

Avertissement: Notes prises au vol, erreurs possibles, prudence...

Mardi 11 septembre 2012
Hôpital cantonal de Genève

Leçon d'adieu: Microbiote et stéatopathies

Prof. A. Hadengue

C'est à P.Y. Martin qu'incombe, en l'absence de D.Lew, de dire quelques mots à Antoine Hadengue, pour sa dernière leçon.



Il nous rappelle qu'il y a 19 ans, en 1994, Francis Waldvogel annonçait avoir trouvé «la perle rare» pour remplacer le Prof Loizeau a la tête du service de gastroenterologie. C'est «la personne clé» du programme de transplantation hépatique, qui a su instaurer une collaboration médico-chirurgicale, et offrir à la population genevoise un «plateau endoscopique» performant.

A. Hadengue c'est celui qui pose les bonnes questions, qui a un petit côté provocateur, et c'est celui qui rend limpides les situations les plus problématiques et intriquées...Il part vers de nouveaux défis humanitaires et hépatologiques.

Celui qui le remplacera c'est J.L.Frossard, actuellement méd. adjoint dans le service.



Lorsque il nous parlait il y a 19 ans dans l'arène Jenny pour la 1^{ère} fois le sujet était la stéato hépatite alcoolique...

Aujourd'hui il veut nous entretenir des microbes qui nous habitent...c'est un sujet «in» et la couverture de l'Economist nous le confirme...



Nous sommes habités par 10 fois plus de bactéries que nous n'avons de cellules dans notre organisme, la grande majorité sont incultivables, sans elles nous ne pourrions pas vivre...nous sommes donc des métaorganismes...

On va parler de la stéatose...et on va voir sa relation possible avec le microbiote (anciennement flore intestinale).

La stéatose (le foie gras) atteint 25% des adultes.
C'est à dire que le foie stocke de la graisse alors qu'il ne devrait pas...

Le foie gras est un facteur de risque pour le développement d'un diabète (+3,5x), de maladies cardiovasculaires (+2x), et double la mortalité (pour la mortalité hépatique c'est +5x).

Tant qu'il n'y a qu'une stéatose ça va...mais quand s'ajoutent des cellules inflammatoires à côté des gouttelettes de graisse (stéatohépatite) on part vers la fibrose puis vers la cirrhose.

On dit que 1% avec stéatose passe chaque année à la stéatohépatite.

Les facteurs de risques qui favorisent le passage de l'un vers l'autre c'est:

- l'alcool
- la résistance à l'insuline
- les médicaments (en particulier les AINS)
- une élévation du fer tissulaire
- peut-être la nutrition parentérale, la génétique, et le **microbiote...**

Les facteurs de risque ne s'additionnent pas, ils se potentialisent, et si les obèses ont une mortalité 1,29x plus élevée, et les alcooliques 3,66x plus élevée que le groupe contrôle, les obèses alcooliques meurent 9,5x plus que les autres...

Donc nous disions que notre microbiote est essentiel à notre vie...

Nous lui devons la métabolisation de certains aliments, le métabolisme du cholestérol, notre éducation immunitaire, la motilité intestinale, la synthèse de vitamines, la déconjugaison donc, tout le cycle des acides biliaires.

A la naissance nous sommes stériles et nous nous colonisons au sein maternel ou dans une couveuse (si nous sommes prématurés), et ce ne sera pas la même flore...

Il semble que les enfants nés par césarienne sont plus enclins à l'obésité et à la stéatohépatite que ceux nés par voie vaginale...

La flore intestinale de la femme enceinte se modifie au cours de la grossesse, et vers la fin, cette flore ressemble à celle que l'on trouve chez les personnes présentant un syndrome métabolique...

Si l'on transfère cette flore du 3e trimestre de la grossesse, de la femme enceinte à des souris de laboratoire, celles-ci se mettent à grossir et à développer une résistance à l'insuline...

Au cours de la grossesse, la flore vaginale s'enrichit en *Lactobacillus johnsonii* et en streptocoques...et l'on a observé que l'administration de ce même *Lactobacillus* à des volontaires avec rhinite allergique diminue leurs symptômes...

Nous sommes donc au tout début des implications possibles entre notre flore intestinale et des manifestations immunologiques...

