

# **Microbiote intestinal et maladies du foie : un rôle grandissant**

## **Professeur Gabriel PERLEMUTER**

- Groupe Hospitalier Paris-Sud – Hôpital Antoine-Béclère – Hépatogastroentérologie – Nutrition  
- Université Paris-Sud  
- INSERM U996 – Domiciliation lymphocytaire hépatique au cours du surpoids et de la consommation d'alcool.

157, rue de la porte de Trivaux – 92140 Clamart  
gabriel.perlemuter@abc.aphp.fr

Le microbiote intestinal est défini par l'ensemble des bactéries présentes dans le tube digestif. Les études sur le microbiote intestinal se sont développées ces dernières années grâce à l'événement des techniques de biologie moléculaire qui permettent d'étudier non seulement les bactéries cultivables mais surtout les bactéries non cultivables.

Le tube digestif contient  $10^{14}$  bactéries et plus de mille différentes espèces : il y a plus de cellules dans un gramme de selles que dans le cerveau humain et dix fois plus de bactéries dans le tractus digestif que de cellules eucaryotes dans l'organisme. Le nombre de bactéries par gramme de selle augmente de l'intestin grêle vers le colon ; il existe également des modifications qualitatives.

La colonisation du tube digestif survient dès la naissance. Elle dépend en particulier du mode d'accouchement et du mode d'alimentation. La flore va évoluer au cours de premières années de vie. On considère que vers l'âge de 4 ans le microbiote s'est stabilisé et est proche de celui qui sera définitivement installé à l'âge adulte. Chaque individu a donc un microbiote différent mais qui reste stable (en l'absence d'événement spécifique au cours de la vie). On comprend donc que le microbiote intestinal puisse entraîner des variations interindividuelles impliquées dans la genèse de certaines maladies. Les fonctions du microbiote intestinal sont multiples : maturation du système immunitaire, production de vitamines, métabolisme des protéines, des glucides et des lipides, stockage de graisse, développement de l'immunité innée. Les modèles d'animaux sans bactéries (axéniques) ont permis de montrer en l'absence de germe, la vie était possible mais entraînaient des anomalies immunitaires et une augmentation de la susceptibilité aux infections.

Des études récentes ont permis d'associer certaines maladies à un « déséquilibre » de la flore intestinale et en particulier d'associer certaines maladies à certaines bactéries spécifiques. L'exemple le plus classique est l'association de l'ulcère gastro-duodéal et du cancer de l'estomac à *Helicobacter pylori*. Des bactéries spécifiques ont également été identifiées pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales, pour certaines maladies

auto-immunes, pour l'autisme mais également pour d'autres maladies. Une dysbiose a également été identifiée au cours de l'obésité. Il a ainsi été montré que certains microbiotes spécifiques pourraient participer au développement de l'obésité.

Le microbiote intestinal est en contact étroit avec la barrière digestive puis avec le foie par l'intermédiaire de la veine porte. Au cours de l'obésité, il a été montré que la perméabilité intestinale était augmentée. Nous avons nous-mêmes démontré qu'une antibiothérapie orale chez des souris obèses entraînait une diminution du niveau des transaminases et de l'inflammation hépatique. Afin d'étudier si le microbiote intestinal était à l'origine de la prédisposition au diabète du type II et à la stéatopathie métabolique, nous avons développé une stratégie fondée sur une transplantation du microbiote intestinal à partir de souris conventionnelles vers des souris sans germe. Deux souris donneuses ont été sélectionnées en fonction de leur réponse à régime enrichi en graisse. Bien que ces souris avaient le même poids, une était hyperglycémique et insulino-résistante avec un niveau sérique de cytokines proinflammatoires élevé alors que l'autre était normoglycémique, sans insulino-résistance et sans élévation des cytokines proinflammatoires sériques. La flore intestinale de ces souris a été récupérée et transplantée à des souris sans flore. Après adaptation, les souris receveuses ont été traitées par un régime enrichi en graisses. Les souris qui ont reçu la flore des souris donneuses insulino-résistantes ont développé elles-mêmes une insulino-résistance et une stéatose et pas les autres. Une espèce de type *lachnospiraceae* a été identifiée spécifique de souris répondeuses au régime enrichi en graisses. Ces résultats montrent le rôle causal du microbiote intestinal dans la genèse de l'insulino-résistance et de la stéatose.

La maladie alcoolique du foie est également associée à une augmentation de la perméabilité digestive et des souris invalidées pour TLR4 (récepteur au LPS) sont protégées des effets pro inflammatoires. Nous avons étudié la composition du microbiote intestinal en fonction de la sévérité des lésions hépatiques induites par l'alcool. Les patients qui ont une hépatite alcoolique aiguë sévère ont une flore différente des autres courbes de patients. Par des techniques de transfert de flore, nous avons également montré le rôle causal de la flore intestinal dans la genèse des lésions hépatiques induites par l'alcool : il est possible de transmettre la sensibilité hépatique à l'éthanol par la flore intestinale.

L'ensemble de ces résultats montre que le microbiote est un co-facteur impliqué dans les hépatopathies nutritionnelles (alcool, surpoids) et pourrait être une cible thérapeutique prometteuse.