

A microscopic image showing numerous rod-shaped bacteria, identified as Akkermansia muciniphila, in shades of blue and green. The bacteria are arranged in a somewhat regular pattern, with some in the foreground appearing larger and more detailed than those in the background. The overall image has a soft, ethereal quality with a light blue background.

Akkermansia muciniphila pasteurisée, un exemple de postbiotique

Pr Amandine Everard

Walloon Excellence in Life Sciences and BIOTEchnology (WELBIO), Metabolism and Nutrition Research Group,
Louvain Drug Research Institute, UCLouvain

Des modifications du microbiote intestinal ont été mises en évidence dans différentes pathologies. Même si la plupart des données montrent initialement une association, des liens de causalité sont de plus en plus étudiés, notamment dans les désordres métaboliques associés à l'obésité. *Akkermansia muciniphila* est l'une des bactéries du microbiote intestinal les plus étudiées actuellement dans différentes pathologies. Dans le cadre de l'obésité et des désordres métaboliques, la bactérie *Akkermansia muciniphila* MucT permet de limiter la prise de poids et le développement de l'insulinorésistance dans des modèles précliniques. De manière surprenante, la bactérie *Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée présente des effets bénéfiques plus importants par rapport à la bactérie *Akkermansia muciniphila* MucT vivante. Cette forme pasteurisée peut donc être considérée comme un potentiel postbiotique. Une étude pilote réalisée chez des volontaires en surpoids ou obèses avec un syndrome métabolique et un prédiabète, a permis de démontrer qu'une supplémentation quotidienne de la bactérie *Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée par voie orale est sûre et bien tolérée chez ces individus. De plus cette étude pilote a permis de mettre en évidence les effets d'*Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée sur la sensibilité à l'insuline et les taux plasmatiques de cholestérol. Même si ces données sont encourageantes, il est important de préciser que la supplémentation avec *Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée ne doit pas être vue comme un traitement, mais plutôt comme une piste supplémentaire qui pourrait participer à limiter le développement de désordres métaboliques, en parallèle d'autres interventions de type hygiéno-diététique.



Pr Amandine Everard

Microbiote intestinal et pathologies

Selon les dernières estimations, nous abritons autant de micro-organismes que de cellules humaines, et la plupart d'entre eux se retrouvent au niveau des intestins (1). Le microbiote intestinal, ou l'ensemble des micro-organismes qui colonisent les intestins, joue des rôles clés pour la santé de l'hôte. Ces interactions sont de plus en plus décrites dans la littérature scientifique: plus de 59.500 articles en lien avec le microbiote intestinal ont été publiés sur PubMed. De nombreuses études ont pu mettre en évidence des modifications du microbiote intestinal dans différentes pathologies comme l'obésité, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires de l'intestin ou encore les maladies neurodégénératives (2). Il est important de rappeler que dans la plupart des études réalisées, ce sont souvent des liens de corrélation qui sont observés, mais ce n'est pas parce que la composition du microbiote intestinal est modifiée que ce dernier joue un rôle dans le développement de la pathologie. De plus, il est souvent difficile de déterminer si les modifications de microbiote intestinal observées sont l'une des causes ou l'une des conséquences de la pathologie. Finalement, au-delà de la composition du microbiote intestinal, la fonction métabolique qu'il exerce est particulièrement importante à prendre en considération.

Cependant, la mise en évidence de liens d'association entre la composition du microbiote intestinal et une pathologie peut s'avérer intéressante à investiguer. Différentes stratégies d'intervention visant le microbiote intestinal ont été développées (**Tableau 1**). Parmi les bactéries du microbiote intestinal les plus étudiées actuellement dans différentes pathologies figure *Akkermansia muciniphila*. Il est important de préciser qu'il existe une forte

réglementation autour du terme probiotique, limitant fortement l'utilisation d'allégations santé associées à des micro-organismes. Le terme «probiotique» ne peut pas être utilisé pour *Akkermansia muciniphila*, et le terme «bactérie bénéfique» est préféré, voire le terme postbiotique dans certains cas décrits par la suite.

