



HAL
open science

Rôle du microbiote intestinal dans les troubles liés à l'usage d'alcool et les dommages somatiques associés : perspectives thérapeutiques

Gabriel Regnier

► **To cite this version:**

Gabriel Regnier. Rôle du microbiote intestinal dans les troubles liés à l'usage d'alcool et les dommages somatiques associés : perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03618731

HAL Id: dumas-03618731

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03618731v1>

Submitted on 24 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UFR de Pharmacie

Année 2020-2021

N°

**THESE D'EXERCICE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 17 Septembre 2021

Par Gabriel REGNIER

**Rôle du microbiote intestinal
Dans les troubles liés à l'usage d'alcool
Et les dommages somatiques associés : perspectives
thérapeutiques**

JURY :

Président du Jury : MULLIE-DEMAILLY Catherine, Enseignant
chercheur

Directeur de thèse : MARCQ Ingrid, Chercheur

Membres du jury : MULLIE-DEMAILLY Catherine, Enseignant-
chercheur

MARCQ Ingrid, Chercheur

CATTEAU Anne, Pharmacien d'Officine

REMERCIEMENTS :

A ma directrice de thèse :

Je tiens à remercier tout particulièrement le Docteur Ingrid Marcq pour avoir accepté d'encadrer mon projet de thèse et de m'avoir épaulé tout au long mon travail. Son aide et ses conseils avisés m'ont permis de mener à bien la rédaction de cette thèse et je la remercie chaleureusement.

Aux membres du Jury final :

Je tiens à remercier tout particulièrement le professeur Catherine Mullié-Demilly d'avoir accepté la présidence de mon jury de thèse dès lors que je l'ai sollicitée.

Je tiens également à remercier le Docteur Anne Catteau, pharmacien d'officine avec qui j'ai eu l'honneur et la chance de pouvoir travailler durant mes 6 mois de stage officinal de 6^{ème} année. Sa connaissance et sa maîtrise pour la pharmacie d'officine m'ont permis de beaucoup apprendre au cours de ce stage et je la remercie chaleureusement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci enfin, à Ingrid Marcq pour sa présence en ce jour.

A ma famille :

Je remercie mes parents qui m'ont toujours soutenu et qui m'ont permis de mener à bien l'intégralité de mon cursus scolaire et universitaire dans les meilleures conditions. Merci pour leur investissement et leur implication à mes côtés.

Je remercie également mon frère David et ma sœur Camille, qui ont été présents à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments et qui m'ont grandement encouragé dans la rédaction de cette thèse.

Je remercie mes grands-parents maternels qui ont toujours été présents pendant mon enfance et qui de là-haut, seront, je l'espère, fiers de moi.

Je remercie mes grands-parents paternels qui ont toujours été fiers de mon parcours scolaire et universitaire.

A mes amis :

Je remercie mes amis avec qui j'ai effectué mon parcours universitaire :

Guillemette et Charline, avec qui j'ai passé des soirées entières lors des périodes de révisions universitaires.

Cyndie, qui a été mon binôme de travaux pratiques, travaux dirigés mais encore une amie fidèle tout au long de ce cursus et qui m'a apporté son soutien à la rédaction de ma thèse.

Je remercie également mes amis rencontrés plus récemment, Julien et Lamia pour tous les bons moments qu'ils m'ont permis de vivre ainsi que pour leurs encouragements à la rédaction de ma thèse. Je remercie également Maxime, qui m'a grandement motivé dans la réalisation de cette thèse. Ton aide et ta bienveillance dans la rédaction de ma thèse m'ont grandement aidées.

A tous les autres que j'ai oublié de mentionner :

Merci de m'avoir apporté, de près ou de loin, le soutien nécessaire à la validation de mes années d'études ainsi qu'à ce travail qui marque pour moi l'aboutissement de mon cursus scolaire et universitaire.

TABLE DES MATIERES :

REMERCIEMENTS :	1
TABLE DES MATIERES :	5
TABLE DES FIGURES :	9
LISTE DES ABREVIATIONS :	11
AVANT – PROPOS :	12
PARTIE I : LE MICROBIOTE : DEFINITIONS – STRUCTURE	18
PARTIE I – 1 : QU’EST-CE QU’UN MICROBIOTE ?	18
Partie I – 1 – 1 : Définitions :	18
Partie I – 1 – 2 : Cas du microbiote intestinal :	20
PARTIE I – 2 : LE MICROBIOTE INTESTINAL :	21
Partie I – 2 – 1 : Description du microbiote intestinal :	22
Partie I – 2 – 2 : Composition du microbiote intestinal :	23
Partie I – 2 – 3 : Rôle du microbiote intestinal :	25
Partie I – 2 – 3 – 1 : Fonction digestive :	25
Partie I – 2 – 3 – 2 : Effet barrière :	26
Partie I – 2 – 3 – 3 : Fonction immunitaire :	27
PARTIE I – 3 : EVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL EN FONCTION DES DIFFERENTES PERIODES DE LA VIE :	28
Partie I – 3 – 1 : Mise en place du microbiote intestinal à partir de la naissance :	28
Partie I – 3 – 2 : Evolution du microbiote intestinal de l’enfance à l’âge adulte :	29
Partie I – 3 – 3 : Evolution du microbiote intestinal chez les personnes âgées :	30
PARTIE I – 4 : FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL :	31
Partie I – 4 – 1 : Impact des habitudes alimentaires sur le microbiote intestinal :	31
Partie I – 4 – 2 : Conséquence de la prise d’antibiotiques sur le microbiote intestinal :	32
Partie I – 4 – 3 : Conséquences de la prise d’alcool sur le microbiote intestinal :	33

PARTIE II : LES MESUSAGES DE L'ALCOOL :	34
PARTIE II – 1 : GENERALITES SUR L'ALCOOL :	34
Partie II – 1 – 1 : Contexte historique, culturel et social :	34
Partie II – 1 – 2 : Ethanol et alcool, définitions :	35
Partie II – 1 – 3 : Pharmacocinétique de l'éthanol :	36
Partie II – 1 – 3 – 1 : Absorption :	36
Partie II – 1 – 3 – 2 : Distribution :	36
Partie II – 1 – 3 – 3 : Métabolisation et Elimination :	37
Partie II – 2 : REFERENTIELS ET MODES DE CONSOMMATION :	39
Partie II – 2 – 1 : « Référentiels » alcooliques :	39
Partie II – 2 – 2 : Consommation d'alcool dans le monde :	40
Partie II – 2 – 2 – 1 : Dommages liés à la consommation d'alcool dans le monde :	41
Partie II – 2 – 2 – 2 : Consommation d'alcool dans les différentes régions du monde :	41
Partie II – 2 – 3 : Consommation d'alcool en France :	43
PARTIE II – 3 : LES DOMMAGES LIES A L'ALCOOL :	47
Partie II – 3 – 1 : Dommages psychologiques et troubles psychiques associés :	48
Partie II – 3 – 2 : Dommages somatiques :	49
PARTIE III : MICROBIOTE ET ALCOOL – DYSBIOSE ASSOCIEE :	51
PARTIE III – 1 : LES MODIFICATIONS INDUITES PAR LA PRISE D'ALCOOL SUR LE TUBE DIGESTIF : ...	51
Partie III – 1 – 1 : Modifications induites sur le microbiote intestinal :	51
Partie III – 1 – 2 : Autres modifications sur le tube digestif :	54
Partie III – 1 – 2 – 1 : La dysbiose induite par la prise d'alcool entraîne une modification du mucus intestinal :	54
Partie III – 1 – 2 – 2 : Les modifications observées sur le tube digestif impliquent une augmentation de la perméabilité intestinale :	56
Partie III – 1 – 3 : Discussion :	57
PARTIE III – 2 : LA PERMEABILITE CELLULAIRE A L'ORIGINE DE L'APPARITION DES LESIONS HEPATIQUES OBSERVEES CHEZ LES PATIENTS ALCOOLIQUES ?	58

Partie III – 2 – 1 : Augmentation de la quantité d’endotoxines circulantes chez les patients alcooliques :.....	58
Partie III – 2 – 2 : Rôle des endotoxines bactériennes sur le développement des lésions hépatiques :.....	60
Partie III – 2 – 2 – 1 : Rôle des endotoxines bactériennes dans le développement des lésions hépatiques – mise en évidence par l’usage d’un antibiotique :.....	60
Partie III – 2 – 2 – 2 : Rôle des cellules du Kuppfer dans l’apparition des lésions hépatiques :.	62
Partie III – 2 – 3 : Discussion :	62
PARTIE III – 3 : AUTRES MECANISMES MICROBIOTIQUES MIS EN JEU DANS LE DEVELOPPEMENT DES PATHOLOGIES HEPATIQUES ?	63
Partie III – 3 – 1 : Observations :.....	63
Partie III – 3 – 2 : Variabilité inter-individuelle :.....	64
Partie III – 3 – 2 – 1 : Variabilité microbiotique inter-individuelle :	64
Partie III – 3 – 2 – 2 : Polymorphisme génétique :	65
Partie III – 3 – 3 : Autres mécanismes microbiotique liés à la consommation d’alcool pouvant influencer les dommages somatiques sur le foie :.....	66
Partie III – 3 – 3 – 1 : Modification des composés organiques volatils suite à la prise d’alcool :	66
Partie III – 3 – 3 - 2 : Modification des acides biliaires :	67
Partie III – 3 – 4 : Discussion :	68
PARTIE IV : COMMENT AMELIORER LA DYBIOSE INDUITE – RÔLE DES PREBIOTIQUES / PROBIOTIQUES ET TRANSPLANTATION FECALE :	70
PARTIE IV – I : Les options thérapeutiques « classiques » disponibles pour traiter les patients atteints de maladie alcoolique du foie :.....	70
Partie IV – I – 1 : L’arrêt de l’alcool et/ou abstinence :	70
Partie IV – I – 2 : Les traitements médicamenteux dans le sevrage alcoolique :	71
Partie IV – 1 – 2 – 1 : Les médicaments utilisés lors du sevrage alcoolique [94] :	71
Partie IV – 1 – 2 – 2 : Les médicaments d’aide au maintien de l’abstinence [106], [94] :.....	74

Partie IV – I – 3 : Les médicaments « conventionnels » utilisés dans le traitement de la maladie alcoolique du foie [8] :.....	76
Partie IV – I – 4 : Transplantation hépatique [119] :	77
Partie IV – I – 5 : Vers de nouvelles options thérapeutique ? [119].....	77
PARTIE IV – II : Le microbiote intestinal dans la prise en charge des patients atteints de maladie alcoolique du foie :.....	79
Partie IV – II – 1 : Rôle des prébiotiques :.....	79
Partie IV – II – 2 : Rôle des probiotiques :	80
Partie IV – II – 3 : Vers des transplantations de matières fécales (TMF) ?.....	82
PARTIE V : DISCUSSION – CONCLUSION	85
Conclusion :	85
Analyse – regard critique :.....	88
BIBLIOGRAPHIE :.....	90

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX :

