

**(12) BREVET D'INVENTION BELGE**

(47) Date de publication : 16/01/2023

(21) Numéro de demande : BE2021/5663

(22) Date de dépôt : 19/08/2021

(62) Divisé de la demande de base :

(62) Date de dépôt demande de base :

(51) Classification internationale : A61K 35/74, A23L 33/135, A23L 33/15, A23L 33/16, A61P 1/00, A61K 36/82, A61K 36/45, A61K 36/73, A61K 35/741, A61K 35/66, A61K 36/06

(30) Données de priorité :

(73) Titulaire(s) :

**THE AKKERMANSIA COMPANY**  
SA  
1435, MONT-SAINT-GUIBERT  
Belgique

(72) Inventeur(s) :

**CANI Patrice**  
1200 BRUXELLES  
Belgique

**BROCHOT Amandine**  
1435 MONT-SAINT-GUIBERT  
Belgique

**(54) Composition comprenant de l'Akkermansia muciniphila pasteurisée pour le traitement ou la prévention des troubles de la contractilité intestinale, en particulier des troubles de l'amplitude de la contractilité duodénale**

(57) Il s'agit de compositions comprenant de l'Akkermansia pasteurisé pour le traitement ou la prévention des troubles de la contractilité intestinale, en particulier pour réduire l'amplitude des contractions duodénales.

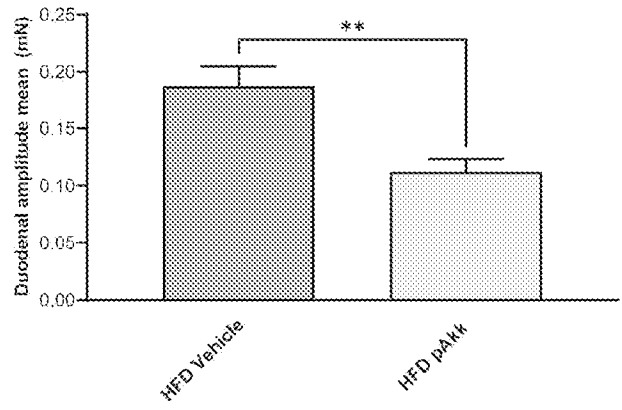


Figure 18

Composition comprenant de l'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée pour le traitement ou la prévention des troubles de la contractilité intestinale, en particulier des troubles de l'amplitude de la contractilité duodénale

#### DOMAINE DE L'INVENTION

- 5 La présente invention concerne une composition comprenant de l'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée pour le traitement ou la prévention du trouble de la contractilité, en particulier l'amplitude de contraction duodénale.

#### CONTEXTE

- 10 Les troubles de la contraction de l'intestin sont en augmentation. Par exemple, le diabète est généralement associé à une hypercontractilité intestinale. Cela peut favoriser l'hyperglycémie et l'insulino-résistance.

#### Source :

- 15 Knauf, C., Abot, A., Wemelle, E. & Cani, P. D. Targeting the Enteric Nervous System to Treat Metabolic Disorder ? Les " entérosynes " comme facteurs intestinaux thérapeutiques. *Neuroendocrinology* (2019) doi:10.1159/000500602.

Foumel, A. et al. L'apeline cible la contraction intestinale pour contrôler le métabolisme du glucose via le cerveau. *Gut* 66, 258-269 (2017).

- 20 Abot, A. et al. La galanine améliore le métabolisme systémique du glucose par le biais de neurones entériques exprimant la synthase d'oxyde nitrique. *Mol Metab* 10, 100-108 (2018).

En revanche, l'*Akkermansia* pasteurisé a été décrit comme ayant un effet positif sur la fonction de barrière intestinale.

- 25 WO2017042347A1 à l'UCL et l'Université de Wageningen divulgue l'utilisation de l'*Akkermansia* pasteurisé pour traiter l'obésité et le diabète. Cependant, l'utilisation pour traiter les troubles de la contractilité intestinale n'est pas divulguée.

WO2017178496A1 à l'Université de Wageningen divulgue *Akkermansia glycaniphilus* pour une utilisation dans la prévention et/ou le traitement d'un trouble choisi dans le groupe constitué, entre autres, par le diabète, l'obésité ou le syndrome du côlon irritable (IBS), et d'autres maladies liées à une fonction de barrière compromise.

Cependant, l'utilisation d'une composition comprenant de l'*Akkermansia* pasteurisé pour traiter ou prévenir un trouble de la contractilité intestinale, en particulier un trouble de l'amplitude de contraction duodénale, n'est pas divulguée.

5 Ainsi, la plupart des publications de brevets liées à l'*Akkermansia* ne traitent que de la composition du microbiome dans l'intestin et de la fonction de barrière intestinale, mais pas de la biomécanique de l'intestin, de ses contractions, de son étirement et de sa motilité.

Par conséquent, il existe toujours un besoin urgent de fournir des compositions pour traiter le trouble de la contractilité intestinale, en particulier, pour réduire les amplitudes de la contraction intestinale duodénale.

10

#### COURTE DESCRIPTION DE L'INVENTION

Les présents inventeurs ont découvert de manière surprenante qu'une composition comprenant de l'*Akkermansia* pasteurisé peut être efficace pour moduler la biomécanique, la contraction et l'étirement de l'intestin et, ainsi, pour traiter ou prévenir le trouble de la contractilité de l'intestin, en particulier le trouble de l'amplitude de contraction duodénale.

15

En fait, l'administration orale d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée a sensiblement réduit l'amplitude des contractions duodénales tout en laissant la fréquence des contractions duodénales sensiblement inchangée. De plus, l'administration orale d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisé a sensiblement réduit l'absorption du glucose dans le jéjunum.

20 En conséquence, un premier aspect de l'invention est une composition, comprenant de l'*Akkermansia* pasteurisé, destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale.

Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle l'*Akkermansia* pasteurisé est

25 *Akkermansia muciniphila*.

Un autre aspect est une composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle l'amplitude duodénale est contrôlée, modulée ou réduite chez les patients souffrant du trouble de la contractilité intestinale.

Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale, dans laquelle l'absorption du glucose par le jéjunum est contrôlée, modulée ou réduite chez les patients souffrant de troubles de la contractilité intestinale.

- 5 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale, dans laquelle l'absorption du glucose par le jéjunum est contrôlée ou réduite chez les patients diabétiques ou obèses souffrant de troubles de la contractilité intestinale.

- 10 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisé est administré pendant 2 à 10 jours, de préférence pendant 3 à 7 jours et encore plus préfé-  
rablement pendant 4 à 6 jours.

Dans un autre aspect, la composition est administrée pendant une semaine ou plus, pendant deux semaines ou plus, voire en permanence.

- 15 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisée est administrée en une quantité de  $1 \cdot 10^4$  à  $1 \cdot 10^{12}$  cellules par jour, plus préfé-  
rablement de  $1 \cdot 10^5$  cellules à  $1 \cdot 10^{11}$  cellules par jour, et encore plus préfé-  
rablement de  $1 \cdot 10^6$  à  $5 \cdot 10^{10}$  cellules par jour.

- 20 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisée est administrée en une quantité de  $1 \cdot 10^8$  à  $5 \cdot 10^{10}$  cellules par jour.

