

RÉUNION ANNUELLE
DU GROUPE FRANÇAIS

DE NEURO-GASTROENTÉROLOGIE



2&3 MAI
2024
ANNECY
LES PENSIÈRES
VEYRIER-DU-LAC

Propriétés neuroinhibitrices d'une souche
pasteurisée d'*Akkermansia muciniphila* :
Effet sur une hypersensibilité colique induite
dans un modèle murin
du syndrome de l'intestin irritable

Valentine DAUGEY

3^{ème} année de thèse



Instituts
thématiques

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



mziSH
Microbes, Intestin, Inflammation
et Susceptibilité de l'Hôte

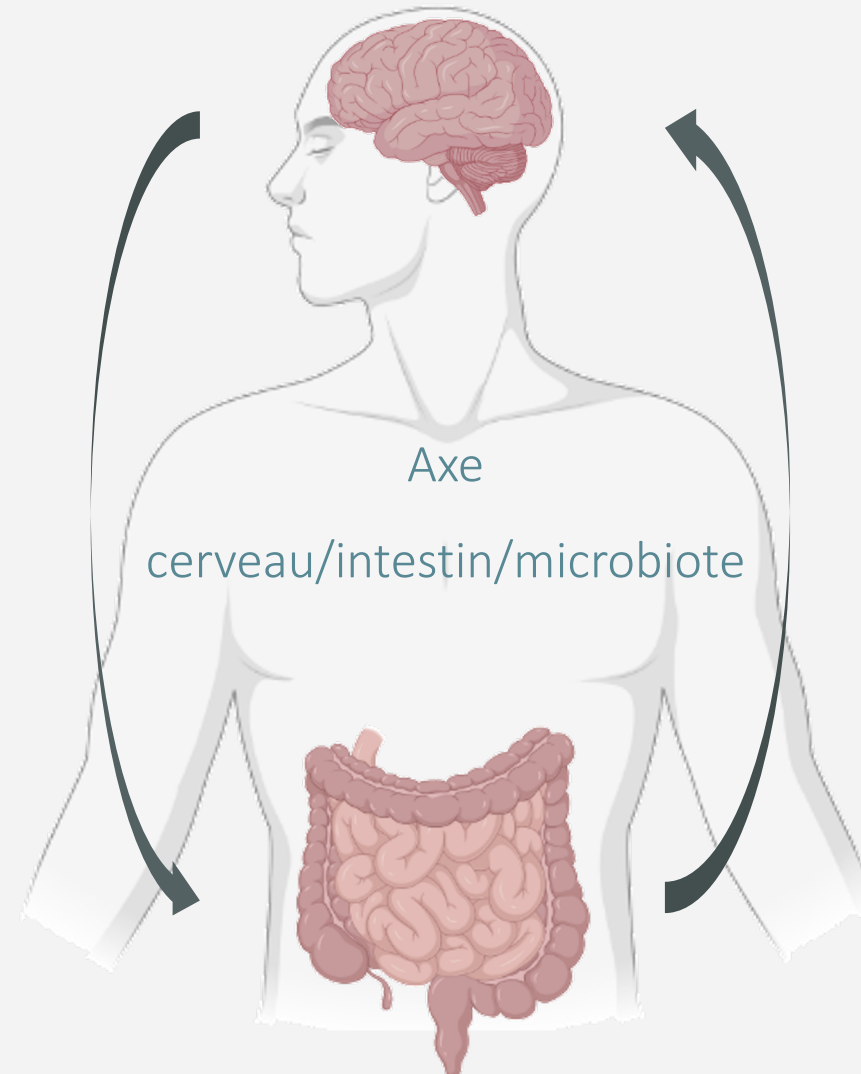
UCA
ÉCOLE DOCTORALE
DES SCIENCES DE LA VIE,
SANTÉ, AGRONOMIE
ENVIRONNEMENT

GENERALITES SUR LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII)

Trouble fonctionnel gastro-intestinal



Prévalence mondiale 3 – 5 %



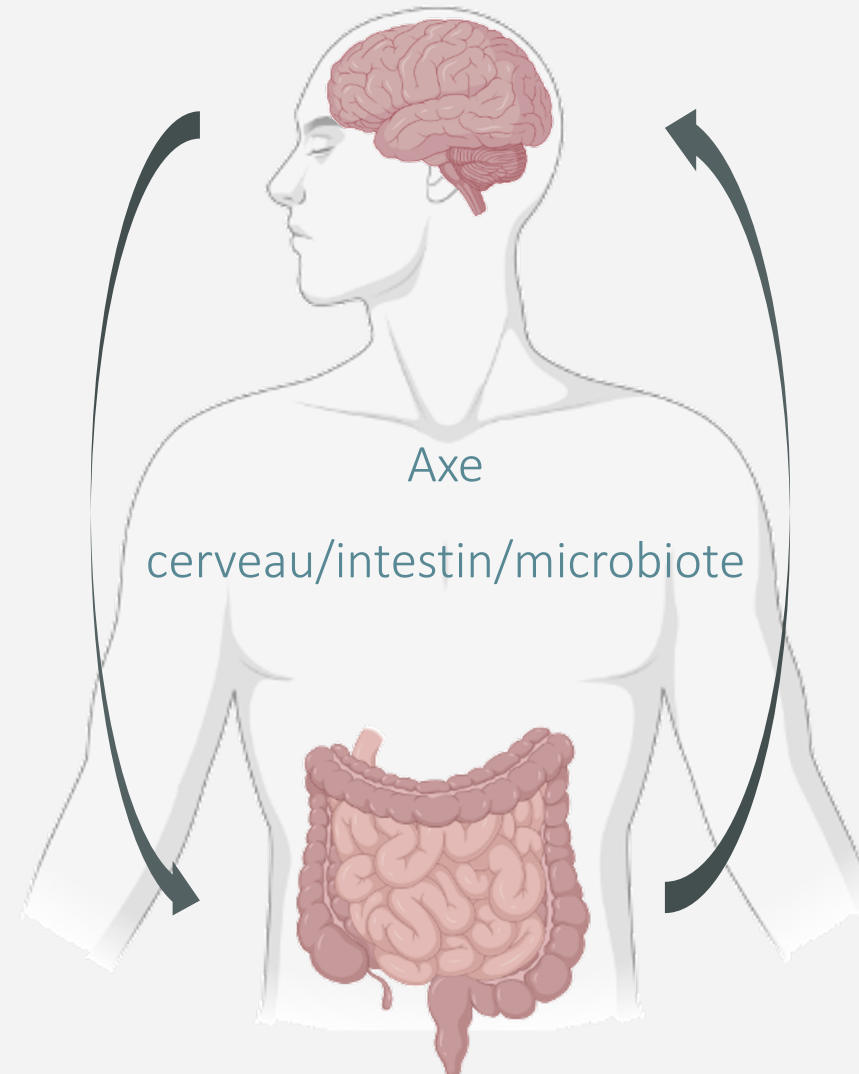
GENERALITES SUR LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII)

Trouble fonctionnel gastro-intestinal



Prévalence mondiale 3 – 5 %

- Douleurs abdominales chroniques
→ Hypersensibilité viscérale d'origine colique (HSVC)
- Troubles du transit intestinal (diarrhée, constipation)