Figure 1 : Consommation totale d'alcool par habitant en 2015 (en litres d'alcool pur).....	12
Figure 2 : Représentation schématique du foie et du système porte. [3]	13
Figure 3 : Le foie dans l'anatomie du corps humain [3]	14
Figure 4 : Cycle d'évolution des maladies du foie dues à l'alcool. [5].....	15
Figure 5 : Les différents microbiotes humains [13].....	18
Figure 6 : Les bactéries symbiotiques du corps humain [14]	19
Figure 7 : Répartition de la quantité de bactéries retrouvées le long du tractus digestif [19]	22
Figure 8 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des différents phylum bactériens résidant dans le MI. [16].....	25
Figure 9 : Schéma de l'épithélium intestinal.	26
Figure 10 : Mise en place et évolution du microbiote intestinal selon les différents paramètres	29
Figure 11 : Formule développée de l'éthanol	35
Figure 12 : Métabolisme de l'éthanol chez l'Homme	37
Figure 13 : Correspondance entre la quantité d'alcool pur et la boisson alcoolisée consommée	39
Figure 14 : Consommation d'alcool moyenne chez les plus de 15 ans, en litre d'alcool pur (2010) (Source : OMS).....	41
Figure 15 : Répartition des alcools consommés selon les différentes régions du Monde en pourcentage.	42
Figure 16 : Proportion de la population consommant de l'alcool de manière quotidienne par région en France	44
Figure 17 : Quantité d'alcool mis en vente par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalents d'alcool pur).....	44
Figure 18 : Evolution du nombre total de décès pour les 3 causes directement liées à l'alcool (cirrhose alcoolique, psychoses alcooliques et cancers des voies aéro-digestives (VADS)) depuis 1982.	46
Figure 19 : Abondance relative des phylums bactériens des différents groupes de tests en fonction du temps.....	53
Figure 20 : Distribution relative des différents phyla bactériens dans les différents groupes testés après 8 semaines.	53
Figure 21 : Effets de l'alcool sur les oligosaccharides contenus dans les mucines intestinales chez des rats.....	55
Figure 22 : Perméabilité intestinale mesurée avec le LMR ratio	56

Figure 23 : Mesure de l'endotoxémie en fonction du temps, après administration d'alcool (Fig. A) et après administration de LPS (Fig. B).....	59
Figure 24 : Effets de l'éthanol et du traitement par antibiotiques sur les enzymes hépatiques en fonction du temps.	61
Figure 25 : Microbiote intestinal et impact sur le foie : rôle des différents éléments impliqués dans le processus inflammatoire.....	67
Figure 26 : Cibles thérapeutiques potentielles dans la prise en charge de la maladie alcoolique chronique.	78

LISTE DES ABREVIATIONS :

OMS : Organisation Mondiale de la Santé
MAF : Maladie Alcoolique du Foie
SH : Stéatose Hépatique
HA : Hépatite alcoolique
FH : Fibrose Hépatique
CH : Cirrhose Hépatique
MI : Microbiote Intestinal
PCR : Polymerisation Chain Reaction
ADN : Acide Desoxyribonucléique
ARN : Acide Ribonucléique
GF : Germ-Free
Vd : Volume de Distribution
ADH : Alcool Déshydrogénase
MEOS : Système Microsomal d'Oxydation de l'Alcool
ALDH : Aldéhyde Déshydrogénase
FAEE : Ester éthylique d'acides gras
PE : Phosphatidyléthanol
ES : Ethylsulfate
EG : Ethylglucuronide
LPS : Lipopolysaccharide
TMF : Transplantation de Matière fécale

AVANT – PROPOS :

La thématique de l'alcool est omniprésente dans notre société moderne. Associée à un cadre festif, religieux ou encore culturel, l'alcool est fermement ancré dans nos habitudes de consommation. La prise de boisson alcoolisée n'épargne aucune région du monde, bien que certains Pays semblent davantage concernés par le problème que d'autres, comme en témoigne le schéma ci-dessous. [1]

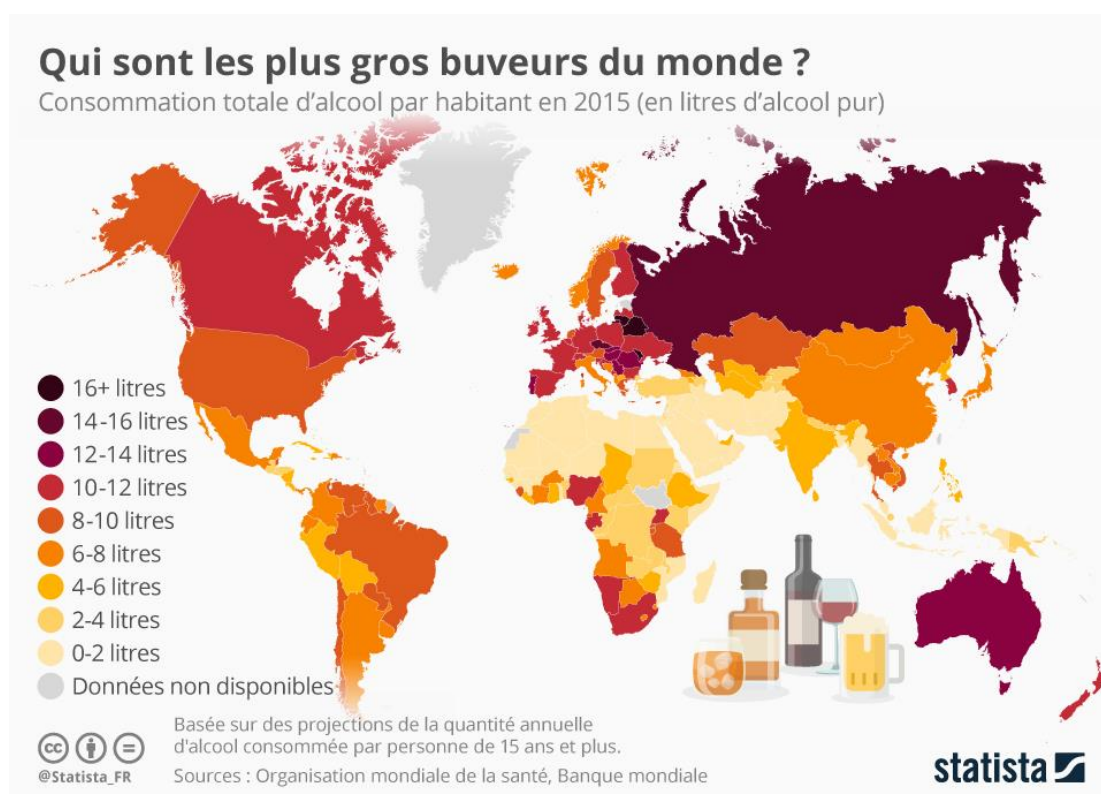


Figure 1 : Consommation totale d'alcool par habitant en 2015 (en litres d'alcool pur) [1]

Cette consommation d'alcool n'est pas sans conséquence sur la santé. En effet, selon le type de consommation, l'alcool consommé ou bien encore selon la durée d'exposition à l'alcool, les effets sur le corps peuvent être dévastateurs.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'alcool est responsable de plus de 200 maladies et traumatismes différents. Il est, en outre, impliqué dans toute une série de troubles mentaux, comportementaux et sociétaux chez les individus qui en consomment régulièrement. Enfin, il représente à lui seul plus de 3 millions de décès par an (soit environ 5,9% du total des décès à travers le monde). [2]

L'organe le plus touché par la consommation d'alcool est le foie. La raison pour laquelle le foie est l'organe le plus touché par la consommation d'alcool est liée au mécanisme par lequel l'alcool est distribué dans le corps suite à son ingestion.

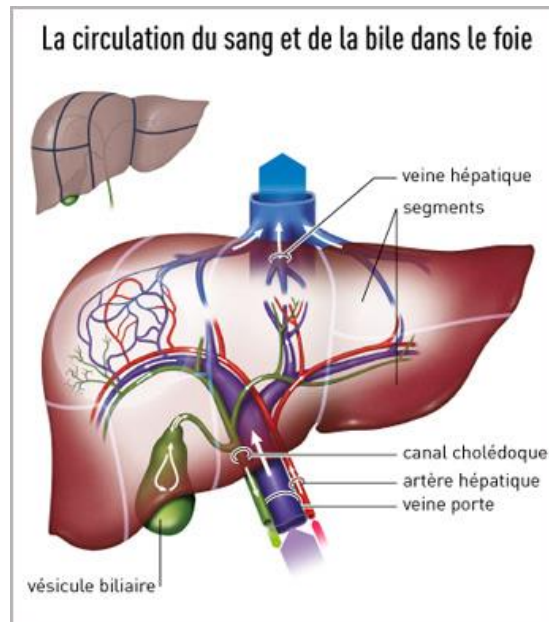


Figure 2 : Représentation schématique du foie et du système porte. [3]

Lorsque de l'alcool est ingéré, il suit tout d'abord le trajet du système digestif, jusqu'au côlon où il sera absorbé en grande partie. Il va ensuite remonter jusqu'au foie par le système porte, qui est le premier lieu de passage après l'ingestion. Le système porte est également issu de l'œsophage et de l'estomac, où une partie de l'alcool ingérée rejoint directement le circuit porte, sans passer par les intestins.

Situé dans la partie supérieure de l'abdomen, il est le plus volumineux des organes du corps humain. En outre, il est un organe vital pour l'organisme puisqu'à lui seul, il assure plus de 300 fonctions vitales.



Figure 3 : Le foie dans l'anatomie du corps humain [3]

Parmi les différentes fonctions assurées par le foie, on peut noter :

- Son implication dans l'épuration des substances (toxiques ou non),
- Son rôle dans la synthèse de certains composés, notamment la **bile**, essentielle dans la digestion des aliments,
- Son rôle dans le stockage de certains composés comme le glucose ou certaines vitamines, apportées lors de l'alimentation.

En raison de son implication dans l'épuration des composés dans l'organisme, le foie va être directement impacté par la prise d'alcool. En effet, le foie n'est capable de traiter qu'une certaine quantité d'alcool en un temps donné, cette quantité, chez un adulte en bonne santé, est estimé à [4] :

- Entre 0,10 g/l et 0,15 g/l par heure chez l'homme.
- Entre 0,085 g/l et 0,10 g/l chez la femme.

Ainsi, si les quantités ingérées sont très élevées, le foie ne pourra pas « suivre la cadence », et les effets toxiques de l'alcool pourront alors entraîner des lésions sur ce dernier. L'apparition des lésions est progressive et différents stades d'évolution de la maladie alcoolique du foie (MAF) sont observés :

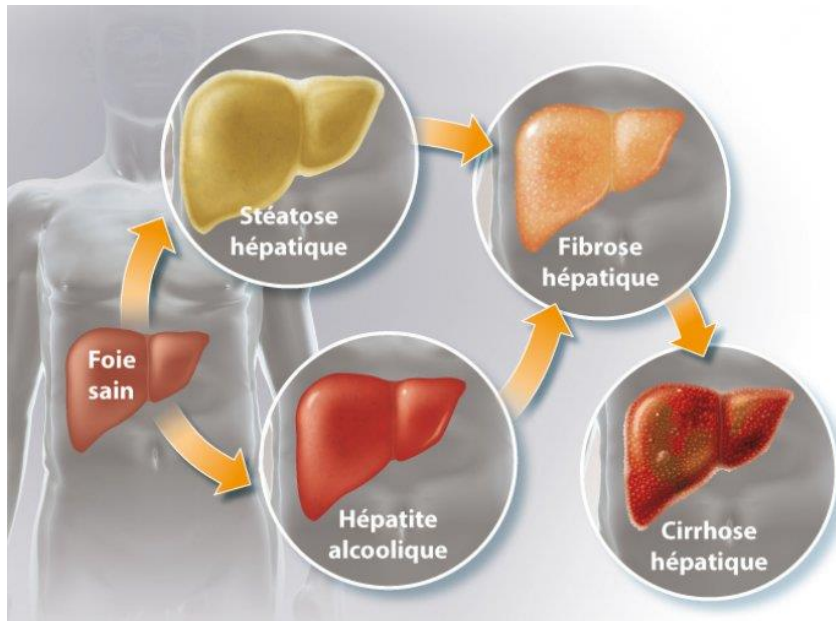


Figure 4 : Cycle d'évolution des maladies du foie dues à l'alcool. [5]

Le premier stade de MAF liée à la consommation d'alcool est la **stéatose hépatique (SH)**. La stéatose est due à une surcharge de graisses accumulées à l'intérieur des cellules hépatiques. Ce stade est réversible si la consommation d'alcool s'arrête.