A partir de notre colonisation avec les différentes bactéries, nous allons devoir apprendre à faire la différence entre les bactéries gentilles (symbiotes), les méchantes (pathogènes) et les inoffensives (commensales).

Selon ce que nous aurons rencontré après notre naissance, nous allons tolérer ou au contraire déclencher une réaction inflammatoire face à certains composants bactériens et ce travail de «palpation de l'environnement bactérien» est permanent et nous fera être (ou ne pas être) tolérant.

Lorsque l'on donne des antibiotiques, les équilibres bactériens se modifient. Certaines espèces disparaissent, d'autres diminuent, et d'autres augmentent.

L'exemple typique est la colite pseudo membraneuse sur *Clostridium difficile* après administration d'antibiotiques...

Mais il n'y a pas que les antibiotiques qui modifient les équilibres bactériens; il y a aussi notre alimentation industrielle, la taille de nos familles, notre urbanisation et notre hygiène, la baisse du parasitisme intestinal etc...

Actuellement, on pense que des maladies comme le Crohn, la RCUH, le colon irritable, la colite à *Clostridium difficile*, le cancer colorectal, les allergies, le diabète, l'obésité sont à mettre directement en relation avec un déséquilibre de la flore intestinale.

Pour d'autres maladies comme Alzheimer, athérosclérose, autisme, syndrome de fatigue chronique c'est moins clair mais c'est possible...

Il est stupéfiant de voir des expériences ou des selles de souris obèses mangées par des souris maigres (car les souris sont coprophages) entraînent le développement d'une obésité chez ces dernières.

Chez l'homme, si l'on transfère des selles de personnes maigres à des personnes présentant un syndrome métabolique (d'habitude ça se fait via une sonde nasojéjunale...pas besoin d'aller avec une petite cuillère aux toilettes...) on assiste même après 6 semaines à une amélioration de la résistance à l'insuline.

La flore intestinale semble bien être capable de modifier l'extraction d'énergie, le poids corporel et la résistance à l'insuline.

Pour le foie gras...il y a aussi des arguments pour dire qu'il se passe la même chose...

Le rat a qui on donne de l'alcool change sa flore intestinale, et développe une stéatose, et si on lui donne des lactobacilles ça régresse...

C'est pourquoi quantité de compagnies diverses se lancent dans les compléments alimentaires probiotiques et qu'il y en a même qui proposent de leur envoyer vos selles et qu'ils vous diront de quoi vous souffrez...

Il y a des études qui ont montré que les bifidobactéries font du bien, mais d'autres qui montrent le contraire...tout ça est très compliqué surtout que les échantillons de selles ne reflètent pas les bactéries en contact avec la muqueuse et n'oublions pas que la grande majorité des bactéries de notre microbiote ne sont pas cultivables et que nous ne les connaissons pas...

Pour en revenir à la stéatohépatite (SH) il y a l'alcoolique (ASH) et la non alcoolique (NASH).

Pas impossible que des composants d'origine bactérienne intestinale passent dans le foie et soient la cause de la stéatohépatite....

Pour ce qui est de ASH les recommandations européennes (http://www.easl.eu/assets/application/files/5e1b5512fb2cabb_file.pdf) disent que le Baclofen est utile (je crois pour arrêter de boire...) et que pour l'hépatite elle même les corticoïdes sont recommandés pendant 7 jours.

Pour ce qui est de NASH, on recommande de ne pas dépasser 1 unité d'alcool /j, d'éviter les AINS, d'envisager les saignées (cf Ferritine), la vit. E (?), de détecter et de traiter la pullulation bactérienne (??)...

Bref, le lien que nous entretenons avec nos amies les bactéries intestinales n'a pas fini de faire surgir des nouveaux concepts que nous sommes encore loin de prévoir...

Pour terminer A.Hadengue rend hommage à son maître J.P. Benhamou dont il souligne 2 qualités, la première étant sa capacité de «douter» et la deuxième de se référer à des «textes» (pour illustrer il nous montre une photo ou il esquisse un demi sourire, masqué par sa main, tout en ayant une main posée sur un bouquin...)

Voilà...c'est fini pour le sourire, la flamme, le vocabulaire, on partage et on le laisse à d'autres...Quel chance nous avons eu depuis 1994 de pouvoir en profiter...

Standing ovation of course...et bon vent vers de nouvelles aventures...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan
ericbdh@hin.ch

transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch