

Akkermansia muciniphila, une super bactérie contre les « maladies du siècle » ?

Hélène Martin-Lemaître

Une nouvelle bactérie a récemment fait une entrée fracassante dans le monde de la santé naturelle : *Akkermansia muciniphila*. Sa présence abondante dans les intestins serait un signe de bonne santé. Cette bactérie permettrait de lutter contre les « maladies du siècle » : diabète, obésité et maladies cardiovasculaires. Coup de projecteur sur cette bactérie qui vous veut du bien par votre experte Hélène Martin-Lemaître !

Syndrome métabolique : une épidémie qui grandit

Les confinements répétés ont aggravé la situation, qui était déjà préoccupante...²

Les personnes atteintes de syndrome métabolique cumulent un surpoids (indice de masse corporelle supérieur à 25), une glycémie supérieure à la normale, de l'hypertension artérielle et éventuellement une perturbation du bilan lipidique. Il est important de souligner qu'une glycémie à jeun peut être dans des valeurs

Si les regards se tournent avec un intérêt croissant vers *Akkermansia muciniphila*, c'est parce qu'elle apporte une réponse à un problème majeur de santé publique : la « diabésité ».

Ce néologisme désigne l'épidémie actuelle dont souffre une grande partie de la population : le diabète combiné à l'obésité. À l'heure actuelle, 50% de la population française est en surpoids. Si la commercialisation de la fabuleuse bactérie est attendue depuis quelques années, c'est parce qu'elle ferait maigrir. Qu'en est-il vraiment ?

Cette bactérie vous veut du bien !

Akkermansia muciniphila colonise naturellement notre paroi

intestinale. Plus particulièrement, on la trouve dans la couche de mucus (d'où son nom « *muciniphila* ») qui lui sert de substrat. Elle représente 1 à 5% du microbiote intestinal. *Akkermansia* a été nommée ainsi en l'honneur du bactériologiste néerlandais Antoon Akkermans (1940-2006), qui a travaillé sur l'écologie microbienne.

Des études ont montré qu'elle est présente en moindre quantité chez les personnes souffrant de maladies telles que l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires de l'intestin, le cancer colorectal, la maladie d'Alzheimer, l'autisme...¹

Cette bactérie est donc bien plus qu'une bactérie : c'est un véritable marqueur de bonne santé.

Pas moins de 18 ans de recherches !

Isolée pour la première fois dans des échantillons fécaux en 2004 par l'équipe du Pr Willem M. de Vos, elle a ensuite fait l'objet d'études de 2008 à 2013. Il faudra attendre 2019 pour que les résultats de l'étude Microbes4U (« *Microbes for you* ») soient publiés dans *Nature Medicine*³. Il s'agit de la première étude pilote randomisée en double aveugle contre placebo chez des volontaires humains.

normales malgré la présence d'une résistance à l'insuline. La perte de sensibilité à l'insuline est une cause majeure des maladies de civilisation. Le glucose ne peut plus être utilisé par les cellules musculaires, adipeuses et hépatiques. Par conséquent, il reste dans le sang et la glycémie s'élève. En parallèle, on observe un hyperinsulinisme pro-inflammatoire néfaste pour le microbiote (dysbiose). Quelques années avant de déclarer un diabète de type 2, une insulino-résistance s'installe. Sa détection précoce par le test de HOMA est pertinente car, à ce stade, le phénomène est réversible. Différentes études ont montré que le syndrome métabolique altère l'intégrité de la paroi intestinale. De ce fait, le LPS (lipopolysaccharide) issu du microbiote intestinal peut passer dans le sang et générer une endotoxémie métabolique. De plus, on sait que le syndrome métabolique est associé à une inflammation de bas grade néfaste pour les vaisseaux sanguins dans la mesure où elle ouvre la porte aux maladies cardiovasculaires comme l'athérosclérose. Si la situation est grave, elle n'est cependant pas désespérée...

Cette bactérie protège-t-elle des effets de la « malbouffe » ?