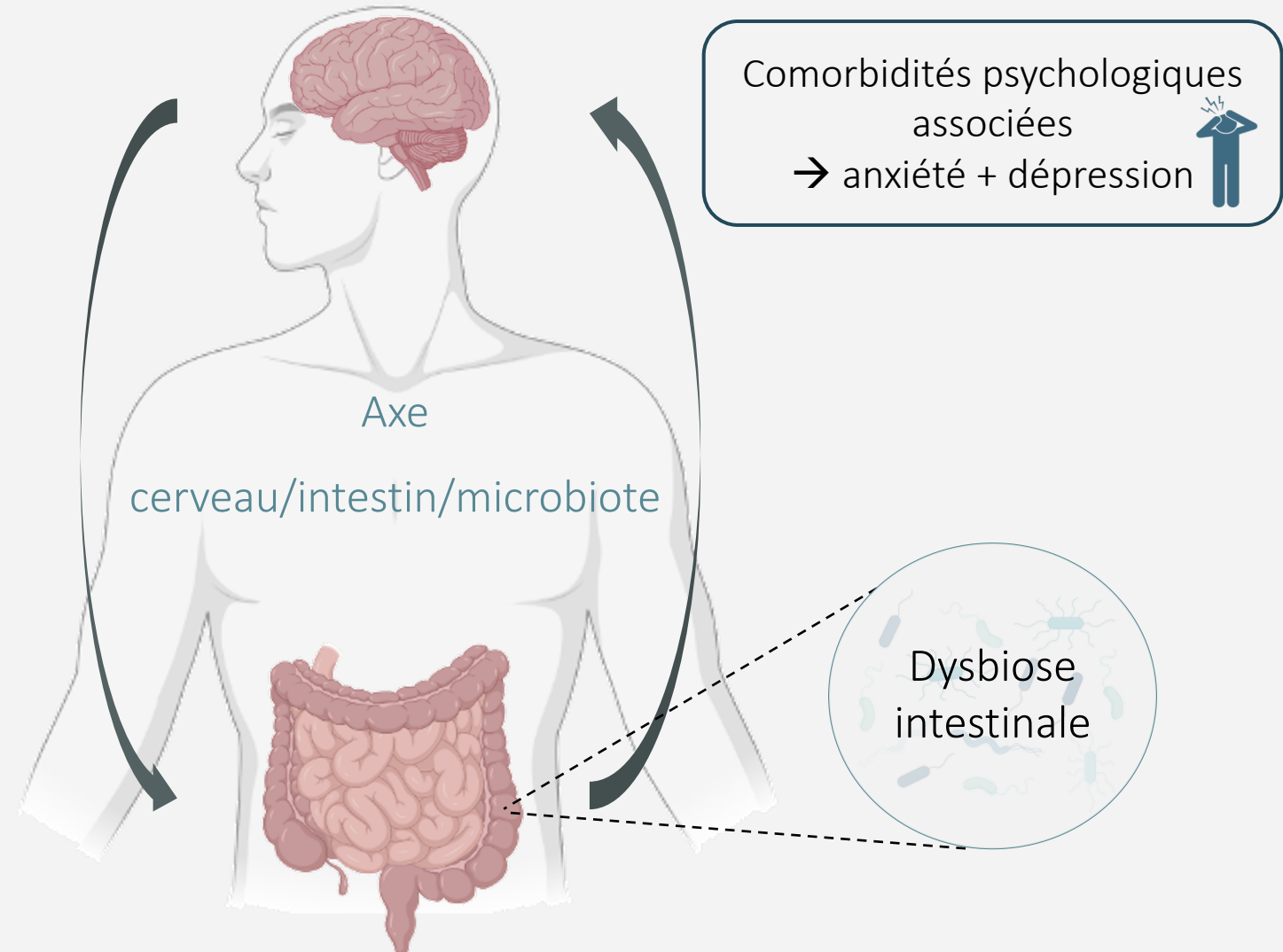
GENERALITES SUR LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII)

Trouble fonctionnel gastro-intestinal



Prévalence mondiale 3 – 5 %

- Douleurs abdominales chroniques
→ Hypersensibilité viscérale d'origine colique (HSVC)
- Troubles du transit intestinal (diarrhée, constipation)



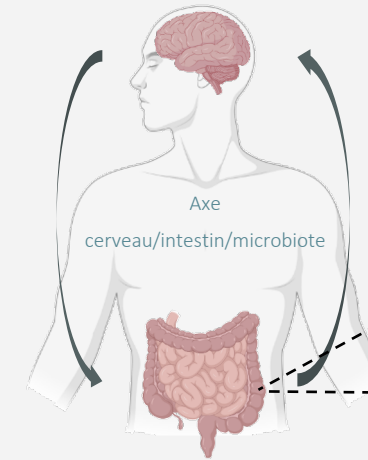
GENERALITES SUR LE SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE (SII)

Trouble fonctionnel gastro-intestinal



Prévalence mondiale 3 – 5 %

- Douleurs abdominales chroniques
→ Hypersensibilité viscérale d'origine colique (HSVC)
- Troubles du transit intestinal (diarrhée, constipation)



