



Utilisation d'*Akkermansia muciniphila* contre l'obésité et le syndrome métabolique

Développement du laboratoire à la clinique

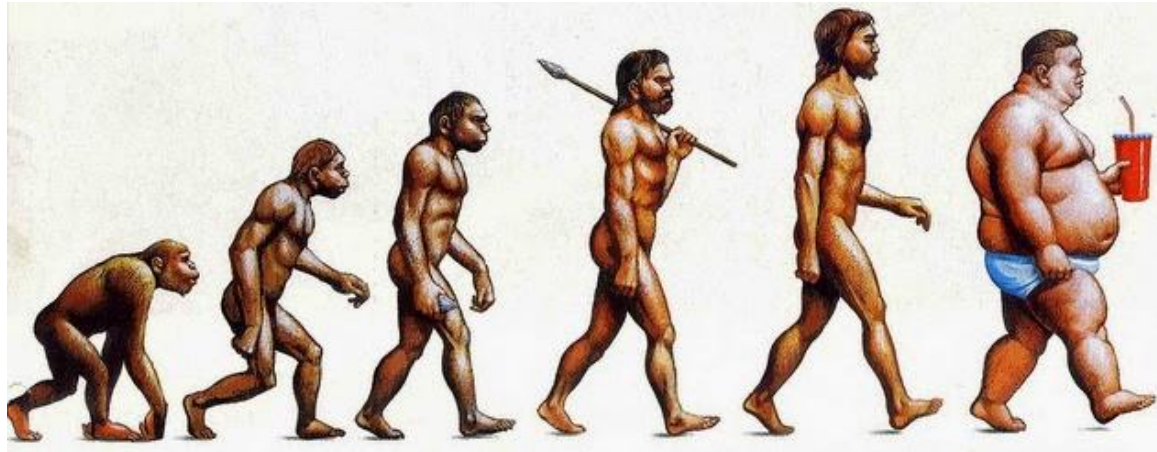
Hubert Plovier

12/10/2017

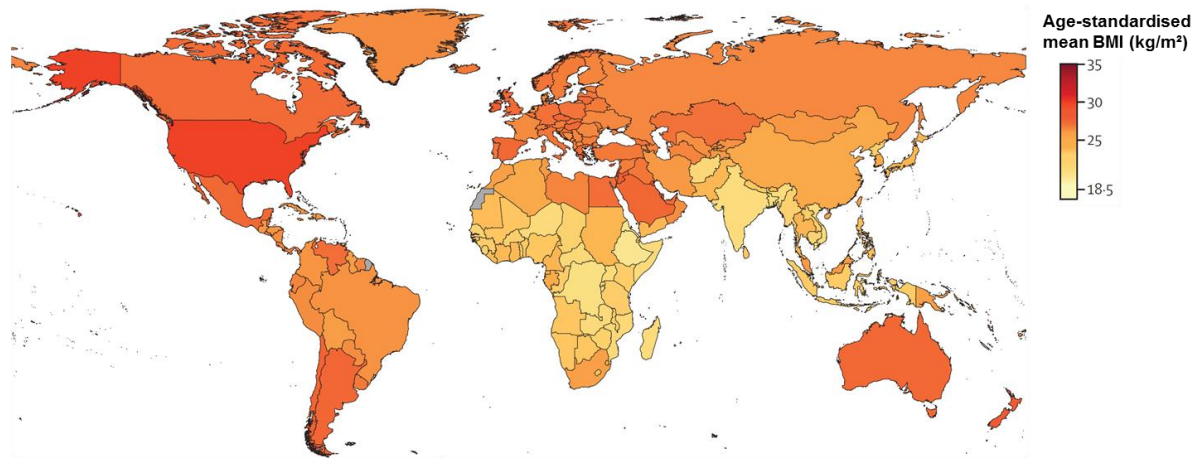
L'obésité, cette pandémie des temps modernes

Indice de masse corporelle

$$\text{IMC} = \frac{\text{Poids (kg)}}{\text{Taille}^2 (\text{m}^2)}$$



18,5 < IMC < 25: **sain** BMI ≥ 25: **surpoids** BMI ≥ 30: **obésité**



Dans le monde

IMC ≥ 25: 30%

IMC ≥ 30: 10%

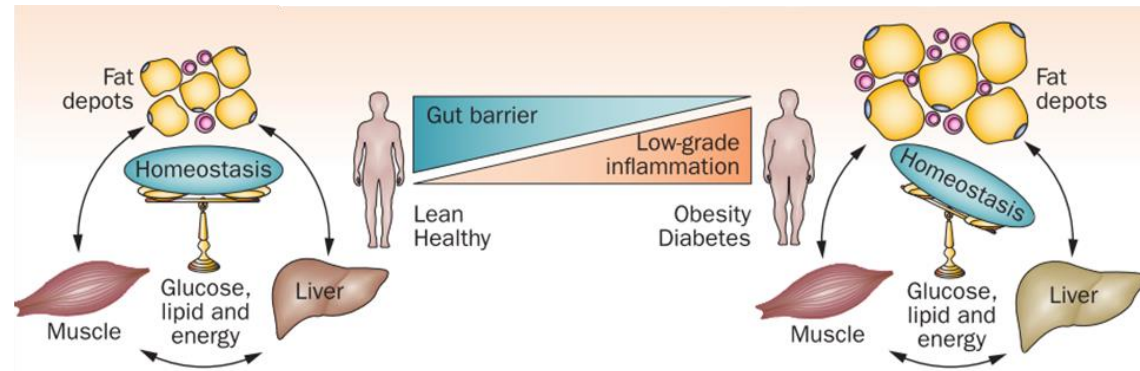
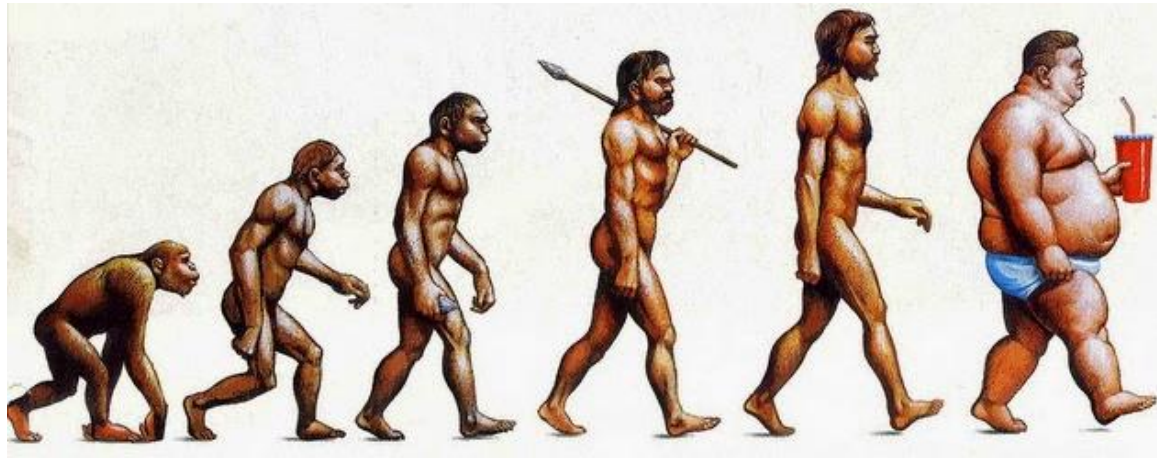
En Belgique