- 25 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, comprenant en outre un ou plusieurs ingréd-  
ients choisis dans le groupe constitué par les probiotiques, les bactéries, les levures, les micro-organismes, les prébiotiques, ou une combinaison de ceux-ci.

- 30 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle la composition comprend en  
outre un minéral ou une vitamine ou une combinaison de ceux-ci.

Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle la composition comprend en outre un support pharmaceutiquement acceptable ou un support de qualité alimentaire.

5 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est administrée par voie orale.

10 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle la composition est une composition cosmétique, une composition nutritionnelle, un produit alimentaire, un complément diététique, un aliment médical ou un médicament.

15 Un autre aspect est la composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement de la contractilité intestinale, dans laquelle la composition comprend en outre un extrait de plante, choisi dans le groupe constitué par *Camellia sinensis*, *Aronia melanocarpa*, *Emblica officinalis*, *Olea Europa*, *Citrus bergamia*, *Vaccinium macrocarpon*, *Myrciaria dubia*, *Panax ginseng rouge*, *Vaccinium oxycoccos*, *Vaccinium macrocarpon*.

Un autre aspect est l'utilisation non médicale de la composition comprenant de l'Akkermansia pasteurisé pour contrôler, moduler ou réduire le trouble de la contractilité intestinale.

## 20 DÉFINITIONS

"Traitement" signifie réduire, contrôler, moduler ou atténuer au moins un effet indésirable ou un symptôme d'une maladie, d'un trouble ou d'un état. Ce terme désigne donc à la fois le traitement thérapeutique et les mesures prophylactiques ou préventives.

25 "Prévention" signifie empêcher au sens d'empêcher la survenue ou de réduire le risque d'une maladie ou d'un état.

L'expression "quantité efficace" ou "quantité thérapeutiquement efficace" fait référence au niveau ou à la quantité d'agent qui vise, sans provoquer d'effets secondaires négatifs ou indésirables importants pour la cible, à retarder ou à prévenir l'apparition d'un trouble métabolique, à ralentir ou à arrêter la progression, l'aggravation ou la détérioration d'un ou de 30 plusieurs symptômes du trouble métabolique ; provoquer une amélioration des

symptômes du trouble métabolique ; réduire la gravité ou l'incidence du trouble métabolique ; guérir le trouble métabolique ; ou rétablir la quantité et/ou la proportion normale d'*Akkermansia muciniphila* dans l'intestin du sujet à traiter.

"*Akkermansia muciniphila*" fait référence aux bactéries dégradant la mucine identifiées par Derrien (Derrien et al., 2004. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 54:1469-1476). Les cellules sont de forme ovale, non mobiles et de coloration Gram-négative. *Akkermansia muciniphila* peut également être appelée *Akkermansia* spp. ou *Akkermansia-like bacteria*. Elle appartient à l'embranchement des Verrucomicrobia. Il est généralement admis que les souches présentant une similitude nucléotidique d'environ 70 %, déterminée expérimentalement par hybridation ADN-ADN, peuvent être considérées comme la même espèce - ce qui correspond à une identité nucléotidique moyenne (ANI) d'environ 95 %.

"*Akkermansia muciniphila* pasteurisée" se réfère à *Akkermansia muciniphila* soumise à un traitement thermique. Dans un mode de réalisation, la *muciniphila* d'*Akkermansia* pasteurisée fait référence à la *muciniphila* d'*Akkermansia* qui a été chauffée à une température de 50°C à 100°C pendant au moins 10 minutes.

"TFU" ou "Total Fluorescent Units" désigne le nombre de cellules tel que déterminé par leur éclat de fluorescence après coloration.

Dans un mode de réalisation préféré, l'UFT est mesurée par cytométrie de flux. Par exemple, dans une première étape, des aliquotes de lots de biomasse sont réhydratés dans du PBS et colorés avec du Syto 9 et de l'iodure de propidium selon le protocole du fabricant (LIVE/DEAD® BacLight™ Bacterial Viability Kit, Thermofisher). L'UFT peut ensuite être obtenue en analysant les échantillons colorés sur le cytomètre en flux Attune NxT.

"Probiotiques" désigne des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité efficace, ont un effet bénéfique sur la santé ou le bien-être d'un sujet. Dans un mode de réalisation, ces avantages pour la santé sont associés à l'amélioration de l'équilibre du microbiote humain ou animal dans le tractus gastro-intestinal, ou à la restauration du microbiote normal.

"Prébiotique" désigne une substance, telle que, par exemple, une substance qui ne peut être digérée par l'homme, mais qui module la composition et/ou l'activité du microbiote

intestinal par sa métabolisation par les micro-organismes de l'intestin, conférant ainsi un effet physiologique bénéfique à l'hôte.

"Sujet" désigne un animal, de préférence un mammifère, plus préférablement un humain ou un animal.

- 5 "Le trouble de la contractilité intestinale" désigne une situation de sujet dans laquelle le fonctionnement de l'intestin est altéré par rapport à un individu sain. Le trouble de la contractilité intestinale peut inclure une modulation des amplitudes ou de la fréquence de la contraction et de l'étirement de l'intestin. Dans un mode de réalisation préféré, la contractilité intestinale concerne les amplitudes des contractions du duodénum.

## 10 DESCRIPTION DETAILLÉE DE L'INVENTION

Le demandeur montre ici les effets bénéfiques sur les troubles de la contractilité intestinale après l'administration d'une composition comprenant de l'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée.

- 15 Dans un mode de réalisation, les *Akkermansia muciniphila* pasteurisées de l'invention sont des cellules non viables. Tel qu'utilisé ici, "cellules non viables" signifie des cellules qui ne sont pas capables de proliférer. Des exemples pour visualiser ou compter les cellules d'*Akkermansia muciniphila* ont été fournis par Derrien *et al.* (2008. *Appl. Environ. Microbiol.* 74:1646-8), Derrien *et al.* (2011. *Frontiers Microbiol.* 2:166-175) ou Reunanen *et al.* (2015. *Appl. Environ. Microbiol.* 81(11):3655-62).

- 20 La composition de l'invention peut également comprendre un excipient pharmaceutiquement acceptable ou un support de qualité alimentaire, par exemple des solvants, des milieux de dispersion, des revêtements, des agents isotoniques et retardateurs d'absorption et autres. Pour l'administration humaine, les préparations doivent répondre aux normes générales de sécurité et de pureté telles que requises par la Division des normes biologiques de la FDA.
- 25

La présente invention concerne également un médicament, un aliment médical, un aliment ou un complément alimentaire comprenant une quantité efficace d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisé.

- 30 Un autre objet de l'invention est une méthode pour restaurer une proportion normale d'*Akkermansia muciniphila*, dans l'intestin d'un sujet qui en a besoin, dans laquelle ladite

méthode comprend l'administration d'une quantité efficace d'*Akkermansia muciniphila* au sujet.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition de l'invention est administrée au moins une fois par semaine, de préférence au moins deux fois par semaine, plus préfé-  
5 réablement au moins trois fois par semaine, et encore plus préféablement au moins quatre fois par semaine. Dans un autre mode de réalisation, la composition de l'invention est administrée au moins une fois par jour, et de préférence au moins deux fois par jour.

Dans un mode de réalisation, la composition de l'invention est administrée pendant 1 se-  
maine, de préférence pendant 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 semaines ou plus, voire en permanence.

