

De plus, certaines <u>souches homéopathiques</u> ont également des indications dans le cadre d'une perte de poids, comme :

 Fucus complexe (Fucus vesiculosus 2DH, antimonium crudum 5DH, alchemilla vulgaris 2DH, calcarea acetica 2DH): traitement homéopathique pour faciliter la perte de poids, en complément de mesures diététiques. Les <u>probiotiques</u> font également partie du marché du surpoids/obésité, avec certaines souches mises en avant comme : *Lactobacillus gasseri*, *Akkermansia Muciniphila*, *Hafnia alvei HA4597* (17)... Exemples de spécialités non listées en vente en pharmacie : Lactobacillus Gasseri Terravita®, The Akkermansia Company Metagenics®, Satylia Symbiosys®...

Des recherches montrent que le microbiote intestinal pourrait intervenir dans l'émergence du syndrome métabolique. En effet, les bactéries du microbiote intestinal jouent un rôle dans la régulation du métabolisme et de l'inflammation. Par exemple, il a été remarqué que les patients souffrant de SM présentent une diminution de la présence de la bactérie *Akkermansia muciniphila*. Or, c'est une des bactéries les plus abondantes du microbiote intestinal humain. Les études montrent également qu'un traitement par metformine ou une opération de chirurgie bariatrique augmente l'abondance de cette dernière, or ces deux traitements sont à l'origine d'une perte de poids. Il est donc intéressant de s'intéresser au microbiote intestinal et à toutes ses complexités. Et par conséquent aux probiotiques également, car ils pourraient donc être une alternative de traitement très intéressante en prévention du SM ou même en curatif, en particulier la bactérie *Akkermansia muciniphila* car beaucoup d'études ont été faites (sur des rongeurs, sur l'Homme) et elles sont très prometteuses (18).

III. Le microbiote intestinal

A. Généralités sur le microbiote intestinal

Comme expliqué précédemment, le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes qui colonisent ou passent dans le tube digestif. Il n'est pas uniforme, et selon les parties du tube digestif, sa composition est différente. Par exemple, le plus riche et diversifié est celui de la lumière colique. Les fonctions du microbiote intestinal sont nombreuses, mais toutes ne sont pas encore clairement définies et beaucoup restent à prouver.

Lorsque le microbiote est équilibré, ce que l'on appelle « symbiose », il a des actions bénéfiques. Il joue le rôle de barrière contre certains pathogènes, mais également un rôle au niveau de la régulation de l'immunité ou encore sur la motricité intestinale. En

revanche, quand ce dernier est déséquilibré, on appelle cela « dysbiose ». Or, au fil des décennies et des recherches il a été remarqué que ces dysbioses pouvaient être retrouvées dans de nombreuses pathologies. Ce qui est le cas de l'obésité, du cancer du côlon, des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), des troubles intestinaux suite à la prise d'antibiotiques, du syndrome de l'intestin irritable, de maladies hépatiques, etc (19). Le microbiote intestinal est désormais considéré comme un organe à part entière par certains chercheurs. En effet, sa composition est extrêmement vaste. Il contient plus de micro-organismes que de cellules humaines dans tout le corps d'un individu adulte. Parmi ces micro-organismes, il y a principalement des bactéries mais également des levures, des champignons et des virus. Et ces derniers ont un bagage génétique bien supérieur aux cellules humaines car chacun contient cent fois plus de gènes.

Depuis quelques temps nous pouvons voir beaucoup de messages attractifs véhiculés par les grands médias vantant des bénéfices et des allégations alléchantes, mais malheureusement, souvent sont trop peu documentés. C'est ce qu'ont cherché à discuter, Alan W. Walker et Lesley Hoyles, deux spécialistes du microbiote, dans un article publié dans la revue *Nature Microbiology* (20). Il y a encore beaucoup de mécanismes à élucider concernant le MI.

B. Composition et évolution au cours de la vie du microbiote intestinal

Les conditions écologiques varient tout au long du tube digestif. Que ce soit le pH, le potentiel de réaction d'oxydoréduction, l'anaérobiose, les substrats alimentaires disponibles, la vitesse du transit, le mucus et les sites d'adhésion... Il y a des microorganismes qui résident au sein du tractus digestif tandis que d'autres y transitent seulement. Ils y sont de passage. C'est le cas des bactéries lactiques et des levures alimentaires (19).

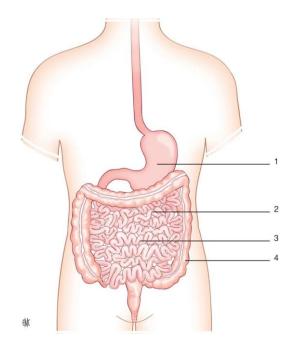


Figure 3 : Schéma du tractus digestif (19)

Comme dit précédemment, les conditions écologiques différent selon les endroits du tube digestif. Voici les particularités selon la partie du tube digestif :

- Estomac (1 sur la figure 3) : son pH est très acide, il est composé de 10 à 10² unités formant colonie (UFC) par gramme (g) de contenu. C'est une flore qui est en transit et qui est principalement composée de *Helicobacter pylori* et de Lactobacilles et Streptocoques.
- **Jéjunum (2)**: il est composé de nombreux acides biliaires et le transit y est rapide. Il est plus riche que l'estomac car il contient 10² à 10⁴ UFC/g dont principalement des Lactobacilles et des Streptocoques.
- Iléon (3): Le transit y est plus lent mais il est encore plus riche. Plus on avance dans le tube digestif, plus les microorganismes sont nombreux; ici 10⁴ à 10⁶ UFC/g. Ce sont principalement des bactéries appartenant au phyllum des Firmicutes comme les Clostridies, mais encore des Lactobacilles, des Streptocoques et des Bactéroïdes.

• Côlon (4): C'est ici que le transit est le plus lent, il comporte moins de microorganismes exogènes mais c'est la partie la plus peuplée et avec la plus grande biodiversité car elle contient entre 10⁸ à 10¹² UFC/g dont des Bifidobactéries, des Entérobactéries et principalement des bactéries appartenant au phylum des Bacteroidetes et des Firmicutes.

La composition du microbiote intestinal diffère selon les individus mais certains microorganismes sont presque toujours retrouvés chez des individus sains. Ils sont de l'ordre de la vingtaine. En revanche, des divergences ont été remarquées selon les pays, l'âge des individus ou encore les maladies comme l'obésité ou le syndrome du côlon irritable par exemple. Cela dépend donc de facteurs environnementaux. Mais pas seulement, car il a été remarqué que le microbiote de jumeaux homozygotes comporte moins de différences que le microbiote de deux jumeaux hétérozygotes, il y a donc également une composante génétique qui rentre en jeu (19).

Les phyllums et les genres bactériens les plus représentés dans le tube digestif de l'Homme sont les suivants (19) :

Firmicutes	Ruminococcus, Clostridium Faecalibacterium, Lactobacillus
Bacteroidetes	Bacteroides, Prevotella
Proteobacteria	Escherichia Desulfovibrio Helicobacter
Actinobacteria	Bifidobacterium
Verrucomicrobia	Akkermansia

Concernant la mise en place et l'évolution du microbiote intestinal au cours de la vie, le tube digestif est colonisé dès la naissance grâce aux microorganismes de la mère. Cela touche plus particulièrement les enfants nés d'accouchements par voie basse mais moins ceux nés de césariennes. Par ailleurs, une étude de cohorte américaine réalisée de 1996 à 2012 comprenant 22 068 enfants, montre l'impact de la naissance par césarienne sur le risque d'obésité future chez les enfants. Il a été observé que les individus nés par césarienne avaient 15% plus de risque de devenir obèses que ceux nés par voie basse. De plus, ces chiffres sont encore plus significatifs lorsque l'on compare des enfants nés de la même fratrie. Normalement, les frères et sœurs ont génétiquement à peu près les mêmes risques de devenir obèses. Or, les enfants de fratrie nés par césarienne ont montré 64% plus de risque de devenir obèses que leurs frères et sœurs nés par voie naturelle (21). L'environnement joue également un rôle majeur dans cette colonisation, ce qui est aussi le cas de l'allaitement. Le microbiote des enfants nourris au lait maternel est différent de ceux nourris au lait artificiel. Puis le microbiote s'enrichit considérablement au moment de la diversification alimentaire, ce qui montre donc l'importance de l'environnement et d'une alimentation variée (19).

On peut donc dire que les mille premiers jours de la vie représentent une période charnière quant à l'acquisition du microbiote intestinal, ce qui a un effet également sur la maturation du système immunitaire.

Pourtant, Alan W. Walker et Lesley Hoyles démentent cette idée dans leur article publié dans la revue *Nature Microbiology* (20). En effet, ils réfutent l'affirmation « Le microbiote est hérité de la mère à la naissance ». Ces derniers affirment que certains microorganismes sont bien transférés de la mère au bébé au moment de la naissance, mais ils disent que finalement peu d'espèces persistent jusqu'à l'âge adulte. Pour eux, la diversification est d'autant plus importante après la naissance, et surtout, lors du sevrage. Etant donné que les raisons de la diversification du microbiote sont multifactorielles (impact des expositions environnementales, de l'alimentation, de l'antibiothérapie, de la génétique...), ils estiment que l'héritage de la mère y joue un rôle mineur (20).

Cette diversification se stabilise souvent vers l'âge de trois ans.

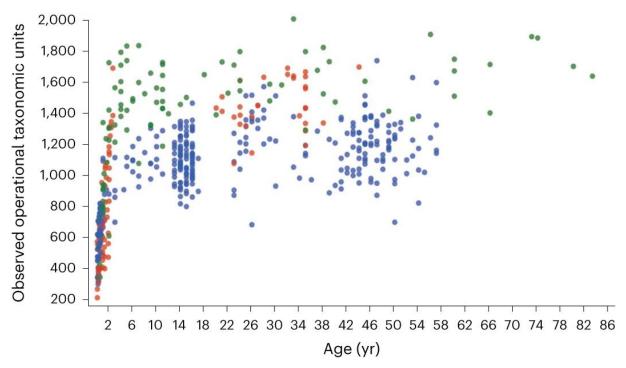


Figure 4 : Diversité du microbiote intestinal humain au fil des années après la naissance (22)

La figure 4 représente la diversité évaluée à l'aide du nombre d'unités taxonomiques opérationnelles observées en fonction de l'âge. Les différentes couleurs représentent les individus de différentes zones géographiques :

Rouge : MalawiVert : VenezuelaBleu : Etats-Unis

La diversification est exponentielle entre un et deux ans, et se stabilise dans l'enfance entre trois et six ans. Les enfants vivants au Venezuela ont plus d'unités taxonomiques que les enfants grandissant aux Etats-Unis.

Il faut savoir également que le microbiote a la capacité de revenir à la normale après des perturbations de type gastroentérites ou antibiothérapies. De plus, des modifications du microbiote intestinal ont été observées chez les sujets âgés, ce qui s'expliquerait par des changements au niveau du régime alimentaire. En effet, les personnes âgées consomment souvent de manière moins diversifiée et mangent tout simplement moins.

Il a également été observé un lien entre l'obésité et la composition du microbiote intestinal, sur des modèles animaux mais également chez l'Homme. En effet, sa composition diffère chez les sujets obèses et maigres. Donc il est possible de penser qu'une dysbiose du MI pourrait être à l'origine de modifications du poids corporel. Une dysbiose peut être la conséquence d'une perte de microorganismes bénéfiques ou au contraire à la croissance de bactéries potentiellement nocives ou encore à une perte de diversité des différentes bactéries en général. De plus, l'alimentation a un impact sur ce dernier. Par exemple, l'enterotype Bacteroides est plus présent chez les individus avec une alimentation riche en protéines et en graisses animales. Tandis que l'enterotype Prevotella est retrouvé particulièrement chez les individus ayant une alimentation riche en glucides (23). Plusieurs études relèvent également un rapport entre les phyla Bacteroidetes et Firmicutes modifié chez les individus obèses. L'étude de Ley et al. a mis en évidence que les souris maigres avait une prédominance de phyla Bacteroidetes mais chez les souris obèses on retrouve plus de Firmicutes (24). Puis d'autres études ont montré cette diminution des Bacteroidetes face à une augmentation des Firmicutes, à la fois sur des modèles animaux mais également chez l'Homme. En revanche, d'autres études ont démenti la mise en cause de ce rapport et ont même mis en avant un rapport opposé. Par exemple, une recherche coréenne (Yun et Al.) met bien en évidence une diminution de la diversité en microorganismes et donc une dysbiose chez les sujets obèses mais ne met pas en évidence de modification du rapport Bacteroidetes/Firmicutes (25). Ce rapport a donc été remis en question par plusieurs autres études. Ce n'est en effet pas si facile, il n'y a pas de signature taxonomique simple de l'obésité dans le MI, c'est beaucoup plus complexe que cela. Par ailleurs, la question est : est-ce que la dysbiose du MI est la cause ou l'effet de l'obésité ? Les enfants africains ont un MI plus riche en Bacteroidetes et plus pauvre en Firmicutes en comparaison avec les enfants consommant un régime occidental, ce qui est la conséquence d'un régime plus riche en fibres. L'alimentation impacte donc la composition du MI. Mais les études restent tout de même plus en faveur de la dysbiose comme facteur causal. Dans le sens où des expériences sur des souris met en évidence que lorsqu'un « microbiote obèse » est transféré à une souris axénique, elle devient obèse. Et à l'inverse, quand le « microbiote maigre » est transféré chez une souris obèse, ses symptômes liés au surpoids diminuent (23).