IMC ≥ 25: 50-60%

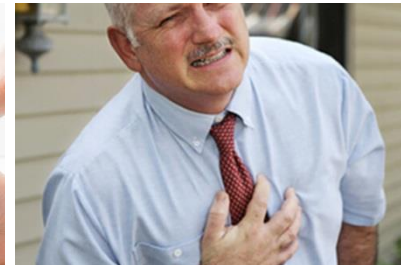
IMC ≥ 30: 20-25%

Obésité et syndrome métabolique

- Plus qu'un souci de poids
 - Accumulation de graisses
 - Inflammation chronique
- ➔ Syndrome métabolique
 - Diabète de type 2
 - Maladies cardiovasculaires
 - 2015: 4 millions de morts
- Maladie multifactorielle



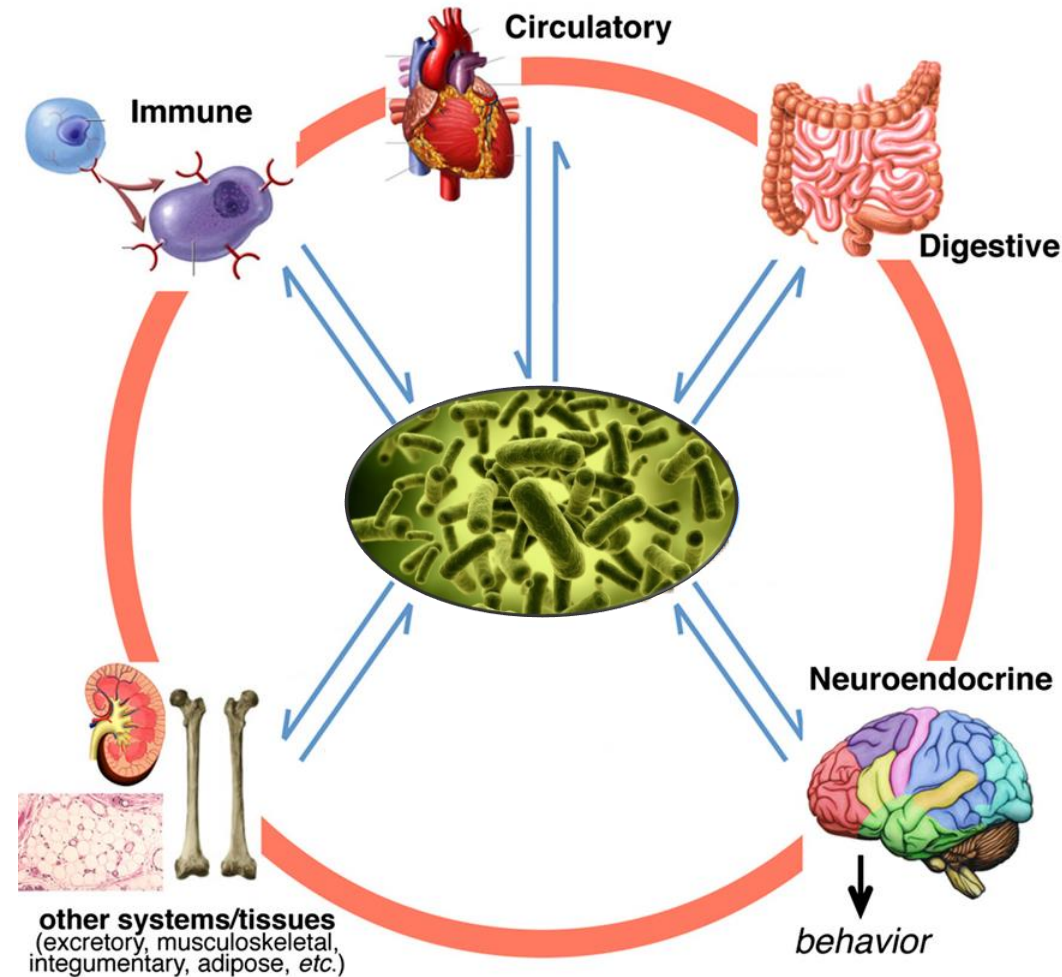
DIABETES



Le microbiote intestinal

Des bactéries qui nous veulent du bien

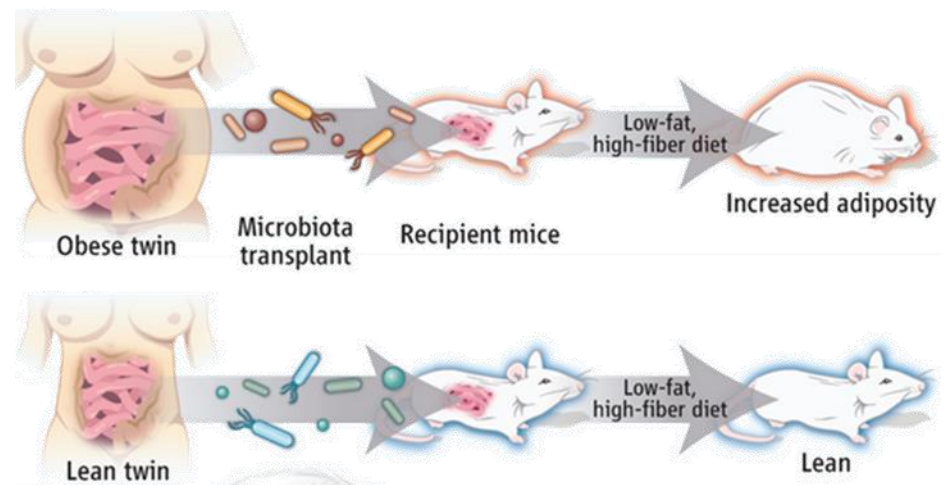
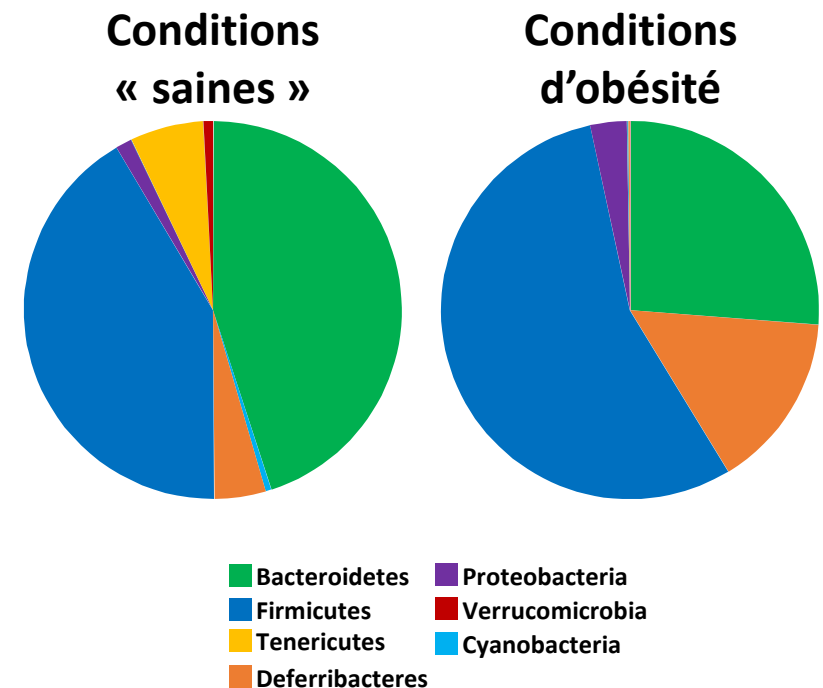
- Nous ne sommes pas seuls...
 - Au moins autant de bactéries que nos propres cellules
 - **100x plus de gènes/fonctions!**
- Le microbiote interagit avec notre physiologie
 - Système digestif
 - Comportement alimentaire
 - Système immunitaire
 - Inflammation



Microbiote intestinal et obésité

Dr Jeckyll & Mr Hyde?

- Nos microbes sont affectés...
 - Composition
 - Activité
- ... mais ne sont pas tout à fait innocents
 - Le transfert d'un microbiote obèse favorise le développement de l'obésité
 - L'endotoxémie métabolique contribue à l'inflammation chronique