Comorbidités psychologiques associées
→ anxiété + dépression



Dysbiose intestinale

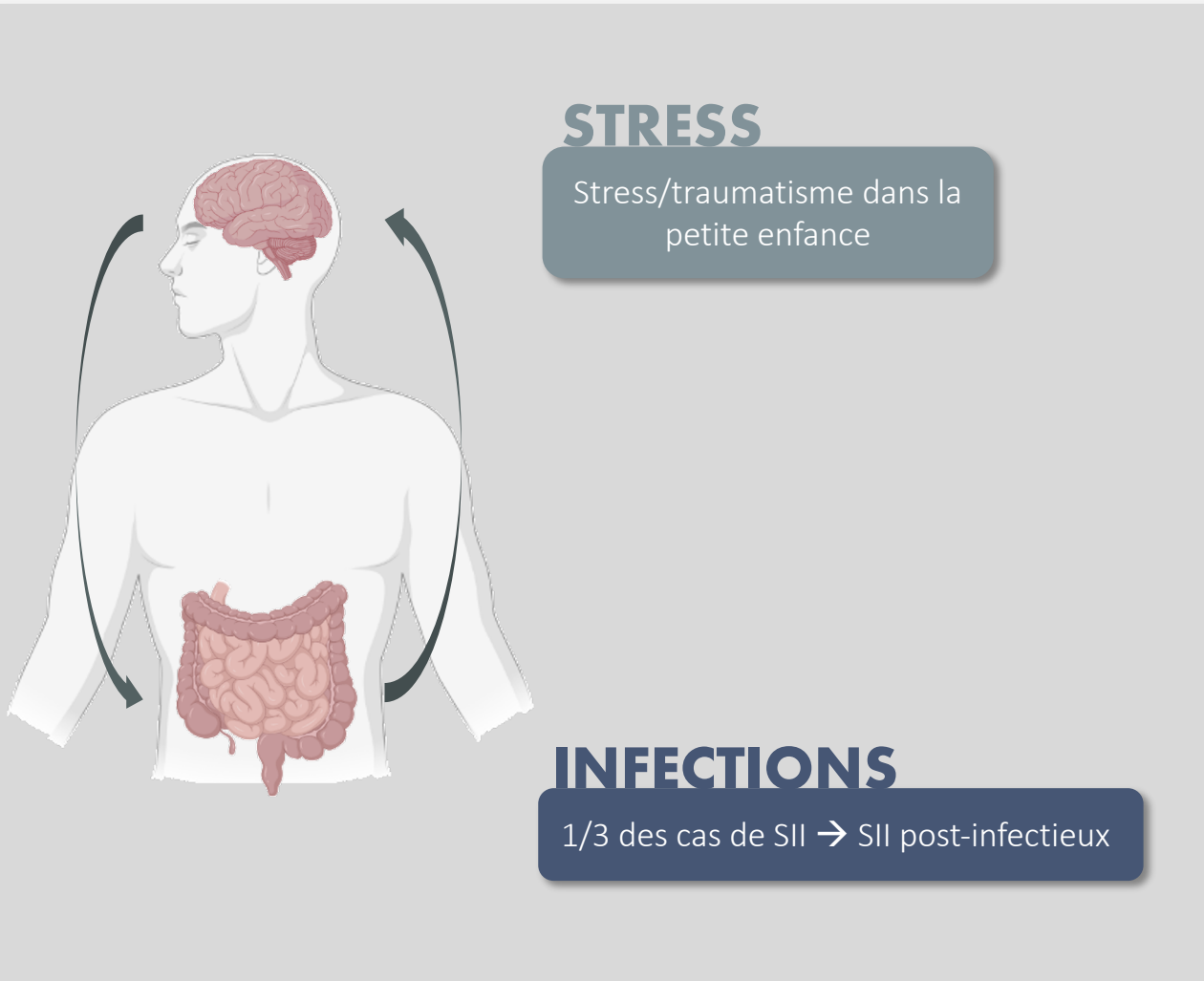


Traitements pharmacologiques

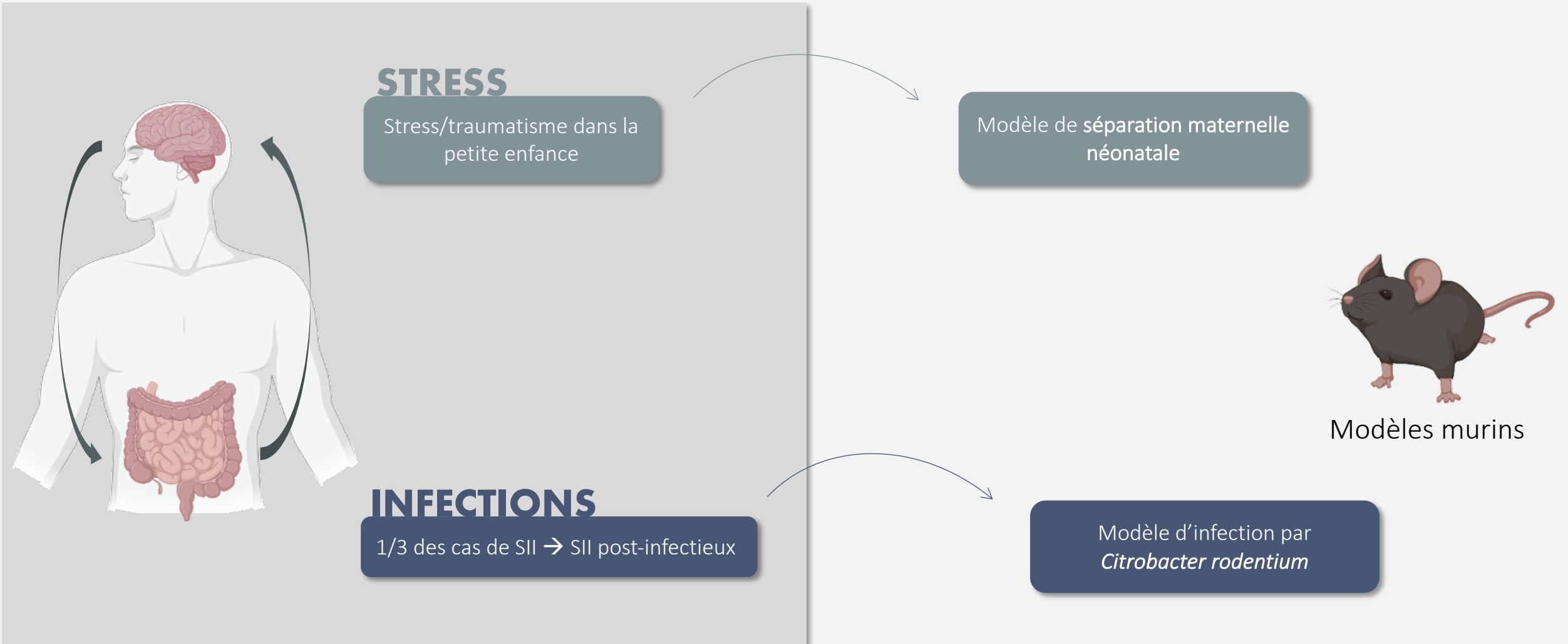
- Troubles du transit intestinal
- Douleurs abdominales (peu efficaces)

NÉCESSITÉ DE DÉVELOPPER DE NOUVELLES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

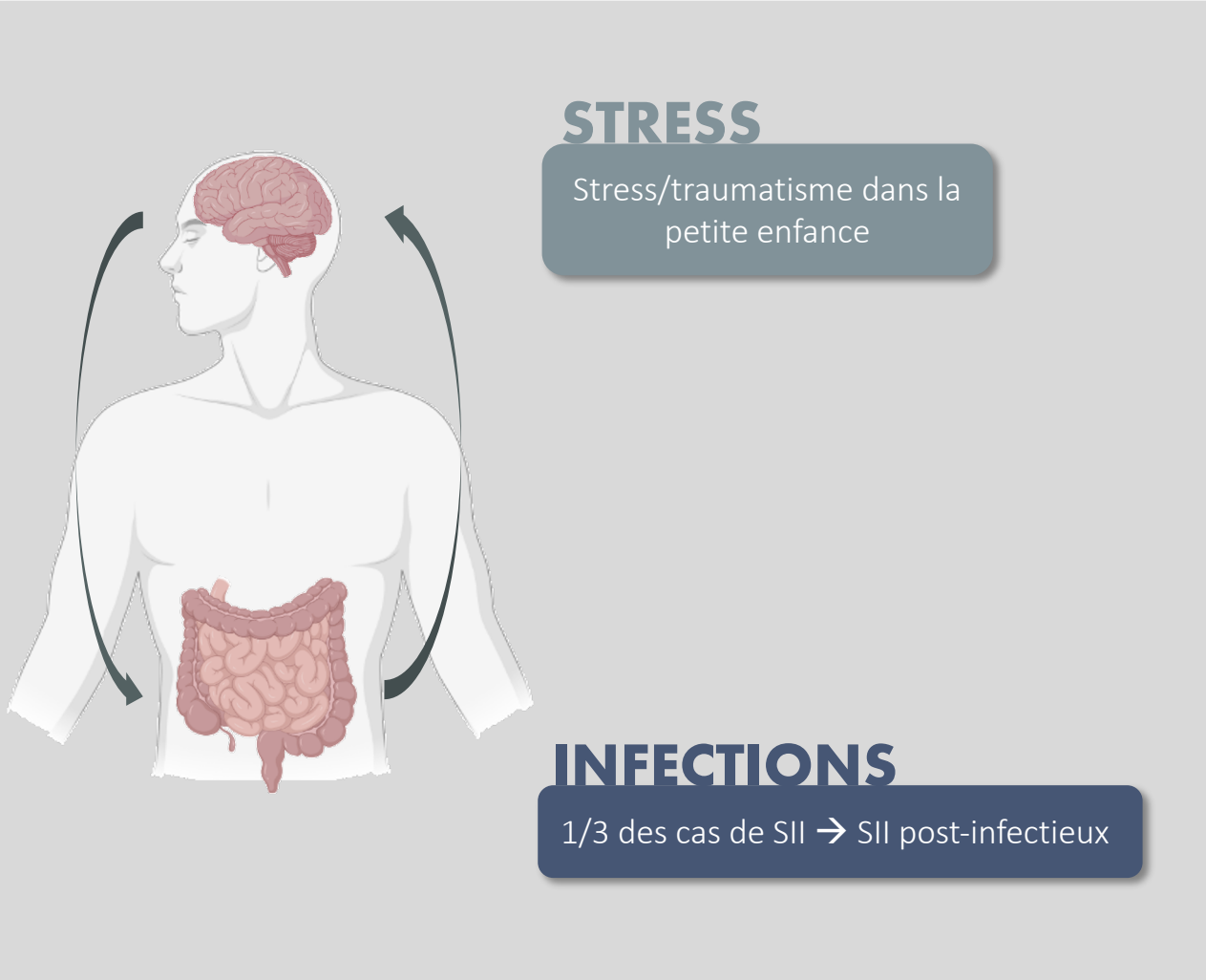
ETIOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE – MODELES D'ETUDE



ETIOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE – MODELES D'ETUDE

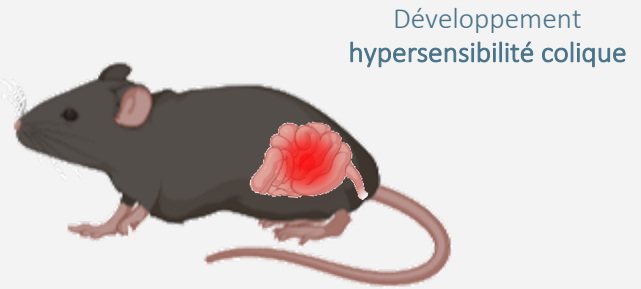


ETIOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE – MODELES D'ETUDE

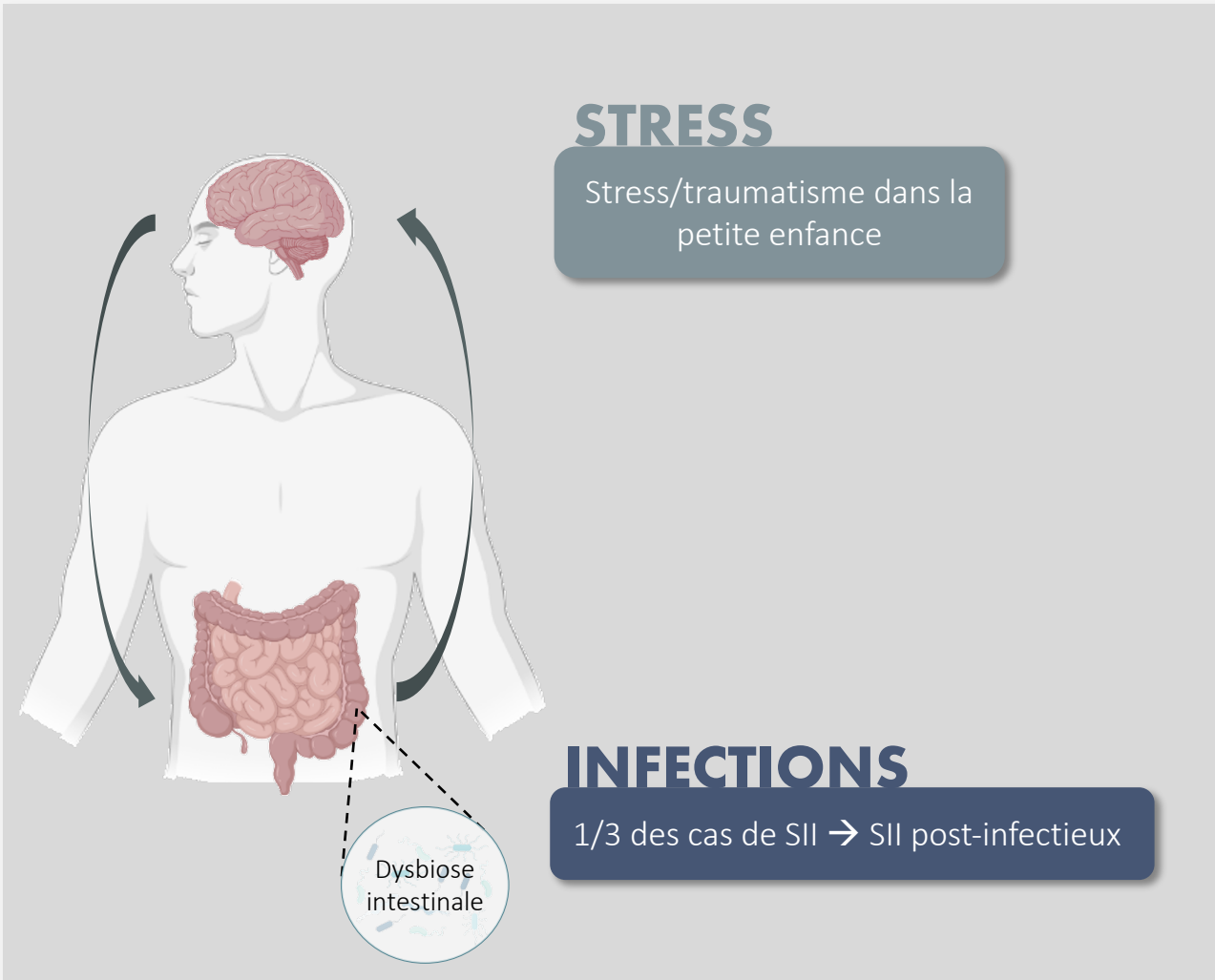


Modèle de séparation maternelle néonatale

Modèle d'infection par *Citrobacter rodentium*

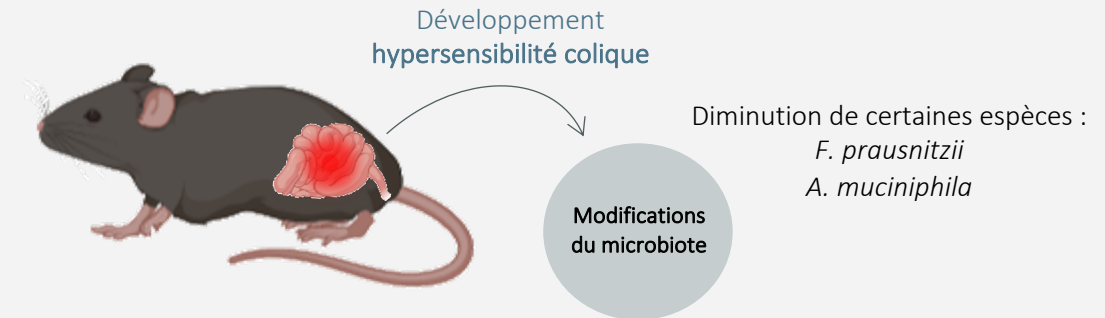


ETIOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE – MODELES D'ETUDE

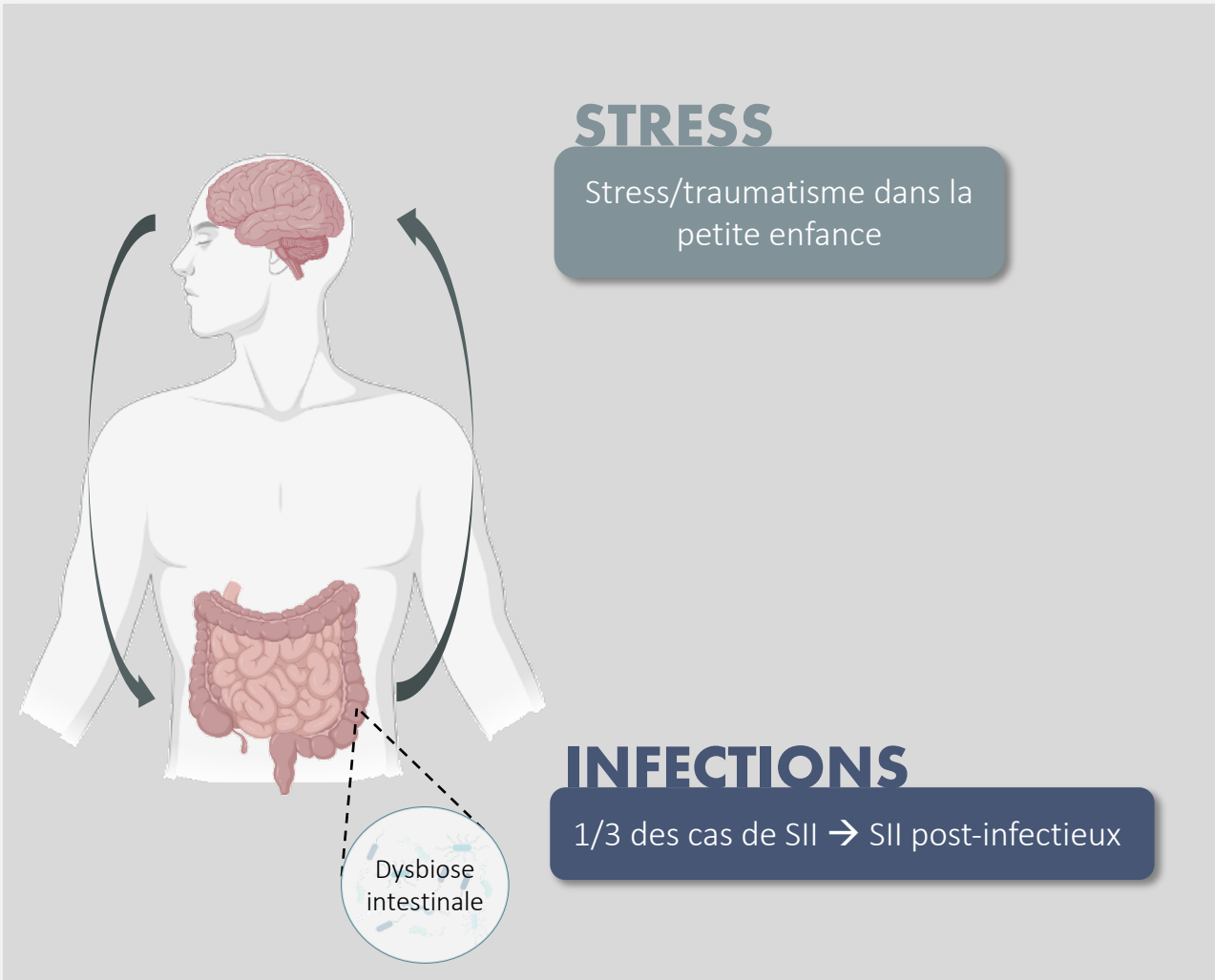


Modèle de séparation maternelle néonatale

Modèle d'infection par *Citrobacter rodentium*

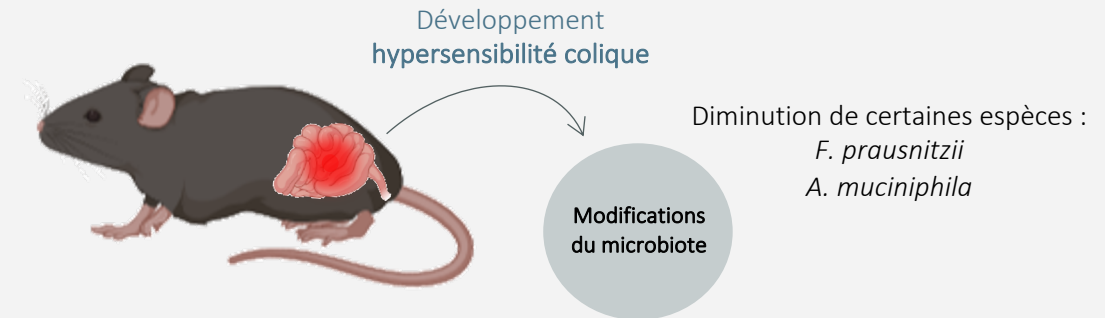


ETIOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE – MODELES D'ETUDE



Modèle de séparation maternelle néonatale

Modèle d'infection par *Citrobacter rodentium*



A. muciniphila



Commensale du microbiote intestinal humain
Impliquée dans :