10 Dans un mode de réalisation de l'invention, la dose quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* administrée est comprise entre  $1 \cdot 10^2$  et environ  $1 \cdot 10^{15}$  TFU/jour, de préférence entre environ  $1 \cdot 10^4$  et environ  $1 \cdot 10^{12}$  TFU/jour, plus préféablement entre environ  $1 \cdot 10^5$  et environ  $1 \cdot 10^{11}$  TFU/jour et encore plus préféablement entre environ  $1 \cdot 10^6$  et environ  $5 \cdot 10^{10}$  TFU/jour.

15 Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la dose quotidienne d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée est de  $1 \cdot 10^6$  à environ  $1 \cdot 10^{12}$  cellules/jour, de préférence d'environ  $1 \cdot 10^8$  à environ  $5 \cdot 10^{10}$  cellules/jour, plus préféablement d'environ  $1 \cdot 10^9$  à environ  $5 \cdot 10^{10}$  TFU/jour.

La présente invention concerne également l'utilisation cosmétique d'*Akkermansia mucini-*  
20 *phila* pasteurisé pour la réduction des troubles de la contractilité intestinale.

Un autre objet de l'invention est donc une utilisation non médicale d'une composition comprenant une quantité efficace d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisé et l'utilisation de celle-ci pour la réduction du trouble de la contractilité intestinale.

Un autre objet de l'invention est une méthode pour contrôler, moduler, traiter ou réduire un  
25 trouble de la contractilité intestinale, dans laquelle la méthode comprend l'administration d'*Akkermansia* pasteurisé à un sujet qui en a besoin, de préférence à une dose thérapeutiquement efficace sans provoquer d'effets secondaires limitant le traitement.

Un autre objet de l'invention est une méthode pour contrôler, moduler, traiter ou réduire l'amplitude duodénale, dans laquelle la méthode comprend l'administration d'*Akkermansia*

pasteurisé à un sujet qui en a besoin, de préférence à une dose thérapeutiquement efficace sans provoquer d'effets secondaires limitant le traitement.

Un autre objet de l'invention est un procédé pour contrôler, moduler, traiter ou réduire l'amplitude duodénale, dans lequel le procédé comprend l'administration d'Akkermansia  
 5 pasteurisé à un sujet qui en a besoin et dans lequel la fréquence duodénale reste sensiblement inchangée, de préférence à une dose thérapeutiquement efficace sans provoquer d'effets secondaires limitant le traitement.

Un autre objet de l'invention est un procédé pour contrôler, moduler, traiter ou réduire l'absorption intestinale du glucose ou l'absorption jéjunale du glucose, dans lequel le procédé  
 10 comprend l'administration d'Akkermansia pasteurisé à un sujet qui en a besoin, de préférence à une dose thérapeutiquement efficace sans provoquer d'effets secondaires limitant le traitement.

Dans un mode de réalisation, la composition, la composition pharmaceutique, la composition cosmétique ou le médicament comprend en outre des souches ou espèces probiotiques supplémentaires, telles que, par exemple, des souches ou espèces probiotiques  
 15 bactériennes. Dans un autre mode de réalisation, les souches supplémentaires sont pasteurisées. Ces probiotiques comprennent des souches ou espèces bactériennes ou fongiques, de préférence des souches ou espèces de levure. Dans un mode de réalisation, lesdites souches ou espèces probiotiques supplémentaires sont choisies parmi celles naturellement présentes dans l'intestin du sujet, de préférence dans l'intestin humain, plus  
 20 préférablement dans l'intestin de sujets humains sains.

Des exemples de souches ou d'espèces bactériennes probiotiques qui peuvent être utilisées dans la présente invention comprennent, sans s'y limiter, *Lactobacillus*, *Lacticaseibacillus*, *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Veillonella*, *Desemzia*, *Christensenella*, *Allobaculum*,  
 25 *Coprococcus*, *Collinsella*, *Citrobacter*, *Turcibacter*, *Sutterella*, *Subdoligranulum*, *Streptococcus*, *Sporobacter*, *Sporacetigenium*, *Ruminococcus*, *Roseburia*, *Proteus*, *Propionibacterium*, *Leuconostoc*, *Weissella*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Parabacteroides*, *Papillibacter*, *Oscillospira*, *Melissococcus*, *Dorea*, *Dialister*, *Clostridium*, *Cedecea*,  
 30 *Catenibacterium*, *Butyrivibrio*, *Buttiauxella*, *Bulleidia*, *Bilophila*, *Bacteroides*, *Anaerovorax*, *Anaerostipes*, *Anaerofilum*, *Enterobacteriaceae*, *Fermicutes*, *Atopobium*, *Alistipes*, *Acinetobacter*, *Slackie*, *Shigella*, *Shewanella*, *Serratia*, *Mahella*, *Lachnospira*, *Klebsiella*,

*Idiomarina, Fusobacterium, Faecalibacterium, Eubacterium, Enterococcus, Enterobacter, Eggerthella, Dysosmobacter, Anaerobutyricum ou Anaerobacterium.*

Les souches probiotiques préférées sont *Akkermansia glycaniphila, E. hali, Lactobacillus, Lacticaseibacillus, Lactococcus, Bifidobacterium, Christensenella, Clostridium, Anaerostipes, Faecalibacterium, Eubacterium, Enterococcus, Enterobacter, Eggerthella, Dysosmobacter, Anaerobutyricum ou Anaerobacterium*.

Des exemples de souches ou d'espèces procaryotes qui peuvent être utilisées dans la présente invention comprennent, sans s'y limiter, *Archaea, Firmicutes, Verrucomicrobia, Christensenella, Bacteroidetes* (tels que, par exemple, *Allistipes, Bacteroides ovatus, Bacteroides splachnicus, Bacteroides stercoris, Parabacteroides, Prevotella ruminicola, Porphyromonadaceae*, et genres apparentés), *Proteobacteria, Betaproteobacteria* (comme, par exemple, *Aquabacterium* et *Burkholderia*), *Gammaproteobacteria* (comme, par exemple, *Xanthomonadaceae*), *Actinobacteria* (comme, par exemple, *Actinomycetaceae* et *Atopobium*), *Fusobacteria, Methanobacteria, Spirochaetes, Fibrobacteres, Deferribacteres, Deinococcus, Thermus, Cyanobactéries, Méthanobrevibactéries, Peptostreptococcus, Ruminococcus, Coprococcus, Subdoligranulum, Dorea, Bulleidia, Anaerofustis, Gemella, Roseburia, Dialister, Anaerotruncus, Staphylococcus, Micrococcus, Propionobacteria, Enterobacteriaceae, Faecalibacterium, Bacteroides, Parabacteroides, Prevotella, Eubacterium, Bacilles* (tels que, par exemple, *Lactobacillus salivarius* et espèces apparentées, *Aerococcus, Granulicatella, Streptococcus bovis* et genre apparenté et *Streptococcus intermedius* et genre apparenté), *Clostridium* (tels que, par exemple, *Anaerobutyricum hallii, Eubacterium limosum, Anaerobutyricum soehngenii* et genre apparenté) et *Butyrivibrio*.