- Et *Akkermansia muciniphila* dans tout ça?



Cani P.D. *et al.*, Diabetes, 2007

Ridaura V. *et al.*, Science, 2013

Everard A. *et al.*, ISME J., 2014

Pourquoi s'intéresser à *Akkermansia muciniphila*?

Carte d'identité d'une bactérie pas comme les autres

Microbiote intestinal

Carte d'identité

Gut microbiota

Identity card

Darmflora

Identiteitskaart

Genre / Genus
Espèce / Species

Akkermansia
muciniphila



Lieu et date de découverte / Place and date of discovery

Wageningen, 14th May 2004

Phylum

Verrucomicrobia

Abondance dans le microbiote

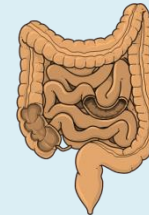
Proportion of the gut microbiota **Up to 5%**

Nourriture de prédilection / Preferred food source

Intestinal mucus

Sexe / Sex

GRAM negative



Signature



Pourquoi s'intéresser à *Akkermansia muciniphila*?

Akkermansia est associée à un bon métabolisme

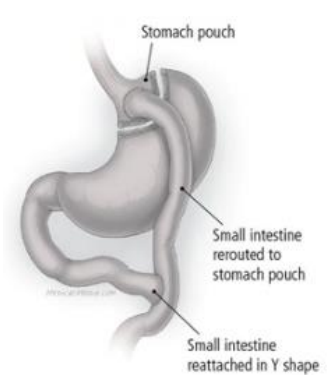
A. muciniphila







A. muciniphila



Gastric bypass

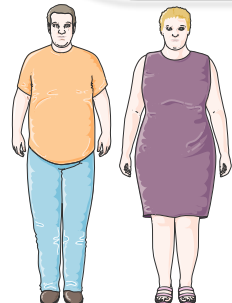
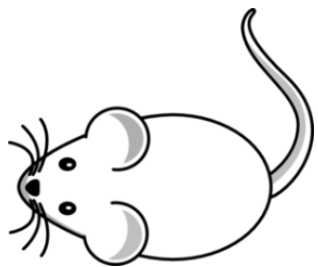
CN(C)C(=O)NC(=O)N

Metformin



Prebiotics

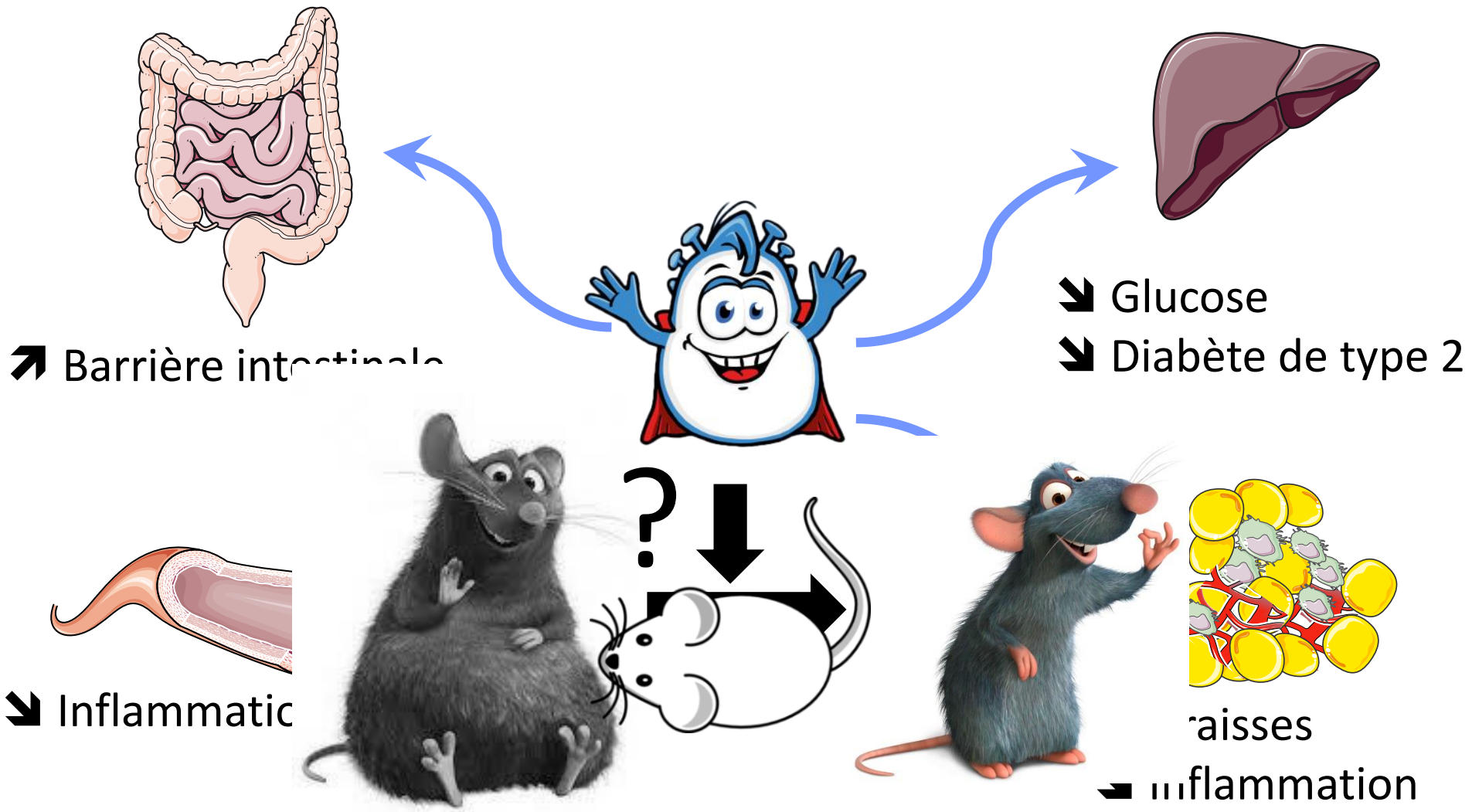
Karlsson C.L. *et al.*, Obesity, 2012
 Everard A. *et al.*, Nat Comm, 2016
 Everard A. *et al.*, Microbiome, 2013
 Shinkai R. *et al.*, Gut, 2017



Everard A. *et al.*, Diabetes, 2009
 Liou A.P. *et al.*, Sci Transl Med, 2013
 Fordlund-Karl G. *et al.*, Nature, 2016
 Dewulf E. *et al.*, Eur J Clin Invest, 2017

Pourquoi s'intéresser à *Akkermansia muciniphila*?

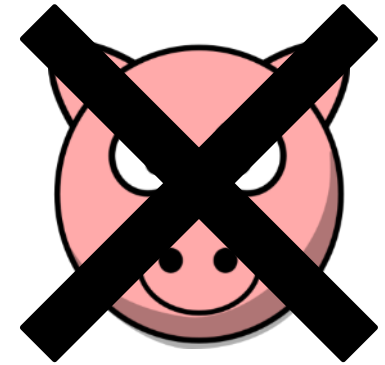
Akkermansia **protège** les souris contre l'obésité et le diabète



Tester *Akkermansia* chez l'homme?

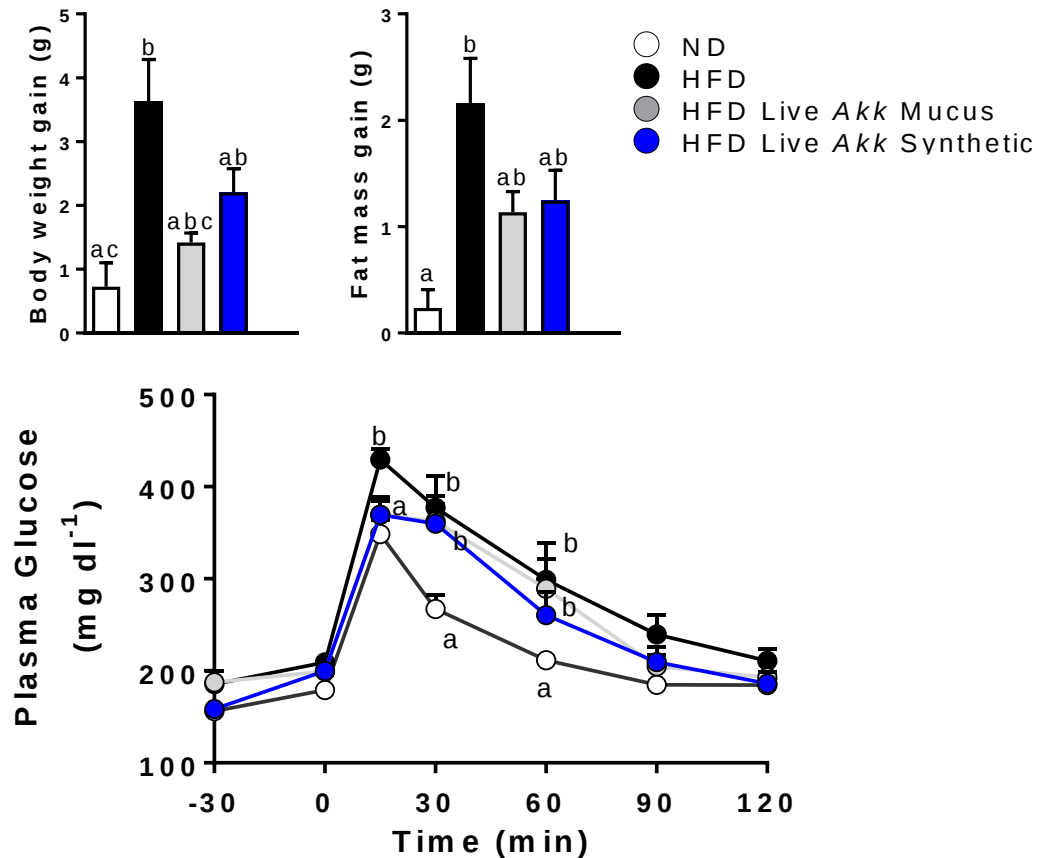
Différentes étapes restaient à franchir

- Plusieurs limitations
 - Milieu de culture incompatible avec des tests chez l'homme
 - Problèmes de stabilité et conservation
 - Comment *Akkermansia* interagit-elle avec son hôte?
- Comment résoudre ces problèmes?
 - Milieu de culture synthétique
 - Pasteurisation d'*A. muciniphila*



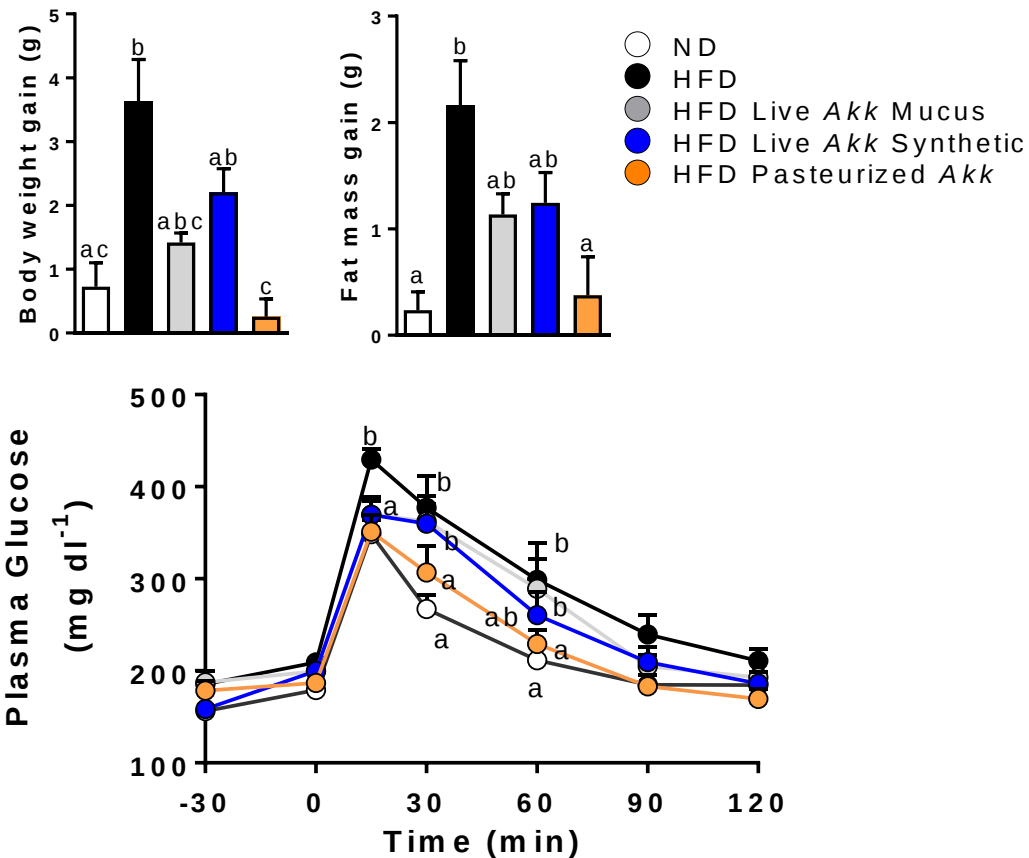
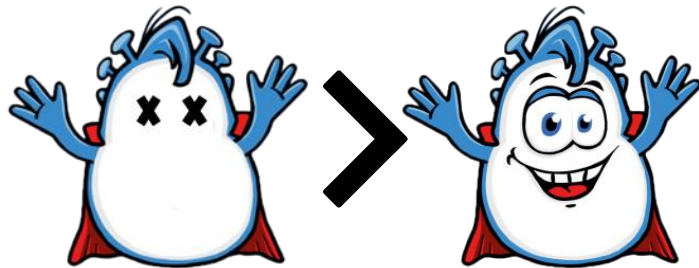
Première étape: le milieu de culture

- Etude comparative
- Effets similaires peu importe le milieu de culture utilisé
 - Prise de poids et masse grasse
 - Tolérance au glucose
- Quels sont les effets de la **pasteurisation** sur *Akkermansia*?
 - 30 minutes à 70°C



Deuxième étape: tester l'impact de la pasteurisation

- Etude comparative
- Effets similaires peu importe le milieu de culture utilisé
 - Prise de poids et masse grasse
 - Tolérance au glucose
- La pasteurisation **améliore** les effets d'*Akkermansia*

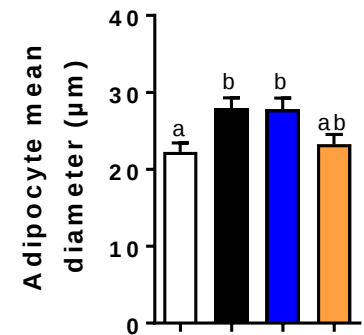
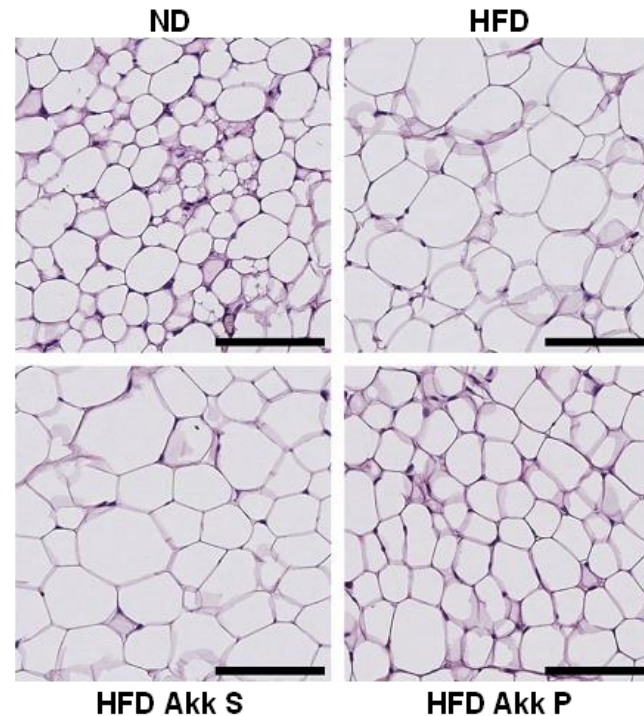
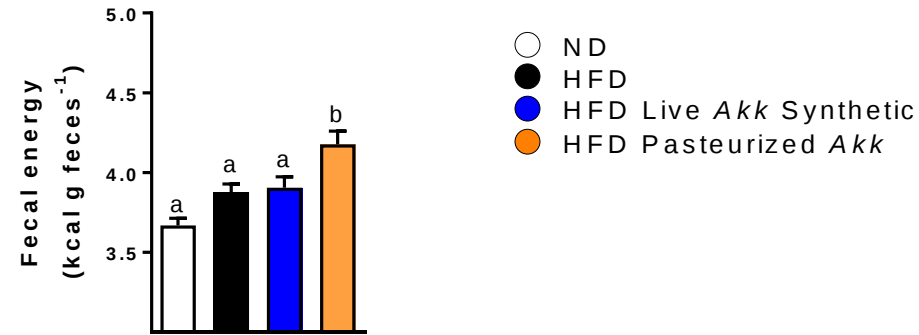