Finalement, les causes peuvent être définies comme plurifactorielles. Beaucoup d'éléments rentrent en jeu : la génétique, les habitudes alimentaires, le mode de vie,

ce qui comprend le stress, l'activité physique, la prise d'antibiotiques, le manque de sommeil (Figure 5) ...

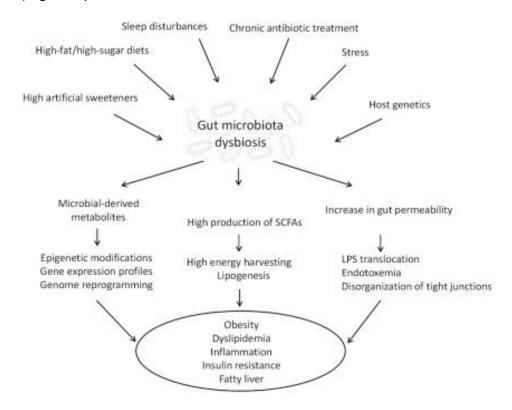


Figure 5 : Impact des divers facteurs environnementaux sur le MI (23)

C. Mécanisme d'action et rôle du microbiote intestinal dans l'obésité

En règle générale, on peut qualifier les effets des microorganismes (MO) du microbiote intestinal de directs ou indirects. Par exemple, du fait de leurs capacités enzymatiques on peut dire que ces effets s'exercent directement. Tandis qu'ils peuvent également exercer des effets indirects quand ils sont détectés par des récepteurs de cellules de l'hôte qui modifient l'expression de certains gènes et donc leur activité. Ces gènes peuvent avoir des actions physiologiques comme pathologiques. Il a été remarqué que certaines fonctions sont spécifiques de certaines espèces ou souches. Notamment les *Methanobrevicater* qui sont les seuls responsables de la production de méthane. Ou encore qu'il n'existe que certaines souches de *Clostridioides difficile* qui sont pathogènes car sécrétrices de toxines, ou que quelques souches de *Bifidum* ou *Saccharomyces cerevisiae* ont des propriétés probiotiques bénéfiques.

Le microbiote intestinal agit de différentes manières :

• Effet de barrière/ défense :

Il permet de jouer un rôle protecteur face à certains pathogènes. C'est d'ailleurs pourquoi la fréquence des infections à *Clostridium difficile* augmente lors d'un traitement qui déséquilibre le MI et donc cette barrière (l'antibiothérapie). Ce rôle de barrière agit via :

-un mécanisme de compétition entre les MO : par exemple en occupant les mêmes sites d'adhésion, en consommant les mêmes substrats ou en sécrétant parfois des métabolites toxiques ;

-une stimulation des défenses via le renforcement des sécrétions de défensines ou d'immunoglobulines ;

-une modulation de la sécrétion de mucus.

Par exemple, *Saccharomyces boulardii* qui est présente dans l'Ultralevure® qui est utilisée pour la prévention ou le traitement des diarrhées lors d'une antibiothérapie, agit sur la fonction de barrière du MI, effectivement en la renforçant il permet de diminuer le risque de rechutes de *Clostridium difficile*.

• Fonctions métaboliques :

Agit via des fonctions de synthèse, de dégradation ou encore de transformation. Par exemple, le MI a comme activité la synthèse des vitamines B9 et K. C'est pourquoi l'antibiothérapie peut modifier l'INR (International Normalized Ratio) des patients sous AVK car elle peut être responsable de carences en vitamines K. Par ailleurs, les bactéries du MI transforment la bilirubine en stercobilinogène, ce qui explique que les selles ne soient pas jaunes mais marrons, sauf en cas de diarrhée motrice ou la transformation n'a pas le temps d'être faite.

Effets trophiques et moteurs :

Permet une meilleure nutrition des tissus vivants, a une action également sur les cellules du système immunitaire et épithéliales et est à l'origine parfois d'une meilleure motricité.

• La fermentation :

Elle a lieu dans le côlon, essentiellement au niveau du côlon droit. Les fibres et substrats glucidiques complexes non digérés y sont changés en oses, qui sont des sucres simples. Puis ces oses sont fermentés en acides gras (AG) à chaîne courte, puis en gaz qui peuvent être transformés en méthane ou hydrogène sulfuré ou alors absorbés. Ces AG à chaîne courte ont parfois des propriétés comme par exemple le butyrate qui a des effets trophiques coliques et des fonctions immunomodulatrices, ou encore le propionate qui a une action sur la production hépatique du cholestérol. Tandis que les gaz produits nourrissent les colonocytes, diminuent la charge osmotique colique...

La neuromodulation :

Elle a la capacité de moduler l'activité du transit intestinal ou peut être à l'origine d'une sensibilité viscérale différente d'un individu à l'autre comme dans le syndrome de l'intestinal irritable

Dans le cadre de l'obésité et du syndrome métabolique ces mécanismes sont modifiés voire altérés pour différentes raisons. La figure 5 montre que différents facteurs rentrent en compte : comme le stress, la génétique, un régime riche en sucres et graisses et/ou à haute teneur en édulcorants artificiels..., c'est un ensemble qui peut être à l'origine de modifications physiologiques du fonctionnement du MI via différents mécanismes qui sont les suivants :

• Augmentation de la perméabilité intestinale :

Un régime riche en graisses peut être à l'origine d'une réduction des *Bifidobacterium* et d'une suractivation du système endocannabinoïde. Cette dysbiose est responsable d'une augmentation de la perméabilité intestinale. En effet, on retrouve moins de protéines de jonction serrées, ou elles sont désorganisées. De plus, le régime riche en graisses est également responsable d'une augmentation de la prolifération d'agents pathogènes à Gram négatifs. Finalement, cette perméabilité augmentée et

l'abondance de bactéries Gram négatives déclenchent une translocation bactérienne dans la circulation sanguine et donc une présence de lipopolysaccharides (LPS) dans le sang, aussi appelée endotoxémie. Les LPS induisent une réponse immunitaire car ils activent la voie du NF-κB et agissent aussi comme ligand du recepteur Toll-like (TLR)-4. Il en résulte une inflammation systémique de bas grade qui peut être responsable de troubles métaboliques (obésité, dyslipidémies, diabète de type 2). Cette théorie se confirme par la découverte de Cani. et al. montrant que les souris avec un régime riche en graisses ont une concentration plasmatique de LPS supérieure aux autres souris témoins (23,26).

• Une production d'acides gras à chaine courte (AGCC) modifiée :

Une concentration fécale en AGCC augmentée a été retrouvée chez les individus obèses (étude de Riva et al.(27)). Les AGCC les plus abondants sont : l'acétate, le butyrate et le propionate, ces derniers représentent 95% d'entre eux. Le MI et en particulier certaines espèces comme les Firmicutes peuvent générer des AGCC à partir de glucides alimentaires non digestibles retrouvés dans les fibres alimentaires. Or, ces AGCC ont des effets sur l'homéostasie énergétique. Le mécanisme d'action de ces derniers et leur impact dans l'obésité n'est pas encore très clair. Les sujets obèses auraient une plus grande capacité à générer ces AGCC (28), or ce sont des sources énergétiques impliquées dans la lipogenèse. Mais pas seulement, car certaines études montrent aussi des effets bénéfiques sur la perte de poids et l'adiposité. En effet, certaines études chez la souris montrent qu'une administration de butyrate, acétate et propionate diminue le poids corporel en augmentant l'oxydation des graisses et la dépense énergétique et améliore la sensibilité à l'insuline (29). De plus, un apport riche en fibres alimentaire aurait un effet protecteur pour maintenir un poids corporel sain (23). Or les fibres sont la principale source d'AGCC. Les AGCC ont donc des effets bénéfiques selon certaines études. L'acétate réduirait l'appétit en modifiant les profils d'expression des neuropeptides régulateurs de la satiété dans l'hypothalamus grâce à l'activation du cycle de l'acide citrique. Mais il stimule aussi la sécrétion de GLP-1 qui a un effet anorexigène et supprime l'accumulation de graisse dans le tissu adipeux et entraîne une sensibilité accrue à l'insuline. Deuxièmement, le propionate augmente la libération postprandiale du peptide plasmatique YY (PYY) ainsi que du GLP-1, ils ont tous les deux un rôle dans la satiété et de réduction de

l'apport énergétique, mais ils seraient retrouvés en moins grande quantité chez les personnes obèses (30). Troisièmement, le butyrate améliore l'oxydation et la thermogenèse des AG en augmentant l'expression du coactivateur peroxisome proliferator-activated receptor gamma 1α (PPAR-γ 1α) et de la protéine 1 de découplage mitochondrial dans le tissu adipeux brun (23). En plus de cela, les fibres alimentaires et les AGCC stimulent la production et la sécrétion de mucus, ils contribuent donc au maintien d'une structure du mucus. Un régime avec peu de fibres expose à une perméabilité de la couche du mucus augmentée et à une augmentation des bactéries dégradant la mucine. À contrario, la relation entre les AGCC et la prise de poids pourrait s'expliquer par l'action des GPR (G protein coupled receptor). Les AGCC sont des ligands de GPR41 et GPR43 exprimés dans l'épithélium intestinal et les adipocytes. Les AGCC peuvent donc activer l'adipogenèse dans le tissu adipeux via le GPR43. En effet, Hong et al. ont mis en avant une expression de GPR43 plus élevée chez les souris obèses (31). Finalement, les résultats des différentes études ne sont pas très cohérents car ils se contredisent, il est difficile de savoir quel est le véritable rôle des AGCC. C'est pourquoi le sujet est encore à explorer.

L'axe intestin-cerveau :

Le système nerveux central agit en réponse à des signaux neuronaux et chimiques, ce qui régule les fonctions métaboliques associées à la prise alimentaire. En effet, il semblerait que beaucoup de ces signaux soient produits au niveau gastro-intestinal, ce qui est appelé l'axe intestin-cerveau. Différents facteurs peuvent moduler cet axe comme le régime alimentaire, les gènes, l'anatomie (exemple de la chirurgie bariatrique), et le microbiote intestinal. Cela s'explique par la libération de différentes hormones lors de la prise alimentaire. Ces hormones agissent sur les mécanorécepteurs de l'estomac et provoquent, par exemple, une sensation de satiété. Ce sont les cellules entéroendocrines du tractus gastro-intestinal qui libèrent des hormones régulant les processus physiologiques. Ces hormones activent le noyau arqué de l'hypothalamus qui régule l'homéostasie énergétique via un impact sur l'appétit et la dépense énergétique. Ces principales hormones de satiété sont :

<u>-La ghréline</u>: orexigène (induit la faim). L'étude de Queipo-Ortuno et al. a montré que les individus avec beaucoup de *Bifidobacterium* et des *Eubacterium rectale* et *Lactobacillus* avaient une concentration de ghréline diminuée (32).

<u>-La cholécystokinine</u>: elle augmente après la prise de nourriture riche en graisses et protéines. Elle permet de réduire l'appétit (taille et durée des repas) et a une action sur la motilité gastro-intestinale et la dépense énergétique. Les personnes obèses sont moins sensibles à cette hormone ce qui joue sur la suralimentation et la prise de poids (33).

<u>-GLP-1</u>: induit par la consommation de glucides, protéines et lipides. Elle a un effet anorexigène.

- PYY : effet anorexigène par diminution de la motilité gastrique.

Finalement, une dysbiose peut perturber l'action de ces hormones dans la régulation de la prise alimentaire. Par exemple, Breton et al. ont remarqué que l'ajout de protéines d'*Escherichia coli* chez des souris et rats augmente les concentrations plasmatiques de GLP-1 et PYY et donc diminue la prise alimentaire (34).