Des exemples de souches ou d'espèces probiotiques fongiques, de préférence des souches ou des espèces probiotiques de levure qui peuvent être utilisées dans la présente invention comprennent, sans s'y limiter, les *Ascomycètes, les Zygomycètes* et les *Deutéromycètes*, de préférence parmi les groupes *Aspergillus, Torulopsis, Zygosaccharomyces, Hansenula, Candida, Saccharomyces, Clavispora, Bretanomyces, Pichia, Amylomyces, Zygosaccharomyces, Endomyces, Hyphopichia, Zygosaccharomyces, Kluyveromyces, Mucor, Rhizopus, Yarrowia, Endomyces, Debaryomyces, et/ou Penicillium*.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la seule souche ou espèce microbienne, de préférence la souche ou espèce bactérienne, comprise dans la composition, la

composition pharmaceutique, la composition cosmétique ou le médicament est *Akkermansia muciniphila*.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition, la composition pharmaceutique, la composition cosmétique ou le médicament consiste en *Akkermansia muciniphila*  
5 pasteurisé.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition, la composition pharmaceutique, la composition cosmétique ou le médicament comprend en outre un prébiotique.

Des exemples de prébiotiques qui peuvent être utilisés dans la présente invention comprennent, sans s'y limiter, les polyphénols, l'inuline et les fructanes de type inuline, l'oligo-  
10 gofructose, les bêta-glucanes, le xylose, l'arabinose, l'arabinoxylane, le ribose, le galactose, le rhamnose, le cellobiose, le fructose, le lactose, salicine, saccharose, glucose, esculine, tween 80, tréhalose, maltose, mannose, mellibiose, mucus ou mucines, raffinose, fructooligosaccharides, galacto-oligosaccharides, polyphénols, acides aminés, alcools, glucides fermentescibles et toute combinaison de ceux-ci.

15 D'autres exemples non limitatifs de prébiotiques comprennent les dérivés de cellulose solubles dans l'eau, les dérivés de cellulose insolubles dans l'eau, les flocons d'avoine non transformés, le métamucil, le son, et toute combinaison de ceux-ci.

Des exemples de dérivés de cellulose solubles dans l'eau comprennent, sans s'y limiter, la méthylcellulose, la méthyléthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'éthylhydroxyéthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose cationique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyéthylméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose et la carboxyméthylcellulose.  
20

La composition de l'invention peut être administrée par voie orale, par voie rectale, par oesophagogastroduodénoscopie, par coloscopie, par sonde nasogastrique ou orogastrique.

25 La composition peut être administrée par voie orale sous forme de comprimés, de pilules, de capsules, de capsules de gélatine molle, de pilules enrobées de sucre, ou de comprimés dispersants, de comprimés effervescents ou d'autres solides.

La composition peut être administrée par voie orale sous forme de liquide, de solution buvable ou de liposome.

Dans un mode de réalisation, la composition de l'invention comprend en outre des excipients, des diluants et/ou des supports choisis en fonction de la voie d'administration prévue. Des exemples d'excipients, de diluants et/ou de supports comprennent, sans s'y limiter, l'eau, une solution saline tampon phosphate, une solution saline tampon phosphate anaérobie, du bicarbonate de sodium, du jus, du lait, du yaourt, des préparations pour nourrissons, des produits laitiers, des agents colorants, tels que, par exemple, le dioxyde de titane (E171), le dioxyde de fer (E172) et le noir brillant BN (E151) ; des agents aromatisants ; des épaississants, tels que, par exemple, le monostéarate de glycérol ; des édulcorants ; des agents d'enrobage, tels que, par exemple, l'huile de colza raffinée, l'huile de soja, l'huile d'arachide, la lécithine de soja ou la gélatine de poisson ; des agents diluants, tels que, par exemple, le lactose, le lactose monohydraté ou l'amidon ; des agents liants, tels que, par exemple, la povidone, l'amidon prégélatinisé, les gommes, le saccharose, le polyéthylèneglycol (PEG) 4000 ou PEG 6000 ; agents désintégrant, tels que, par exemple, la cellulose microcristalline ou le carboxyméthylamidon sodique, tel que, par exemple, le carboxyméthylamidon sodique de type A ; agents lubrifiants, tels que, par exemple, le stéarate de magnésium ; agent d'écoulement, tel que, par exemple, la silice colloïdale anhydre, etc.

Dans un mode de réalisation de l'invention, la composition de l'invention est une composition pharmaceutique.

Dans un autre mode de réalisation, la composition de l'invention est un additif alimentaire, un additif pour boisson, un complément alimentaire, un produit nutritionnel, un aliment médical ou une composition nutraceutique.

#### COURTE DESCRIPTION DES DESSINS

Les figures 1 A et 1 B illustrent la contraction duodénale après une administration orale d'un véhicule témoin ou d'Akkermansia pasteurisé (pAkk) pendant 12 semaines sur (Figure 1 A) la mesure ex vivo de la fréquence de contraction mécanique du côlon et (Figure 1 B) la mesure ex vivo de l'amplitude de contraction mécanique du côlon,  $**p \leq 0,01$  vs Véhicule HFD. Les valeurs p associées ont été obtenues à l'aide du test t.

La figure 2 montre l'absorption intestinale du glucose après administration orale d'un véhicule témoin ou de pAkk pendant 12 semaines sur l'absorption ex vivo du glucose dans les

sacs éversés jéjunaux,  $*p \leq 0,05$  vs véhicule HFD. Les valeurs p associées ont été obtenues à l'aide d'un test t.

Les figures 3 A et 3 B montrent l'homéostasie du glucose sanguin après une administration orale d'un véhicule de contrôle ou de pAkk chez des souris à jeun pendant 6h sur la glycémie (Figure 3 A) et l'indice HOMA calculé comme insulïnémie (mU/L) x glycémie (mmol/L) / 22,5 (Figure 3 B) à la semaine 11 du traitement,  $*p \leq 0,05$  vs Véhicule HFD. Les valeurs p ont été obtenues à l'aide d'un test t.

### DESCRIPTION DÉTAILLÉE DU DESSIN

10 Les figures 1 A et B, 2, et 3 A et B, montrent l'effet *in vivo* de l'administration d'*Akkermansia muciniphila* pasteurisée (appelée "pAkk" dans les figures) sur la contraction du duodénum, l'absorption du glucose au niveau du jéjunum chez des souris soumises à un régime alimentaire riche en graisses, appelé ci-après "HFD".

15 Des souris C57BL/6J mâles âgées de neuf semaines (Laboratoire Charles River, l'Arbresle, France) ont bénéficié d'une période d'acclimatation d'au moins 5 jours après leur arrivée. Les animaux ont été logés dans des cages ventilées et enrichies (48 x 37,5 x 21 cm<sup>3</sup>) pendant toute la phase expérimentale. Les litières des cages des animaux ont été changées une fois par semaine. Les souris ont été hébergées par groupes de 5 animaux dans un cycle lumineux normal (lumières éteintes à 07:00 pm), à 22 ± 2°C et 50 ± 10% d'humidité relative. Les paramètres d'hébergement ont été enregistrés quotidiennement. Pendant la phase d'acclimatation, un régime alimentaire standard (RM1 (E) 801492, SDS) et de l'eau du robinet ont été fournis ad libitum. Pendant la phase expérimentale (12 semaines), les souris ont reçu un régime riche en graisses à 45 % (Research Diet #12451) (groupe HFD) et de l'eau du robinet ad libitum. Les souris ont été traitées quotidiennement par gavage oral avec 180 µL de véhicule ou 180 µL de solution pasteurisée d'*A. muciniphila* (1,18\*10<sup>9</sup> cellules bactériennes/jour/souris) pendant les 12 semaines de traitement par HFD.