Chez les individus présentant un syndrome métabolique, on observe que l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* est diminuée^{4,5,6}. A contrario, la prise d'un médicament antidiabétique (la metformine) est associée à une augmentation de la concentration d'*Akkermansia muciniphila*. Dans une autre étude, 49 participants (en surpoids ou obèses) ont été soumis à un régime hypocalorique. Les personnes ayant un taux suffisant d'*Akkermansia muciniphila* ont bien répondu au régime.

En revanche, celles qui avaient peu d'*Akkermansia muciniphila* ont peu répondu. Une observation réalisée chez les rats soumis à un régime riche en graisses a démontré que l'administration d'*Akkermansia muciniphila* empêchait la prise de poids et diminuait l'inflammation. La petite bactérie protégerait donc des effets indésirables de la malbouffe.

Elle renforce la fonction barrière de l'intestin

Si la célèbre bactérie colonise le mucus qui tapisse la muqueuse intestinale, c'est parce qu'elle s'en nourrit ! Les principaux constituants de ce mucus sont des mucines (protéines) formant un gel lubrifiant. Équipée de mucinases (enzymes dégradant le mucus), *Akkermansia muciniphila* assure la production de carbone et d'azote, qui sont des sources d'énergie pour elle-même et pour les autres micro-organismes du microbiote intestinal.

Et ce n'est pas tout ! Parmi les métabolites générés, on trouve de précieux acides gras à chaîne courte (propionate, acétate et butyrate). *Akkermansia muciniphila* améliore également la fonction barrière de l'intestin en assurant le maintien de l'épaisseur de la couche de mucus. En effet, la dégradation du mucus produisant des nutriments pour les cellules productrices de mucus, son renouvellement est stimulé. Si le mucus est une barrière physique permettant de maintenir les bactéries à distance de l'épithélium, on sait qu'en cas d'obésité ou de diabète de type 2, la couche de mucus est amincie. Chez l'homme, on observe que l'épaisseur du mucus est inversement proportionnelle à la glycémie et à l'hémoglobine glyquée.

Amuc_1100, la protéine essentielle

La protéine Amuc_1100, présente dans la membrane externe de la bactérie, est responsable de ses propriétés. Sa fixation sur les *toll-like receptors* (TLR) permet de moduler l'homéostasie intestinale et le métabolisme de l'hôte. De plus, la protéine Amuc_1100 reste stable lors de la pasteurisation et contribue aux effets de la bactérie pasteurisée.

Un espoir contre les « maladies du siècle »

Des études soutiennent que la présence abondante de la bactérie *Akkermansia muciniphila* permettrait de lutter contre les fléaux de notre civilisation moderne : l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires ou encore la maladie d'Alzheimer.

En prévention contre le diabète de type 2

Une étude réalisée chez des patients prédiabétiques, intolérants au glucose, a mis en évidence une moindre quantité d'*Akkermansia* dans l'intestin de ces patients par rapport aux personnes présentant une tolérance normale au glucose. D'où l'intérêt de réaliser le test de HOMA, qui permet de détecter une résistance à l'insuline (réversible !) plusieurs années avant la survenue d'un diabète de type 2 irréversible... Tous les patients diabétiques de type 2 présentent une dysbiose. Cette dernière s'installant sur plusieurs années, la prévention consiste à prendre en compte le microbiote afin d'éviter la survenue de la pathologie.

Obésité : de belles promesses !

L'obésité est un facteur de risque majeur pour le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, la stéatose hépatique et certains cancers. Une étude réalisée chez des souris obèses (génétiquement déficientes en leptine, hormone de la satiété), montre qu'*Akkermansia muciniphila* est présente en quantité réduite dans leur intestin. L'ajout de prébiotiques tels que l'oligofructose (servant de « nourriture » aux bactéries) dans la nourriture des souris obèses a normalisé les taux d'*Akkermansia*. Les troubles métaboliques ont été améliorés grâce à l'administration d'*Akkermansia* : réduction de la résistance à l'insuline, de l'adiposité, de l'inflammation du tissu adipeux, du poids corporel, de l'endotoxémie (présence de toxines dans le sang). Elle a également augmenté les niveaux d'endocannabinoïdes, qui contrôlent l'inflammation et l'intégrité de la barrière intestinale. Une étude réalisée chez l'homme a mis en évidence que les niveaux d'*Akkermansia* sont plus bas chez les personnes atteintes d'obésité sévère que chez celles touchées par une obésité modérée^{7,8,9}. Si la chirurgie bariatrique (bypass) permet une augmentation significative du niveau d'*Akkermansia*, elle n'est cependant pas corrélée avec une amélioration de la santé métabolique.