- Contrôle de la fonction de barrière
- Fonctions homéostasiques et physiologiques

Obésité
Troubles métaboliques associés

ETIOLOGIE DU SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE – MODELES D'ETUDE

Modèle de séparation maternelle néonatale

Modèle d'infection par *Citrobacter rodentium*

OBJECTIF DE L'ETUDE

Evaluation du potentiel d'un traitement basé sur une souche d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée pour soulager les douleurs abdominales associées au SII



INFECTIONS

1/3 des cas de SII → SII post-infectieux



Bactérie Gram négatif
Commensale du microbiote intestinal humain
Impliquée dans :
- Contrôle de la fonction de barrière
- Fonctions homéostatiques et physiologiques

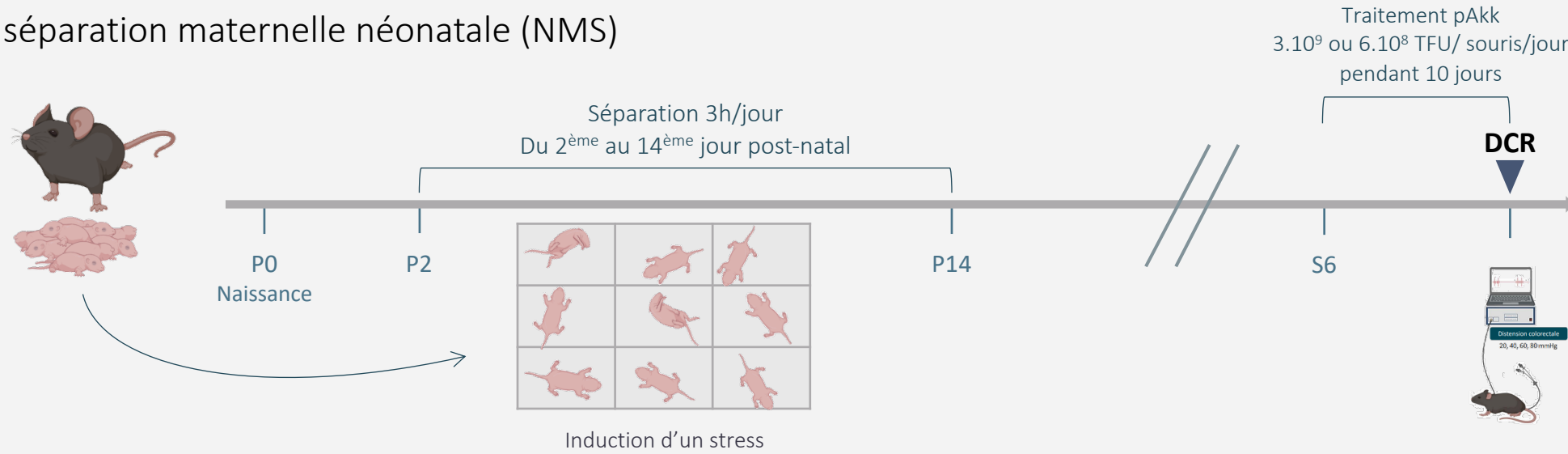
Diminution de certaines espèces :
F. prausnitzii
A. muciniphila

Obésité
Troubles métaboliques associés



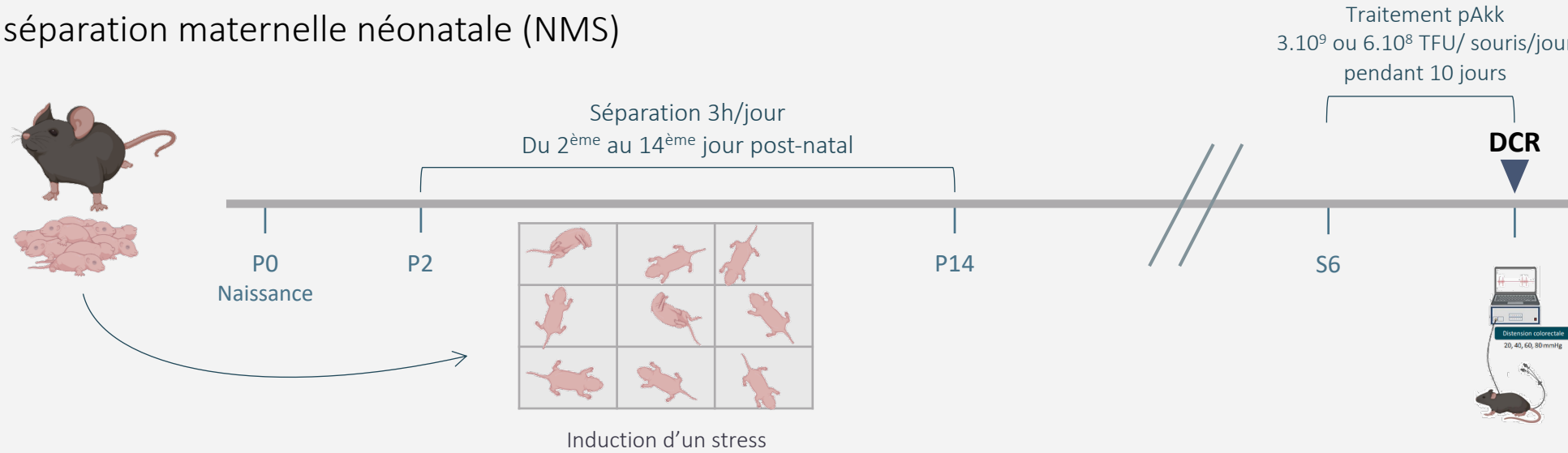
? EFFET DE LA SOUCHE PASTEURISÉE D'*A. muciniphila* SUR LA SENSIBILITÉ COLIQUE

Modèle de séparation maternelle néonatale (NMS)

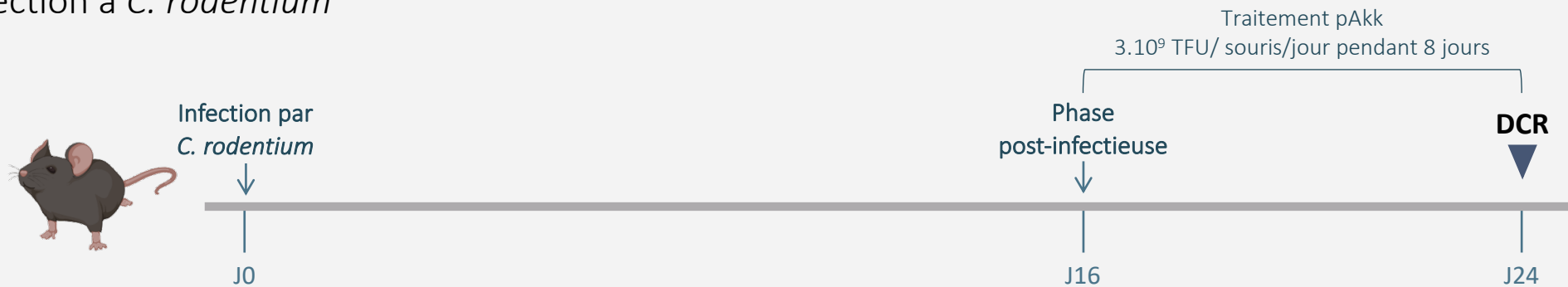


? EFFET DE LA SOUCHE PASTEURISÉE D'*A. muciniphila* SUR LA SENSIBILITÉ COLIQUE

Modèle de séparation maternelle néonatale (NMS)

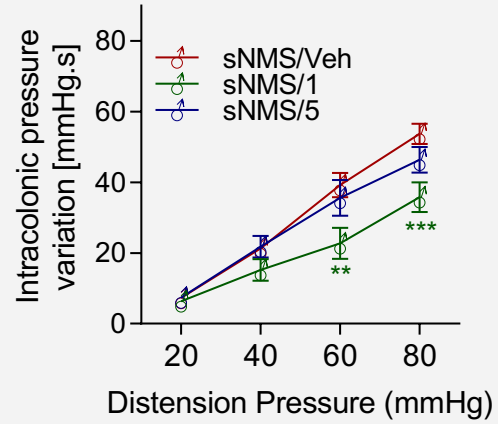


Modèle d'infection à *C. rodentium*

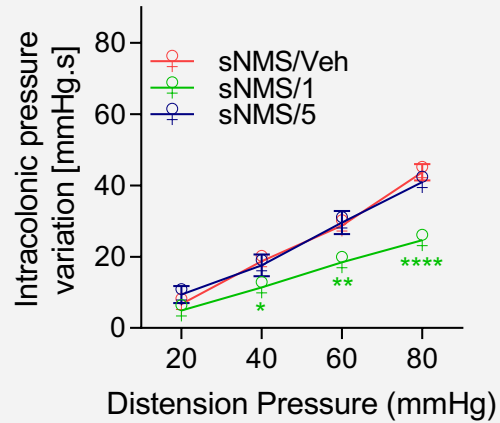


? EFFET DE LA SOUCHE PASTEURISÉE D'*A. muciniphila* SUR LA SENSIBILITÉ COLIQUE

Modèle de séparation maternelle néonatale (NMS)

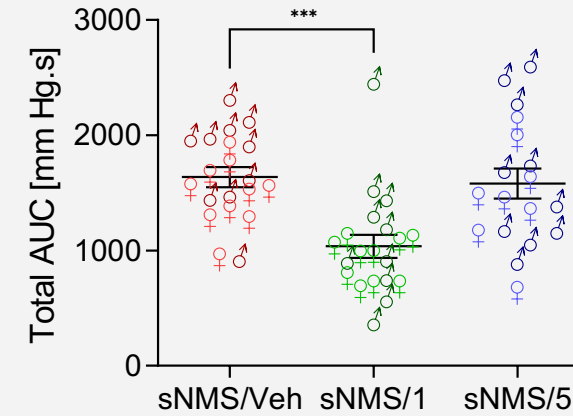


Mâles



Femelles

Douleur



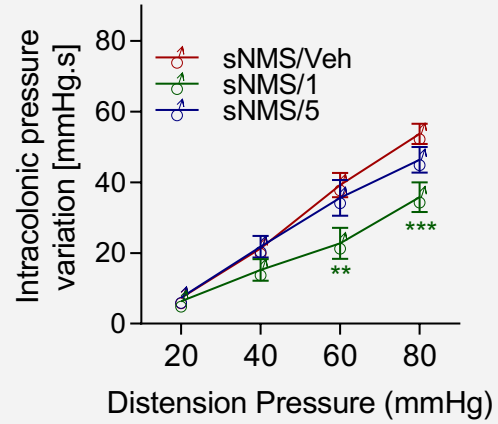
sNMS/1 = $3 \cdot 10^9$ TFU

sNMS/5 = $6 \cdot 10^8$ TFU

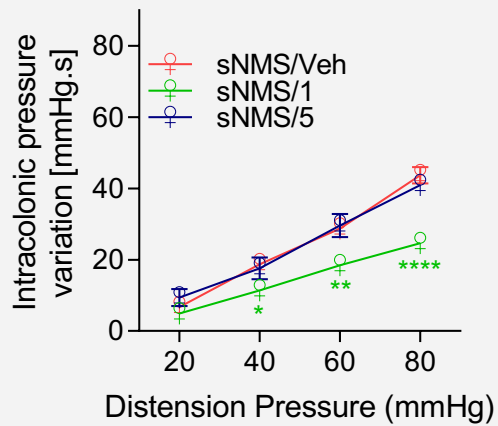


? EFFET DE LA SOUCHE PASTEURISÉE D'*A. muciniphila* SUR LA SENSIBILITÉ COLIQUE

Modèle de séparation maternelle néonatale (NMS)

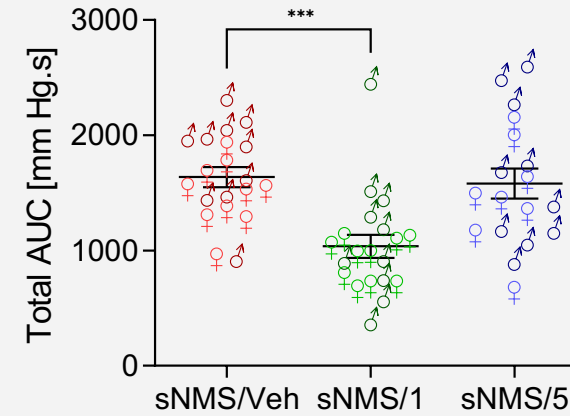


Mâles



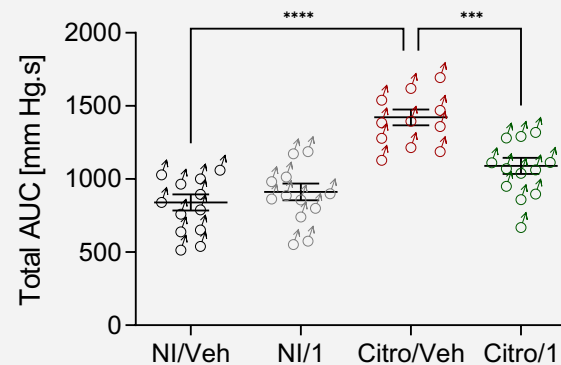
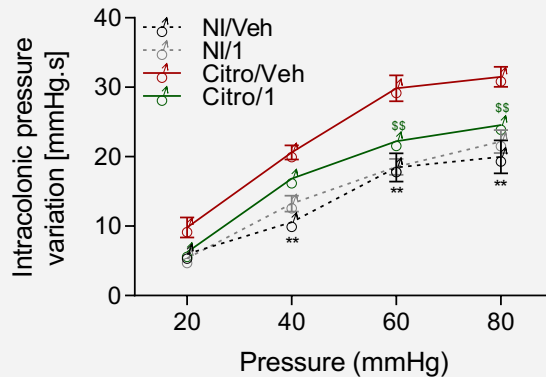
Femelles

Douleur



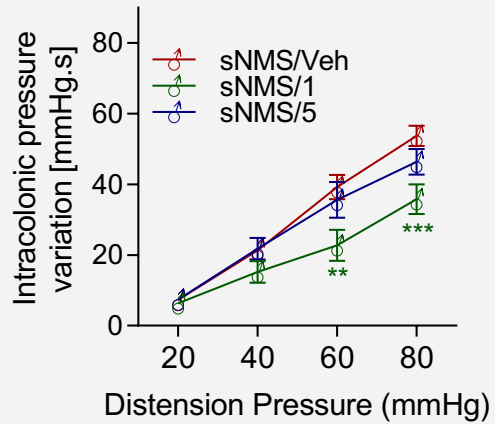
sNMS/1 = $3 \cdot 10^9$ TFU
sNMS/5 = $6 \cdot 10^8$ TFU

Modèle d'infection à *C. rodentium*

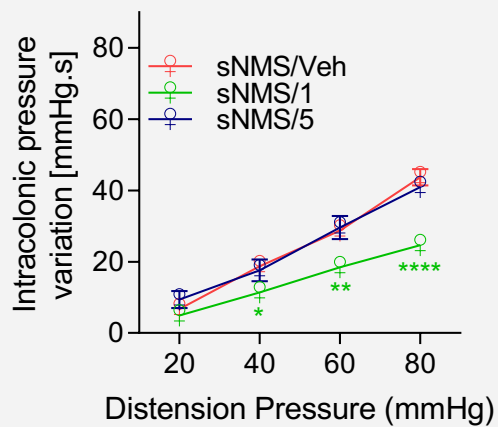


? EFFET DE LA SOUCHE PASTEURISÉE D'*A. muciniphila* SUR LA SENSIBILITÉ COLIQUE

Modèle de séparation maternelle néonatale (NMS)