30 Contraction du duodénum : À la fin du traitement, les segments de duodénum ont été disséqués, lavés et incubés dans une solution de Krebs-Ringer oxygénée pendant 30 minutes à 37 °C. Ils ont été attachés au transducteur isotonique (MLT7006 Isotonic Transducer, Hugo Basile, Comerio, Italie) et immergés dans un bain d'organes du même milieu

maintenu à 37 °C. La charge appliquée au levier était de 1g (10 mN). Les contractions isotoniques ont été enregistrées sur le logiciel Labchart (AD Instruments) en suivant le déplacement du transducteur. Après avoir fixé les segments intestinaux, les contractions ont été enregistrées pendant 15 minutes. Les contractions basales ont été présentées  
5 comme une moyenne de l'amplitude et de la fréquence de la contraction.

Absorption du glucose par le duodénum et le jéjunum : A la fin d'un jeûne de deux heures, le duodénum et le jéjunum ont été prélevés, lavés, éversés et remplis d'une solution Krebs-Ringer sans glucose. Les sacs duodénaux éversés ont été incubés dans une solution Krebs-Ringer avec 10 g/L de glucose pendant 2 min à 37°C. Le milieu de chaque sac a  
10 ensuite été collecté et immédiatement congelé pour les études ultérieures de quantification du glucose. Le glucose a été mesuré à l'aide du kit Glucose GOD FS 10' (DiaSys, France).

Le diabète est généralement associé à une hypercontractilité intestinale qui favorise l'hyperglycémie et l'insulino-résistance.

De manière surprenante, chez les souris HFD, l'administration orale quotidienne de pAkk a la capacité de diminuer significativement l'hypercontractilité de l'amplitude duodénale (Figures 1) par rapport au véhicule HFD.  
15

Cependant, aucun effet significatif n'a été observé sur la fréquence de contraction duodénale. Cet impact de la contraction de l'amplitude duodénale est à la fois associé à une diminution significative de l'absorption jéjunale du glucose (Figure 2) et à une diminution  
20 de la glycémie à jeun et de l'insulino-résistance (indice HOMA) (Figure 3) en réponse à la pAkk par rapport au véhicule HFD.

**Traduction des expressions anglaises dans les dessins :**

<b>Expression anglaise</b>	<b>Traduction</b>
Duodenal frequency	Fréquence duodénale
number of contractions/min	nombre de contractions/min
HFD vehicle	Véhicule HFD
HFD pAkk	HFD pAkk
Duodenal amplitude mean (mN)	Moyenne de l'amplitude duodénale (mN)
Jejunum Glucose absorption mg/g tissue	Jéjunum Absorption du glucose mg/g de tissu
Fasted glycemia week 11 (mmol/L)	Glycémie à jeun semaine 11 (mmol/L)
HOMA index Week 11	Indice HOMA Semaine 11

**REVENDEICATIONS**

1. Composition comprenant de l'Akkermansia pasteurisé pour une utilisation dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale.
- 5 2. Composition à utiliser dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon la revendication 1, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisé est *Akkermansia muciniphila*.
- 10 3. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'amplitude duodénale est contrôlée, modulée ou réduite chez les patients souffrant de troubles de la contractilité intestinale.
- 15 4. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'absorption du glucose par le jéjunum est contrôlée, modulée ou réduite chez les patients souffrant de troubles de la contractilité intestinale.
- 20 5. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement des troubles de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'absorption du glucose par le jéjunum est contrôlée ou réduite chez les patients diabétiques ou obèses souffrant de troubles de la contractilité intestinale.
- 25 6. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisé est administré pendant 2 à 10 jours, de préférence pendant 3 à 7 jours et encore plus préférentiellement pendant 4 à 6 jours.
- 30 7. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisé est administré en une quantité de  $1 \cdot 10^4$  à  $1 \cdot 10^{12}$  cellules par jour, plus préférentiellement de  $1 \cdot 10^5$  cellules à  $1 \cdot 10^{11}$  cellules par jour, et encore plus préférentiellement de  $1 \cdot 10^6$  à  $5 \cdot 10^{10}$  cellules par jour.
- 35 8. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle l'Akkermansia pasteurisé est administré en une quantité de  $1 \cdot 10^8$  à  $5 \cdot 10^{10}$  cellules par jour.
9. Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications

précédentes, comprenant en outre un ou plusieurs ingrédients choisis dans le groupe constitué par les probiotiques, les bactéries, les levures, les micro-organismes, les prébiotiques, ou une combinaison de ceux-ci.

- 5           **10.** Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend en outre un minéral ou une vitamine ou une combinaison de ceux-ci.
- 10           **11.** Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition comprend en outre un support pharmaceutiquement acceptable ou un support de qualité alimentaire.
- 15           **12.** Composition pour une utilisation dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est administrée par voie orale.
- 20           **13.** Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle la composition est une composition cosmétique, une composition nutritionnelle, un produit alimentaire, un complément alimentaire, un aliment médical ou un médicament.
- 25           **14.** Composition destinée à être utilisée dans la prévention ou le traitement du trouble de la contractilité intestinale selon la revendication 1, dans laquelle la composition comprend en outre un extrait de plante, choisi dans le groupe constitué par *Camellia sinensis*, *Aronia melanocarpa*, *Emblica officinalis*, *Olea Europa*, *Citrus bergamia*, *Vaccinium macrocarpon*, *Myrciaria dubia*, Panax ginseng rouge, *Vaccinium oxycoccos*, *Vaccinium macrocarpon*.
- 15.** Utilisation non médicale de la composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour réduire le trouble de la contractilité intestinale.