Et pour la santé du cœur !

L'athérosclérose est la première cause des maladies cardiovasculaires. Si la plaque d'athérome située dans la paroi des artères est le résultat d'un dépôt de cholestérol et de calcium associé à une inflammation, on sait également que la plaque d'athérome renferme des bactéries qui résident normalement dans la bouche ou dans l'intestin. On en déduit que le microbiote est impliqué dans le développement de

Protégez-vous des additifs alimentaires !

L'alimentation moderne, proposée par l'industrie agro-alimentaire, contient des agents émulsifiants ayant pour vocation d'améliorer la texture de l'aliment transformé ainsi que sa durée de conservation. Le problème, c'est que ces additifs altèrent le microbiote intestinal ! La bonne nouvelle, publiée dans le journal *Gut*, c'est que l'administration de la bactérie intestinale *Akkermansia* permet de contrecarrer les effets délétères de ces additifs toxiques¹³. Certains membres du microbiote pénètrent dans une zone

normalement stérile et entrent en contact étroit avec l'épithélium intestinal. Le carboxyméthylcellulose (E466) est pointé du doigt. Des études menées chez la souris ont mis en évidence que l'administration d'*Akkermansia muciniphila* permet de prévenir les effets néfastes des additifs sur le microbiote intestinal et empêche les bactéries du microbiote de trop se rapprocher de l'épithélium. Cependant, le meilleur toxique étant celui que nous n'ingérons pas, mieux vaut éviter les plats industriels...

cette pathologie. Une étude réalisée chez la souris a mis en évidence une atténuation des lésions dues à l'athérosclérose grâce à l'administration d'*Akkermansia muciniphila*^{10,11,12}. Elle agit en diminuant l'inflammation induite par l'endotoxémie. La supplémentation en berbérine chez des souris soumises à un régime alimentaire riche en graisses a montré une diminution de l'athérosclérose et donc du risque cardiovasculaire. Si la diminution de l'endotoxémie métabolique explique le mode d'action de la berbérine, on sait également que la berbérine est un prébiotique d'*Akkermansia muciniphila* dans la mesure où elle stimule la sécrétion de mucus (« nourriture » privilégiée de la fabuleuse bactérie). Dans le cadre du syndrome métabolique, la berbérine est un acteur privilégié car elle améliore la sensibilité à l'insuline et exerce une action positive sur le microbiote intestinal. L'utilisation de la berbérine permet une véritable prise en charge holistique. Il convient cependant d'être prudent car ses effets sur la glycémie sont éprouvés et le risque d'hypoglycémie est présent.

Chez l'adulte, pour une dose de 400 mg/jour, la berbérine agit comme un médicament : elle a un effet pharmacologique cardiométabolique en diminuant la résistance à l'insuline et en améliorant le profil lipidique. L'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a rédigé un rapport de mise en garde pour la berbérine. Vigilance, vigilance...

Booster cette bactérie grâce à un aliment

Sachant que 60% des cellules du système immunitaire se trouvent dans l'intestin, on comprend aisément qu'une dysbiose impacte négativement le système immunitaire. Le mucus et les bactéries jouent un rôle fondamental dans la fonction barrière intestinale. De plus, la protéine Amuc_1100 (présente dans la membrane externe de la bactérie) bloque le passage des toxines dans le sang au niveau intestinal, ce qui renforce les défenses immunitaires de l'organisme. Afin de soutenir le

système immunitaire, rien de tel que le duo de choc prébiotiques + probiotiques. À ce titre, l'inuline a la capacité d'augmenter la quantité d'*Akkermansia muciniphila* au niveau intestinal. Si vous souhaitez faire une cure d'inuline, vous retrouverez ce prébiotique dans les aliments suivants : le topinambour, la chicorée, le pissenlit, l'ail, l'artichaut, le poireau et l'oignon... L'enjeu d'une modulation du système immunitaire est de taille : prévenir les maladies auto-immunes (diabète de type 1, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, thyroïdite d'Hashimoto...) qui naissent dans l'intestin « poreux » ne jouant plus son rôle de barrière.