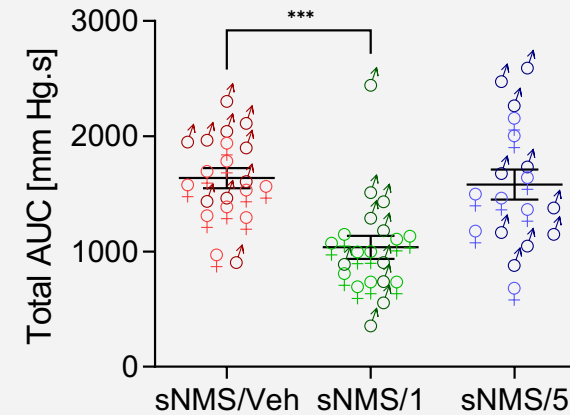


Mâles



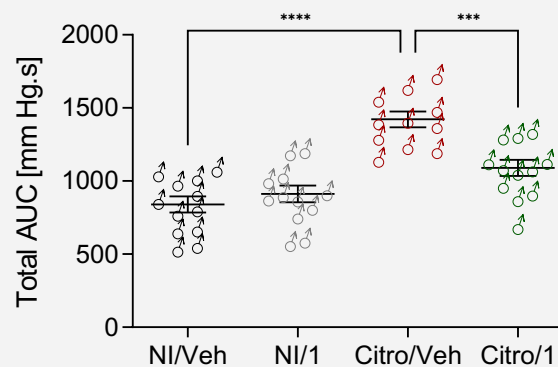
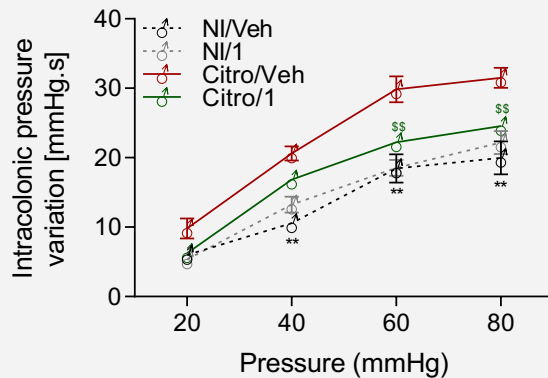
Femelles

Douleur



sNMS/1 = $3 \cdot 10^9$ TFU
sNMS/5 = $6 \cdot 10^8$ TFU

Modèle d'infection à *C. rodentium*



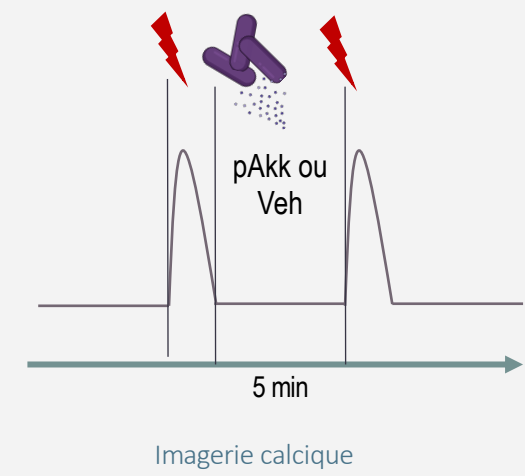
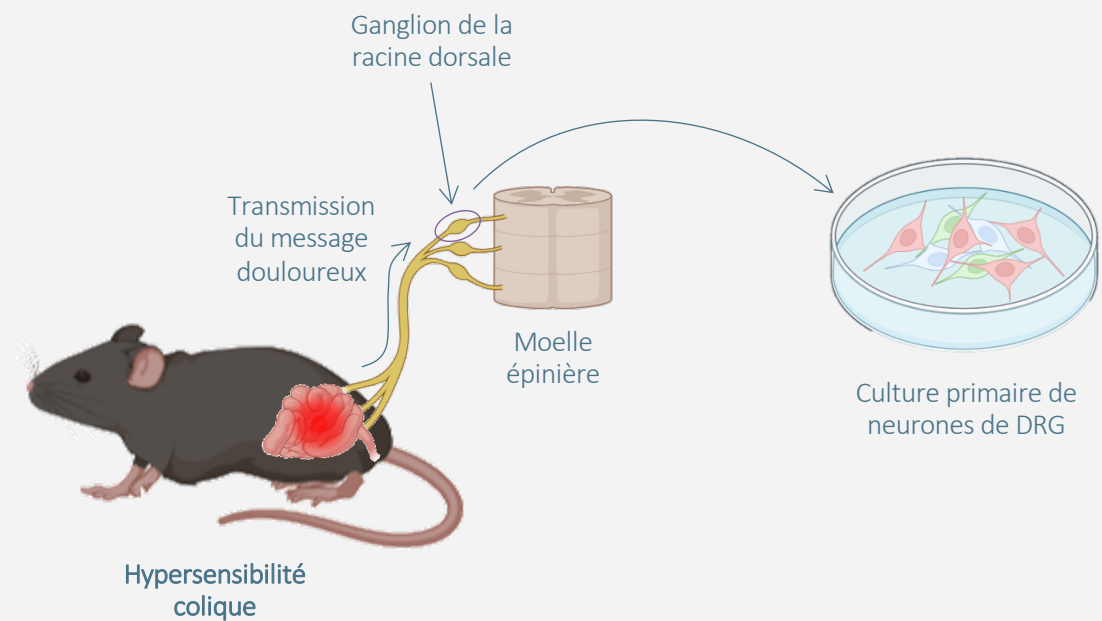
La souche d'*A. muciniphila* pasteurisée a un effet anti-hyperalgique dans les 2 modèles de SII

Est-ce que cette souche peut avoir un effet sur les neurones impliqués dans cette sensibilité ?



❓ ÉVALUATION DU POTENTIEL NEUROMODULATEUR D'*Akkermansia muciniphila*

Evaluation du potentiel neuromodulateur d'*A. muciniphila* sur les neurones de DRG de souris par imagerie calcique

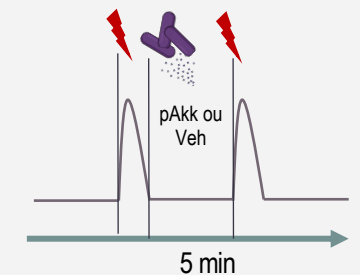
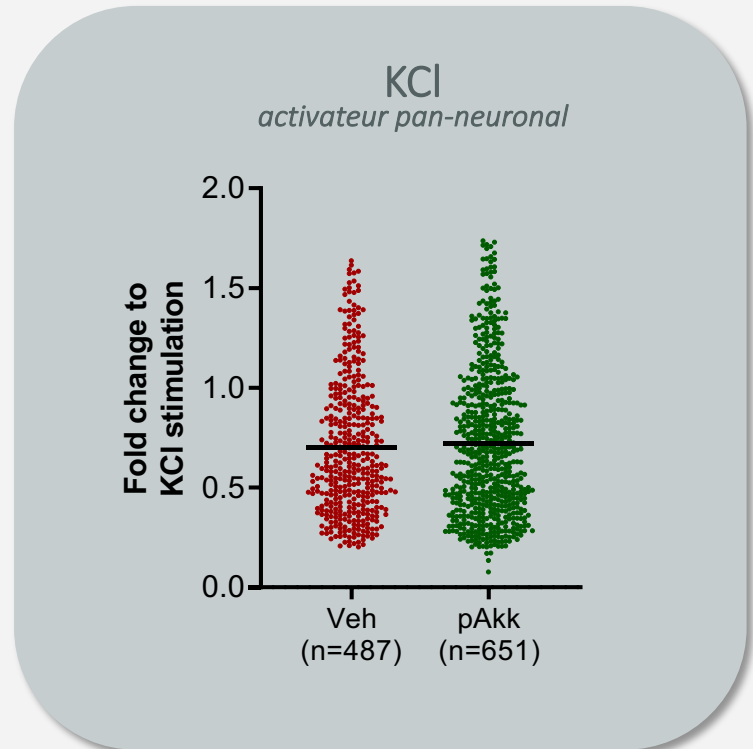


→ permet de suivre en temps réel le flux de calcium, directement lié à l'activité neuronale dans les neurones de DRG en culture