➔ Comment expliquer ces résultats?

La pasteurisation améliore les effets d'*Akkermansia*

Effets sur l'absorption d'énergie et le tissu adipeux

- Effets spécifiques d'*Akkermansia* quand elle est pasteurisée
 - Energie présente dans les selles ↗
 - ➔ Plus d'énergie éliminée
 - ➔ Moins d'énergie absorbée
 - Dans le tissu adipeux
 - Taille des adipocytes ↘
- ➔ La diminution de l'absorption d'énergie peut expliquer les effets sur la masse grasse



Data are expressed as the mean $\pm$ SEM. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by multiple comparison tests. Different superscript letters indicate significant differences with $p < 0.05$.

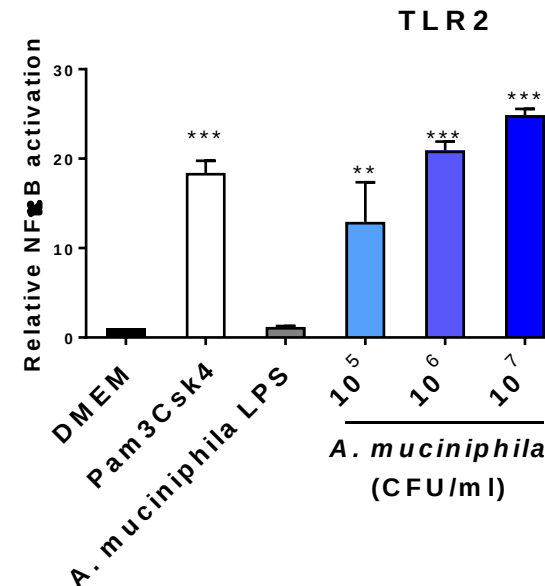
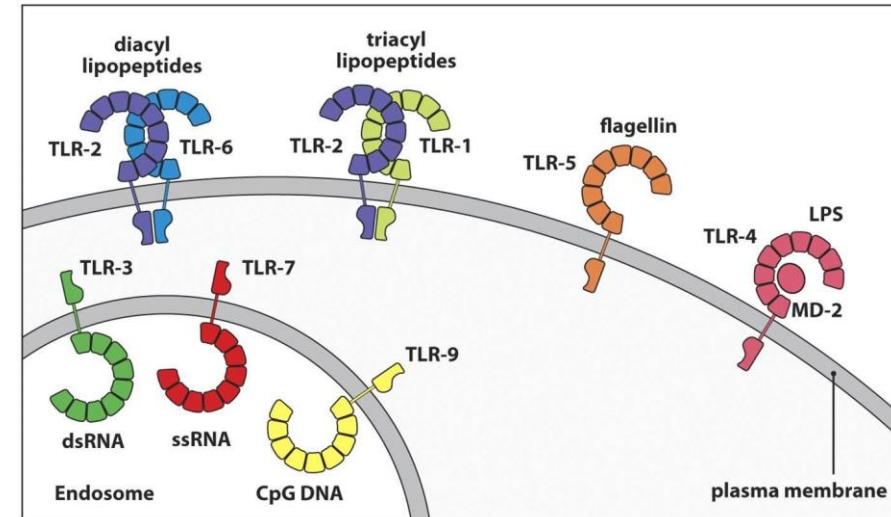
Comment *Akkermansia* interagit-elle avec son hôte?

A. muciniphila est reconnue par le système immunitaire

- Notre système immunitaire peut reconnaître les bactéries du microbiote
 - Récepteurs spécifiques
 - Fonction barrière de l'intestin
 - Régulation du métabolisme
- *Akkermansia* est-elle reconnue par notre système immunitaire?

➔ **Oui**, elle peut activer le récepteur TLR2

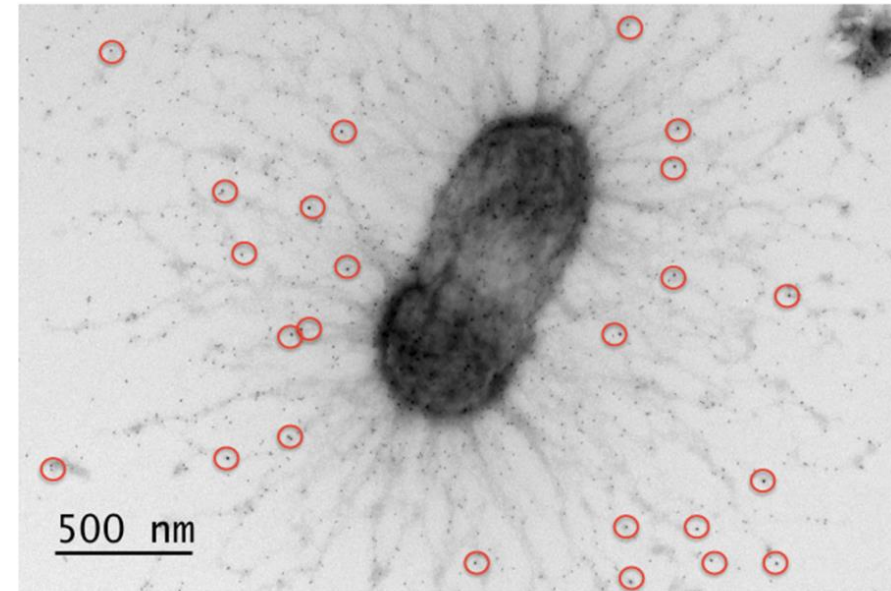
➔ **Qu'est-ce qui est reconnu exactement?**