Le deuxième stade est l'apparition d'une **hépatite alcoolique (HA)**. Elle est liée à l'inflammation persistante du foie suite à la dégradation des hépatocytes agressés par l'alcool. Ce stade est également réversible si la consommation d'alcool s'arrête à temps. Il est important de noter que l'hépatite alcoolique est souvent qualifiée d'Hépatite Alcoolique aigüe (HAA) car lors de son diagnostic elle se traduit bien souvent par une forme « agressive ». Il existe 2 types d'HAA :

- La **forme paucisymptomatique**, qui se caractérise par une simple élévation des transaminases et/ou de la bilirubine mais pour laquelle il n'y a pas d'insuffisance hépatique. Cette forme est réversible avec l'arrêt de l'alcool.
- La **forme sévère** qui se caractérise en plus des symptômes évoqués précédemment par la présence d'un ictère, une insuffisance hépatique, une cirrhose. Dans le cas de patients atteints par cette forme, le pronostic vital est alors engagé. [6]

Le troisième stade est la **fibrose hépatique (FH)**. Elle est liée à une cicatrisation imparfaite du tissu hépatique sous forme de tissu cicatriciel, appelé fibrose (d'où son nom).

La fibrose peut être réversible dans certains cas mais il faut la prendre en charge très rapidement.

Le quatrième stade est celui de **cirrhose hépatique** (CH). Une fois que ce stade a été atteint, le retour vers un foie normal est impossible. En effet, ce stade est irréversible. Le foie alors devenu extrêmement dur suite à la fibrose, et il va alors perdre petit à petit ses fonctions vitales, entraînant de graves conséquences sur la santé du patient qui en est atteint. [7] De plus, le stade de cirrhose est également qualifié de stade précancéreux.

Une fois le stade de cirrhose atteint, d'autres complications peuvent apparaître. [8] L'apparition d'une hypertension portale est l'un des premiers signes de la cirrhose hépatique. Cette hypertension est responsable de l'apparition de varices œsophagiennes, pouvant donner lieu à des saignements. Par ailleurs, d'autres complications peuvent apparaître comme une ascite, jaunisse, ictère, ou encore l'accumulation de substances toxiques dans le foie pouvant entraîner de graves conséquences pour le patient. Le cancer du foie est la complication la plus sévère de la cirrhose hépatique ; il apparaît dans les formes très avancées de cirrhose hépatique et n'est jamais de bon pronostic.

On comprend alors que la prise en charge des MAF est l'un des axes majeurs de la stratégie de lutte contre l'alcool dans le monde.

Actuellement, la seule option thérapeutique vraiment efficace pour guérir une cirrhose est la transplantation hépatique. Il est donc primordial de prendre en charge la maladie alcoolique du foie suffisamment tôt pour en prévenir les conséquences.

Dans ce contexte, différentes options thérapeutiques peuvent être proposées, mais au cours des dernières décennies, une nouvelle cible thérapeutique s'est progressivement imposée dans la prise en charge des patients atteints de MAF.

Cette cible, le microbiote intestinal (MI), est en effet l'objet de nombreuses études sur des modèles animaux et humains et pourrait constituer une approche thérapeutique efficace et innovante dans la prise en charge des MAF. [9] Il semble en effet qu'une dégradation du microbiote intestinal soit observée chez les patients consommant de l'alcool de façon chronique. Cette dégradation du microbiote serait à son tour responsable des lésions observées chez les patients alcooliques atteints de MAF. En corrigeant ce

déséquilibre, on pourrait inverser les lésions observées d'après des études sur des modèles murins. [10]

J'ai choisi de développer la thématique du microbiote intestinal en tant que potentielle cible thérapeutique dans la MAF dans ma thèse car il me semble que le microbiote intestinal est aujourd'hui devenu un sujet incontournable auprès des patients et que dans le même temps, la thématique de l'alcool est l'une des thématiques les plus emblématique de notre société. De plus, à l'officine, bon nombre de patients souffrent directement ou indirectement de troubles liés à l'usage d'alcool, ce qui m'a conduit à me pencher tout particulièrement sur le lien pouvant unir ces deux thématiques.

J'ai choisi d'orienter ma thèse en cinq axes principaux. Après avoir présenté ce qu'est le microbiote intestinal, je me pencherai sur les mésusages de l'alcool dans notre société moderne. Dans une troisième partie, j'étudierai les mécanismes par lesquels s'installe la dysbiose consécutivement à la prise d'alcool, avant d'explorer, dans une quatrième partie, les pistes thérapeutiques, pour certaines encore à l'étude, permettant de corriger la dysbiose qui s'installe. Dans une cinquième partie, je tenterai de porter un regard critique sur les différentes informations avancées tout au long de cette thèse, avant de conclure de manière générale.

PARTIE I : LE MICROBIOTE : DEFINITIONS – STRUCTURE

PARTIE I – 1 : QU'EST-CE QU'UN MICROBIOTE ?

Partie I – 1 – 1 : Définitions :

Le terme « microbiote », également caractérisé parfois à tort de « flore » désigne l'ensemble des micro-organismes présents au sein d'un organe donné. [11] On parle ainsi de microbiote buccal, de microbiote vaginal...

Il est important de préciser que le terme de « microbiote » n'est pas réservé au genre humain. On parle par exemple de microbiote du sol, ou encore de microbiote de l'océan. [12]

A cette définition de « microbiote » s'ajoute celle de « microbiome ». Le microbiome, étant alors défini comme une aire, un écosystème, dans lequel évolue un ensemble de microbiotes donné. [13] Le corps humain pourrait être ainsi considéré comme un microbiome.

Le microbiome humain est vaste et complexe. Il regroupe en réalité une sommité de microbiotes. [14] Parmi ces microbiotes, on retrouve notamment le microbiote intestinal, le microbiote vaginal ou encore le microbiote de la peau. **(Figure 5)** [14]

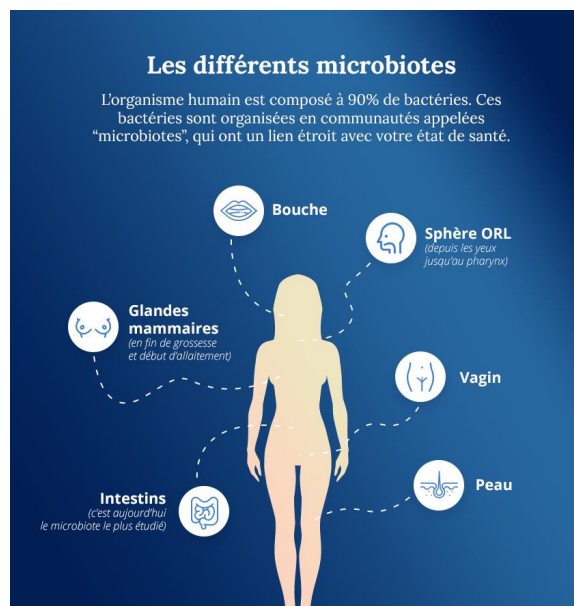


Figure 5 : Les différents microbiotes humains [14]

Ces microbiotes sont généralement constitués de différents micro-organismes (champignons, virus, bactéries) non pathogènes que l'on appelle « commensaux », c'est-à-dire qu'ils sont hébergés par l'hôte (en l'occurrence, le corps humain). [15]

Il existe un équilibre parfait entre les micro-organismes présents dans les microbiotes et les cellules du corps humain. [16] Ces organismes vivent en symbiose avec les cellules du corps humain et sont indispensables à la survie de celles-ci.

De plus, parmi les différents microbiotes observés dans le corps humain, les espèces retrouvées ne sont pas les mêmes quantitativement selon les organes dans lesquels on les retrouve, malgré une certaine constance, qualitativement parlant, des espèces retrouvées. **(Figure 6)** [15]

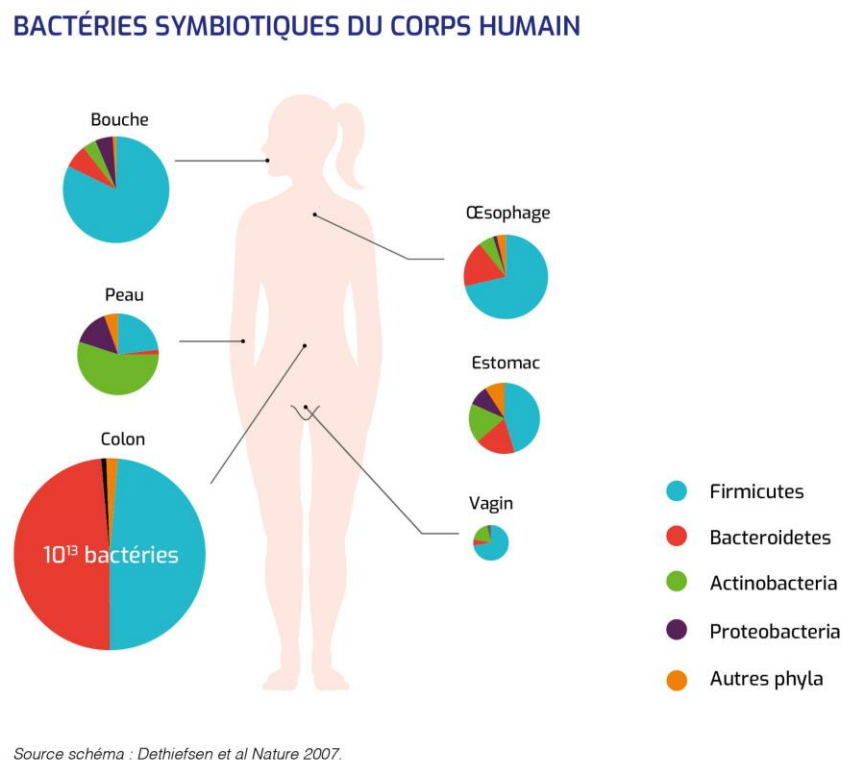


Figure 6 : Les bactéries symbiotiques du corps humain [15]

Cependant, la composition des différents microbiotes est très largement dominée par des espèces bactériennes. Les proportions des différents phyla varient en fonction des microbiotes étudiés mais il existe une constance dans ces phyla avec la présence des *Firmicutes*, *Bactéroïdetes*, *Actinobactéria* ...

D'un point de vue quantitatif, le MI représente le plus important microbiote du corps humain ; il comprend un total de 10^{13} bactéries soit environ 2 kg de poids corporel.

