

COMMUNICATION

Variabilité inter-individuelle dans la susceptibilité à l'atteinte hépatique liée à l'alcool et au surpoids : l'implication du microbiote intestinal

Gabriel PERLEMUTER *

La consommation excessive d'alcool et le surpoids sont les causes principales de maladie chronique du foie dans les pays occidentaux. En dépit de ces problèmes majeurs de santé publique, les facteurs qui relient la consommation d'alcool, le surpoids, la survenue et la progression des lésions hépatiques sont mal connus. Ainsi, parmi les patients ayant une forte consommation d'alcool (ou un surpoids), la majorité développe une surcharge en graisses (stéatose) hépatique, mais seulement 10 à 35 % une inflammation (hépatite) et 8 à 20 % évolueront vers la cirrhose. Ces données montrent que d'autres facteurs que la seule consommation d'alcool ou le surpoids interviennent dans la genèse des lésions hépatiques.

Le tube digestif abrite chez l'homme une communauté microbienne complexe et diverse (10^{14} cellules bactériennes, plus de 1 000 espèces différentes de bactéries), appelée microbiote intestinal (MI), dont les capacités de codage génétique excèdent largement celles du génome humain. Ainsi, le MI est considéré comme un organe à part entière avec de nombreux rôles métaboliques, immunologiques et endocriniens, qui influent sur la santé humaine. L'activation du système immunitaire inné par les lipolysaccharides (LPS) de l'appareil digestif est apparue comme un facteur clé dans le déclenchement de l'hépatite alcoolique (HA). L'abus d'alcool nuit à la fonction de la barrière intestinale et il a également été établi que le MI est impliqué dans la dégradation de la barrière intestinale par l'éthanol. Cette augmentation de la perméabilité augmente la translocation des toxines bactériennes (LPS notamment), qui peuvent à leur tour altérer la barrière intestinale, conduisant à un cercle vicieux.

* AP-HP — Hôpital Antoine-Béclère — Hépatogastroentérologie et nutrition
Université Paris-Sud. Inserm U996 — Équipe 3 — Microbiote intestinal, macrophages et inflammation hépatique DHU Hépatinov

Malgré l'importance de l'interaction entre le MI, la maladie alcoolique du foie (MAF) et la stéatopathie dysmétabolique (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease — NASH, non-alcoholic steatohepatitis) l'influence du MI sur ces hépatopathies est peu connue.

Nos travaux ont ainsi consisté à étudier le profil du MI à différents stades de la MAF.

Nous avons montré qu'à consommation d'alcool équivalente les patients ayant une HA aiguë sévère avaient une dysbiose spécifique par rapports aux patients ayant un MAF moins sévère. Par des techniques de transfert de MI humain dans des souris axéniques (souris sans MI) humanisées, nous avons montré que la dysbiose n'était pas une simple conséquence de l'HA mais qu'elle jouait un rôle causal dans le déclenchement de la MAF. Des études métabolomiques ont suggéré que des modifications du cycle entéro-hépatique des acides biliaires liées au MI participeraient à la genèse des lésions hépatiques.

Nous avons également étudié l'implication du MI dans l'hétérogénéité des lésions hépatiques liées à l'alcool dans un modèle murin d'alcoolisation. Nous avons montré que la présence de lésions hépatiques était associée à une diminution des populations des Bacteroidetes. De plus, inhiber cette diminution de Bacteroidetes par un traitement reposant sur des transferts de MI ou sur des prébiotiques permettait de prévenir l'atteinte hépatique liée à l'alcool. Par des techniques similaires, nous avons également montré, dans un modèle murin, l'importance du MI dans la stéatopathie dysmétabolique (NASH).

Ainsi, l'ensemble de ces résultats ouvre de nouvelles pistes diagnostiques et thérapeutiques, le MI étant un organe modifiable. Identifier des profils de MI spécifiques ainsi que des voies métaboliques sur-ou sous-représentés chez les patients ayant une cirrhose et/ou une MAF sévère permettrait non seulement d'identifier les patients à risque mais également de proposer de nouvelles voies thérapeutiques, fondées sur des modifications du MI.

RÉFÉRENCES

- [1] Llopis M, Cassard-Doulier AM, Wrzosek L, Boschat L, Ferrere G, Bruneau A, *et al.* Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2015;doi:10.1136/gutjnl-2015-310585.
- [2] Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*. 2013;62:1787-94.