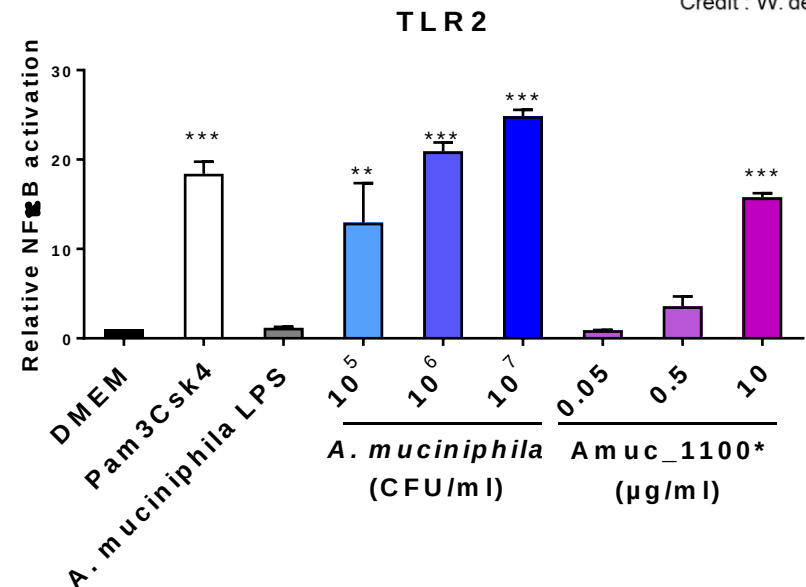
Comment *Akkermansia* interagit-elle avec son hôte?

A. muciniphila active TLR2 grâce à sa protéine Amuc_1100

- Notre système immunitaire peut reconnaître les bactéries du microbiote
 - Récepteurs spécifiques
 - Fonction barrière de l'intestin
 - Régulation du métabolisme
- *Akkermansia* est-elle reconnue par notre système immunitaire?
 - ➔ **Oui**, elle peut activer le récepteur TLR2
 - ➔ Qu'est-ce qui est reconnu exactement?
- TLR2 est activé par la protéine **Amuc_1100**
 - Toujours stable à 70°C
 - ➔ **Amuc_1100** joue-t-elle un rôle dans les effets bénéfiques d'*Akkermansia*?



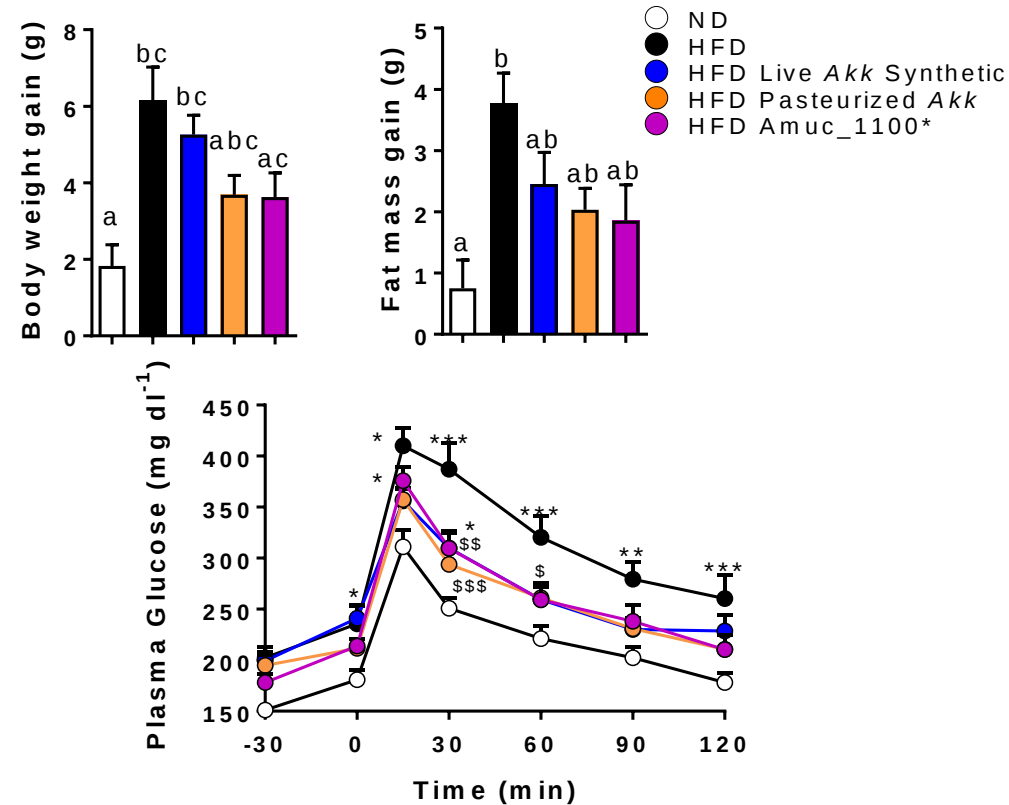
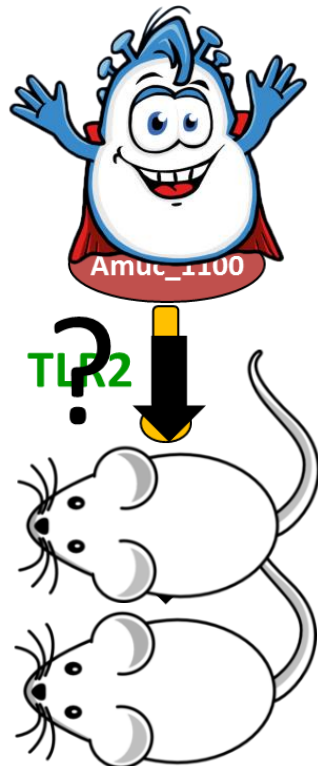
Credit : W. de Vos



* $P < 0.05$ versus DMEM; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Amuc_1100 est-elle impliquée dans les effets bénéfiques d'*Akkermansia*?