Partie I – 1 – 2 : Cas du microbiote intestinal :

Parmi les différents microbiotes présents dans le corps humain, nous porterons une attention particulière au Microbiote Intestinal (MI). [15]

Au cours des dernières décennies, le MI est en effet devenu l'un des sujets les plus étudiés. Longtemps considéré comme le « deuxième cerveau humain », il prend désormais une place privilégiée au sein du corps humain puisqu'on le considère comme organe à part entière. En effet, la diversité des micro-organismes qu'il contient confère des propriétés essentielles au bon fonctionnement des cellules intestinales auxquelles il est intrinsèquement lié. [17]

Pendant de nombreuses années, le microbiote intestinal n'a pu être étudié qu'en partie. On pensait alors que les micro-organismes qu'il contenait étaient exclusivement constitués par des bactéries. Ce dernier était alors qualifié de « flore intestinale » par extension au terme de « flore bactérienne ».

De plus, l'étude du microbiote intestinal n'est pas simple puisque la majorité des espèces qui le composent (notamment bactériennes) ne sont pas cultivables sur des milieux de culture standard (par exemple, des bactéries anaérobies strictes) ou nécessitent des milieux de cultures très spécifiques. Il a été estimé que seulement 30% des espèces qui le composent sont cultivables sur des milieux de culture standard. [18]

L'avènement des techniques de biologie moléculaire et le développement du séquençage ADN ont permis une étude plus poussée de la composition du microbiote intestinal démontrant la présence de nombreux éléments viraux mais également fongiques. Les techniques utilisées dans l'étude du microbiote intestinal, sont principalement des techniques de PCR 16S.

Cette technique de PCR 16S est une technique fréquemment utilisée en biologie moléculaire. Elle consiste à séquencer un gène connu en ciblant spécifiquement l'ARN 16S ribosomal qui est spécifique des bactéries. Ce gène, présent chez la totalité des espèces

bactériennes, présente une variabilité selon le type de bactéries, permettant ainsi de cartographier avec le plus de précision possible le microbiote intestinal. [19]

Le recours à l'analyse par PCR 16S a conduit le monde scientifique à faire évoluer le terme de « flore », utilisé autrefois pour désigner l'ensemble des micro-organismes contenus au niveau de l'intestin (qu'on pensait exclusivement composé de bactéries) vers le terme « microbiote ». Et ce microbiote est intrinsèquement lié aux cellules de notre intestin.

Cette étroite collaboration entre microbiote intestinal et cellules intestinales se met en place progressivement tout au long de la vie. Cet équilibre est un équilibre fragile mais il est essentiel pour assurer les différentes fonctions vitales du système intestinal (absorption des nutriments, rôle de barrière, rôle immunitaire). [20]

Un déséquilibre de ce système, la dysbiose, peut être responsable de l'apparition de différentes pathologies, et pas seulement digestives.

PARTIE I – 2 : LE MICROBIOTE INTESTINAL :

Parmi les microbiotes observés chez l'Homme, le microbiote intestinal est probablement le microbiote le plus important quantitativement et qualitativement et c'est également le plus étudié.

A lui seul, il regroupe entre 10^{12} et 10^{14} espèces de micro-organismes (bactéries, virus, champignons et parasites) vivant à l'état commensal pour une masse totale de 2 kilogrammes. [21]

Au niveau du microbiote on retrouve différents micro-organismes. Parmi ces micro-organismes, on retrouve majoritairement des bactéries. Ces bactéries, naturellement présentes, sont pour la plupart des bactéries non pathogènes, mais au niveau de la flore commensale et chez tous les individus, on retrouve également des bactéries pathogènes. A l'état d'équilibre, les bactéries pathogènes sont contrôlées par les bactéries protectrices ce qui permet de maintenir un équilibre. Mais dans certaines situations, généralement pathologiques, cet équilibre peut être impacté, entraînant une diminution des « bonnes »

bactéries et favorisant l'émergence des bactéries pathogènes. Cette situation est alors qualifiée de « dysbiose ».

Partie I – 2 – 1 : Description du microbiote intestinal :

Le **MI** est inclus dans le tube digestif, principalement comme son nom l'indique, dans sa partie basse c'est-à-dire au niveau de l'intestin grêle et du côlon.

Il est important de noter que l'ensemble du tractus digestif n'est pas doté de la même quantité de bactéries. Plus on descend le long du tube digestif et plus la quantité de bactéries retrouvée est importante quantitativement parlant. Les différences constatées peuvent s'expliquer notamment par une différence de milieu dans lequel elles évoluent. Par exemple, dans l'estomac, en raison de la forte acidité observée ainsi que de la quantité importante d'enzymes digestives retrouvée, le milieu n'est pas favorable au développement des bactéries. A l'inverse, dans le côlon, le pH y est beaucoup plus élevé (donc moins acide), et la température y est optimale (37°C environ), ce qui conduit les bactéries à se développer de manière bien plus favorable. [17] [22]

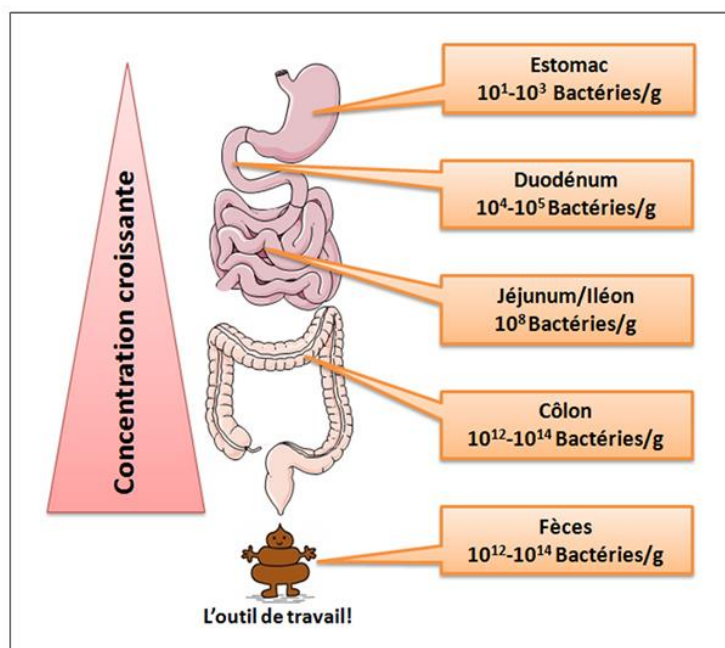


Figure 7 : Répartition de la quantité de bactéries retrouvées le long du tractus digestif [22]

Chaque individu abrite dans son tube digestif entre 10^{12} et 10^{14} micro-organismes différents qui composent son **microbiote digestif**, soit 10 fois plus que le nombre total de

cellules eucaryotes dans le corps humain. Mais ces micro-organismes sont principalement retrouvés au niveau du côlon, ce qui explique pourquoi on parle plus fréquemment de « **microbiote intestinal** » que de « **microbiote digestif** ».

Les micro-organismes que l'on retrouve en grande majorité sont des bactéries mais on retrouve également des virus (ADN, ARN) ainsi que des champignons (principalement sous forme de levures). Ces micro-organismes sont répartis en 300 à 500 espèces qui peuvent varier d'un individu à l'autre, bien que la majorité des espèces sont constantes. A l'heure actuelle, entre 1500 et 2000 espèces ont d'ores et déjà été répertoriées chez l'Homme.

Face à ces chiffres astronomiques, on comprend que le MI occupe une place importante parmi les cellules du corps humain. Cependant, bien qu'il existe des similitudes entre le MI de 2 individus, il est, comme les gènes, unique à chaque personne. Nous allons à présent étudier la composition du microbiote intestinal.

Partie I – 2 – 2 : Composition du microbiote intestinal :

L'étude **MétaHIT**, lancée en 2008 et coordonnée par l'Inra, a eu pour objectif de cartographier l'ensemble des génomes microbiens retrouvés au niveau intestinal (métagénome) par séquençage haut débit. Cette étude, première du genre, s'est fondée sur l'analyse d'échantillons de selles recueillis auprès de 124 personnes. Elle a identifié ainsi un total de 3,3 millions de gènes différents, appartenant à plus de 1 000 espèces différentes, dont une large majorité est d'origine bactérienne. Au plan individuel, elle a aussi montré que chaque individu portait en moyenne 540 000 gènes microbiens, soient environ 160 espèces, réparties en sept phyla différents. Enfin, MétaHIT a été la première étude à démontrer l'extrême richesse du microbiote, en identifiant des centaines d'espèces bactériennes inconnues jusque-là.

Parmi les différents phyla observés, les bactéries les plus communément retrouvées chez un individu dit « en bonne santé » appartiennent à plus de 90% à 3 groupes majeurs (ou *Phyla*) qui sont [17] :

1. Le phylum des Firmicutes

Les firmicutes sont des bactéries à Gram positif. Elles constituent à elles seules entre 60 et 80% du total des micro-organismes du MI. Elles regroupent notamment le groupe des Clostridium.

2. Le phylum des Bactéroidetes

Ce groupe de bactéries est le deuxième plus grand groupe en nombre après les firmicutes et regroupe habituellement entre 15 et 30% des espèces du MI. Les espèces qui constituent ce groupe sont des bactéries à Gram négatif.

Dans ce groupe, on retrouve :

- Les **Bactéroides** en majorité. Ce sont des bactéries anaérobies strictes.
- Des bactéries du genre *Prevotella*.

3. Le phylum des Actinobactéries

Ce groupe peut être présent dans des proportions pouvant aller de 2 à 25% de la composition totale du microbiote. On y retrouve notamment les *Bifidobactéries*. Ce sont des bactéries à Gram positif.

4. Autre phyla bactériens présents :

On retrouve ensuite dans des proportions beaucoup plus faibles des *Protéobactéries*, des *Fusobactéries*, des bactéries du genre *Verrucomicrobia* ainsi que des *Spirochaetes*.

Bien que ce schéma soit le plus fréquemment retrouvé, il est important de noter que chaque individu possède un microbiote qui lui est propre, unique sur le plan qualitatif et quantitatif, à l'instar de l'empreinte digitale.

Ce microbiote se constitue dès la naissance et évolue de différentes manières au cours de la vie selon différents paramètres physiologiques ou pathologiques, c'est ce que nous détaillerons ultérieurement. [23]

Il est donc impossible de décrire avec précision et de manière empirique la composition exacte du MI puisqu'il existe une variabilité inter et intra-individuelle.

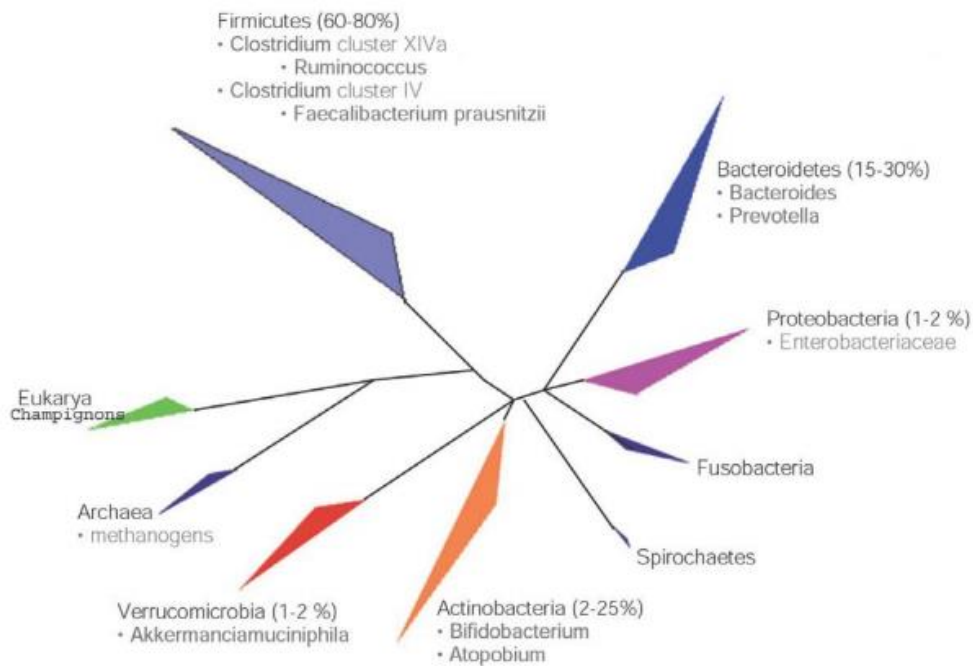


Figure 8 : Représentation schématique de l'arbre phylogénétique des différents phylum bactériens résidant dans le MI. [17]

Partie I – 2 – 3 : Rôle du microbiote intestinal :

Le microbiote intestinal participe de façon active au bon fonctionnement des cellules de notre tube digestif. [24] Il joue un rôle essentiel dans les différentes fonctions de ce dernier, que nous allons détailler ci-après.