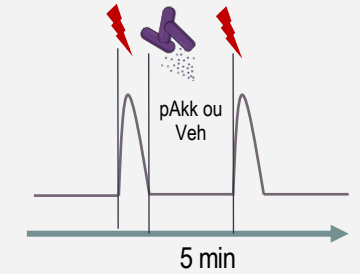
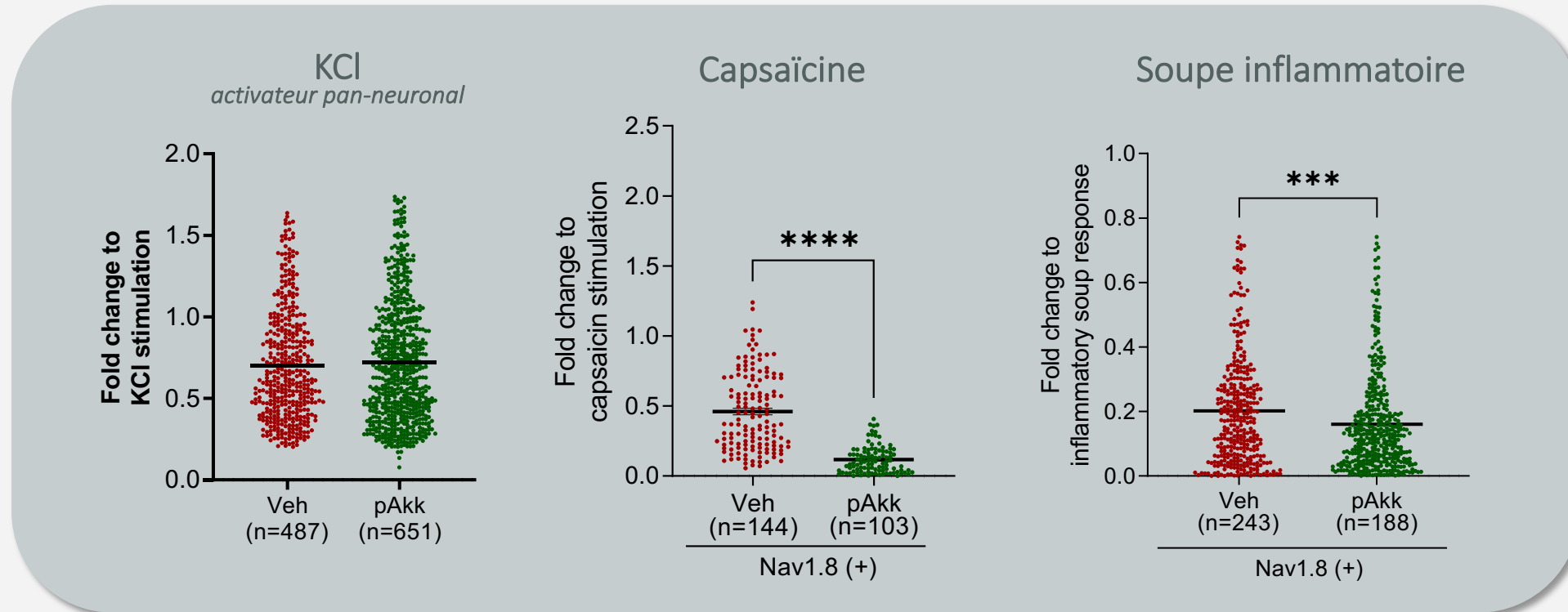
ÉVALUATION DU POTENTIEL NEUROMODULATEUR D'*Akkermansia muciniphila*

Evaluation du potentiel neuromodulateur d'*A. muciniphila* sur les neurones de DRG de souris par imagerie calcique



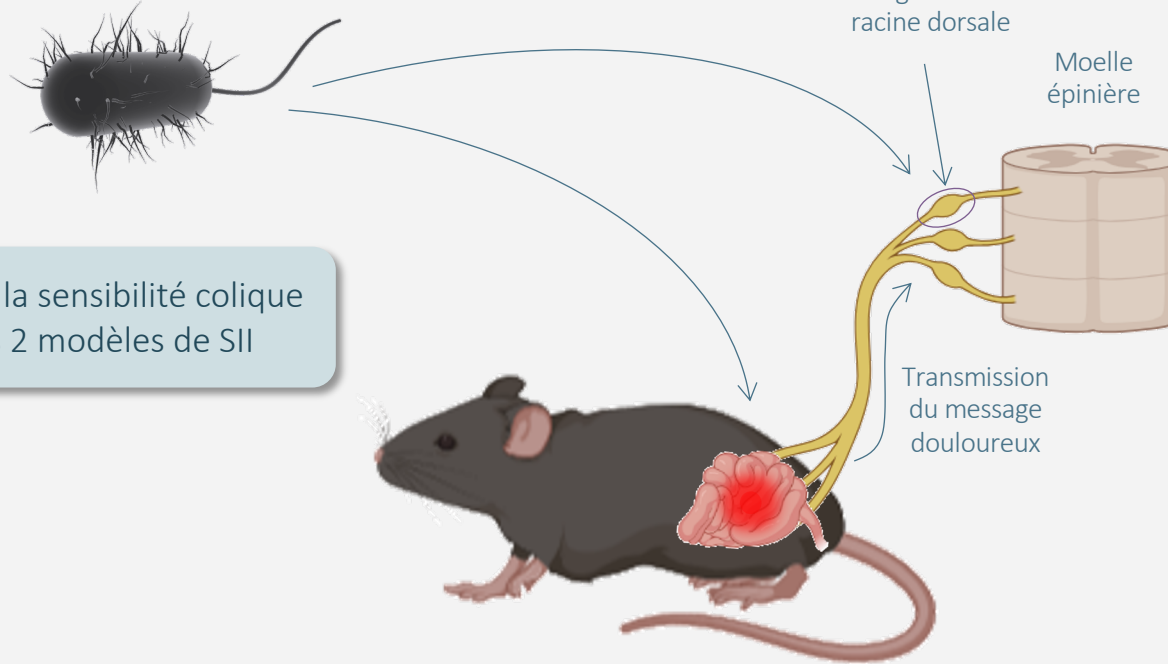
? ÉVALUATION DU POTENTIEL NEUROMODULATEUR D'*Akkermansia muciniphila*

Evaluation du potentiel neuromodulateur d'*A. muciniphila* sur les neurones de DRG de souris par imagerie calcique



CONCLUSION/PERSPECTIVES

A. muciniphila



Rétablissement de la sensibilité colique basale, dans les 2 modèles de SII

Effet neuromodulateur de la souche sur les nocicepteurs coliques (via interaction avec le récepteur TRPV1 ou propriétés anti-inflammatoires)



Gut Microbes, 2024; 16(1): 2298026. PMID: PMC10766393
Published online 2024 Jan 3. doi: [10.1080/19490976.2023.2298026](https://doi.org/10.1080/19490976.2023.2298026) PMID: [38170633](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38170633/)

Pasteurized *akkermansia muciniphila* improves irritable bowel syndrome-like symptoms and related behavioral disorders in mice

Maëva Meynier,^{a, b, *} Valentine Daugey,^{a, *} Geoffroy Mallaret,^a Sandie Gervason,^a Mathieu Meleine,^a Julie Barbier,^a Youssef Aïssouni,^a Stéphane Lollignier,^a Mathilde Bonnet,^b Denis Ardid,^a Willem M. De Vos,^{c, d, e} Matthias Van Hul,^{f, g} Peter Suenaert,^e Amandine Brochet,^e Patrice D. Cani,^{f, g, h} and Frédéric A. Carvalho^a

Akkermansia muciniphila est un bon candidat pour soulager les symptômes des patients SII
→ Essai clinique envisagé sur une cohorte de patients SII douloureux



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Neuro Dol UMR 1107 Inserm/UCA

Equipe de Pharmacologie Fondamentale et Clinique de la douleur



Patrice CANI
Matthias VAN HUL



Mathilde BONNET



Amandine BROCHOT
Peter SUENAERT
Willem DE VOS



Denis ARDID
Frédéric CARVALHO
Mathieu MELEINE
Stéphane LOLIGNIER
Youssef AISSOUNI
Julie BARBIER
Maëva MEYNIER
Sandie GERVASON
Geoffroy MALLARET



**gut
microbes**

[Gut Microbes](#). 2024; 16(1): 2298026. PMID: [PMC10766393](#)
Published online 2024 Jan 3. doi: [10.1080/19490976.2023.2298026](#) PMID: [38170633](#)

Pasteurized *akkermansia muciniphila* improves irritable bowel syndrome-like symptoms and related behavioral disorders in mice

[Maëva Meynier](#), ^{a, b, *} [Valentine Daugey](#), ^{a, *} [Geoffroy Mallaret](#), ^a [Sandie Gervason](#), ^a [Mathieu Meleine](#), ^a [Julie Barbier](#), ^a [Youssef Aissouni](#), ^a [Stéphane Lolignier](#), ^a [Mathilde Bonnet](#), ^b [Denis Ardid](#), ^a [Willem M. De Vos](#), ^{c, d, e} [Matthias Van Hul](#), ^{f, g} [Peter Suenart](#), ^e [Amandine Brochot](#), ^e [Patrice D. Cani](#), ^{f, g, h} and [Frédéric A. Carvalho](#) ^a