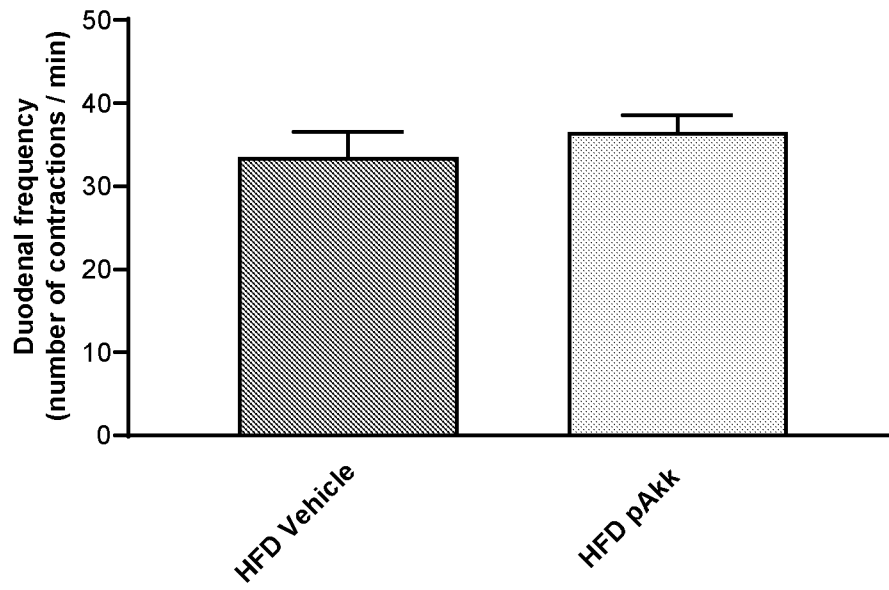


Figure 1A

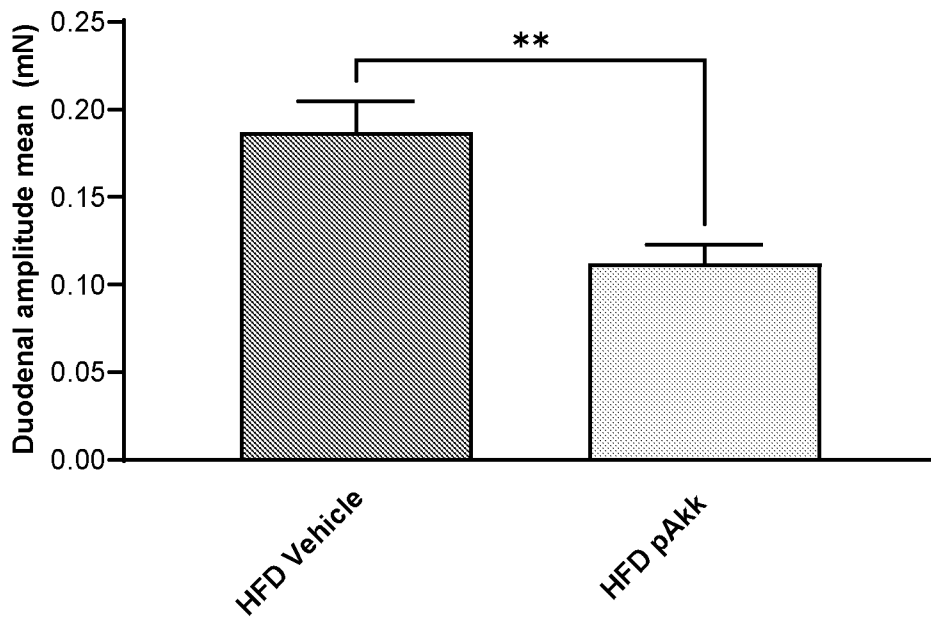


Figure 1B

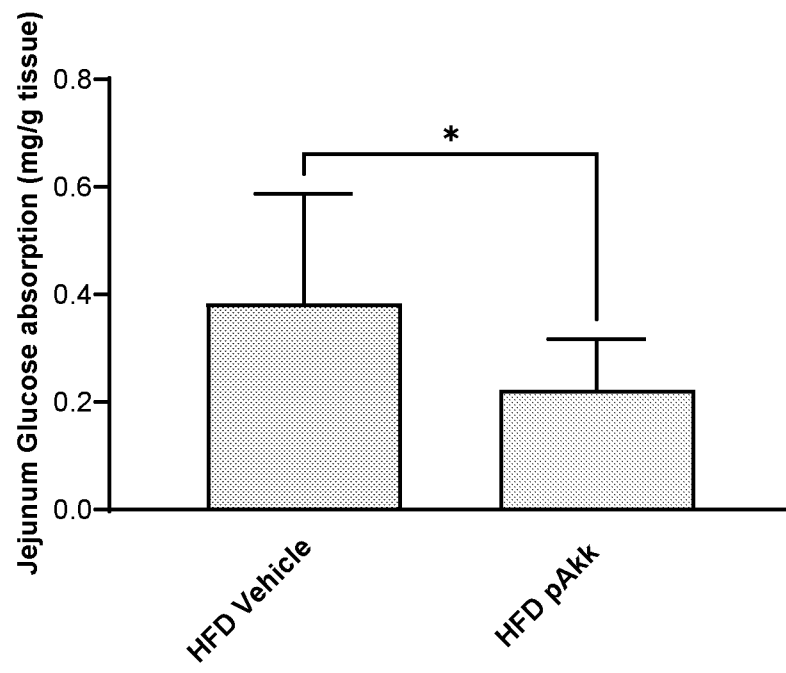


Figure 2

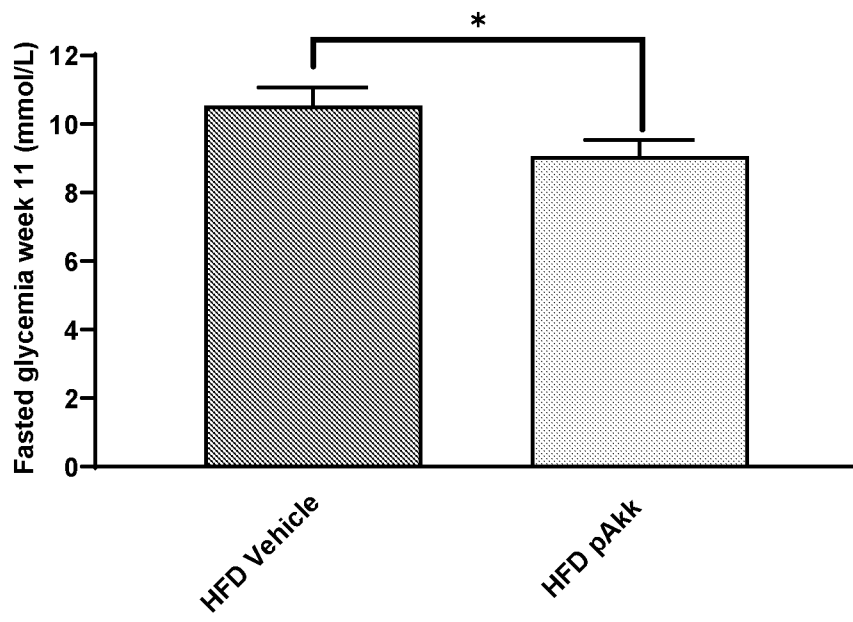


Figure 3A

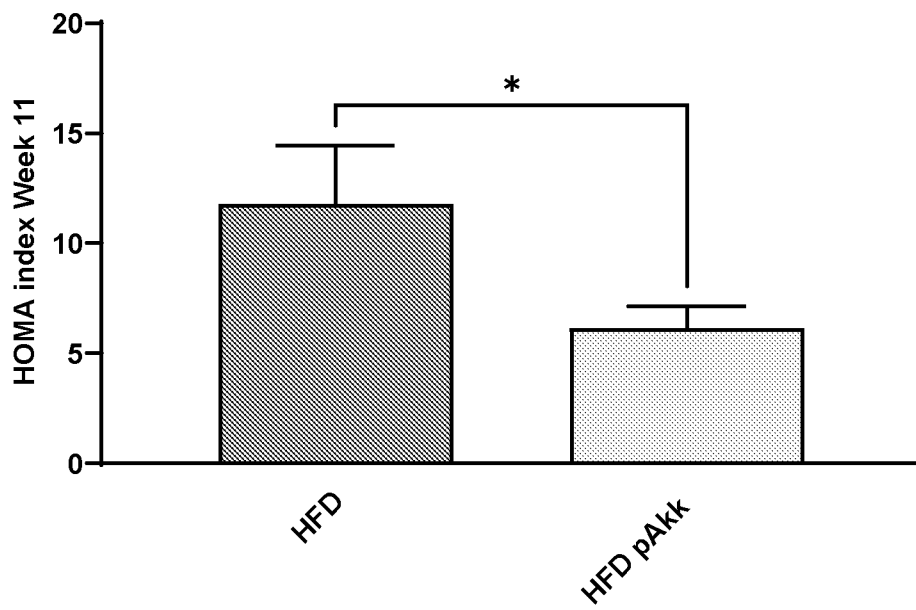


Figure 3B

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ÉTABLI EN VERTU DE L'ARTICLE XI.23., §10 DU CODE DE DROIT ÉCONOMIQUE BELGE