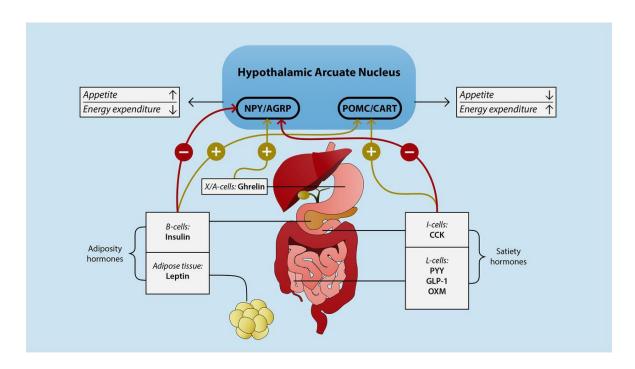


Figure 6 : L'axe intestin-cerveau et les signaux de satiété et d'adiposité (29)

• La génétique et l'épigénétique :

La génétique joue un rôle clef dans la formation du MI. Elle est à l'origine de différences dans la composition, la diversité et la structure du microbiome. Mais des recherches sont encore à faire dans ce domaine car il reste encore beaucoup de mécanismes à élucider. En revanche, des interactions entre la génétique d'un individu, son MI et l'alimentation ont été mise en évidence concernant un risque augmenté d'obésité et de SM. Par exemple, chez des souris, une variation significative des phénotypes liés à la prise de poids et de la composition du MI a été révélée en réponse à un certain régime alimentaire (23). De plus, l'expression de certains gènes en lien avec l'obésité était liée à l'exposition des cellules du côlon à un microbiote (35). Mais aussi une association entre une unité taxonomique du genre *Akkermansia* (qui est connue pour être liée à l'obésité) et une variante d'un gène de la phospholipase D (PLD1) (Variante « rs4894707 »), gène associé à un IMC élevé, a été révélée (36).

D'autre part, certains métabolites microbiens ont la capacité d'interagir avec des processus épigénétiques (23). Ces mécanismes auraient surtout lieu pendant la petite enfance, lors de la colonisation et du développement du MI; selon que l'accouchement ait eu lieu par voie basse ou césarienne, l'allaitement, l'introduction d'aliments solides, les antibiotiques consommés... Par exemple, on sait que l'exposition des souris aux AGCC et aux produits d'*Akkermansia muciniphila* a modulé l'expression des histones désacétylases, des facteurs de transcription et des gènes impliqués dans le métabolisme des lipides cellulaires et de la satiété (37). Il a également été remarqué chez des individus obèses une baisse de la présence et de la diversité de *Faecalibacterium prausnitzii* et une méthylation plus faible du gène FFAR3, ce qui a aussi été corrélé à un IMC plus élevé (38). C'est pour ces raisons que l'on peut penser qu'une approche alimentaire ciblée enrichie en certaines populations bactériennes induisant des changements épigénétiques influençant l'homéostasie énergétique pourrait être intéressant dans la prévention de l'obésité.

Ces différents mécanismes ayant une action finale sur l'obésité impliquent donc le MI et sont influencés par sa composition en microorganismes. C'est pourquoi il serait intéressant de se pencher sur une approche thérapeutique mettant en jeu des microorganismes comme les probiotiques ou encore la transplantation fécale. Cela permettrait de venir influencer positivement et de manière sélective la composition

qualitative et quantitative du MI, ce qui pourrait être à l'origine d'effets physiologiques ciblés.

IV. Les probiotiquesA. Définitions

Les probiotiques ont été définis par l'OMS/FAO (Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture) en 2001 et 2002 et par l'ISAPP (Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques) en 2014 comme des « MO vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, sont bons pour la santé de l'hôte ».(39) Le terme probiotique est composé du préfixe latin « pro » qui veut dire « à la faveur de » et du grec « bios » qui désigne « la vie ». Ce qui signifie donc « favorable à la vie », par opposition au terme antibiotique. Ce terme a été attribué en 1953 par le bactériologue allemand *Werner Kollath* (40). Les probiotiques peuvent être retrouvés dans l'alimentation au niveau des aliments fermentés, ce sont des aliments réalisés grâce à une croissance microbienne sélectionnée et à la conversion des composants alimentaires par des réactions enzymatiques (41). Par ailleurs, pour être qualifiée de probiotique, une spécialité pharmaceutique devra répondre à plusieurs critères, qui sont les suivants :

- ✓ La viabilité de la souche doit être démontrée pendant toute la durée de conservation du produit
- ✓ L'efficacité de la souche doit être démontrée chez l'hôte
- ✓ La sécurité doit être démontrée chez l'hôte
- ✓ La souche doit être caractérisée (genre, espèce et souche)

La désignation de la souche est importante, car plusieurs souches de la même espèce peuvent avoir des effets différents sur la santé. Les produits de type probiotiques peuvent différer par le nombre de souches présentes dans le produit ou la quantité de probiotiques procurés, ce qui est indiqué en unités formant colonies (UFC). En général, les probiotiques contiennent entre 100 millions et 50 milliards voire plus d'UFC par dose. En effet, la dose efficace varie d'une souche à l'autre et d'une indication à l'autre. Il n'y a pas de réglementation au niveau du marketing quant à la nomenclature des spécialités à base de probiotiques, en effet les compagnies peuvent les appeler comme elles le désirent (42). Pourtant, la nomenclature scientifique des probiotiques

les désigne par leur genre, leur espèce et la souche qui se définit en caractères alphanumériques.

Genre	Espèce	Désignation de la souche
Lactobacillus	Rhamnosus	GG
Lactobacillus	Casei	DN-114 001

Cependant, les probiotiques comprennent quelques contre-indications. En effet, en l'absence d'études spécifiques, ils ne doivent pas être pris chez la femme enceinte et la femme allaitante, chez les prématurés, les immunodéprimés et les personnes très âgées mais aussi chez les porteurs d'un cathéter veineux central. Cela les exposerait à un plus grand risque d'infections. Par ailleurs, les effets indésirables possibles suite à la prise de probiotiques sont : ballonnements, gaz, constipation (43).

Les probiotiques sont de plus en plus en vogue. Le nombre d'articles traitant de ce sujet a augmenté de manière exponentielle depuis le début des années 2000. Les spécialités pharmaceutiques qui en contiennent se multiplient également. C'est pourquoi, il est possible de retrouver sur le site de l'ISAPP des vidéos explicatives ainsi que des affiches pour une meilleure compréhension et une meilleure utilisation par les consommateurs.

Probiotiques

Que sont les probiotiques?

Les scientifiques définissent les probiotiques comme des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte. Ils peuvent contribuer à aider nos bactéries endogènes qui vivent en symbiose avec nous, particulièrement lorsque ces dernières sont agressées, par des antibiotiques, une mauvaise alimentation ou des voyages par exemple. Les probiotiques sont présents dans de nombreux aliments et compléments alimentaires.

Qu'est-ce que les probiotiques peuvent vous apporter?

Les probiotiques peuvent renforcer la santé de différentes manières

- Aider le système immunitaire à fonctionner correctement
- Aider à la digestion en décomposant certains aliments que nous ne pouvons pas digérer
- Contenir le développement des microorganismes nuisibles
- Produire des vitamines et aider à l'absorption des nutriments

Certains probiotiques peuvent:

- Aider à réduire la diarrhée associée à la prise d' antibiotiques
- · Aider à gérer l'inconfort digestif
- Aider à réduire les symptômes de coliques et d'eczéma chez le nourrisson
- · Aider à la digestion du lactose
- Traiter les diarrhées infectieuses
- Diminuer les infections courantes, y compris celles des voies respiratoires, intestinales et vaginales



Pour plus d'informations, visitez ISAPPscience.org ou suivez-nous sur Twitter @ISAPPscience

Choisir un probiotique

Connaissez votre probiotique. Les probiotiques sont connus par leur genre, espèce et souche (par exemple, Lactobacillus acidophilus ABC). Les produits doivent normalement mentionner la désignation de chaque souche.

Faites correspondre la souche au bénéfice recherché. Toutes les souches ne sont pas identiques. Consultez usprobioticguide.com ou probioticchart.ca.

La quantité compte. Assurez-vous que le produit contient au moins le taux de probiotiques utilisé lors de l'étude (scientifique). Une quantité supérieure n'est pas forcément plus efficace. Le niveau de probiotiques vivants devrait être indiqué par la « date limite d'utilisation optimale, DLUO» et non la date de manufacture.

Compléments ou aliments? Plus important que complément vs aliment, l'essentiel est d'avoir une souche probiotique efficace à la bonne dose. Certains yaourts, laits fermentés et autres aliments peuvent contenir des probiotiques. Recherchez sur l'étiquette la liste de probiotiques ajoutés ainsi que des aliments adaptés à votre bonne hygiene alimentaire.

Autres aliments fermentés? Les yaourts traditionnels contiennent des bactéries vivantes qui peuvent aider à la digestion du lactose, mais tous les aliments fermentés ne contiennent pas nécessairement des cultures vivantes répondant à la définition des probiotiques. Voir ISAPPscience.org/fermented-foods

Sécurité. Les probiotiques sont sans danger pour la plupart des gens, mais parlez-en à votre médecin si vous souffrez d'un trouble immunitaire, d'une maladie sous-jacente grave, si votre intestin est court ou avant de donner des probiotiques à un nourrisson.



Figure 7 : Affiche d'explication des probiotiques à destination des patients (41)

Les probiotiques existent sous différents modes d'administration : oral, intravaginal, topique ; mais aussi sous diverses catégories : aliments, compléments alimentaires (CA), médicaments, préparations pour nourrissons, dispositifs médicaux... Ils ne sont pas toujours destinés qu'à l'Homme mais aussi aux animaux dont les poissons, comme suppléments ou aliments. Les probiotiques retrouvés dans le commerce sont le plus souvent des souches des genres *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Saccharomyces*; et moins souvent de *Bacillus*, *Propionibacterium*, *Enterococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus* et *Escherichia*.

B. Indications et effets des probiotiques

Les principaux bénéfices des probiotiques reconnus pour l'instant sont essentiellement localisés au niveau du tube digestif. Voici les indications principales :

- Contribue à réduire l'incidence de la diarrhée associée aux antibiotiques,
- Aide à gérer les inconforts digestifs (Exemple : Syndrome du côlon irritable),
- Aide à réduire les symptômes de coliques chez les bébés allaités,
- Contribue à réduire l'entérocolite nécrosante chez les nourrissons prématurés,
- Aide à réduire les symptômes de mauvaise digestion du lactose,
- Traite la diarrhée infectieuse aiguë chez l'enfant,
- Diminue le risque ou la durée des infections intestinales (41).

Mais les probiotiques peuvent avoir des bienfaits extra-digestifs également, ce que les études montrent de plus en plus. Comme des effets au niveau de l'obésité, psychologiques, du diabète, des dyslipidémies, du vagin, de la peau, de la bouche... Cependant, ces effets des probiotiques manquent encore d'un certain niveau de preuves et les recherches doivent donc continuer.

Comme les indications suivantes :

- Réduit l'incidence et la durée des infections courantes des voies respiratoires (exemple : le rhume) ou du tractus vaginal (exemple : vaginose bactérienne, candidose vulvo-vaginale),
- Diminue l'utilisation d'antibiotiques,
- Réduit l'apparition de problèmes atopiques tels que l'eczéma chez les nourrissons,
- Améliore les profils lipidiques sanguins chez les adultes hypercholestérolémiques,
- Aide à gérer les symptômes digestifs occasionnels,
- Aide à soulager certains symptômes psychologiques tels que le stress et l'anxiété (41).

Les mécanismes d'action des probiotiques sont parfois un peu flous. La recherche est très active à ce sujet. Les chercheurs ont remarqué que souvent plusieurs

mécanismes rentrent en compte. Pourtant la compréhension de leurs mécanismes est importante dans le sens où cela permettrait de sélectionner des souches avec plus de fiabilité pour des indications bien précises. Cela permettrait également de prédire les patients répondeurs ou non, ou encore d'accroître leur efficacité en améliorant les souches ou en optimisant les conditions de fabrication. Mais surtout, avec des preuves claires des mécanismes d'action la crédibilité des probiotiques serait renforcée! De plus, certains attributs retrouvés chez les probiotiques seraient particulièrement intéressants et donc recherchés, comme par exemple : la capacité à se répliquer chez l'hôte et à persister pendant une durée appropriée pour conférer des effets, la production de substances antimicrobiennes ou interférant avec l'adhérence ou la virulence des agents pathogènes ou ayant la capacité à moduler l'immunité de l'hôte ou de renforcer la barrière intestinale. Beaucoup de personnes pensent que les probiotiques modifient le microbiote intestinal mais cela est faux. En effet, ils ne s'installent pas de manière permanente dans le tractus digestif. Beaucoup d'études ont montré qu'une à deux semaines après l'arrêt d'une cure, les probiotiques ne sont plus retrouvés dans les selles. Même si certaines études ont montré l'inverse (44) (45). Mais même si la colonisation ne persiste pas dans le temps, cela ne veut pas dire que les probiotiques sont inutiles ; ils interagissent tout au long de leur progression à travers le tractus gastrointestinal avec le système immunitaire, la barrière intestinale, les cellules intestinales, etc.