Akkermansia mise en boîte !

Akkermansia muciniphila est une bactérie anaérobie stricte. Cela signifie qu'elle est sensible à l'oxygène. Sa conservation grâce à la pasteurisation a également permis de décupler ses pouvoirs !

En effet, l'augmentation de température (de 62 à 88°C) agressant la bactérie, cette dernière met en œuvre des mécanismes de défense pour survivre. Cela explique pourquoi *Akkermansia muciniphila* pasteurisée a des propriétés supérieures à la bactérie vivante. *Akkermansia muciniphila* pasteurisée n'est pas un probiotique car elle est morte mais ses protéines sont bien présentes. Dans ce cas, on parle de postbiotiques. Il s'agit de micro-organismes inanimés ou de leurs composants qui confèrent un bénéfice santé à leur hôte. L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) ayant donné son aval concernant l'autorisation de mise sur le marché, la bactérie est mise en boîte ! The *Akkermansia Company*, commercialisé par Metagenics, voit le jour¹⁴. Le complément alimentaire

Microbes4U® : l'étude tant attendue !¹⁵

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle (ni le médecin ni le patient ne savent s'il s'agit du complément alimentaire ou du placebo) versus placebo, publiée dans *Nature Medicine* en 2019. Les principaux objectifs de Microbes4U® étaient de déterminer l'innocuité d'*Akkermansia muciniphila* et l'évolution des paramètres métaboliques (masse corporelle, résistance à l'insuline, adiposité viscérale, métabolisme lipidique). Des paramètres secondaires tels que la fonction barrière intestinale (via le dosage des lipopolysaccharides plasmatiques) et le microbiote ont été évalués.

Cette étude a été réalisée pendant trois mois chez 40 volontaires en surpoids ou obèses présentant un syndrome métabolique et une résistance à l'insuline. Ils ont été répartis en trois groupes : un premier groupe recevant le placebo (identique au produit actif par sa forme, sa taille, sa couleur et son goût), un deuxième groupe recevant 10 milliards de bactéries par jour sous forme vivante et un dernier groupe se voyant administrer 10 milliards de bactéries sous forme pasteurisée. Les participants ne devaient pas modifier leur régime alimentaire ni leur activité physique. Les résultats ont montré que la prise quotidienne pendant

3 mois de 10 milliards de bactéries vivantes ou pasteurisées était sans danger. Aucun des participants n'a rapporté d'effet indésirable. Microbes4U® démontre qu'*Akkermansia muciniphila* a la capacité de ralentir la progression des troubles métaboliques. La prise quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* a réduit de manière significative la résistance à l'insuline, l'insulinémie, le taux de cholestérol total plasmatique, les concentrations de lipopolysaccharides plasmatiques (ce qui correspond à un renforcement de la barrière intestinale), les gamma GT et l'inflammation. La masse corporelle, le tour de taille et le tour de hanche ont diminué mais de façon non significative. L'étude était probablement trop courte... Enfin, le taux d'*Akkermansia muciniphila* dans les selles était significativement plus élevé. Cependant, après trois mois de prise du complément alimentaire, la composition du microbiote intestinal demeure inchangée. Enfin, il est important de noter qu'*Akkermansia muciniphila* ne joue pas de rôle sur la satiété. En conclusion, l'administration d'*Akkermansia muciniphila* permet de prévenir les complications cardiométaboliques en cas de prédiabète et de risque cardiovasculaire.

revendique une action sur la « gestion du poids avec contrôle du glucose ». Le produit commercial génère des revenus partiellement réinvestis dans la recherche. Les travaux de recherche continuent... En point de mire :

les effets potentiels d'*Akkermansia muciniphila* sur certaines maladies auto-immunes et dans le cadre de l'immunologie du cancer. À l'instar du microbiote, *Akkermansia muciniphila* n'a pas dit son dernier mot...



Dr Hélène Martin-Lemaître Docteur en pharmacie, micronutritionniste, elle propose des consultations en nutrition santé et micronutrition à Lyon et en téléconsultation : helene-martinlemaitre.fr