Akkermansia muciniphila

Akkermansia muciniphila a été isolée pour la première fois en 2004 à partir d'un échantillon de microbiote intestinal d'un individu sain, par des chercheurs du laboratoire de microbiologie de l'Université de Wageningen, aux Pays-Bas (6). Cette bactérie a la particularité de se localiser dans la couche de mucus qui se trouve à la surface des cellules épithéliales de l'intestin, qu'elle utilise comme principal substrat énergétique. *Akkermansia muciniphila* fait également partie des premières bactéries qui colonisent les intestins (7). La souche *Akkermansia muciniphila* MucT a été la première souche isolée chez l'homme, et donc la plus étudiée. Actuellement, plus de 100 souches différentes ont été isolées à partir d'échantillons humains prélevés dans des populations européennes, américaines ou asiatiques (8, 9). Plusieurs facteurs peuvent influencer l'abondance d'*Akkermansia muciniphila*, comme l'alimentation – une alimentation riche en polyphénols augmente l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* –, le jeûne, le temps de transit intestinal, l'exercice physique ou encore la prise de certains médicaments comme la metformine.

De nombreuses études ont pu mettre en évidence une modification de l'abondance de cette bactérie commensale dans différentes pathologies comme l'obésité, le diabète, la stéatose hépatique, les maladies inflammatoires et certaines maladies neurodégénératives (sclérose en plaques et maladie de Parkinson) (**Figure 1**). Ces études étaient initialement principalement basées sur des liens de corrélation, mais de plus en plus d'études ont pu mettre en évidence des liens de causalité entre *Akkermansia muciniphila* et l'état de santé d'un individu (10). C'est dans le cadre de maladies métaboliques que la première étude pilote avec une supplémentation quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* a été réalisée chez l'homme (11).

Akkermansia muciniphila et les désordres métaboliques

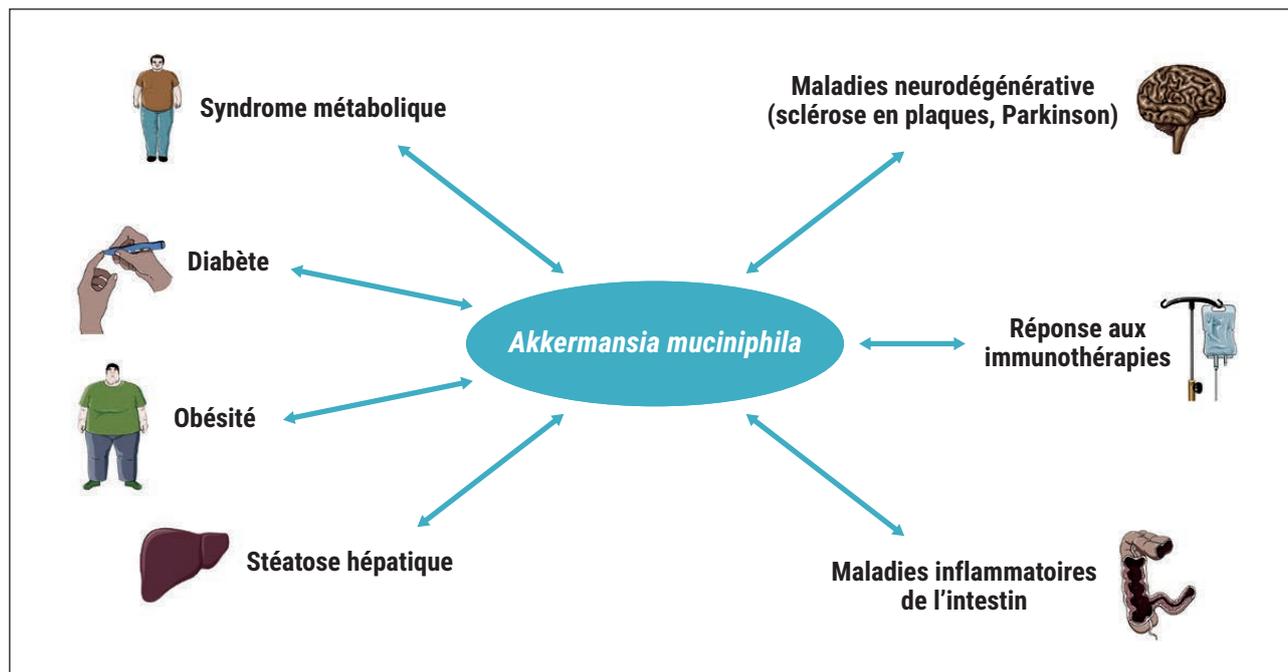
Différentes études conduites chez l'animal de laboratoire et chez l'homme ont pu mettre en évidence une diminution récurrente de l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* dans l'intestin d'individus obèses en comparaison avec des individus de poids corporel normal (12). De plus, l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* dans le

Tableau 1:

Définitions.