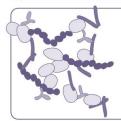
Probiotics: Dispelling Myths

IS MORE BETTER?

Not necessarily. A greater number of colony forming units (CFU) does not always equate with enhanced effects. The best dose is the one that has been tested in humans and shown to provide positive outcomes. These levels can range from 100 million to over a trillion CFU per day. Most probiotics have been tested at levels between 1-10 billion CFU/d.

ARE A GREATER NUMBER OF STRAINS BETTER?

It depends on the science. Some studies support the benefits of a single-strain probiotic product, while some studies show that specific blends of probiotics strains have a positive outcome. Simply having lots of strains is not a guarantee of a more beneficial product.



DOES STRAIN SPECIFICITY MATTER?

Scientists agree that not all probiotics are the same. Choose a strain or strain blend backed by science supporting the benefit you are looking for. (See https://isappscience.org/resources/ for links to guides listing tested probiotic products). Many different probiotic strains have been shown to be beneficial, so if your goal is to simply add live, potentially beneficial microbes to your diet, then choose a product that fits with your lifestyle and diet; you may choose high dose, multi-strain probiotic supplements or fermented foods that retain live microbes.

IS THE SUGAR IN MY PROBIOTIC DRINK OR YOGURT BAD?

Most research examining the health benefits of probiotics in yogurt have been conducted on sweetened yogurts/drinks. Therefore, the sugar does not negatively impact the effects of the probiotics. We can all have too much of a good thing – including sugar. It is important that added sugar intakes are within recommendations and are part of a healthy, balanced diet.





DO PROBIOTICS HAVE TO ALTER MY MICROBIOTA TO BE EFFECTIVE?

A common misconception is that to be effective a probiotic must impact the composition of your gut microbiota. Probiotics typically do not take up residence in your gut and may not evoke any detectable change in the microbes that are normally present. As they pass through the gut, probiotics (and the substances they product) interact with immune cells, our gut cells, dietary components in the gut and the microbes that live in our gut, and that's how they exert their benefits.

ARE ALL FERMENTED FOODS PROBIOTIC FOODS?

Fermented foods are made when live cultures, through their growth and metabolism, transform a food into a fermented food. Some of these fermented foods are consumed with no further processing, but others are processed by pasteurization, baking, smoking or filtering. These added processing steps can kill or remove the live cultures in them, leaving the fermented food unable to provide live microbes. Further, even if a fermented food provides a source of live microbes, it may not have been tested for health benefits. In contrast, probiotics are live microbes that have been shown to have a health effect when delivered in adequate amounts. So although fermented foods can be healthy foods and may be a source of live microbes, they may not reach the bar required to be called 'probiotic'. When a fermented food contains a studied probiotic at a dose that can confer a benefit, then it is correctly designated as a probiotic.





For more information visit ISAPPscience.org
or follow us on Twitter @ISAPPscience
@ 2018. International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics

Figure 8 : Affiche à destination des patients sur les croyances infondées concernant les probiotiques (41)

C. Les probiotiques dans le syndrome métabolique et l'obésité en général

Parmi les effets bénéfiques des probiotiques recherchés dans le cadre de la lutte contre l'obésité et le syndrome métabolique, les principaux sont les suivants : une stimulation de la production d'AGCC et la multiplication des bactéries bénéfiques (comme les *Bifidobacterium*) pour restaurer une dysbiose et améliorer la fonction de la barrière intestinale ainsi que la résistance aux stimuli inflammatoires. Mais il est intéressant de retrouver une capacité à moduler le métabolisme lipidique, par exemple par inhibition d'enzymes à l'origine de la lipogénèse ou par diminution de la synthèse de triglycérides et de lipoprotéines.

Pour l'instant deux genres de probiotiques sont prédominants dans l'efficacité contre l'obésité et les troubles métaboliques : ce sont Lactobacillus et Bifidobactérium. En effet, une étude chez des souris nourries avec un régime riche en graisses et une supplémentation en Bifidobacterium a montré des effets métaboliques bénéfiques (42). Lors de cette étude de 2015, 3 souches étaient candidates : Lactobacillus paracasei CNCMI-4270, L.rhamnosus I-3690 et Bifidobacterium animalis lactis I-2494, administrés individuellement à 40 rongeurs pendant une durée de douze semaines. Chaque souche a entrainé un ralentissement de la prise de poids, une diminution de l'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux, une amélioration de l'homéostasie glucose-insuline et des troubles hépatique de type stéatose. De plus, une analyse par pyroséquensage de gènes d'ARNr16S bactériens fécaux a montré que la structure globale du MI perturbé par un régime riche en graisse avait été modifié vers celle des souris maigres avec un régime alimentaire normal. Cependant, chacune des trois souches a agi de manière différente et a modifié différemment l'inflammation et la fermentation microbienne intestinale. Et elles ont chacune modifié un sous-ensemble spécifique d'espèces bactériennes, associées de manière significative à des effets physiologiques définis (42). Mais d'autres souches sont aussi à l'origine d'effets similaires comme Streptococcus thermophilus (46), Pediococcus pentosaceus (47), Bacteroides uniformis (48) et Akkermansia muciniphila (49) (50). Ces souches peuvent être administrées indépendamment ou en « cocktail » pour une meilleure efficacité. Elles exercent des effets métaboliques bénéfiques en améliorant l'intégralité de la barrière intestinale, en permettant d'éviter la translocation bactérienne des LPS dans le sang ce qui améliore l'endotoxémie et en diminuant l'inflammation... La plupart des

études ont lieu chez des rongeurs et ne permettent pas de prédire avec certitude l'effet de ces souches chez l'Homme. Mais, une étude chez l'Homme a montré que l'administration de Lactobacillus gasseri pourrait diminuer l'adiposité abdominale et les réponses lipidiques prost-prandiales chez des individus japonais en surpoids. Cette dernière a été faite sur 20 sujets et a évalué l'effet de la souche Lactobacillus gasseri SBT2055 (LG2055) sur les réponses lipidiques post-prandiales des sujets après la prise d'un repas test de charge de graisse. L'étude a révélé une diminution significative des taux sériques d'AG non estérifiés et des triacylglycérols des sujets lors de leur période de consommation de LG2055 d'une durée de quatre semaines en comparaison à la période test de non consommation de LG2055 (51). De surcroît, une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo de Osterberg et al. (52) met en avant une diminution du gain de masse corporelle et de masse grasse chez des jeunes adultes en bonne santé avec un régime riche en graisse suite à une supplémentation en probiotiques. Cette étude a été exécuté sur vingt hommes non obèses âgés de 18 à 30 ans. Ils ont d'abord suivi un régime eucalorique de deux semaines, suivi d'un contrôle de détermination de leur graisse corporelle et de la sensibilité à l'insuline. Puis par randomisation, un groupe a reçu un cocktail de neuf souches de probiotiques quotidiennement et l'autre un placebo, pendant quatre semaines durant lesquelles ils ont consommé un régime hypercalorique composé à 55% de matières grasses. Les mesures prises par la suite ont montré une baisse significative de la masse corporelle et de la masse grasse chez le groupe supplémenté comparé au groupe placebo, mais aucun changement significatif quant à la sensibilité à l'insuline. Les neuf espèces bactériennes ingérées étaient : Streptococcus thermophilus DSM24731, Lactobacillus acidophilus DSM24735, Lactobacillus delbrueckii spp. bulgaris DSM24734, Lactobacillus paracasei DSM24733, Lactobacillus plantarum DSM24730, Bifidobacterium lengum DSM24736, Bifidobacterium infantis DSM24737 et Bifidobacterium breve DSM24732. Néanmoins, d'autres études ne mettent pas en avant d'effet anti-obésité... C'est le cas de celle de Zarrati et al. (53) : elle n'a pas décelé d'effets sur l'IMC, la graisse corporelle ou le tour de taille d'un traitement probiotique à base de Lactobacillus et Bifidobacterium chez des individus obèses et en surpoids.

Par ailleurs, la pratique de transplantation fécale est de plus en plus courante. Elle a particulièrement montré son efficacité dans le traitement des patients atteints d'infections récurrentes et réfractaires à *Clostridium difficile*. Concernant son efficacité

à inverser l'obésité, beaucoup d'études chez les rongeurs ont montré une efficacité mais aucune chez l'homme (54). Cependant, Vrieze et al. (55) ont remarqué qu'une transplantation fécale du microbiote de donneurs maigres à des patients atteints de syndrome métabolique entraînait une augmentation de la sensibilité à l'insuline, mais sans modification du poids ou de l'adiposité.

Un nombre important d'études portent sur l'espèce *Akkermansia muciniphila*. Effectivement, beaucoup de résultats d'études chez les rongeurs sont prometteurs concernant la prise de masse grasse, l'inflammation, la résistance à l'insuline et le taux de cholestérol. Mais pour l'instant il y a moins d'études chez l'Homme et elles sont souvent moins concluantes.

D. Spécialités existantes sur le marché des probiotiques concernant l'obésité et le syndrome métabolique

Le marché des probiotiques est déjà bien répandu. Depuis quelques années, il est possible d'en trouver de plus en plus dans les pharmacies, pour toutes sortes d'indications. Actuellement, les probiotiques sont principalement utilisés dans les troubles gastro-intestinaux ; c'est là où leur niveau de preuve est le plus reconnu pour l'instant. C'est contre les troubles diarrhéiques qu'ils sont les plus utilisés, ou en prévention lors de la prise d'antibiotiques, mais aussi pour les troubles fonctionnels intestinaux comme le syndrome de l'intestin irritable ou la constipation chronique. Cependant, on retrouve de plus en plus des probiotiques pour améliorer l'immunité, mais aussi pour diminuer le stress, améliorer le bien-être ou pour une meilleure flore intime ce qui permet d'éviter les infections.

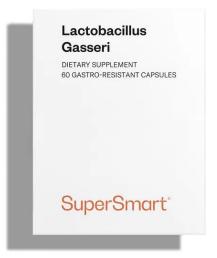
Depuis quelques temps, plusieurs spécialités à base de probiotiques ont vu le jour avec comme indication une aide à la perte de poids. Plusieurs d'entre-elles contiennent la souche *Lactobacillus gasseri* comme par exemple les spécialités éponymes des laboratoire Nutri&Co® (figure 9), Onatera® (figure 10) et Supersmart® (figure 11).



Figure 9 : Lactobacillus gasseri® du laboratoire Nutri&Co® (56)



Figure 10 : Lactobacillus gasseri® du laboratoire Onatera® (57)



Il semblerait que cette souche soit actuellement la plus populaire quant à l'aide à la perte de poids.

Figure 11 : *Lactobacillus gasseri*® du Laboratoire SuperSmart® (58)

Par ailleurs, le laboratoire Symbiosys® a également sa spécialité, *Satylia*®, indiquée dans la perte de poids (figure 12). Mais cette dernière contient une autre souche probiotique, la souche *Hafnia alvei HA4597*®. Pour une synergie d'efficacité, la spécialité contient également du guarana et du chrome.

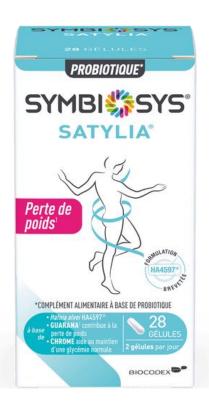
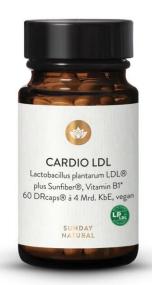


Figure 12 : Satylia® de Symbiosys® (59)

Bien d'autres produits contenant d'autres probiotiques existent sur le marché pharmaceutique. Par exemple, la start-up française Kosbiotic® crée en 2021 a sa

spécialité « Slim my body » contenant principalement la souche *Bifidobacterium lactis B420*® ainsi que l'algue brune Fucus Vesiculous, qui a un effet coupe-faim.



D'autre part, on ne trouve pas véritablement de produits ayant pour indication le syndrome métabolique mais on en trouve ayant un potentiel réducteur de cholestérol ou de la glycémie, ce qui peut s'avérer utile dans cette maladie. Par exemple, « Cardio LDL » du laboratoire Sunday® contenant la souche bactérienne brevetée Lactobacillus plantarum LP LDL®, se dit réduire le taux de LDL-cholestérol.