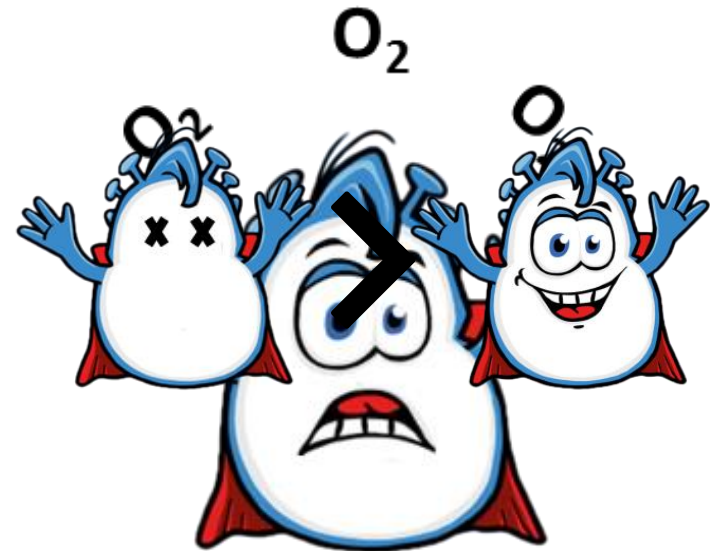
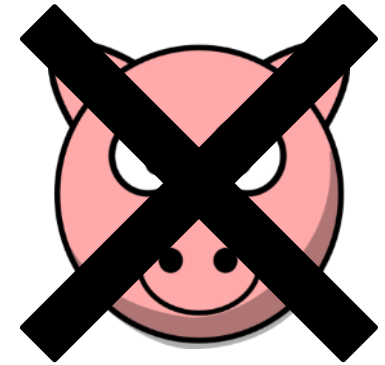
- Nouvelle étude comparative
- Amuc_1100 a des effets similaires à ceux d'*A. muciniphila*
 - Prise de poids et masse grasse
 - Tolérance au glucose



Data are expressed as the mean $\pm$ SEM. Data were analyzed by one-way ANOVA followed by multiple comparison tests. Different superscript letters indicate significant differences with $p < 0.05$.

Dernière étape: du laboratoire à la clinique!

- Les premières étapes sont remplies
 - Milieu de culture incompatible avec des tests chez l'homme
 - ***Akkermansia* est toujours efficace avec un milieu adapté à l'homme**
 - Problèmes de stabilité et conservation
 - **La pasteurisation améliore les effets bénéfiques de la bactérie**
 - Comment *Akkermansia* interagit-elle avec son hôte?
 - **Identification d'Amuc_1100**
- Reste une dernière question...
 - *Akkermansia* est-elle bien tolérée chez des volontaires humains?



Akkermansia est-elle bien tolérée chez l'homme?

Premiers résultats obtenus dans un contexte clinique

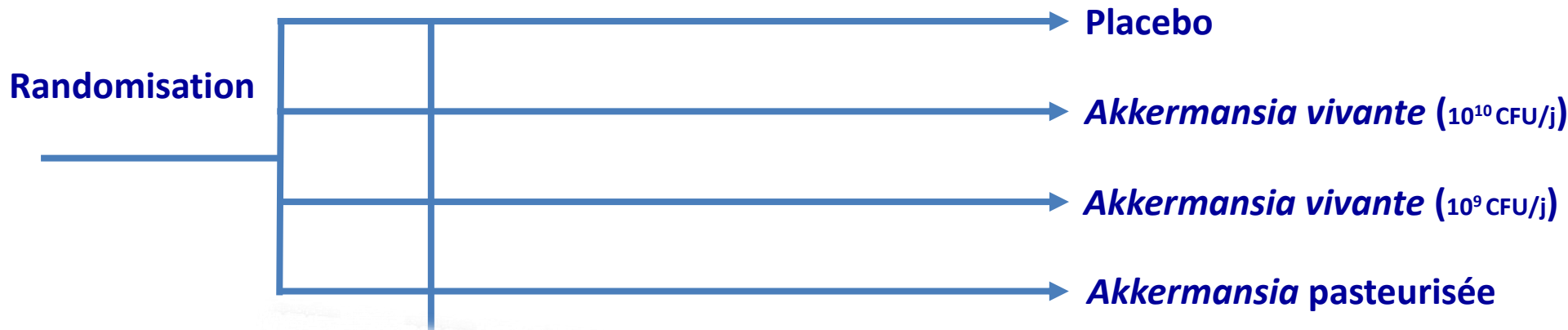


BMI ≥ 25 et syndrome métabolique

Etude randomisée en aveugle

NCT02637115

3 mois de traitements



=SAFE=

Paramètres évalués: poids corporel, résistance à l'insuline et diabète, inflammation, microbiote et fonction barrière de l'intestin

Microbes4U



ERC-PoC-2016



Conclusions et perspectives

Développement d'*Akkermansia* du laboratoire à la clinique

- Les limitations sont résolues
 - *Akkermansia* est efficace avec le milieu de culture synthétique
 - La pasteurisation d'*Akkermansia* augmente son efficacité
 - Amuc_1100, une protéine d'intérêt
 - Premières données cliniques
 - L'administration d'*Akkermansia* (vivante ou pasteurisée) ne s'accompagne pas d'effets secondaires
- ➔ Prochaine étape: résultats de l'étude clinique (2018)



Remerciements

MNut Research Group

Past and present members

Wageningen UR

Prof W. de Vos,
Dr. C. Belzer, Dr. N. Ottman,
Dr. J. Klievink, Dr. A. Bhattacharjee,
K. Van Der Ark, S. Aalvink

Imperial College, London

Pr. ME. Dumas,
Dr. J. Chilloux, Dr. A. Myridakis

I2MC Institute, Toulouse

Pr. L. Martinez
Dr. T. Duparc, Dr. L. Lichtenstein

CHU Saint-Luc, Brussels

Pr. JP. Thissen, Pr. M. Hermans,
Pr. D. Maiter, Dr. A. Loumaye, M. de Barsy

IREC, UCLouvain, Belgium

RM. Goebbels