Prébiotique	Substrat sélectivement utilisé par les micro-organismes de l'hôte, conférant des effets bénéfiques pour l'hôte (3)
Probiotique	Micro-organisme vivant qui, lorsqu'il est administré en quantités adéquates, confère des effets bénéfiques pour l'hôte (4)
Postbiotique	Préparation de micro-organismes inanimés et/ou de leurs composants conférant des effets bénéfiques pour l'hôte (5)

Figure 1:

Associations entre l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* dans l'intestin et différentes pathologies.

microbiote intestinal est positivement associée avec un meilleur statut métabolique et de meilleurs résultats cliniques lors d'un régime hypocalorique (13). Sur la base de ces liens de corrélation, nous avons investigué les potentiels effets bénéfiques d'*Akkermansia muciniphila* dans des modèles animaux d'obésité et de syndrome métabolique. Grâce à une collaboration avec le laboratoire de microbiologie de l'université de Wageningen, nous avons démontré, chez l'animal de laboratoire, qu'une supplémentation quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* MucT permettait de limiter les désordres métaboliques associés à une alimentation hyperlipidique, notamment de réduire la prise de masse grasse, le développement de l'inflammation et l'insulinorésistance (14). Ces résultats ont également été observés dans d'autres laboratoires et démontrés par deux revues systématiques de la littérature publiées en 2021 (15, 16).

Des études précliniques à l'application clinique

Les résultats précliniques obtenus chez l'animal de laboratoire semblaient encourageants, mais plusieurs obstacles techniques se sont présentés avant de pouvoir imaginer une supplémentation avec *Akkermansia muciniphila* chez l'homme. Tout d'abord, la production de la bactérie pour la réalisation des études précliniques se faisait avec l'utilisation de mucus gastrique de porc comme substrat énergétique dans le milieu de culture, ce qui est incompatible pour des tests d'intervention chez l'homme.

Une première étape a donc consisté à développer un milieu de culture synthétique permettant la production de la bactérie de manière efficace et en absence de mucus de

porc (17). Ensuite nous avons testé les effets de la bactérie cultivée dans un milieu de culture synthétique sur les désordres métaboliques associés à un régime hyperlipidique. Nous avons pu démontrer que lorsque la bactérie était produite avec une source synthétique de carbone et d'azote, elle maintenait ses effets sur l'accumulation de masse grasse et le métabolisme du glucose chez des souris rendues obèses par un régime hyperlipidique (17).

Une autre limitation potentielle pour son application clinique est la relative sensibilité d'*Akkermansia muciniphila* à l'oxygène, ce qui complique sa production et son utilisation à large échelle. Afin de faire face à cet obstacle, nous avons testé les effets de la bactérie pasteurisée en les comparant aux effets de la bactérie vivante dans nos modèles précliniques. La pasteurisation permet de garder la morphologie générale de la bactérie, ce qui lui permettrait de garder une partie de ses effets bénéfiques, mais alors elle n'est plus viable, ce qui ne la rend plus sensible à l'oxygène. De manière très surprenante, nous avons découvert que les effets de la bactérie pasteurisée étaient supérieurs aux effets de la bactérie vivante, avec une diminution plus importante du poids corporel, de la masse grasse et de l'insulinorésistance chez les animaux qui ont reçu la bactérie pasteurisée en comparaison aux animaux qui ont reçu la bactérie vivante (17). La bactérie pasteurisée pourrait donc être assimilée à la définition de postbiotique (**Tableau 1**).

Une fois que ces challenges techniques ont pu être correctement résolus – grâce à l'utilisation d'une bactérie produite sur un milieu de culture synthétique et pasteurisée, tout aussi efficace et même davantage efficace dans des études précliniques –, l'implémentation d'une étude pilote chez l'homme (Microbes4U) a pu être envisagée en 2015.