Figure 13: « Cardio LDL » de Sunday® (60)

Ou encore, du même laboratoire, il existe « Metabolic CECT8145 » qui agit pour un métabolisme normal des lipides et des glucides, ainsi que le maintien d'une glycémie normale.

Pour finir, le laboratoire belge The Akkermansia Company®, a commercialisé une spécialité contenant une souche d'*Akkermansia muciniphila* sous la forme pasteurisée, indiquée dans un but de meilleur contrôle du poids. Cette dernière est considérée comme un « nouvel aliment » par la European Food Safety Authority's (EFSA) depuis 2021 (61). Mais il semblerait que cette bactérie n'agisse pas uniquement sur la perte de poids. Il est possible de se demander quelle est l'efficacité de cette souche pasteurisée ? Quels sont ses niveaux de preuves et les recherches effectuées la concernant ? Ou encore quels sont les autres effets voire bénéfices que pourrait procurer l'ingestion de cette souche dans le cadre du syndrome métabolique ?



Figure 14 : Forme pasteurisée d'Akkermansia muciniphila commercialisée par The Akkermansia Company® (62)

V. Akkermansia muciniphila

A. Généralités et découverte de la bactérie

Akkermansia muciniphila est une bactérie commensale anaérobie à gram négatif (63) isolée pour la première fois en 2004, représentant 1 à 4% du microbiote fécal (64). Beaucoup d'études concernant la bactérie ont été réalisées durant ces deux dernières décennies. D'abord sur des modèles animaux, des rongeurs, puis sur des humains. Ces études ont révélé que cette bactérie est liée à de nombreuses maladies, comme : l'obésité, le diabète, la stéatose hépatique, l'inflammation en général, et même certains cancers comme le cancer du côlon. Globalement, Akkermansia muciniphila contribuerait au maintien d'une barrière intestinale en bonne santé, régulerait

l'immunité et serait responsable d'une diminution de l'inflammation. Cette bactérie dépend des mucines pour croître (3). En effet, les mucines sont des glycoprotéines qui forment le mucus digestif, qui lui-même tapisse les cellules intestinales et protège l'épithélium intestinal contre les pathogènes et facilite les interactions hôtemicrobiome. Elles sont secrétées en grande quantité dans le tube digestif et fournissent des ressources au microbiote intestinal (des ressources d'énergie, de carbone et d'azote principalement). Elles sont donc utiles à la croissance de certaines bactéries, ce qui est le cas d'Akkermansia muciniphila. Il semblerait, qu'en général, les bactéries dépendantes des mucines pour leur croissance interagissent avec les cellules humaines et sont impliquées dans la signalisation immunitaire, ce qui influencerait la santé de l'hôte. Cette bactérie a d'ailleurs été découverte en cherchant à isoler de manière spécifique l'espèce bactérienne dominante dégradant le mucus chez un individu sain. Le laboratoire de microbiologie de Wageningen a isolé l'espèce Akkermansia Muciniphila qui fait partie du genre Verrucomicrobiota. C'est la souche Muc^T qui en était la plus abondante. C'était, in vitro, l'isolat le plus actif dégradant les mucines par analyse comparative de la croissance (3).

Cette espèce est présente dans les intestins dès les premiers jours de vie, ce qui s'explique par sa capacité à utiliser les glycanes et les oligosaccharides du lait maternel comme source d'énergie (63). Puis elle augmente progressivement jusqu'à l'âge adulte. En plus du mucus et du lait maternel, les études ont également montré que la croissance d'Akkermansia muciniphila pouvait être stimulée par la metformine (65), la bétaïne (66) (ammonium quaternaire dérivés des acides aminés, présente dans les plantes et isolée pour la première fois à partir de la betterave à sucre) et le tryptophane (67). Par ailleurs, des facteurs variés ont été associés à son abondance au niveau du côlon, dont le temps de transit, l'activité physique, la consommation d'aliments riches en polyphénols et les restrictions caloriques (3).

Il a été remarqué que les génomes des quatre sous-espèces dominantes d'Akkermansia muciniphila sont fréquemment retrouvés chez les populations occidentales et chinoises. Mais le métagénome d'Akkermansia muciniphila a aussi été identifié chez des primates élevés en captivité et vivants à l'état sauvage. De plus, ces cinq dernières années, d'autres souches d'Akkermansia muciniphila que la souche Muc^T ont été isolées, à partir de microbiotes provenant de mammifères sauvages ou vivants en captivité et d'humains. En tout, une centaine de souches humaines ont été isolées, originaires d'Europe, d'Amérique et de Chine, chez des adultes et des enfants.

Il n'y a pas vraiment de différences significatives entre ces différentes souches. En effet, la seule différence métabolique remarquable entre ces souches est leur capacité à produire de la vitamine B12 nécessaire ensuite à la production de propionate et d'acétate, qui sont des métabolites ayant des effets favorables sur le métabolisme et l'immunité. C'est le cas d'environ un tiers des souches isolées d'*Akkermansia muciniphila* (68).

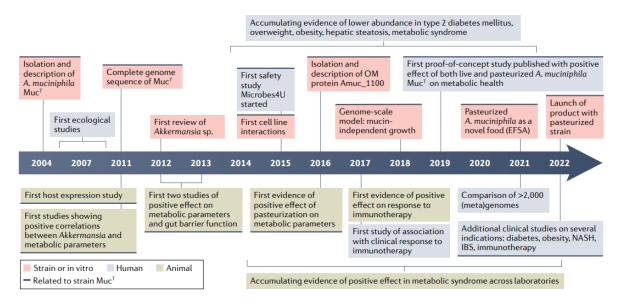


Figure 15 : Chronologie des avancées majeures concernant *Akkermansia muciniphila* (3)

B. *Akkermansia muciniphila* et les maladies métaboliques

Tout d'abord, il a été remarqué que l'effet protecteur d'une supplémentation en prébiotiques (oligofructose) contre l'obésité, était corrélé à une augmentation majeure du genre *Verrucomicrobiota* chez les rongeurs. C'est à la suite de cela que l'intérêt s'est porté sur *Akkermansia muciniphila* dans le cadre des désordres métaboliques (69). Les recherches faites sur des rongeurs, puis chez l'Homme, ont toutes montré une sous-représentation de l'espèce *Akkermansia muciniphila* au niveau du microbiote intestinal des individus obèses, atteints de diabète de type 2 ou de stéatose hépatique (64,70). Par ailleurs, une étude faite sur 49 personnes a montré qu'une abondance en *Akkermansia muciniphila* au niveau du microbiote intestinal était associée à un état métabolique plus sain et à de meilleurs résultats cliniques après restriction calorique chez des individus en surpoids et obèses. Les individus ont dû se soumettre à un

régime de restriction calorique durant six semaines, suivi d'une stabilisation de poids d'une durée de six semaines également. Il y a eu un suivi avant et après du poids, de l'abondance fécale d'Akkermansia muciniphila, de paramètres biocliniques (glycémie à jeun, diamètre des adipocytes sous-cutanés...) et d'autres paramètres (71). De plus, grâce à une collaboration entre l'université catholique de Louvain en Belgique et le laboratoire de microbiologie de l'université de Wageningen aux Pays-Bas, Everard et al. ont démontré pour la première fois qu'une administration journalière de la souche d'Akkermansia muciniphila MucT vivante chez des souris a inversé les troubles métaboliques induits par un régime riche en graisse, l'inflammation du tissu adipeux et la résistance à l'insuline. Il a aussi été relevé une augmentation des niveaux intestinaux d'endocannabinoïdes (qui luttent contre l'inflammation), de la barrière intestinale et de la sécrétion de peptides intestinaux. En effet, son administration a montré un effet mineur sur la sécrétion des peptides antimicrobiens produits par les cellules de Paneth, principalement le peptide RegIIIy qui a une action au niveau immunitaire car il a une activité bactéricide sur les bactéries Gram-positives de l'intestin. Et une activité supérieure des cellules L a été relevée, or ces cellules sécrètent les peptides GLP-1 et Glucagon-like peptide 2 (GLP-2), qui sont anorexigènes (49). De surcroît, ces résultats ont été confirmés par d'autres études, synthétisées dans deux articles publiés en 2021. L'une de ces revues se basant sur quinze études, incluant des modèles animaux mais aussi humains, soutient l'efficacité de la supplémentation en Akkermansia muciniphila en tant que nouvelle approche thérapeutique pour la gestion de l'obésité et des complications métaboliques associées (72). Mais contre toute attente, durant plusieurs études effectuées chez des rongeurs dont une en 2020 supervisée par Clara Depommier, il a été remarqué que la pasteurisation de la bactérie augmentait la dépense énergétique du corps entier (73), et lors d'une étude de 2017 de Plovier et al. que ses effets bénéfiques augmentaient comme la diminution de la masse grasse, de la résistance à l'insuline et des dyslipidémies (réduction des taux de cholestérol et de triglycérides) (74). Pourtant, comme vu précédemment, un probiotique doit valider plusieurs critères pour être défini comme tel, dont celui de la viabilité de la souche durant toute la durée de conservation du produit. C'est pourquoi ces résultats sont plutôt étonnants. Mais la dernière étude citée de 2017 a montré que l'administration d'Akkermansia muciniphila vivante ou pasteurisée était sans danger chez l'Homme (74). Cela permet d'offrir un large éventail de possibilités de préparations galéniques de la bactérie comme option thérapeutique dans l'obésité et les troubles métaboliques.

De plus, Kim S et Al. ont démontré en 2020 qu'une supplémentation en *Akkermansia muciniphila* Muc^T a un impact positif sur le métabolisme des lipides hépatiques. En effet, la bactérie préviendrait la stéatose hépatique par régulation de l'expression des gènes impliqués dans la synthèse des lipides (réduction significative des taux sériques de triglycérides et d'alanine aminotransférase) et de l'expression de différents marqueurs pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 au niveau du foie (75). Tout cela a encore une fois été observé au cours d'expériences sur des rongeurs.

En outre, une étude publiée en 2016 montre qu'*Akkermansia muciniphila* atténue les lésions d'athérosclérose chez des modèles murins déficients en apolipoprotéine-E. L'étude a été faite chez des souris supplémentées en *Akkermansia muciniphila* suivant soit un régime alimentaire normal ou un régime alimentaire occidental et ce pendant une durée de huit semaines ; suivi d'une évaluation histologique des lésions athéroscléreuses de l'aorte. Il a d'ailleurs été remarqué que les souris ayant reçu le régime occidental avaient une plus faible abondance fécale *d'Akkermansia muciniphila*. De plus, les souris supplémentées ont montré une inversion de l'exacerbation de la formation de plaques d'athérome induite par le régime occidental et a diminué l'inflammation locale (réduction de l'infiltration de macrophages et de l'expression de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires). Une réduction de l'endotoxémie métabolique (taux d'endotoxines circulantes) a été observé également (76). De plus, la bactérie restaure l'expression du peptide antimicrobien Reg3γ ainsi que l'épaisseur du mucus, les deux étant altérés lors d'obésité ou de maladies métaboliques (49).

En plus d'être liée au développement du diabète de type 2, la bactérie serait également associée au développement du diabète de type 1 chez les rongeurs mais aussi les humains (77). Son administration contribuerait à la conservation des îlots pancréatiques et réduirait l'apparition du diabète de type 1 par réduction de l'inflammation des îlots de Langherans, épaississement du mucus, augmentation de l'expression de peptides antimicrobiens, diminution de l'endotoxémie sérique... Lors de l'étude, les chercheurs ont pu voir que l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* était inversement corrélée au risque de développer des auto-anticorps liés au diabète de type 1 (78).

Pour résumer, les différents effets métaboliques d'Akkermansia muciniphila sont :

- Améliore la barrière intestinale : par augmentation de la production de mucus, du nombre de cellules caliciformes, de peptides antimicrobiens et des protéines de jonctions serrées ;
- Au niveau systémique : améliore l'immunité, favorise une perte de poids ;
- Au niveau du tissu adipeux : diminue la masse grasse et diminue l'inflammation ;
- Au niveau de la graisse brune : augmente la thermogénèse ;
- Au niveau mitochondrial : augmente la béta-oxydation ;
- Au niveau sanguin : diminue le taux de glucose plasmatique, le taux de cholestérol plasmatique ainsi que le taux de triglycérides plasmatiques ;
- Au niveau du foie : diminue la stéatose hépatique en diminuant l'inflammation, et diminue la production hépatique de glucose ainsi que la résistance à l'insuline (3).

