

# **Le microbiote intestinal : un nouvel acteur dans les maladies du foie et du tube digestif**

***Philippe Seksik***

**Gastroentérologie et Nutrition Hôpital Saint Antoine, Paris 6, UPMC APHP**

**ERL INSERM U1057 / UMR7203 MMBPI Micro-organismes, Molécules Bio-actives et**

**Physiopathologie Intestinale**

**Hôpital Saint-Antoine, Paris**

Le microbiote intestinal est l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tube digestif. Un être humain est fait  $10^{13}$  cellules eucaryotes et chaque être humain héberge  $10^{14}$  bactéries dans son tractus digestif : il existe donc dix fois plus de cellules dans le tube digestif d'un homme sain que de cellules qui compose ce même être humain. L'avènement de la biologie moléculaire a permis d'étudier le microbiote en s'affranchissant des limites de la culture (1). La colonisation microbienne débute dès l'accouchement. En l'absence des mécanismes immunitaires sophistiqués de l'adulte, le tube digestif du nouveau-né est un environnement particulièrement permissif et les niveaux de population y atteignent rapidement  $10^{11}$  bactéries par gramme de contenu. La colonisation suit néanmoins un schéma relativement organisé, sous la dépendance de facteurs exogènes (d'origine maternelle, alimentaire) et endogènes. On estime aujourd'hui que chaque individu adulte héberge en dominance dans ses selles un millier d'espèces bactériennes différentes. La densité bactérienne atteint son maximum dans le côlon distal avec  $10^{11}$  bactéries par gramme de contenu. L'analyse de sa composition en taxa (genres bactériens et/ou grands groupes phylogénétiques) fait ressortir l'existence de trois phylas bactériens, Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria, retrouvées chez tous les individus (2). Le microbiote d'un individu lui est propre et en plus d'être spécifique, la microflore d'un individu semble extraordinairement stable dans le temps. Des modifications structurelles de la microflore peuvent s'observer dans certaines situations (antibiothérapie, consommation de certains probiotiques,...). Ainsi, le microbiote peut-il exercer tous ces effets sur l'hôte tout en pérennisant les conditions de son propre « habitat ».

La présence permanente d'une importante biomasse bactérienne exerce des effets physiologiques dont les répercussions pour l'hôte sont, pour la plupart, bénéfiques. L'influence principale de la microflore sur le métabolisme de l'hôte provient du métabolisme bactérien des composés présents dans le côlon et en particulier du métabolisme des sucres des gaz et des protéines. Le rôle du microbiote intestinal dans le stockage des graisses et l'obésité ont été récemment investigués (3). Le microbiote intestinal contribuerait à l'absorption par l'hôte de glucides et de lipides et régule le stockage des graisses. Ces effets seraient liés à l'induction, par le microbiote, de la lipogenèse hépatique et du stockage des triglycérides dans les adipocytes (4). D'autre part, des découvertes récentes des effets du microbiote sur l'expression de gènes entérocytaires et hépatiques ont conduit à chercher et montrer son rôle possible dans divers éléments qui contrôlent le syndrome métabolique : rendement énergétique des calories ingérées, intégrité de la barrière épithéliale, déclenchement d'une micro-inflammation intestinale, passage de lipopolysaccharides dans la circulation portale et insulino-résistance (5). L'ensemble de ces données offre une contribution potentielle du microbiote dans l'avènement des maladies métaboliques hépatiques (NASH et NAFLD). Des anomalies du microbiote ont été également observées au cours de la cirrhose compliquée d'encéphalopathie et au cours du CHC dans un modèle murin (6).

D'autres fonctions exercées par le microbiote comme l'effet de barrière, la participation au développement de l'immunité adaptative et au bon fonctionnement de l'immunité innée en font un acteur majeur dans toute une série de pathologies intestinales. Un déséquilibre du microbiote ou dysbiose semble participer au développement des diarrhées et colites post-antibiotiques (telle que l'infection à *C. difficile*) mais aussi au trouble fonctionnel intestinal ou aux maladies inflammatoires chroniques et cryptogénétiques de l'intestin (7). Pour ce dernier type de maladie, il semble que cette dysbiose se fasse aux dépens des Firmicutes qui se trouveraient diminués à la fois en nombre d'espèces appartenant à ce phylum (biodiversité) mais aussi en proportion (à l'inverse de ce qui est observé chez les obèses). Cette dysbiose associée aux MICI serait un facteur de promotion de l'inflammation locale et systémique. Enfin des anomalies du microbiote ont également été décrites plus récemment au cours du CCR (10).

Pour conclure, le microbiote peut dorénavant être considéré comme un organe contribuant à la physiologie générale d'un individu. Des anomalies du microbiote doivent être prises en

compte dans nos questionnements physiopathologiques. Il s'agit donc maintenant de trouver mécanismes mis en jeu afin qu'adviennent de nouvelles pistes thérapeutiques pour les maladies hépatiques et intestinales.

### **Références**

1. Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174-80.
2. Eckburg PB, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635-8
3. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
4. Turnbaugh PJ, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
5. Vijay-Kumar M, et al. Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science*. 2010 Apr 9;328(5975):228-31.
6. Fox JG, et al. Gut microbes define liver cancer risk in mice exposed to chemical and viral transgenic hepatocarcinogens. *Gut*. 2010 Jan;59(1):88-97.
7. Seksik et al. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 2003 Feb;52(2):237-42.
8. Sokol H, et al. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15(8):1183-9.
9. Sokol H, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105(43):16731-6.
10. Sobhani I, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One*. 2011 Jan 27;6(1):e16393.