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE <b>A-MANSIA.CONTRACTILITY</b>
Demande nationale belge n° <b>202105663</b>	Date du dépôt <b>19-08-2021</b>
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom) <b>A-Mansia Biotech</b>	
Date de la requête d'une recherche de type international <b>04-09-2021</b>	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international <b>SN79466</b>
<b>I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous)	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <b>Voir rapport de recherche</b>	
<b>II. DOMAINES RECHERCHES</b>	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
<b>IPC</b>	<b>Voir rapport de recherche</b>
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
<b>III.</b> <input type="checkbox"/> <b>IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDECTIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE</b> (Observations sur la feuille supplémentaire)	
<b>IV.</b> <input type="checkbox"/> <b>ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE À L'ÉTENDUE DE LA RECHERCHE</b> (Observations sur la feuille supplémentaire)	

# RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

**BE 202105663**

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE <b>INV. A61K35/74 A23L33/135 A23L33/15 A23L33/16 A61P1/00</b> <b>A61K36/82 A61K36/45 A61K36/73 A61K36/06 A61K35/741</b> <b>A61K35/66</b>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) <b>A61K A23L A61P</b>		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) <b>EPO-Internal, WPI Data</b>		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
<b>X</b>	<b>WO 2021/133812 A1 (PENDULUM THERAPEUTICS INC [US]; GARCIA SO JEEWON [US])</b> <b>1 juillet 2021 (2021-07-01)</b>	<b>1-13, 15</b>
<b>Y</b>	<b>* alinéa [0286] - alinéa [0288] *</b> <b>* alinéa [0338] - alinéa [0343] *</b> <b>* revendications *</b>	<b>14</b>
	-----	
<b>X</b>	<b>WO 2020/063646 A1 (SPH SINE PHARMACEUTICAL LABORATORIES CO LTD [CN] ET AL.)</b> <b>2 avril 2020 (2020-04-02)</b>	<b>1-5, 7, 8, 11-13, 15</b>
<b>Y</b>	<b>* alinéa [0007] - alinéa [0020] *</b> <b>* revendications *</b>	<b>1-15</b>
	-----	
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
° Catégories spéciales de documents cités:		
"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		"T" document ultérieur publié après la date de dépôt ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets
Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée  <b>19 mai 2022</b>		Date d'expédition du rapport de recherche de type international
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <b>Fey-Lamprecht, F</b>

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DEPOMMIER CLARA ET AL: "Pasteurized Akkermansia muciniphila increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice",                      GUT MICROBES,                      vol. 11, no. 5, 13 mars 2020 (2020-03-13),                      pages 1231-1245, XP055919024,                      United States                      ISSN: 1949-0976, DOI:                      10.1080/19490976.2020.1737307</p>	1-5, 7, 8, 11-13, 15
Y	<p>* figure 5 *                      * page 1240, colonne de gauche, ligne 4 -                      ligne 17 *                      * page 1240, colonne de droite, alinéa                      Mice and experimental design - page 1241,                      colonne de gauche *</p>	1-15
Y	<p>-----                      PATRICE D. CANI ET AL: "Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila",                      FRONTIERS IN MICROBIOLOGY,                      vol. 8, 22 septembre 2017 (2017-09-22),                      XP055585319,                      Lausanne                      ISSN: 1664-302X, DOI:                      10.3389/fmicb.2017.01765                      * page 4, colonne de droite, alinéa                      Serendipity *</p>	1-15
Y	<p>-----                      WO 2020/264390 A2 (HOLOBIOME INC [US])                      30 décembre 2020 (2020-12-30)                      * revendications 133-153 *</p>	1-15
Y	<p>-----                      WO 2017/134240 A1 (UNIV GENT [BE];                      PRODIGEST BVBA [BE])                      10 août 2017 (2017-08-10)                      * revendications *</p>	1-15
Y	<p>-----                      WO 2013/079623 A1 (AMINO UP CHEMICAL CO                      LTD [JP]; BUCHWALD-WERNER SYBILLE [DE] ET                      AL.) 6 juin 2013 (2013-06-06)                      * revendications *</p>	14
A	<p>-----                      Ganás Michális ET AL: "INTRODUCTION :                      Selected Poems"                      In: "A Greek Ballad : Selected Poems",                      24 septembre 2019 (2019-09-24), Yale                      University Press, XP055922243,                      ISBN: 978-0-300-23334-6                      pages 4881-4890, DOI:                      10.2307/j.ctvnbwxxx.3,                      * le document en entier *</p>	1-15

# RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

**BE 202105663**

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
<b>WO 2021133812</b>	<b>A1</b>	<b>01-07-2021</b>	<b>AUCUN</b>
-----			
<b>WO 2020063646</b>	<b>A1</b>	<b>02-04-2020</b>	<b>AU 2019346903 A1 20-05-2021</b>
		<b>CA 3114471 A1 02-04-2020</b>	
		<b>CN 110964650 A 07-04-2020</b>	
		<b>EP 3858977 A1 04-08-2021</b>	
		<b>KR 20210069663 A 11-06-2021</b>	
		<b>US 2022031769 A1 03-02-2022</b>	
		<b>WO 2020063646 A1 02-04-2020</b>	
-----			
<b>WO 2020264390</b>	<b>A2</b>	<b>30-12-2020</b>	<b>AU 2020308897 A1 27-01-2022</b>
		<b>CA 3144072 A1 30-12-2020</b>	
		<b>EP 3989992 A2 04-05-2022</b>	
		<b>WO 2020264390 A2 30-12-2020</b>	
-----			
<b>WO 2017134240</b>	<b>A1</b>	<b>10-08-2017</b>	<b>AU 2017216285 A1 26-07-2018</b>
		<b>BR 112018015097 A2 26-12-2018</b>	
		<b>CA 3011083 A1 10-08-2017</b>	
		<b>CN 108712906 A 26-10-2018</b>	
		<b>DK 3411052 T3 12-10-2020</b>	
		<b>EP 3411052 A1 12-12-2018</b>	
		<b>EP 3639834 A1 22-04-2020</b>	
		<b>ES 2824536 T3 12-05-2021</b>	
		<b>HK 1257070 A1 11-10-2019</b>	
		<b>HU E051114 T2 28-01-2021</b>	
		<b>IL 260337 A 30-06-2021</b>	
		<b>JP 7016112 B2 04-02-2022</b>	
		<b>JP 2019511563 A 25-04-2019</b>	
		<b>JP 2022058615 A 12-04-2022</b>	
		<b>KR 20180127972 A 30-11-2018</b>	
		<b>LT 3411052 T 11-01-2021</b>	
		<b>PL 3411052 T3 08-03-2021</b>	
		<b>RU 2018131244 A 04-03-2020</b>	
		<b>SI 3411052 T1 29-01-2021</b>	
		<b>US 2019015465 A1 17-01-2019</b>	
		<b>US 2021353694 A1 18-11-2021</b>	
		<b>US 2022023357 A1 27-01-2022</b>	
		<b>US 2022040245 A1 10-02-2022</b>	
		<b>US 2022072071 A1 10-03-2022</b>	
		<b>WO 2017134240 A1 10-08-2017</b>	
-----			
<b>WO 2013079623</b>	<b>A1</b>	<b>06-06-2013</b>	<b>AU 2012343872 A1 05-06-2014</b>
			<b>AU 2012343873 A1 05-06-2014</b>
			<b>CA 2856592 A1 06-06-2013</b>
			<b>CA 2856599 A1 06-06-2013</b>
			<b>EP 2785354 A1 08-10-2014</b>
			<b>KR 20140098810 A 08-08-2014</b>
			<b>KR 20140098811 A 08-08-2014</b>
			<b>RU 2014121051 A 27-01-2016</b>
			<b>RU 2014121785 A 27-01-2016</b>
			<b>US 2013303468 A1 14-11-2013</b>
			<b>US 2014322198 A1 30-10-2014</b>
			<b>WO 2013079623 A1 06-06-2013</b>
			<b>WO 2013079624 A1 06-06-2013</b>
-----			



## OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN79466	Date du dépôt( <i>jour/mois/année</i> ) 19.08.2021	Date de priorité ( <i>jour/mois/année</i> )	Demande n° BE202105663
Classification internationale des brevets (CIB) INV. A61K35/74 A23L33/135 A23L33/15 A23L33/16 A61P1/00 A61K36/82 A61K36/45 A61K36/73 A61K36/06 A61K35/741 A61K35/66			
Déposant A-Mansia Biotech			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- Cadre n° I Base de l'opinion
- Cadre n° II Priorité
- Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- Cadre n° VI Certains documents cités
- Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Formulaire BE237A (feuille de couverture) (Janvier 2007)	Examineur Fey-Lamprecht, F
--	-------------------------------

## OPINION ÉCRITE

Demande n°  
BE202105663

---

### Cadre n° I Base de l'opinion

---

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
  - a. Nature de l'élément:
    - un listage de la ou des séquences
    - un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
  - b. Type de support:
    - sur papier
    - sous forme électronique
  - c. Moment du dépôt ou de la remise:
    - contenu(s) dans la demande telle que déposée
    - déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
    - remis ultérieurement
3.  De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

## OPINION ÉCRITE

Demande n°  
BE202105663

---

### Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

---

#### 1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications	14
	Non : Revendications	1-13, 15
Activité inventive	Oui : Revendications	
	Non : Revendications	1-15
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications	1-15
	Non : Revendications	

#### 2. Citations et explications

**voir feuille séparée**

---

### Cadre n° VII Irrégularités dans la demande

---

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande, ont été constatées :

**voir feuille séparée**

---

### Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

---

**voir feuille séparée**

**Ad point V**

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 WO 2021/133812
- D2 WO 2020/063646
- D3 DEPOMMIER CLARA ET AL: "Pasteurized Akkermansia muciniphila increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice", GUT MICROBES, vol. 11, no. 5, 13 mars 2020 (2020-03-13), pages 1231-1245, XP055919024, United States, ISSN: 1949-0976, DOI: 10.1080/19490976.2020.1737307
- D4 PATRICE D. CANI ET AL: "Next-Generation Beneficial Microbes: The Case of Akkermansia muciniphila", FRONTIERS IN MICROBIOLOGY, vol. 8, 22 septembre 2017 (2017-09-22), XP055585319, Lausanne ISSN: 1664-302X, DOI: 10.3389/fmicb.2017.01765
- D5 WO 2020/264390
- D6 WO 2017/134240
- D7 WO 2013/079623
- D8 Ganás Michális ET AL: "INTRODUCTION : Selected Poems"  
In: "A Greek Ballad : Selected Poems", 24 septembre 2019 (2019-09-24), Yale University Press, XP055922243, ISBN: 978-0-300-23334-6 pages 4881-4890, DOI: 10.2307/j.ctvnbwxxx.3,

Les passages pertinents sont ceux cités dans le rapport de recherche.

**1. Nouveauté**

La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet des revendications 1 à 13 et 15 n'étant pas conforme au critère de nouveauté.

Le document **D1** décrit l'utilisation d'Akkermansia muciniphila pour réduire le réflexe viscéral moteur dans le colon ou pour le traitement et la prévention de la diarrhée ou de la constipation (troubles de la contractilité intestinale). D1 décrit que les bactéries peuvent être utilisées sous forme pasteurisée, par voie orale et associées à d'autres bactéries (clostridium, Bifidobactérie...) à des prébiotiques ou vitamines [287]. D1

mentionne que Akkermansia muciniphila pasteurisé est utilisable dans des produits alimentaires, de santé, des médicaments dans un but de traitement mais aussi préventif. Ainsi, le document D1 anticipe le sujet des revendications 1 à 13 et 15.

Le document **D2** décrit l'utilisation d'Akkermansia muciniphila pour prévenir ou traiter l'obésité, le diabète de type 2 ou les désordres du métabolisme du glucose. Il est connu que le diabète, l'obésité ou les désordres du métabolisme du glucose sont directement liés à des problèmes de contractilité intestinale (voir D8, présente application p.1, l. 9-10). Il est donc clair que si le diabète, l'obésité ou les désordres du métabolisme du glucose sont traités ou prévenus, les problèmes de contractilité intestinale qui y sont liés le seront également. D2 décrit que les bactéries peuvent être utilisées sous forme pasteurisée [13]. D2 mentionne que Akkermansia muciniphila pasteurisé est utilisable dans des produits alimentaires, de santé, des médicaments [12]. Ainsi, le document D2 anticipe le sujet des revendications 1 à 5, 7, 8, 11 à 13 et 15.

Le document **D3** décrit que l'Akkermansia pasteurisé diminue l'absorption du glucose et du fructose dans le jejunum. Etant donné que la contraction de l'intestin supérieur régule le transit alimentaire, une baisse de l'absorption du glucose aura un effet sur la contraction de l'intestin. Ainsi, le document D3 anticipe le sujet des revendications 1 à 5, 7, 8, 11 à 13 et 15.

## **2. Activité inventive**

La présente demande ne remplit pas les conditions de brevetabilité, l'objet des revendications 1 à 15 n'impliquant pas une activité inventive.

Les revendications 1 à 13 et 15 n'étant pas nouvelles ne présentent également pas d'activité inventive.

La revendication 14 ne présente pas d'activité inventive car les extraits végétaux cités sont connus comme étant utilisables pour le traitement de la constipation, de la diarrhée et de la contraction de l'iléum (D8). Une association avec Akkermansia serait donc évidente pour l'homme du métier. De plus, aucun effet particulier lié à une telle association n'a été démontré dans la présente application.

Ainsi, le sujet des revendications 1 à 15 ne présente pas d'activité inventive.

**Ad point VII**

Revendication 13: une composition cosmétique n'est pas thérapeutique et ne peut pas prendre la forme de seconde application médicale.

**Ad point VIII**

La revendication 15 n'est pas claire car elle décrit une utilisation non médicale de la composition comprenant Akkermansia pasteurisé et se rapporte à la composition selon l'une des revendications précédentes. Toutefois, les revendications précédentes représentent des revendications d'utilisation et non de produit (composition) en tant que tel.