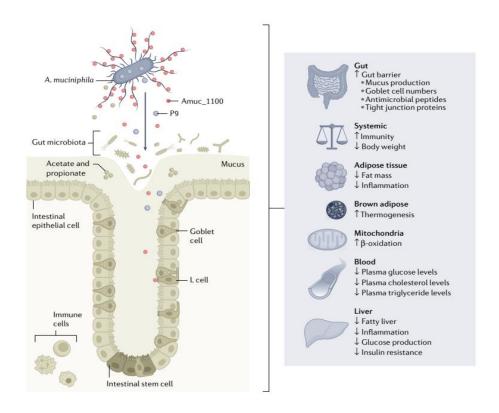


Figure 16 : Effets métaboliques d'Akkermansia muciniphila (3)

C. Mécanismes d'action d'Akkermansia muciniphila

Comme vu précédemment, Akkermansia muciniphila a la capacité de modifier plusieurs paramètres physiologiques. La question maintenant est : de quelle manière et quels métabolites ou interactions le permettent ? Ce qui est certain, c'est que la bactérie agit via différents modes d'action. Mais pour l'instant, l'effet qui semble prépondérant est celui des acides gras à chaîne courte, l'acétate et le propionate, car certaines souches de la bactérie ont la capacité d'en produire en présence de vitamine B12 (3). Il semblerait que ces AGCC agissent au niveau des récepteurs « free-fatty acid receptor 3 » (FFAR3) et « free-fatty receptor 2 » (FFAR2), aussi appelés « G protein coupled receptor 41 » (GPR41) et « G protein coupled receptor 43 » (GPR43), qui sont exprimés au niveau des cellules épithéliales. Selon les recherches de Lukovac et al., ces interactions affecteraient l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme des lipides de l'hôte et l'activation épigénétique ou l'inactivation de l'expression de différents gènes (37). Mais les AGCC agissent aussi sur des cellules immunitaires présentent au niveau des muqueuses intestinales. En effet, Akkermansia muciniphila favorise la génération des lymphocytes T régulateurs spécifiques grâce à la production de butyrate et de propionate. Il y a donc une action au niveau de l'équilibre entre les mécanismes pro- et anti-inflammatoires, ce qui permet une meilleure homéostasie immunitaire intestinale (79). Par ailleurs, en 2017, Plovier et al. ont identifié une protéine spécifique au niveau de la membrane externe d'Akkermansia muciniphila. Cette protéines nommée Amuc_1100 serait à l'origine des nombreux effets bénéfiques de la bactérie. Amuc_1100 agit par activation du toll-like receptor 2 (TLR2) ce qui favorise la biosynthèse intestinale de 5-hydroxytryptamine (5-HT), communément appelée sérotonine, et sa biodisponibilité extracellulaire. La 5-HT est un neurotransmetteur/molécule-signal clé dans la régulation des fonctions du tractus gastro-intestinal et d'autres organes. Elle est impliquée dans plusieurs processus physiologiques et pathologiques (80). Les recherches ont montré que quand la protéine est administrée seule, la plupart des effets bénéfiques d'Akkermansia muciniphila sont retrouvés, ce qui prouve son importance. Mais on sait que c'est sous la forme pasteurisée que la bactérie montre de meilleurs résultats sur le métabolisme de l'hôte. Or il a été prouvé que la pasteurisation n'influe en rien sur la production des AGCC (74). Et il a été remarqué que la protéine Muc_1100 reste active à la

température utilisée pour pasteuriser la bactérie. Ce qui explique ainsi pourquoi l'activité de la bactérie reste conservée même pasteurisée (74).

En plus des AGCC et de la protéine Amuc_1100, Akkermansia muciniphila sécrète également une autre protéine, de 84 kilos Dalton, responsable d'effets métaboliques : la protéine 9 (P9) (voir figure 16). En effet, cette protéine a été identifiée en 2021. Cette dernière est à l'origine d'une stimulation du GLP1, ce qui améliore l'homéostasie du glucose, diminue la résistance à l'insuline et ralentit la vidange gastrique. Les effets observés suite à une administration orale seule de P9 à des souris sur 8 semaines à des doses élevées sont une réduction de la prise de poids et de la masse grasse et une amélioration de l'expression intestinale du glucagon qui est un précurseur du GLP1 (81). De plus, Akkermansia muciniphila augmente l'expression de IL-6, cytokine pro-inflammatoire, au niveau de l'iléon des souris. Mais il faut savoir que cette cytokine augmente aussi de manière dose-dépendante la sécrétion de GLP1 in vitro. Donc Akkermansia muciniphila agirait ainsi au niveau d'une signalisation IL-6 - GLP1. Pour en être certains, lors de cette étude, les chercheurs ont utilisé des souris dites « IL-6 knockout », c'est-à dire dont le gène à l'origine de cette cytokine a été totalement inactivé. Or, ces souris ne répondaient pas à la sécrétion de GLP1 induite normalement par la protéine P9. De plus, le blocage du récepteur de GLP1 a entrainé une perte des effets sur la thermogenèse de la protéine P9. Il semblerait donc que ces 3 molécules agissent de concert (81). Par contre, pour P9, on ne sait pas si sa conformation est maintenue après pasteurisation (3). Et d'autres questions restent à élucider. Comme par exemple, la dose physiologique exacte de P9 produite normalement par Akkermansia muciniphila. Car ce sont de fortes doses qui ont été testées chez la souris, or cela n'est peut-être pas représentatif de la réalité. Mais aussi : est-ce que Amuc_1100 ou la protéine P9 diffusent au niveau systémique et y agissent ou alors restent au niveau de la lumière intestinale? Cependant, ces études ont permis de découvrir des effets bénéfiques de ces protéines, qui pourraient être utilisées à des doses pharmacologiques comme approche thérapeutique.

En parallèle, Depommier et al. ont découvert que le traitement par *Akkermansia muciniphila* Muc^T induisait une modulation spécifique de différents lipides agonistes du PPARα [2-Palmitoyl-glycérol (2-PG) et 1-Palmitoyl-glycérol (1-PG)]. En effet, le traitement de plusieurs individus en surpoids ou obèses par la bactérie pendant 3 mois a montré un ralentissement de la diminution du 2-PG et du 1-PG, qui sont activateurs

de PPARα. Il semblerait que cette activation des PPARα pourrait être à l'origine des effets métaboliques bénéfiques de la bactérie (82).

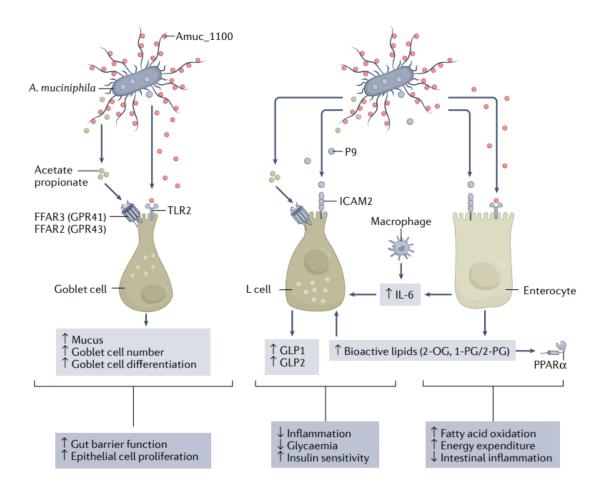


Figure 17 : schéma explicatif des mécanismes d'action d'*Akkermansia* muciniphila (3)

D. Actions d'*Akkermansia muciniphila* sur d'autres pathologies

Bien que l'effet bénéfique d'*Akkermansia muciniphila* dans les maladies métaboliques soit plutôt bien établi, il semblerait que des controverses existent quant à son rôle dans d'autres pathologies. En effet, une controverse existe en ce qui concerne un éventuel rôle de la bactérie dans les maladies neurodégénératives. Des associations entre sa quantité et ces maladies ont été décrites dans des douzaines de maladies/syndromes. Mais seulement quelques cas ont été démontrés de façon expérimentale (3). De plus, plusieurs rapports publiés entre 2016 et 2020 ont suggéré le rôle de la bactérie dans la maladie de Parkinson et la sclérose en plaque (SEP). Une corrélation positive entre

son abondance et la sévérité des maladies a pu être constaté (83). Mais cela reste très discuté, car d'autres études peuvent contredire cette théorie. Par exemple, une transplantation du microbiote fécal de patients atteints de sclérose en plaque vers des souris sans germes a bien entraîné certains symptômes de la maladie, mais aucune étude n'a détecté *Akkermansia muciniphila* dans les selles des souris receveuses (84). Il faut donc imaginer qu'il y a d'autres bactéries impliquées. Par ailleurs, une étude portant sur 62 patients atteints de SEP rémittente-récurrente a permis de constater des taux plus élevés d'IgG anti-*Akkermansia muciniphila* dans leur liquide céphalorachidien que dans celui d'individus sains. Ce taux d'IgG étant positivement corrélé à l'invalidité des patients (85). Mais tout cela est discutable et mérite de plus amples recherches, car une autre étude de 2019 montre qu'une inoculation de la bactérie chez des patients atteints de SEP entraîne une diminution du score de la maladie, une réduction de la démyélinisation, de la perte axonale et une augmentation de la population des lymphocytes Treg (86).

En outre, *Akkermansia muciniphila* a aussi des effets positifs sur les maladies intestinales inflammatoires car elle améliore les fonctions de la barrière intestinale et diminue son inflammation. Il a été démontré que la quantité de la bactérie était drastiquement réduite chez les patients atteints de MICI comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (87). Mais en plus de cela, cette bactérie joue également un rôle dans le vieillissement de l'organe digestif. En effet, avec l'âge, la barrière intestinale s'appauvrit et l'inflammation s'aggrave. Des études murines ont révélé qu'une administration de la souche Muc^T améliorait des changements liés à l'âge, comme l'inflammation, l'intégrité de la barrière intestinale et aurait même des effets bénéfiques sur le comportement (88).

Pour finir, une meilleure réponse clinique aux traitements de type immunothérapie anti-PD1 pour traiter le cancer a été remarquée chez les patients ayant une forte abondance d'*Akkermansia muciniphila* au niveau de leur microbiote fécal. Cela s'expliquerait par une augmentation du recrutement des cellules T au niveau tumoral et une implication des interleukines-12 ayant un effet anti-inflammatoire (voir figure 18) (89). Les différentes études faites font penser que cette bactérie pourrait être un candidat prometteur pour améliorer la réponse aux traitements de type immunothérapie. Cependant, il faudrait faire de plus amples recherches sur des modèles humains pour confirmer cette hypothèse et pour comprendre son mode d'action.

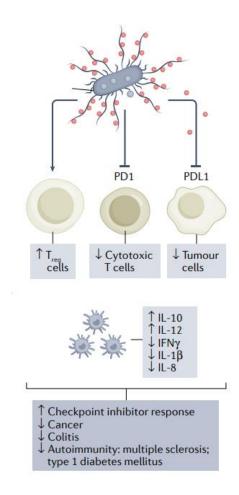


Figure 18 : Mécanisme d'action d'*Akkermansia muciniphila* au niveau de la réponse aux immnunothérapies et face à la progression du cancer et des maladies inflammatoires (3)

VI. Conclusion

Les nombreuses études effectuées ces vingt dernières années montrent que le microbiote intestinal joue un rôle important dans l'obésité et donc le syndrome métabolique. Beaucoup d'entre elles ont été effectuées chez des rongeurs mais celles chez l'Homme sont également de plus en plus nombreuses et souvent concluantes. Pour l'instant, les mécanismes d'actions restent encore à approfondir même si quelques principaux effets sont connus comme celui de formation d'une barrière protectrice. Mais des recherches plus poussées permettraient de mieux comprendre son fonctionnement et donc de pouvoir interagir avec de façon plus ciblée et le modifier de manière à obtenir des résultats bien spécifiques. Pour l'instant, toutes les découvertes nous permettent de réaliser à quel point le microbiote intestinal semble avoir une place importante dans la médecine en général. C'est donc une science qui

se révèle être très intéressante et complexe, qu'il est nécessaire d'exploiter davantage. Par ailleurs, il semblerait que les probiotiques pourraient s'avérer intéressants dans de multiples indications thérapeutiques, mais pour la plupart cela reste encore à prouver avec plus d'études, sur l'Homme et à plus grande échelle. Les études déjà existantes permettent tout de même de pouvoir être optimiste quant à une étoffe de l'arsenal thérapeutique par ajout du recours aux probiotiques dans le cadre du syndrome métabolique. Leur utilisation est plutôt sûre car les probiotiques ont très peu de contre-indications et d'effets indésirables. En revanche, une des questions majeures est de savoir comment modifier de manière pérenne le microbiote intestinal. Car beaucoup d'études montrent que les probiotiques disparaissent de l'organisme après quelques semaines. Mais une autre question se pose aussi : comment changer l'alimentation ou le mode de vie pour modifier ce microbiote intestinal de manière positive ? Ces questionnements concernant les probiotiques doivent être approfondis.

