

**Titre** : MétaboliteS du microbiote et Rupture de l'homéostasie épithéliale IntestinALE

**Acronyme** : MISTRAL

**Directeur de thèse** : Pr Coëffier Moïse

**Co-encadrant** : Dr Jonathan Breton

**Établissement / Organisme de rattachement** : INSERM UMR 1073 - Université de Rouen

**Résumé** :

Les troubles de l'interaction intestin cerveau (anciennement dénommés troubles fonctionnels intestinaux) représentent un certain nombre d'affections fréquentes telles que la diarrhée fonctionnelle, la constipation fonctionnelle et le syndrome de l'intestin irritable (SII). Le SII, dont la prévalence est de 4.2% dans la population générale en France, est défini par les critères de Rome IV par la présence de douleurs chroniques intestinales et de troubles du transit intestinal, associés à une rupture de l'homéostasie intestinale et qui altèrent de manière importante la qualité de vie des patients. De manière intéressante, cette rupture de l'homéostasie intestinale concerne aussi d'autres pathologies telles que l'anorexie mentale (AM). En effet, plus de 50% des patients avec une AM souffrent de symptômes évoquant des troubles de l'interaction intestin cerveau, ce qui complexifie la prise en charge et aggrave la détresse des patients.

Bien que ces troubles soient reconnus comme maladies prioritaires par la société européenne de gastro-entérologie, les financements consacrés à la compréhension mécanistique de ces pathologies restent insuffisants.

Les études observationnelles décrivent des associations statistiques entre les fonctions altérées de l'intestin (barrière intestinale, immunitaire, neurosécrétoire et neuroendocrinienne) et les perturbations de composition du microbiote intestinal. Ces études ouvrent des pistes de recherches intéressantes mais n'attestent cependant d'aucune causalité. De manière intéressante, l'intrication des symptômes intestinaux dans l'AM et le SII est également observée à l'échelle moléculaire puisque des altérations du co-métabolisme « bactéries-hôtes » ont été retrouvées de manière similaire dans les 2 pathologies (i.e. acides biliaires, bases puriques et dérivées d'acides aminés).

C'est dans ce contexte que nous souhaitons, dans un premier temps, caractériser par spectrométrie de masse (GC et LC-MS) les perturbations métaboliques du microbiote intestinal de patients souffrant de SII et d'AM. Les données obtenues seront comparées aux quelques études observationnelles disponibles dans la littérature. Puis, afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent aux développements de cette rupture de l'homéostasie épithéliale intestinale, nous proposons d'étudier *in vitro*, *ex vivo* et *in vivo* le rôle des métabolites bactériens dérégulés dans ces 2 pathologies.

Ces travaux permettront d'une part de mieux comprendre l'implication du microbiote intestinal et de son métabolisme dans la rupture de l'homéostasie épithéliale intestinale et d'autre part de mettre en lumière des acteurs bactériens délétères ou bénéfiques, ouvrant ainsi, des pistes thérapeutiques intéressantes.

**Abstract:**

Disorders of the Gut-brain interaction (DGBI) (previously named functional gastro-intestinal disorders; FGIDs) represent a frequent number of diseases such as functional diarrhea, functional constipation and irritable bowel syndrome (IBS). IBS, whose prevalence is 4.2% in the general population in France, is defined by the Rome IV criteria and characterized by the presence of chronic abdominal pain and an alteration of intestinal transit, associated with intestinal homeostasis disruption and which significantly alter the quality of life of patients. Interestingly, the disruption of intestinal homeostasis is also associated with other diseases such as anorexia nervosa (AN). Indeed, more than 50% of AN patients suffer from symptoms

similar to IBS, which complicates refeeding strategies and worsen patient distress. Although these disorders are recognized as priority diseases by the European Society of Gastroenterology, funding dedicated to the mechanistic understanding of these pathologies remains limited.

Observational studies have described statistical associations between altered functions of the intestine (intestinal barrier, immune, neurosecretory and neuroendocrine) and disturbances in the composition of the intestinal microbiota. Although these studies open up interesting avenues of research, they do not demonstrate any causality. Interestingly, the entanglement of intestinal symptoms in AN and IBS is also observed at the molecular level since “host-bacteria” co-metabolites were found to be dysregulated in both pathologies in a similar manner (i.e. acid bile, purine bases and amino acid derivatives).

Thus, we plan to firstly characterize the metabolic alterations of gut microbiota from AN and IBS patients by mass spectrometry (GC and LC-MS). The data obtained will be compared to the limited observational studies available in the literature. Then, in order to better understand the pathophysiological mechanisms underlying the development of this intestinal homeostasis disruption, we propose to study the functional role of these dysregulated bacterial co-metabolites. In particular, we will study their ability to modulate *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo*, the expression of specific mediators known to influence intestinal functions (intestinal permeability, inflammation, oxidative stress, viscerosensitivity and intestinal motility).

This work will allow us, 1/ to better unravel the role of the dysbiotic microbiota and its metabolism in the disruption of intestinal homeostasis, and 2/ to open up interesting therapeutic avenues by highlighting harmful or beneficial bacterial actors.

**Contact :** [jonathan.breton1@univ-rouen.fr](mailto:jonathan.breton1@univ-rouen.fr)