
IMPLICATION DU MICROBIOTE INTESTINAL HUMAIN DANS L'ÉVOLUTION DES HÉPATOPATHIES MÉTABOLIQUES NON LIÉES A L'ALCOOLISME (NAFLD)

Thèse de Sebastian **D. BURZ**¹

Analysée par Jean-Michel **LECERF**²

Directeur de thèse : Philippe GÉRARD, Directeur de recherche INRAE

Co-Directeur de thèse : Hervé M. BLOTTIÈRE, Directeur de recherche INRAE

Le rôle du microbiote intestinal dans la physiologie humaine, et dans de nombreuses pathologies, apparaît comme de plus en plus important. Avec 10^{14} bactéries, près d'un million de gènes, le microbiote représente 10 à 100 fois plus de cellules et 30 fois plus de gènes que notre propre génome. Sa composition, sa diversité, sont influencées par de multiples facteurs dès le début de la vie (mode d'accouchement et d'allaitement), puis par des facteurs exogènes (antibiotiques) et alimentaires multiples. Une dysbiose et une augmentation de la perméabilité intestinale sont associées à des pathologies telles que l'obésité, le diabète, les pathologies inflammatoires, le fonctionnement du système nerveux en raison d'un axe intestin-cerveau, et des pathologies hépatiques telles que les hépatopathies métaboliques : celles-ci comportent en particulier la *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD) ou stéatose hépatique (« foie gras ») conduisant à la *Non-Alcoholic Steatohepatitis* (NASH), associant inflammation, fibrose, puis à une cirrhose et même à un carcinome hépatique.

La NAFLD toucherait 25 % de la population mondiale. Le rôle des facteurs génétiques, du surpoids abdominal, des facteurs nutritionnels est connu mais le rôle du microbiote intestinal apparaît de plus en plus comme essentiel pour comprendre son installation et le passage d'un stade à un autre, car seule une partie des obèses développent les stades avancés.

¹ Thèse de doctorat de l'Université Paris Saclay, Ecole doctorale agriculture, alimentation, biologie, environnement et santé (ABIES) N° 581, Spécialité du doctorat : Sciences de la Vie et de la Santé, Unité de recherche : Université Paris-Saclay, INRAE, AgroParisTech, Micalis Institute, Metagenopolis, 78350, Jouy-en-Josas, soutenue le 6 mars 2020.

² Membre correspondant de l'Académie d'agriculture de France, Section 8 « Alimentation humaine ».

Le travail de thèse de S. D. Burz est une pierre dans cet édifice. On sait, grâce à l'utilisation de modèles animaux axéniques, que le microbiote est indispensable dans la constitution d'une stéatose hépatique, c'est-à-dire d'un accroissement du stockage des triglycérides au niveau hépatique.

Après avoir résumé l'énorme état des connaissances sur l'épidémiologie, la physiopathologie de cette pathologie et le rôle du microbiote dans sa physiopathologie et sa sévérité, le candidat a présenté ses travaux :

- Tout d'abord, l'établissement d'un fondement scientifique à la procédure de préparation et de conservation des fèces humains en vue de la réalisation et de l'optimisation du Transfert du Microbiote Fécal (TMF) chez la souris. Ces tests ont été réalisés chez des patients atteints de NAFLD et de NASH sur la base d'un diagnostic par biopsie hépatique.
- Le deuxième travail a cherché à mettre en place un modèle de NAFLD chez des souris prétraitées aux antibiotiques et humanisées par un TMF de microbiote de patients ayant un NAFLD ou un TMF de patient contrôle. A apport énergétique égal, la souris transplantée avec le microbiote de patient atteint de NAFLD a un gain de poids plus important, un moins bon profil lipidique, plus de stéatose hépatique mais moins d'inflammation hépatique et moins de perméabilité caecale.
- Le troisième travail vise à évaluer le rôle protecteur de l'administration orale, par gavage, d'une bactérie précédemment identifiée comme bénéfique dans la NAFLD. A nouveau, le modèle étudié était une souris « humanisée » recevant par TMF le microbiote d'un patient ayant une NASH. Cette bactérie serait associée à une moindre inflammation caecale et à une augmentation de la production d'isobutyrate. Les résultats en cours d'analyse sont en faveur également d'une évolution favorable sur le poids et sur la glycémie.

Au total, cette thèse contribue à la connaissance du rôle du microbiote sur la survenue de la NAFLD et de la NASH. Mais l'interaction du microbiote avec les autres déterminants génétiques, métaboliques, nutritionnels et toxiques, doit encore être analysée et complétée.

Les résultats de ces travaux innovants méritent que cette analyse de thèse figure sur le site de l'Académie, à titre de valorisation.