Étude pilote d'intervention humaine

Le but principal de l'étude pilote était d'évaluer la sécurité et la tolérance d'une supplémentation quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* chez des volontaires présentant un surpoids ou une obésité associée à un syndrome métabolique. Dans le cadre de cette étude pilote, des volontaires en surpoids ou obèses avec un syndrome métabolique et un état prédiabétique et sans médication ont reçu par voie orale soit une supplémentation quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* MucT vivante à une dose 10^{10} CFU/jour, soit supplémentation quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée ou un placebo pendant une période de 3 mois. Cette étude pilote a permis de démontrer que la supplémentation quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* MucT vivante ou pasteurisée était sûre et bien tolérée chez des individus avec un syndrome métabolique. En effet, aucune modification des marqueurs inflammatoires, hématologiques, hépatiques, rénaux ou de la fonction musculaire n'a été observée après la supplémentation, quelle que soit la formule d'*Akkermansia muciniphila* MucT (vivante ou pasteurisée) (11, 17). Afin de confirmer ces aspects, une étude préclinique toxicologique plus robuste a également été conduite. Cette dernière a confirmé l'absence de toxicité, même à de fortes doses allant jusqu'à $9,6 \times 10^{10}$ cellules d'*Akkermansia muciniphila* MucT par kilo de poids corporel. Des tests de toxicité génétiques ont également été réalisés (18).

De plus, même si l'étude n'avait pas pour but d'étudier l'efficacité de la supplémentation d'*Akkermansia muciniphila* MucT (vivante ou pasteurisée) sur les paramètres

du syndrome métabolique, elle a permis de révéler des données préliminaires encourageantes. En effet, la supplémentation avec *Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée a permis de limiter certaines détériorations métaboliques observées dans le groupe de volontaires supplémentés avec le placebo. La supplémentation avec *Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée améliore la sensibilité à l'insuline, et réduit l'insulinémie et le taux plasmatique de cholestérol total en comparaison au groupe de volontaires supplémentés avec le placebo (11).

Cette étude fournit des résultats préliminaires encourageants concernant l'utilisation d'*Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée comme piste d'intervention préventive et/ou thérapeutique chez des sujets en surpoids ou obèses avec le développement d'une résistance à l'insuline.

Finalement, l'ensemble de ces études ont permis d'obtenir la reconnaissance par l'Agence Européenne de la Sécurité Alimentaire d'*Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée, comme *novel food* en septembre 2021. Cependant, il est important de préciser que la supplémentation avec *Akkermansia muciniphila* MucT pasteurisée ne doit pas être vue comme un traitement en tant que tel, mais plutôt comme un adjuvant naturel et complémentaire qui pourrait participer à limiter le développement de désordres métaboliques en parallèle d'autres interventions de type hygiéno-diététique. ■

Conflits d'intérêt:

Amandine Everard est inventeur de plusieurs brevets dont les applications visent à utiliser *Akkermansia muciniphila* et ses composants dans le traitement des désordres métaboliques.

Références

- Sender R, Fuchs S, Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell* 2016;164:337-40.
- Cani PD. Gut microbiota - at the intersection of everything? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:321-2.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:491-502.
- Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:506-14.
- Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:649-67.
- Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004;54:1469-76.
- Kostopoulos I, Elzinga J, Ottman N, et al. *Akkermansia muciniphila* uses human milk oligosaccharides to thrive in the early life conditions in vitro. *Sci Rep* 2020;10:14330.
- Becken B, Davey L, Middleton DR, et al. Genotypic and Phenotypic Diversity among Human Isolates of *Akkermansia muciniphila*. *mBio* 2021;12.
- Guo X, Li S, Zhang J, et al. Genome sequencing of 39 *Akkermansia muciniphila* isolates reveals its population structure, genomic and functional diversity, and global distribution in mammalian gut microbiotas. *BMC Genomics* 2017;18:800.
- Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, de Vos WM. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2022;19:625-37.
- Depommier C, Everard A, Druart C, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med* 2019.
- Macchione IG, Lopetuso LR, Ianaro G, et al. *Akkermansia muciniphila*: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:8075-83.
- Dao MC, Everard A, Aron-Wisniewsky J, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut* 2016;65:426-36.
- Everard A, Belzer C, Geurts L, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:9066-71.
- Roshanravan N, Bastani S, Tutunchi H, 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* 2021;1-11.
- Abuqwider JN, Mauriello G, Altamimi M. *Akkermansia muciniphila*, a New Generation of Beneficial Microbiota in Modulating Obesity: A Systematic Review. *Microorganisms* 2021;9.
- Plovier H, Everard A, Druart C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice. *Nat Med* 2017;23:107-13.
- Druart C, Plovier H, Van Hul M, et al. Toxicological safety evaluation of pasteurized *Akkermansia muciniphila*. *J Appl Toxicol* 2021;41:276-90.