Partie I – 2 – 3 – 1 : Fonction digestive :

Le microbiote intestinal assure une fonction digestive. C'est l'une de ses principales fonctions.

En effet, les seules enzymes sécrétées par l'Homme ne sont pas capables d'assurer la digestion de l'intégralité des éléments présents dans le bol alimentaire. Certains éléments complexes que nous ingérons, comme par exemple les fibres végétales contenues dans la plupart des fruits et légumes, ne peuvent être digérées par nos cellules. [20]

La digestion de ces aliments va être rendue possible tout au long de leur passage dans le tube digestif, sous l'action des nombreux micro-organismes contenus dans le microbiote. Une fois qu'il aura pénétré dans le côlon, le bol alimentaire va subir une cascade

de réactions enzymatiques en fonction de sa nature, libérant ainsi les molécules qui vont ensuite pouvoir être absorbées par nos cellules.

Par le biais de ces réactions de fermentation, les bactéries du tube digestif vont pouvoir proliférer et assurer leur propre croissance.

Le microbiote intestinal exerce donc son rôle digestif en symbiose avec nos propres cellules.

Partie 1 – 2 – 3 – 2 : Effet barrière :

De par sa nature, le microbiote exerce également un rôle de barrière mécanique au sein du tube digestif puisqu'il recouvre nos cellules en formant une sorte de « tapis ».

Les cellules présentes au niveau du tube digestif (les entérocytes) prises à part forment une barrière insuffisante face aux éléments pathogènes. Elles sont reliées les unes aux autres par des jonctions dites « jonctions serrées ». Ces jonctions ne laissent en principe passer que des molécules utiles et/ou de petites tailles.

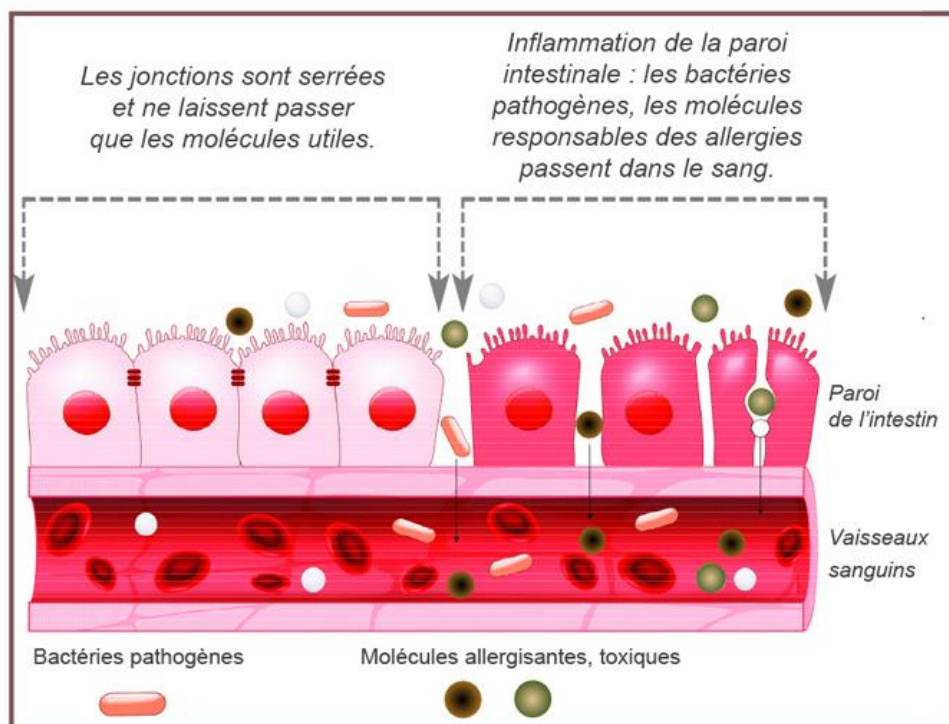


Figure 9 : Schéma de l'épithélium intestinal.

Ces entérocytes sont recouverts d'une couche externe mucus sur laquelle on retrouve le microbiote. Cet ensemble confère aux cellules la capacité d'inhiber le développement des éléments pathogènes en entrant en compétition avec eux lors de l'adhésion à la muqueuse. [25] Le microbiote représente une sorte de barrière naturellement hermétique à la surface de nos cellules.

Ainsi, si la couche de mucus externe est altérée, alors l'entrée de pathogènes risque d'être amplifiée pouvant entraîner une inflammation des entérocytes et ainsi leur rétractation. De ce fait, les macronutriments, ne pouvant normalement pas franchir la barrière formée par les entérocytes dans des conditions physiologiques, risquent de pénétrer la barrière vasculaire, pouvant être à l'origine de certaines complications. Ces molécules peuvent en effet avoir un pouvoir allergisant voire toxique.

Partie I – 2 – 3 – 3 : Fonction immunitaire :

Le tube digestif présente une particularité puisqu'en raison de sa localisation, il est directement exposé au milieu extérieur sur une très large surface puisqu'on estime sa surface totale à environ 300 m² [26] (à titre de comparaison, la surface de la peau est d'environ 1,5 m²). Cette surface, équivalente à celle d'un terrain de football, lui confère donc une remarquable zone d'échange qui lui est permise notamment grâce aux nombreuses microvillosités présentes au niveau des entérocytes.

Cette particularité anatomique le rend évidemment vulnérable aux agents pathogènes auxquels il est constamment exposé (en particulier lors de l'ingestion du bol alimentaire). Par ailleurs, les aliments que nous ingérons présentent eux-mêmes un danger pour notre organisme puisqu'ils peuvent être source d'allergènes.

Le microbiote intestinal serait donc essentiel à la mise en place de l'immunité. Il est un formidable réservoir immunitaire. [27]

Une étude sur des modèles animaux « Germ-free » (GF), c'est-à-dire sans aucun micro-organisme dans leur tractus digestif, a montré que lorsque la muqueuse intestinale est stérile, les animaux présentent un fort déficit en cellules immunitaires. Ces cellules sont soit anormales, soit mal réparties, ou encore sont totalement absentes selon les cas. [28]

Près de 60% de nos cellules immunitaires sont contenues dans notre intestin.

Au contact des bactéries présentes dans le microbiote intestinal, nos cellules immunitaires vont acquérir leurs propriétés au fil du temps.

Le MI est donc essentiel pour permettre à nos cellules intestinales de fonctionner correctement. Mais comme nous l'avons évoqué précédemment, il peut évoluer en fonction du temps ou selon différents paramètres physiologiques et/ou pathologiques. Nous allons à présent décrire comment il se met en place puis quels mécanismes peuvent influencer sa composition.

PARTIE I – 3 : EVOLUTION DU MICROBIOTE INTESTINAL EN FONCTION DES DIFFERENTES PERIODES DE LA VIE :

Partie I – 3 – 1 : Mise en place du microbiote intestinal à partir de la naissance :

Bien que la colonisation bactérienne commence au moment où le fœtus se forme dans l'utérus, c'est principalement lors de la naissance de l'enfant que le microbiote va commencer à se constituer. [29] En effet, le premier contact avec le microbiote vaginal de la maman va conditionner en quelque sorte la mise en place de ce MI.

Ainsi, un enfant né par césarienne ne présentera pas les mêmes conditions de développement de son microbiote intestinal qu'un enfant né par voie basse. [30]

Les autres paramètres à prendre en compte pour le bon développement du microbiote intestinal sont la nutrition. L'allaitement, puis le relais par des aliments solides semblent avoir un rôle primordial dans l'évolution du microbiote intestinal.

Les enfants « en bonne santé », nés par voie basse, présentent en général une quantité importante de *Bifidobactéries*, qui sont en quelque sorte les garantes d'une bonne santé immunitaire.

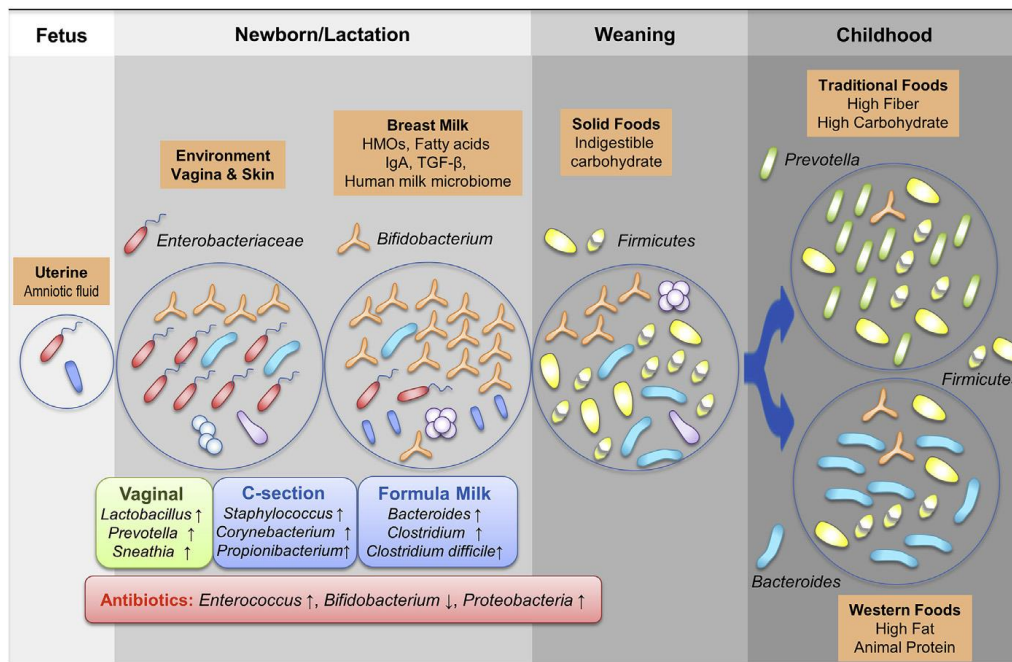


Figure 10 : Mise en place et évolution du microbiote intestinal selon les différents paramètres

Chez les enfants nés par césarienne, le nombre de ces *Bifidobactéries* est nettement plus faible et par ailleurs, ils présentent d'autres types de bactéries pouvant être « nuisibles ».

Cette tendance peut s'inverser chez les enfants allaités par leur maman dès leur plus jeune âge. En effet, si l'enfant né par césarienne est allaité, il retrouve un niveau pratiquement similaire en *Bifidobactéries* que celui de l'enfant né par voie basse.