Concernant Akkermansia muciniphila, les études sur les modèles murins sont prometteuses quant à une supplémentation en tant que nouvelle approche thérapeutique pour la gestion de l'obésité et des complications métaboliques. Cela grâce à son action sur l'inflammation, les lésions d'athérosclérose, la résistance à l'insuline, la diminution de la masse grasse... Cependant, les études chez l'Homme restent encore trop peu nombreuses pour pouvoir l'affirmer avec certitude, les recherches étant majoritairement effectuées sur rongeurs. Mais des études de phase I et II faites chez l'Homme ont quand même mis en avant la sécurité et l'efficacité de la souche Muc^T pasteurisée; ses effets métaboliques et anti-inflammatoires sont maintenant évalués comme sûrs (90). Elle est d'ailleurs considérée comme un Nouvel Aliment depuis 2021 (61) mais elle est encore globalement peu retrouvée dans les différentes pharmacies et peu connue des pharmaciens. Ceci peut sembler surprenant quand on sait à quel point la demande des patients est importante concernant des produits pouvant favoriser une perte de poids ou encore pouvant aider à la régulation de la glycémie et du cholestérol. Surtout qu'actuellement il n'existe pas beaucoup de traitements, que ce soit sur ordonnance ou non, pour aider à la perte de poids. Ces traitements sont souvent risqués car comportent de nombreux effets indésirables, ce qui est le cas de certaines plantes utilisées dans le passé et maintenant interdites. C'est pourquoi, Akkermansia muciniphila pourrait être une alternative intéressante en traitement de première intention du syndrome métabolique associé aux règles hygiéno-diététiques. Ou encore en association aux traitements déjà existants, car il n'y

a pour l'instant pas de contre-indications mises en avant quant à son utilisation. Son recours pourrait aussi être intéressant pour retarder la prise des traitements du diabète de type II et des dyslipidémies qui comprennent des effets indésirables importants et très gênants au quotidien pour certains patients, comme les diarrhées sous metformine ou encore les douleurs musculaires sous statines. La souche *Akkermansia muciniphila* Muc^T n'est pas considérée comme un probiotique telle qu'elle est commercialisée actuellement, effectivement la souche pasteurisée n'est plus considérée comme vivante. Il serait également intéressant d'identifier les facteurs environnementaux et nutritionnels permettant un maintien d'un taux d'*Akkermansia muciniphila* suffisant dans le microbiote intestinal des hôtes ayant pour effet de diminuer le risque d'évolution vers un syndrome métabolique.

Pour aller plus loin, d'autres bactéries ont fait l'objet de recherches et ont montré des résultats concluant sur les complications du syndrome métabolique. Il y a tout d'abord la souche *Christensenella minuta* DSM 33407 qui a été testée sur des volontaires sains atteints d'obésité ou de surpoids par la société française Ysopia® et qui montre un potentiel anti-obésité et de régulation de la glycémie et du métabolisme lipidique hépatique. C'est donc également un candidat thérapeutique convaincant pour la prise en charge de l'obésité et des troubles métaboliques associés (91). De plus, la souche *Anaerobutyricum soehngenii* également testée sur des volontaires sains est un candidat prometteur pour les maladies métaboliques. En effet, des études de phase I et II ont été effectuées et sont en faveur de son efficacité et sa sécurité (92). Il y a donc un large éventail d'éventuelles pistes thérapeutiques à étudier concernant les probiotiques et le syndrome métabolique, et non pas seulement *Akkermansia muciniphila*.

Etant donné que chaque patient atteint de syndrome métabolique a un microbiote intestinal qui lui est propre et donc probablement des carences en bactéries qui lui sont bien spécifiques, il serait peut-être plus concluant de créer des spécialités rassemblant plusieurs souches efficaces sur cette maladie pour une synergie d'action et d'efficacité. Malheureusement, pour l'instant, la plupart de ces souches sont brevetées, ce qui rend cette idée difficile à mettre en place.

Bibliographie

- 1. Bakalar N. 40 Trillion Bacteria on and in Us? Fewer Than We Thought. The New York Times [Internet]. 15 févr 2016 [cité 15 août 2024]; Disponible sur: https://www.nytimes.com/2016/02/16/science/40-trillion-bacteria-on-and-in-us-fewer-than-we-thought.html
- 2. Inserm [Internet]. [cité 25 sept 2023]. Syndrome métabolique : un lien entre atteinte inflammatoire vasculaire et microbiote intestinal · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/actualite/syndrome-metabolique-lien-entre-atteinte-inflammatoire-vasculaire-et-microbiote-intestinal/
- 3. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, De Vos WM. Akkermansia muciniphila: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. oct 2022;19(10):625-37.
- 4. Boirie Y. Obésité: physiopathologie et conséquences. 2009;
- 5. Fontbonne A, Currie A, Tounian P, Picot MC, Foulatier O, Nedelcu M, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in France: The 2020 Obepi-Roche Study by the "Ligue Contre l'Obésité". Journal of Clinical Medicine. janv 2023;12(3):925.
- 6. Recommandations Obésité VIDAL [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/obesite-1463.html#prise-en-charge
- 7. Lacasse M, Beaudoin P. soupesons les divers traitements et leurs coûts ! 2007;42.
- 8. Syndrome métabolique : prévalence, marqueurs de risque associés et mortalité dans une population française de 62 000 sujets Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur: https://www.academie-medecine.fr/syndrome-metabolique-prevalence-marqueurs-de-risque-associes-et-mortalite-dans-une-population-francaise-de-62-000-sujets/
- 9. Medscape [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Syndrome métabolique, IDF, ATP III. Disponible sur: http://francais.medscape.com/voirarticle/3017913
- 10. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. FFC. 2016 [cité 18 févr 2024]. Disponible sur: https://fedecardio.org/je-m-informe/zoom-sur-le-syndrome-metabolique/
- 11. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 20 oct 2009;120(16):1640-5.
- 12. Inserm [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Pour s'éviter un bide C'est quoi le syndrome métabolique ? · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: https://www.inserm.fr/c-est-quoi/pour-seviter-un-bide-cest-quoi-le-syndrome-metabolique/
- 13. Syndrome métabolique Troubles nutritionnels Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 19 janv 2024]. Disponible sur:

https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/ob%C3%A9sit%C3%A9-et-syndrome-m%C3%A9tabolique/syndrome-m%C3%A9tabolique

- 14. On vous dit tout sur le régime crétois! | by It's Wonderfood | It's Wonderfood | Medium [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: https://medium.com/its-wonderfood/on-vous-dittout-sur-le-r%C3%A9gime-cr%C3%A9tois-902b16be6020
- 15. VIDAL [Internet]. [cité 17 mars 2024]. SAXENDA 6 mg/ml sol inj en stylo prérempli. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/saxenda-6-mg-ml-sol-inj-en-stylo-prerempli-154465.html
- 16. VIDAL [Internet]. [cité 22 mars 2024]. ORLISTAT EG 120 mg gél. Disponible sur: https://www.vidal.fr/medicaments/orlistat-eg-120-mg-gel-115390.html
- 17. rédaction L. Probiotique : une nouvelle souche pour la perte de poids [Internet]. Revue Pharma. 2020 [cité 22 mars 2024]. Disponible sur: https://www.revuepharma.fr/2020/12/probiotique-une-nouvelle-souche-pour-la-perte-de-poids/
- 18. 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. Med Sci (Paris). 1 avr 2017;33(4):373-5.
- 19. www.elsevier.com [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Le microbiome intestinal : un univers à l'intérieur de nous. Disponible sur: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/microbiote-intestinal-dans-le-traite-emc-gastro-enterologie
- 20. Walker AW, Hoyles L. Human microbiome myths and misconceptions. Nat Microbiol. août 2023;8(8):1392-6.
- 21. Yuan C, Gaskins AJ, Blaine AI, Zhang C, Gillman MW, Missmer SA, et al. Association Between Cesarean Birth and Risk of Obesity in Offspring in Childhood, Adolescence, and Early Adulthood. JAMA Pediatrics. 7 nov 2016;170(11):e162385.
- 22. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature. 9 mai 2012;486(7402):222-7.
- 23. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. Advances in Nutrition. 1 janv 2019;10:S17-30.
- 24. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature. 21 déc 2006;444(7122):1022-3.
- 25. Yun Y, Kim HN, Kim SE, Heo SG, Chang Y, Ryu S, et al. Comparative analysis of gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort. BMC Microbiol. 4 juill 2017;17(1):151.
- 26. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. Diabetes. 1 juill 2007;56(7):1761-72.
- 27. Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. Environmental Microbiology. 2017;19(1):95-105.
- 28. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 30 août 2012;488(7413):621-6.

- 29. de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. Advances in Nutrition. 1 nov 2016;7(6):1080-9.
- 30. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia. avr 2010;53(4):606-13.
- 31. Hong YH, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, et al. Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. Endocrinology. déc 2005;146(12):5092-9.
- 32. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M, Gomez-Zumaquero JM, Cardona F, et al. Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. PLoS One. 2013;8(5):e65465.
- 33. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. oct 2012;490(7418):55-60.
- 34. Breton J, Tennoune N, Lucas N, Francois M, Legrand R, Jacquemot J, et al. Gut Commensal E. coli Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth. Cell Metabolism. févr 2016;23(2):324-34.
- 35. Richards AL, Burns MB, Alazizi A, Barreiro LB, Pique-Regi R, Blekhman R, et al. Genetic and transcriptional analysis of human host response to healthy gut microbiota. mSystems. 2016;1(4):e00067-16.
- 36. Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, Barreiro LB, Ober C, Gilad Y. Genome-Wide Association Studies of the Human Gut Microbiota. PLoS One. 2015;10(11):e0140301.
- 37. Lukovac S, Belzer C, Pellis L, Keijser BJ, de Vos WM, Montijn RC, et al. Differential Modulation by Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii of Host Peripheral Lipid Metabolism and Histone Acetylation in Mouse Gut Organoids. mBio. 12 août 2014;5(4):10.1128/mbio.01438-14.
- 38. Remely M, Lovrecic L, de la Garza AL, Migliore L, Peterlin B, Milagro FI, et al. Therapeutic perspectives of epigenetically active nutrients. British Journal of Pharmacology. 2015;172(11):2756-68.
- 39. Team GE. Gut Microbiota for Health. 2020 [cité 19 avr 2024]. Mieux connaître les probiotiques. Disponible sur: https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/mieux-connaître-les-probiotiques/
- 40. Probiotiques: des siècles d'histoire & de science | Science for health [Internet]. 2015 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://scienceforhealth.fr/probiotiques-des-siecles-dhistoire-de-science/
- 41. Infographies Association scientifique internationale pour les probiotiques et les prébiotiques (ISAPP) [Internet]. 2019 [cité 19 avr 2024]. Disponible sur: https://isappscience.org/forconsumers/infographics/
- 42. Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, Rocher E, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. The ISME Journal. 1 janv 2015;9(1):1-15.
- 43. VIDAL [Internet]. [cité 19 avr 2024]. Probiotiques Complément alimentaire. Disponible sur: https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html