La situation idéale afin d'avoir le meilleur génotype microbien pour un enfant est donc la manière dont il est né (césarienne / voie basse), mais également la façon dont il est nourri à la naissance (allaitement maternel).

Partie I – 3 – 2 : Evolution du microbiote intestinal de l'enfance à l'âge adulte :

Après la période de diversification alimentaire, le microbiote intestinal chez l'enfant est relativement stable comparativement parlant entre les individus, et présente peu de différences significatives. [29]

Toutefois, on constate que selon les régions du globe, il existe quelques différences au niveau du phénotype bactérien présent.

Dans les pays « développés », le microbiote intestinal des enfants est dominé par les genres bactériens « *Bacteroidetes* » et « *Firmicutes* », alors que dans les pays « en voie de développement », le microbiote intestinal est dominé par le genre « *Prevotella* ».

Ces différences peuvent s'expliquer notamment par des habitudes nutritionnelles différentes en fonction des populations par exemple. Cela soulève que le développement du MI est bel et bien influencé par l'alimentation.

Partie I – 3 – 3 : Evolution du microbiote intestinal chez les personnes âgées :

Des études ont été menées chez des personnes âgées afin de déterminer si des modifications pouvaient intervenir sur le microbiote intestinal mais ces études se révèlent très insuffisantes pour affirmer avec certitude le niveau de connaissance sur le type de microbiote intestinal rencontré chez cette catégorie de personne.

De manière évidente, le microbiote intestinal des personnes âgées est davantage exposé aux changements physiologiques liés au vieillissement des cellules, mais peut également être influencé par des traitements médicamenteux ou encore par des habitudes alimentaires différentes. [17]

Une étude menée par l'institut de recherche irlandais ELDERMET, menée sur un total de 178 de personnes âgées de plus de 64 ans a montré que le microbiote intestinal de ces patients pouvait être très variable et dépendait principalement des habitudes alimentaires ainsi que de leur exposition à certains types de médicaments (traitements par antibiotiques notamment). [31]

Mais cette étude a pris en considération des personnes âgées allant de 64 à 104 ans.

Il apparaîtrait donc plus logique de stratifier les patients par tranches d'âges, ou en fonction de leur mode de vie afin d'établir si un vrai lien existe véritablement entre le vieillissement des individus et l'impact sur leur microbiote intestinal.

Pour l'heure, les données disponibles sont très insuffisantes pour affirmer avec certitude et de manière empirique si l'évolution du microbiote intestinal chez les personnes

âgées intervient de manière constante chez tous les individus ou si elle est à détailler au cas par cas.

En revanche, on sait que certains facteurs tout au long de la vie de l'individu vont être en mesure de modifier de manière favorable ou défavorable son MI. C'est ce que nous allons détailler ci-après.

PARTIE I – 4 : FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL :

La dégradation ou toute modification de la composition du microbiote intestinal (quantitative et/ou qualitative) est qualifiée de « **dysbiose** ». Cette dysbiose implique automatiquement une perte plus ou moins marquée d'un ou plusieurs rôles du microbiote.

Cette dysbiose peut être la conséquence de différents paramètres comme les habitudes alimentaires, la prise de médicaments (et notamment les antibiotiques), certaines pathologies ou encore la prise d'alcool.

Partie I – 4 – 1 : Impact des habitudes alimentaires sur le microbiote intestinal :

Le rôle de l'alimentation dans le bon fonctionnement du microbiote intestinal est désormais bien établi.

Il existe un lien très étroit entre « équilibre microbiotique intestinal » et nutrition. En effet, les micro-organismes du tube digestif vont participer de manière active à la dégradation des nutriments absorbés car les seules enzymes humaines ne sont pas suffisantes pour dégrader toutes les substances issues de l'alimentation. [32]

L'apport de certains nutriments permet en outre de préserver l'équilibre de ce microbiote. Par exemple, les fibres contenues dans certains aliments vont être capables de nourrir les bactéries du microbiote intestinal. Ces substances seront alors qualifiées de « **prébiotiques** ».

On appelle « prébiotique », toute substance qui « *stimul[e] sélectivement la croissance et/ou l'activité de bactéries intestinales potentiellement associées à la santé et au bien-être de l'hôte* ». [32]

Certains régimes et / ou habitudes alimentaires, potentiellement moins riches en substances prébiotiques, vont de ce fait induire une diminution de certains types de populations bactériennes, induisant une dysbiose à l'origine de pathologies comme le diabète de type 2 [33] ou l'obésité [34].

Les habitudes alimentaires représentent donc le premier facteur pouvant influencer le développement et/ou la composition du microbiote intestinal.

Partie I – 4 – 2 : Conséquence de la prise d'antibiotiques sur le microbiote intestinal :

La prise d'antibiotiques va également être en mesure de modifier la composition du microbiote intestinal.

Selon la durée, ou le type d'antibiotiques administrés, la dysbiose induite sera plus ou moins marquée [35] [36]. Les altérations du microbiote intestinal induites par la prise d'antibiotiques peuvent durer plus ou moins longtemps selon le type d'antibiotique, et peuvent ne pas être réversibles. La conséquence de ces altérations peut se traduire par le développement, au niveau intestinal, de bactéries multirésistantes. [37]

Une étude a démontré que l'usage de la clindamycine pendant 7 jours consécutifs avait un impact sur le microbiote intestinal, principalement sur les bactéries de la famille des *Bacteroidetes*. [38] Par rapport au groupe témoin, cette diminution quantitative du nombre de bactéries observée a persisté pendant 2 ans (durée totale de l'étude) sans jamais revenir à l'état initial.

Par ailleurs, la prise d'une dose unique de clindamycine peut, chez les souris, entraîner une résistance à la bactérie *Clostridium difficile* suite à une diminution des autres espèces bactériennes du microbiote intestinal pouvant aller jusqu'à 10 jours après son administration. [39]

Cependant, la période de vie durant laquelle s'est opérée l'administration de l'antibiotique est également un critère à prendre en compte pour déterminer l'impact sur le microbiote intestinal.

En effet, à la naissance, le microbiote intestinal est encore immature, et l'exposition à un antibiotique à cette période peut influencer sur le développement d'autres pathologies à terme.

Une exposition à un antibiotique durant les 6 premiers mois de la vie d'un enfant a d'ailleurs des effets à terme sur le développement d'autres pathologies comme l'asthme ou encore certaines allergies. [40]

La prise d'antibiotiques représente donc un facteur majeur dans la modification du microbiote intestinal.

Partie I – 4 – 3 : Conséquences de la prise d'alcool sur le microbiote intestinal :

La prise d'alcool est également l'un des axes principaux pouvant modifier la composition du microbiote intestinal.

La prise d'alcool, même aigüe, peut avoir une incidence sur la composition du microbiote intestinal. [41] [42] L'une des conséquences de la dégradation du microbiote intestinal dû à la prise d'alcool est l'apparition de lésions tissulaires, notamment au niveau hépatique. Les mécanismes d'apparition des lésions tissulaires ont fait l'objet de nombreuses études durant les dernières décennies.

Aujourd'hui, un lien a été établi entre la dysbiose induite au niveau du microbiote intestinal et la MAF. [43]

Certains travaux, pour certains encore à l'étude, offrent des résultats encourageant dans la perspective de prise en charge des patients alcooliques. En corrigeant la dysbiose induite, on pourrait traiter des patients atteints de maladie alcoolique du foie. [10]

Nous développerons, dans un autre paragraphe, les conséquences de la prise d'alcool sur le microbiote intestinal et comment les nouvelles recherches tendent à se focaliser sur le lien étroit entre ces MI et alcool.

PARTIE II : LES MESUSAGES DE L'ALCOOL :

PARTIE II – 1 : GENERALITES SUR L'ALCOOL :

Partie II – 1 – 1 : Contexte historique, culturel et social :

Aujourd'hui, la thématique de l'alcool tient une place privilégiée au sein de notre société. Traditionnellement, elle est associée à des phénomènes culturels, historiques et religieux.

D'un point de vue historique, les traces d'écriture les plus anciennes relatent déjà la présence d'alcool dans la vie sociale de l'Homme. [44]

Rapidement, la religion donne à l'alcool une connotation divine. Chez les grecs, par exemple, le dieu Dionysos qui représente la vigne et le vin. Chez les romains, c'est le dieu Bacchus qui en est le représentant. Dans la religion judéo-chrétienne, le vin représente un signe d'offrande.

L'étymologie exacte du mot « alcool » provient de la langue arabe « AL KHOL », qui signifie « ce qui est subtil ». Le mot tel qu'on le connaît sera inclus dans notre langue moderne à partir du XVI^{ème} siècle.

D'un point de vue culturel, l'alcool fait partie intégrante de certaines ethnies. La France, premier producteur de vin au monde en 2009, en est un parfait exemple. [45] La consommation d'alcool en France fait partie-prenante du contexte culturel et social.

Parallèlement à ce contexte historique et socio-culturel, la thématique de l'alcool est fréquemment associée à un côté festif.

Là encore, ce côté festif remonte à l'Antiquité puisque le dieu Dionysos, en plus d'être associé à l'alcool, à la vigne et au vin, était associé à l'ivresse qui s'en suivait. Cette ivresse se traduisant par un état joyeux et festif.

C'est d'ailleurs encore aujourd'hui bien souvent ce qui est recherché dans la prise de boissons alcoolisées.

Ces dernières années, un phénomène s'est d'ailleurs largement accentué, essentiellement auprès des populations plus jeunes, c'est celui de « *binge-drinking* », ce qui signifie en français « alcoolisation ponctuelle importante ». Ce phénomène consiste à obtenir les effets de l'alcool en consommant un maximum de boissons alcoolisées en un minimum de temps. Mais ce type de pratique n'est pas sans risque sur la santé.

Partie II – 1 – 2 : Ethanol et alcool, définitions :

Dans le langage courant, on utilise, bien souvent à tort, le terme « **alcool** » pour désigner la (ou les) boisson(s) alcoolisée(s) que l'on consomme.

En réalité, « **l'alcool** » désigne la substance qui est présente dans ces boissons. Mais toutes ces boissons ne contiennent en réalité qu'un seul type d'alcool, il s'agit de **l'éthanol**. [46]

L'éthanol appartient à la famille chimique des **alcools** (puisqu'il contient un groupement-OH) d'où son nom dans le langage courant. Il fait partie des alcools les plus simples puisqu'il comporte 2 atomes de carbones et un groupement -OH en bout de chaîne.

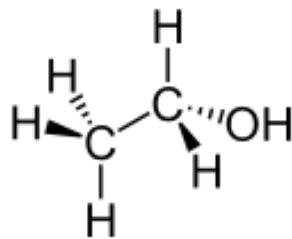


Figure 11 : Formule développée de l'éthanol

L'éthanol est fréquemment utilisé dans l'industrie agroalimentaire, la parfumerie, la fabrication de peintures ou encore la pharmacie galénique. Il est obtenu à partir de la fermentation des sucres.

La présence du groupement -OH et le rend très hydrophile et soluble dans l'eau ce qui lui confère de nombreuses propriétés, notamment sur ses propriétés pharmacocinétiques.

Partie II – 1 – 3 : Pharmacocinétique de l'éthanol :

La pharmacocinétique de l'éthanol dépend principalement de ses propriétés pharmaco-chimiques et de sa grande solubilité. [47] Nous allons détailler les différentes étapes pharmacocinétiques de son absorption à son élimination.

Partie II – 1 – 3 – 1 : Absorption :

L'absorption de l'éthanol ingéré s'effectue principalement au niveau du tube digestif et du poumon.

Au niveau digestif, l'absorption s'effectue par simple diffusion au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (environ 70 à 80%). Le reste s'effectue au niveau de l'estomac.

Certains facteurs vont influencer la vitesse d'absorption. En effet, la prise d'aliments va avoir tendance à diminuer le pic d'alcoolémie. Au contraire, l'accélération de la motilité gastro-intestinale va accélérer la vitesse d'absorption.

Au niveau respiratoire, la pénétration d'éthanol est également possible. Elle est estimée en moyenne à 60%. Ce type de pénétration est à prendre en considération essentiellement dans le milieu professionnel, principalement dans les industries ayant recours à l'utilisation d'éthanol.

Partie II – 1 – 3 – 2 : Distribution :

L'éthanol, lorsqu'il est absorbé, diffuse très rapidement dans les tissus et organes qui sont très fortement vascularisés comme le cerveau, le poumon ou encore le foie en raison de sa grande solubilité dans l'eau. [48]

De ce fait, il possède un faible volume de distribution plasmatique (Vd). Ce Vd a été estimé à 0,68 pour l'homme et 0,55 pour la femme. Cette différence s'explique par un taux de masse grasseuse plus faible chez l'homme que chez la femme.

Le taux de graisse est donc un paramètre à prendre en compte dans la mesure du volume de distribution, ce qui signifie également que tout individu ne réagit pas de la même manière à une consommation d'alcool.

Partie II – 1 – 3 – 3 : Métabolisation et Elimination :

La principale voie de métabolisation et de détoxification de l'éthanol s'effectue au niveau du foie (80 à 90%) grâce à la succession de 2 mécanismes d'oxydation successifs.

Le premier mécanisme résulte de la transformation de l'éthanol en acétaldéhyde. Cette transformation est rendue possible essentiellement grâce à une enzyme, **l'alcool déshydrogénase** (ou ADH). L'acétaldéhyde est un composé très toxique. Poison cellulaire pour la mitochondrie, il va se fixer sur les protéines, les lipides ainsi que l'ADN des cellules hépatiques, modifiant leur fonctionnement et leur capacité d'épuration. [49] Une exposition prolongée à cette substance favoriserait alors la mort cellulaire des hépatocytes, ce qui serait, du moins en partie, l'un des éléments déclencheurs conduisant au développement des MAF. Pour toutes ces raisons, l'acétaldéhyde devra être métabolisé à son tour en substance « moins toxique ». [50]

Il existe 3 autres voies minoritaires que sont :

- La voie du **système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS)**. Cette voie est rendue possible grâce à l'action du CYP2E1.
- La voie de la catalase qui nécessite la présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).
- La voie des radicaux libre qui résulte de l'oxydation de l'éthanol par les radicaux libres hydroxyle $\bullet OH$.

Le second mécanisme résulte de la transformation de l'acétaldéhyde (composé très toxique) en acétate sous l'action d'une deuxième enzyme, **l'acétaldéhyde déshydrogénase** (ou ALDH)

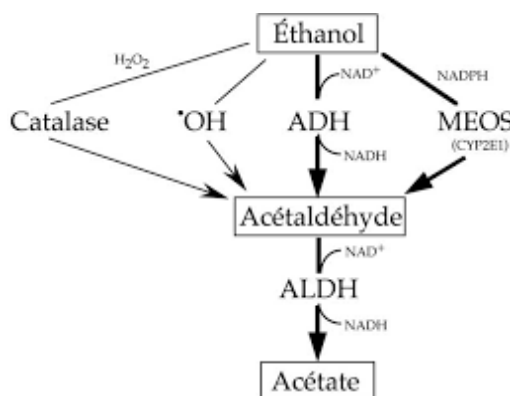


Figure 12 : Métabolisme de l'éthanol chez l'Homme [51]

Au final, l'acétate formé est à son tour oxydé en dioxyde de carbone et en eau au niveau des tissus périphériques et de certains organes. [47]

La deuxième voie de métabolisation de l'alcool, bien que minoritaire, présente un intérêt dans le dépistage d'une alcoolémie chronique car elle aboutit à la formation de biomarqueurs spécifiques. Elle s'effectue par des processus de métabolisation non oxydatifs.

Ces biomarqueurs sont les suivants :

- Des **esters éthyliques d'acides gras** (FAEEs). Ils vont être à l'origine de dégâts tissulaires. On peut les retrouver dans le sang et les cheveux.
- Du **phosphatidyléthanol**. Il se forme suite à la liaison entre l'éthanol et le phosphate contenu dans la phosphatidylcholine. Ce marqueur perturbe la membrane cellulaire.
- De **l'éthylsulfate** (ES). Il résulte de la fixation de l'éthanol sur un groupement phosphate. On le retrouve essentiellement au niveau des phanères.
- De **l'éthylglucuronide** (EG). Il résulte de la conjugaison entre l'éthanol et l'acide glucuronique. Il possède une longue demie-vie d'élimination, ce qui en fait un bon marqueur de mesure d'alcoolémie chronique. On le retrouve essentiellement dans le sang, les urines ou encore les cheveux.

Le processus d'élimination de l'alcool se fait de 2 manières :

- Suite à sa métabolisation par la voie oxydative ou non oxydative (cf. II – 1 – 3 – 3 : Métabolisation).
- Sous forme inchangée par voie respiratoire, dans la sueur, le lait maternel ou encore dans l'air expiré. Cette voie d'élimination est minoritaire puisqu'elle constitue de l'ordre de 2 à 5% du processus total d'élimination de l'alcool.

Dans les cas où l'alcool est consommé de façon excessive, ces différentes voies vont être rapidement saturées, ce qui va entraîner une augmentation excessive de l'alcool présent dans le sang et démultiplier ses effets toxiques. De plus, l'alcool est un puissant inducteur enzymatique, ce qui peut être responsable de différentes interactions avec certains médicaments (modification des concentrations du médicament en tant que telle ou de son métabolite par exemple).

Partie II – 2 : REFERENTIELS ET MODES DE CONSOMMATION :

Partie II – 2 – 1 : « Référentiels » alcooliques :

Dans les boissons alcoolisées, l'éthanol qu'elles contiennent est issu de la fermentation des sucres naturellement présents. Ainsi, la quantité d'alcool retrouvée ne sera pas la même selon le type de boisson.

Face à ces différences entre une boisson et une autre, il a été nécessaire d'établir un référentiel pour comparer la quantité d'alcool contenue entre une boisson et une autre.

La quantité d'alcool présente dans une boisson alcoolisée est systématiquement exprimée en degrés, ou en pourcentage d'alcool de manière standardisée. Cette indication fait référence à la quantité d'alcool pur retrouvée dans 100 mL. [52]

Ainsi, dans chaque verre d'alcool servi par exemple dans un bar, on retrouve systématiquement la même quantité d'alcool, soit approximativement 10 g d'alcool pur.



Figure 13 : Correspondance entre la quantité d'alcool pur et la boisson alcoolisée consommée [52]

Chaque verre d'alcool fait en moyenne grimper le taux d'alcoolémie, soit la quantité d'alcool que l'on retrouve dans le sang, d'environ 0,20 à 0,25 g/L. [53]

Selon Santé Publique France, les nouveaux seuils de consommations d'alcool à risque, établis en 2019 ne font plus la distinction entre homme ou femme comme ce fut longtemps le cas. Désormais, les seuils sont les mêmes pour les hommes et femmes et sont les suivants [54]:

- Pas plus de 2 verres standard / jour, et pas plus de 10 verres standard / semaine
- Pas plus de 4 verres standards lors d'une occasion spécifique (exemple : soirée, fête repas...)
- Au moins 2 jours d'abstinence totale par semaine
- Une tolérance zéro alcool pour la femme enceinte (syndrome d'alcoolisation fœtale)

Dans un rapport publié par un comité d'expert en 2017, de nouvelles recommandations ont été établies concernant la consommation d'alcool. Celle-ci ne doit pas dépasser 2 verres par jour et 10 verres par semaine, avec des jours sans aucune consommation et ce, peu importe le sexe. [55]

Devant le risque constaté, même à faible dose, les autorités recommandent de porter la mention « *Toute consommation d'alcool est à risque pour la santé* », plutôt que « *L'abus d'alcool est dangereux pour la santé* ».

Cependant, tous ces référentiels sont plutôt donnés à titre indicatif puisque d'un individu à l'autre, une même consommation d'alcool peut donner lieu à des alcoolémies radicalement différentes en fonction des différents paramètres.

Partie II – 2 – 2 : Consommation d'alcool dans le monde :

Dans le monde, la consommation d'alcool touche tous les pays ce qui en fait l'un des enjeux majeurs en termes de santé publique. Cependant, tous les pays ne sont pas impactés de la même manière.

Partie II – 2 – 2 – 1 : Dommages liés à la consommation d’alcool dans le monde :

Selon un rapport de l’OMS publié en 2018 relatant les données de 2016, l’alcool serait responsable à lui seul de plus de 3 millions de décès par an, représentant 5% de la part des décès totaux dans le monde. [56]

Ces décès ne sont pas tous directement liés au mésusage de l’alcool en lui-même, mais ils peuvent être la conséquence des effets infligés par l’alcool (exemple : accidents de la route, actes de violence interpersonnels, cancers etc...).

Toujours au niveau mondial, on estime que 237 millions d’hommes et 46 millions de femmes souffriraient de troubles liés à l’alcool. Il y a donc un sex ratio homme/femme d’environ 5:1.

Partie II – 2 – 2 – 2 : Consommation d’alcool dans les différentes régions du monde :

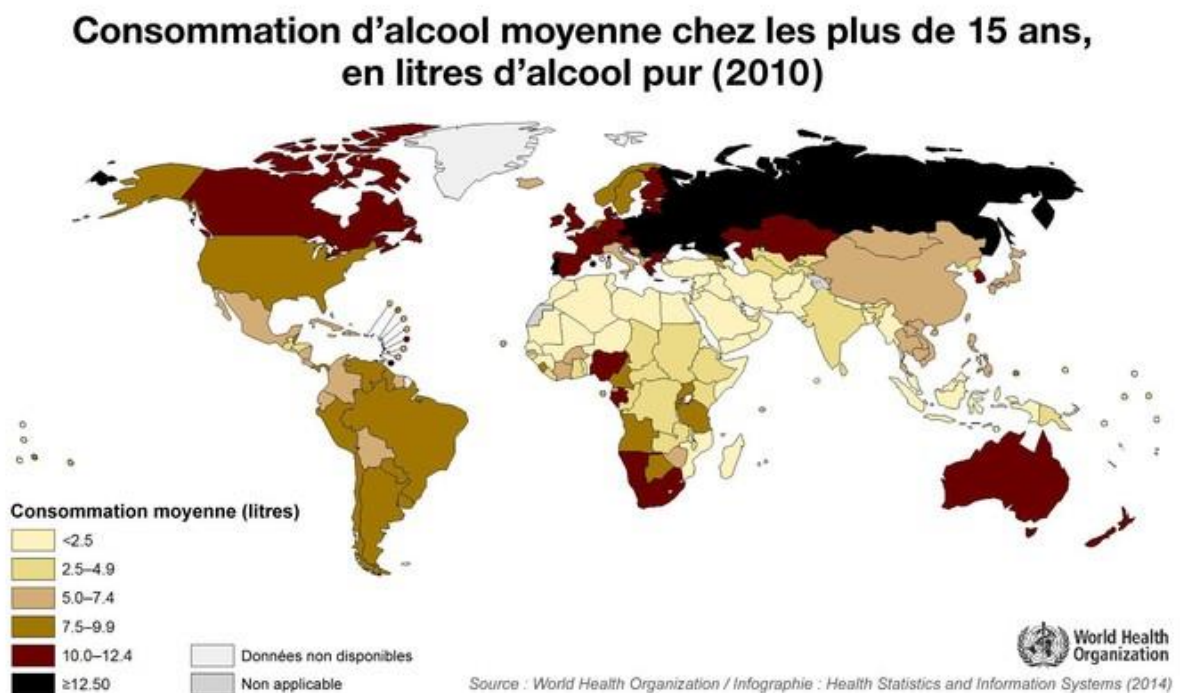


Figure 14 : Consommation d’alcool moyenne chez les plus de 15 ans, en litre d’alcool pur (2010) (Source : OMS) [57]

La consommation d'alcool par habitant est tout d'abord liée au niveau de revenu par habitant. On constate en effet un contraste entre Pays du Nord et Pays du Sud (les Pays du Nord étant plus riches que les Pays du Sud). (cf. Figure 4)

En 2010, chez les plus de 15 ans, la consommation moyenne d'alcool par habitant était la plus forte en Russie avec une consommation d'alcool annuelle moyenne oscillant entre 12 et 50 litres, suivie par les pays Européens et Nord-Américains.