- 44. O'Brien CE, Meier AK, Cernioglo K, Mitchell RD, Casaburi G, Frese SA, et al. Early probiotic supplementation with B. infantis in breastfed infants leads to persistent colonization at 1 year. Pediatr Res. févr 2022;91(3):627-36.
- 45. Maldonado-Gómez MX, Martínez I, Bottacini F, O'Callaghan A, Ventura M, van Sinderen D, et al. Stable Engraftment of Bifidobacterium longum AH1206 in the Human Gut Depends on Individualized Features of the Resident Microbiome. Cell Host & Microbe. 12 oct 2016;20(4):515-26.
- 46. Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. Journal of Hepatology. 1 nov 2008;49(5):821-30.
- 47. Zhao X, Higashikawa F, Noda M, Kawamura Y, Matoba Y, Kumagai T, et al. The obesity and fatty liver are reduced by plant-derived Pediococcus pentosaceus LP28 in high fat diet-induced obese mice. PLoS One. 2012;7(2):e30696.
- 48. Cano PG, Santacruz A, Moya Á, Sanz Y. Bacteroides uniformis CECT 7771 Ameliorates Metabolic and Immunological Dysfunction in Mice with High-Fat-Diet Induced Obesity. PLOS ONE. 26 juill 2012;7(7):e41079.
- 49. 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. Proceedings of the National Academy of Sciences. 28 mai 2013;110(22):9066-71.
- 50. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the Akkermansia spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. Gut. 1 mai 2014;63(5):727-35.
- 51. Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. Lactobacillus gasseri SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid levels in Japanese hypertriacylglycerolemic subjects. Lipids Health Dis. 19 févr 2014;13:36.
- 52. Osterberg KL, Boutagy NE, McMillan RP, Stevens JR, Frisard MI, Kavanaugh JW, et al. Probiotic supplementation attenuates increases in body mass and fat mass during high-fat diet in healthy young adults. Obesity (Silver Spring). déc 2015;23(12):2364-70.
- 53. Zarrati M, Shidfar F, Nourijelyani K, Mofid V, Hossein zadeh-Attar MJ, Bidad K, et al. Lactobacillus acidophilus La5, Bifidobacterium BB12, and Lactobacillus casei DN001 modulate gene expression of subset specific transcription factors and cytokines in peripheral blood mononuclear cells of obese and overweight people. BioFactors. 2013;39(6):633-43.
- 54. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. Clinical and Experimental Immunology. 1 mars 2015;179(3):363-77.
- 55. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM, et al. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. Gastroenterology. 1 oct 2012;143(4):913-916.e7.
- 56. Nutri&Co [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Lactobacillus Gasseri pour perte de poids en gélule : bienfaits, avis et achat. Disponible sur: https://nutriandco.com/fr/produits/l-gasseri?esl-k=google|nx|c|m|k|p|t|dc|a18208376319|g18208376319&gad_source=1&gclid=CjwKCAjwkJm0Bh BxEiwAwT1AXN2gPGnbmlo_6eDDfvF5EU3U86-2-20EPErpd9lfHMKOcx9fT5UxCxoCbRAQAvD_BwE

- 57. www.onatera.com [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Lactobacillus Gasseri 200 milliards 30 gélules Orfito Onatera.com. Disponible sur: https://www.onatera.com/FR/fr/produit-lactobacillus-gasseri-200-milliards-30-gelules-orfito?gad_source=1
- 58. Probiotique Lactobacillus Gasseri | Qualité Supérieure et Conditionnement Gastro-résistant [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.supersmart.com/fr/boutique/minceur-perte-poids/lactobacillus-gasseri-complement-0646
- 59. SYMBIOSYS Satylia® Pour Adultes | Symbiosys [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.symbiosys.fr/symbiosys-satylia-46235.html?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwkJm0BhBxEiwAwT1AXAcqaBJ2Hl7E59oBf_jWRSnFNK8cObscNkX2oQ4c-8cDe24FTfQoxRoCYB0QAvD_BwE
- 60. Flora Cardio + vitamine B1, L. plantarum LP LDL®. 60 gélules [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.sunday.fr/flora-cardio-gelules.html
- 61. Safety of pasteurised Akkermansia muciniphila as a novel food pursuant to Regulation (EU) 2015/2283 | EFSA [Internet]. 2021 [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6780
- 62. The Akkermansia Company Gestion du poids | Bionutrics [Internet]. [cité 4 juill 2024]. Disponible sur: https://www.bionutrics.fr/products/akkermansia-company-gestion-du-poids?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwkJm0BhBxEiwAwT1AXF1mNzt5ryZQP5t6QN2gE01EW6MD1g6f xsSy9cx0inE5VMpXN6VZPhoCDbwQAvD_BwE
- 63. Kostopoulos I, Elzinga J, Ottman N, Klievink JT, Blijenberg B, Aalvink S, et al. Akkermansia muciniphila uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro. Sci Rep. 31 août 2020;10(1):14330.
- 64. Macchione IG, Lopetuso LR, Ianiro G, Napoli M, Gibiino G, Rizzatti G, et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. Eur Rev Med Pharmacol Sci. sept 2019;23(18):8075-83.
- 65. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. Nat Med. juill 2017;23(7):850-8.
- 66. Ribo S, Sánchez-Infantes D, Martinez-Guino L, García-Mantrana I, Ramon-Krauel M, Tondo M, et al. Increasing breast milk betaine modulates Akkermansia abundance in mammalian neonates and improves long-term metabolic health. Sci Transl Med. 31 mars 2021;13(587):eabb0322.
- 67. Yin J, Song Y, Hu Y, Wang Y, Zhang B, Wang J, et al. Dose-Dependent Beneficial Effects of Tryptophan and Its Derived Metabolites on Akkermansia In Vitro: A Preliminary Prospective Study. Microorganisms. 14 juill 2021;9(7):1511.
- 68. Belzer C, Chia LW, Aalvink S, Chamlagain B, Piironen V, Knol J, et al. Microbial Metabolic Networks at the Mucus Layer Lead to Diet-Independent Butyrate and Vitamin B12 Production by Intestinal Symbionts. mBio. 19 sept 2017;8(5):e00770-17.
- 69. Everard A, Lazarevic V, Gaïa N, Johansson M, Ståhlman M, Backhed F, et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. ISME J. oct 2014;8(10):2116-30.
- 70. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. Eur J Clin Nutr. sept 2020;74(9):1251-62.

- 71. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. Gut. mars 2016;65(3):426-36.
- 72. Roshanravan N, Bastani S, Tutunchi H, Kafil B, Nikpayam O, Mesri Alamdari N, et al. A comprehensive systematic review of the effectiveness of Akkermansia muciniphila, a member of the gut microbiome, for the management of obesity and associated metabolic disorders. Arch Physiol Biochem. juin 2023;129(3):741-51.
- 73. Depommier C, Van Hul M, Everard A, Delzenne NM, De Vos WM, Cani PD. Pasteurized Akkermansia muciniphila increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. Gut Microbes. 2 sept 2020;11(5):1231-45.
- 74. Plovier H, Everard A, Druart C, Depommier C, Van Hul M, Geurts L, et al. A purified membrane protein from Akkermansia muciniphila or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. Nat Med. janv 2017;23(1):107-13.
- 75. Kim S, Lee Y, Kim Y, Seo Y, Lee H, Ha J, et al. Akkermansia muciniphila Prevents Fatty Liver Disease, Decreases Serum Triglycerides, and Maintains Gut Homeostasis. Appl Environ Microbiol. 18 mars 2020;86(7):e03004-19.
- 76. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia Muciniphila Protects Against Atherosclerosis by Preventing Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in Apoe-/- Mice. Circulation. 14 juin 2016;133(24):2434-46.
- 77. Fassatoui M, Lopez-Siles M, Díaz-Rizzolo DA, Jmel H, Naouali C, Abdessalem G, et al. Gut microbiota imbalances in Tunisian participants with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Biosci Rep. 18 juin 2019;39(6):BSR20182348.
- 78. Hänninen A, Toivonen R, Pöysti S, Belzer C, Plovier H, Ouwerkerk JP, et al. Akkermansia muciniphila induces gut microbiota remodelling and controls islet autoimmunity in NOD mice. Gut. août 2018;67(8):1445-53.
- 79. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature. déc 2013;504(7480):451-5.
- 80. Wang J, Xu W, Wang R, Cheng R, Tang Z, Zhang M. The outer membrane protein Amuc_1100 of Akkermansia muciniphila promotes intestinal 5-HT biosynthesis and extracellular availability through TLR2 signalling. Food Funct. 26 avr 2021;12(8):3597-610.
- 81. Yoon HS, Cho CH, Yun MS, Jang SJ, You HJ, Kim J hyeong, et al. Akkermansia muciniphila secretes a glucagon-like peptide-1-inducing protein that improves glucose homeostasis and ameliorates metabolic disease in mice. Nat Microbiol. mai 2021;6(5):563-73.
- 82. Depommier C, Vitale RM, Iannotti FA, Silvestri C, Flamand N, Druart C, et al. Beneficial Effects of Akkermansia muciniphila Are Not Associated with Major Changes in the Circulating Endocannabinoidome but Linked to Higher Mono-Palmitoyl-Glycerol Levels as New PPARα Agonists. Cells. 19 janv 2021;10(1):185.
- 83. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, Li N, von Glehn F, Yan R, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. Nat Commun. 28 juin 2016;7(1):12015.

- 84. Cekanaviciute E, Yoo BB, Runia TF, Debelius JW, Singh S, Nelson CA, et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. Proc Natl Acad Sci U S A. 3 oct 2017;114(40):10713-8.
- 85. Vallino A, Dos Santos A, Mathé CV, Garcia A, Morille J, Dugast E, et al. Gut bacteria Akkermansia elicit a specific IgG response in CSF of patients with MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2 mars 2020;7(3):e688.
- 86. Liu S, Rezende RM, Moreira TG, Tankou SK, Cox LM, Wu M, et al. Oral Administration of miR-30d from Feces of MS Patients Suppresses MS-like Symptoms in Mice by Expanding Akkermansia muciniphila. Cell Host Microbe. 11 déc 2019;26(6):779-794.e8.
- 87. Png CW, Lindén SK, Gilshenan KS, Zoetendal EG, McSweeney CS, Sly LI, et al. Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. Am J Gastroenterol. nov 2010;105(11):2420-8.
- 88. van der Lugt B, van Beek AA, Aalvink S, Meijer B, Sovran B, Vermeij WP, et al. Akkermansia muciniphila ameliorates the age-related decline in colonic mucus thickness and attenuates immune activation in accelerated aging Ercc1 -/ Δ 7 mice. Immun Ageing. 2019;16:6.
- 89. Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. Science. 5 janv 2018;359(6371):91-7.
- 90. C D, A E, C D, H P, M VH, S VS, et al. Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. Nature medicine [Internet]. juill 2019 [cité 5 juill 2024];25(7). Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31263284/
- 91. Mazier W, Le Corf K, Martinez C, Tudela H, Kissi D, Kropp C, et al. A New Strain of Christensenella minuta as a Potential Biotherapy for Obesity and Associated Metabolic Diseases. Cells. 6 avr 2021;10(4):823.
- 92. Gilijamse PW, Hartstra AV, Levin E, Wortelboer K, Serlie MJ, Ackermans MT, et al. Treatment with Anaerobutyricum soehngenii: a pilot study of safety and dose-response effects on glucose metabolism in human subjects with metabolic syndrome. NPJ Biofilms Microbiomes. 27 mars 2020;6(1):16.

Université de Lille UFR3S-Pharmacie

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2023/2024

Nom : MIONNET
Prénom : Hélène

Titre de la thèse : Microbiote intestinal et syndrome métabolique, exemple

d'une bactérie prometteuse : Akkermansia muciniphila

Mots-clés: Microbiote intestinal / Probiotiques / Syndrome métabolique /

Obésité / Akkermansia muciniphila

Résumé: Le syndrome métabolique est un véritable problème de santé publique en France mais aussi dans les autres pays occidentaux, en particulier aux Etats-Unis. En effet, le nombre de personnes atteintes de ce syndrome ne fait que croître. Ce désordre métabolique se définit par l'association d'au moins 3 critères parmi les suivants: un excès de graisse abdominale, une glycémie à jeun trop élevée, de l'hypertension artérielle, un taux de HDL-cholestérol inférieur aux normales et un taux de triglycérides supérieur aux normales. Malheureusement, les traitements existants sont souvent des traitements lourds responsables de nombreux effets indésirables et présentant de multiples contre-indications.

C'est pourquoi il serait judicieux de s'intéresser aux probiotiques, qui eux n'en présentent que très peu. De nombreuses études au sujet du microbiote intestinal et des probiotiques ont d'ailleurs vu le jour ces dernières décennies. Et elles ont montré des associations entre un déséquilibre de ce dernier, appelé dysbiose, et de nombreuses maladies, dont notamment le syndrome métabolique.

Une bactérie nommée *Akkermansia muciniphila*, découverte en 2004, aurait des résultats intéressants concernant l'obésité, le diabète et l'inflammation, jouant tous les trois un rôle majeur dans le syndrome métabolique.

Ce travail de thèse a pour but de comprendre le mécanisme d'action et le rôle du microbiote intestinal dans l'obésité et le syndrome métabolique, ainsi que de discuter dans quelles mesures et par quels moyens *Akkermansia muciniphila* et les probiotiques en général seraient des candidats prometteurs pour étoffer l'arsenal thérapeutique contre les maladies métaboliques.

Membres du jury :

Président : FOLIGNÉ Benoît, Professeur des universités en bactériologie, Lille

Directeur de thèse : BERTIN Benjamin, Professeur des universités en immunologie,

Lille

Assesseur : GERVOIS Philippe, Docteur en pharmacie et maître de conférences des universités en biochimie, Lille

Membre extérieur : CHEVALON Vincent, Docteur en pharmacie titulaire d'officine à

Berck-Sur-Mer