On constate ensuite que le type d'alcool consommé varie énormément d'un pays à l'autre en proportion. Ces différences peuvent s'expliquer là encore par le coût que représente tel ou tel type d'alcool, mais également selon les habitudes de consommation constatées dans chaque région du monde.

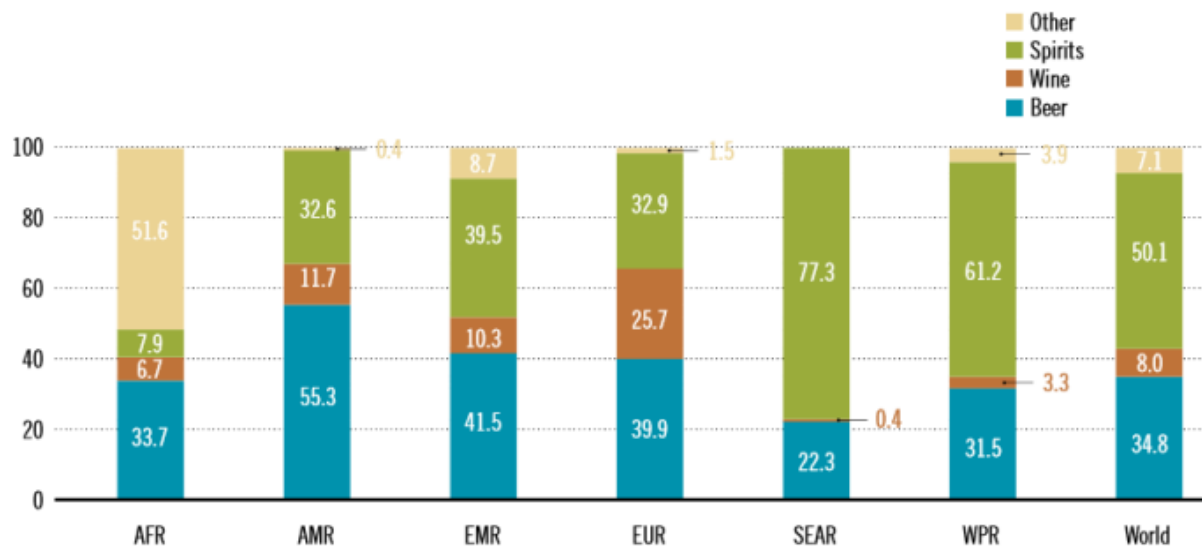


Figure 15 : Répartition des alcools consommés selon les différentes régions du Monde en pourcentage. [58]

(AFR = Afrique, AMR = Amérique, EMR = Proche-Orient, EUR = Europe, SEAR = Sud-Est Asiatique, WPR = Pacifique)

Par exemple, on constate que le continent Américain consomme massivement de la bière alors que le continent Européen consomme davantage de Vin. Ces chiffres sont corrélés avec les traditions et coutumes de chaque région.

Selon les estimations de l’OMS, 2,3 milliards de personnes boivent de l’alcool. De plus, la consommation la plus élevée par habitant est constatée dans la région Européenne. Et cette consommation devrait continuer à augmenter dans les 10 prochaines années, principalement dans les régions de l’Asie du Sud-Est, du Pacifique occidental et des Amériques. [56]

Enfin, la consommation d’alcool d’un buveur « standard » est de 33 grammes d’alcool pur en moyenne dans le monde, ce qui correspond à environ 2 verres de vin.

Partie II – 2 – 3 : Consommation d’alcool en France :

La France, n’est pas la meilleure élève sur le plan de la consommation d’alcool moyenne par habitant. En effet, avec une moyenne nationale de 11,7 litres d’alcool consommés par an et par habitant chez les plus de 15 ans en 2017, la France se situait au 6^{ème} rang des pays les plus consommateurs de l’OCDE.

Une étude publiée en 2015, portant sur le nombre total d’hospitalisation recensé en 2012 liée à la consommation d’alcool en France, a d’ailleurs montré que toutes causes confondues, il était responsable à lui seul de 2,2% de l’ensemble des séjours et séances ; en psychiatrie, l’alcool représente 10,4% du total des journées ; enfin, en service de SSR, 5,6% du total de l’activité est liée à une consommation excessive d’alcool. Ainsi, en 2012, la part attribuée à l’alcool dans les dépenses hospitalières était de 3,6%. [59]

Mais cette consommation d’alcool n’est pas répartie équitablement selon les régions. En effet, on constate que 3 régions se distinguent, comparativement aux autres, sur la quantité d’alcool quotidienne par habitant qu’elles consomment. Parmi elles, la région Hauts-de-France se positionne à la 3^{ème} place du top 3 des régions qui consomment quotidiennement le plus d’alcool par habitant (11,5% en consomment de manière quotidienne) selon Santé Publique France. [60]

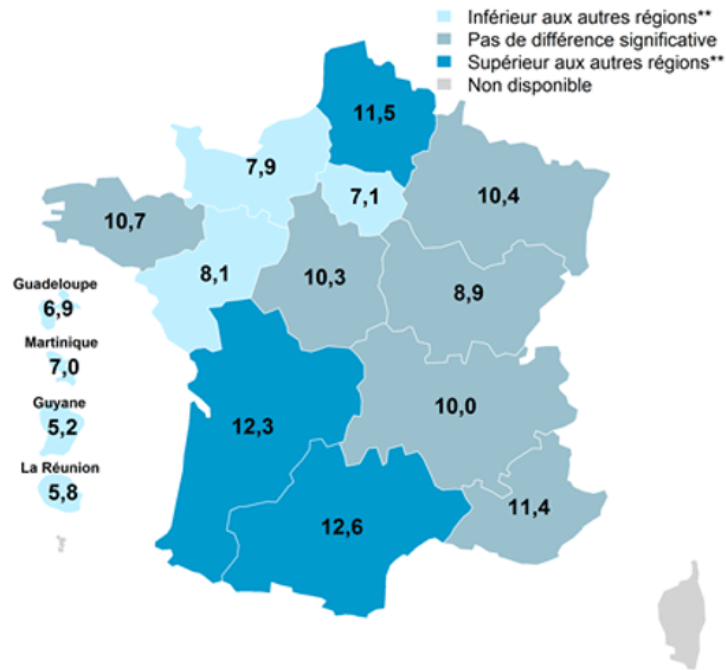


Figure 16 : Proportion de la population consommant de l'alcool de manière quotidienne par région en France [60]

Malgré des chiffres relativement élevés concernant la consommation d'alcool sur le territoire français, on constate depuis les années 1960, une baisse généralisée de la vente de boisson alcoolisées.

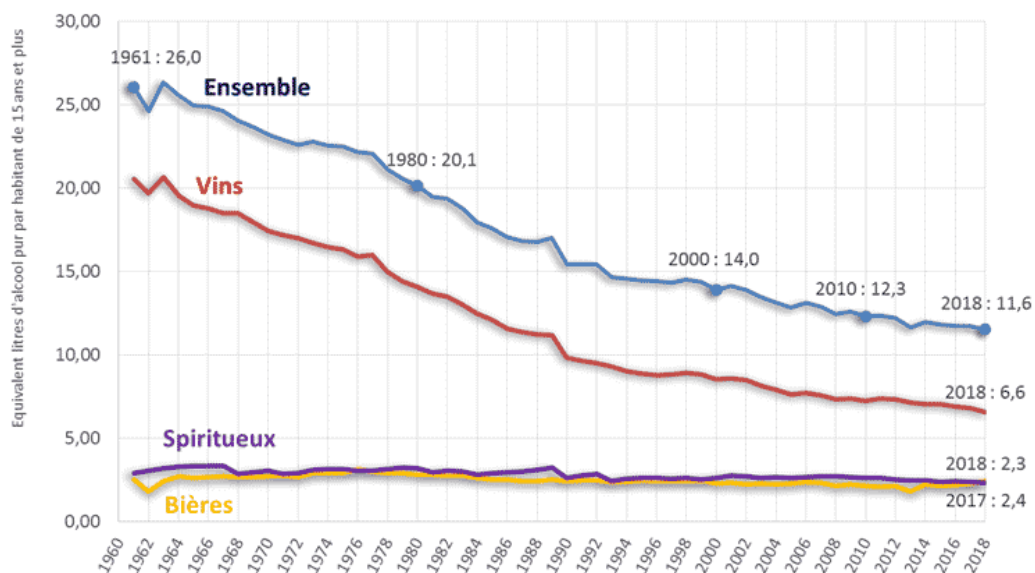


Figure 17 : Quantité d'alcool mis en vente par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalents d'alcool pur) [61]

La baisse de la mise à la vente en boisson alcoolisées a été divisée par 2 en 50 ans. Toutefois, cette donnée est à prendre avec prudence. En effet, elle se matérialise presque exclusivement par une diminution de la mise à la vente du nombre d'unités de bouteille de vin. Les ventes des autres types d'alcools restent en effet à un niveau approximativement similaire depuis les années 1960.

De plus, cette baisse n'est pas forcément le reflet exact de la consommation d'alcool en France puisqu'elle ne mesure que le nombre total d'unités d'alcool vendues. Elles ne reflètent que la consommation moyenne à l'échelle nationale. En effet, même si la consommation générale est à la baisse, on constate d'énormes disparités entre les personnes ne buvant pas d'alcool et au contraire les personnes buvant de manière excessive.

Si l'on se réfère à présent aux chiffres concernant le taux de mortalité liée à l'alcool en France, l'alcool représente l'une des principales causes de mortalité évitable, avec 41.000 décès dénombrés chaque année, dont 30.000 chez les hommes et 11.000 chez les femmes.

Entre 1979 et 1999, c'était la 4^{ème} cause de mortalité évitable chez les moins de 65 ans (hommes et femmes confondus). [62] En 2015, c'était devenu la deuxième cause de mortalité évitable en France derrière le tabac. [63]

Toutefois, si l'on se réfère à présent aux 3 causes les plus courantes de décès liés à l'alcool, la tendance est plutôt à la baisse dans les dernières années.

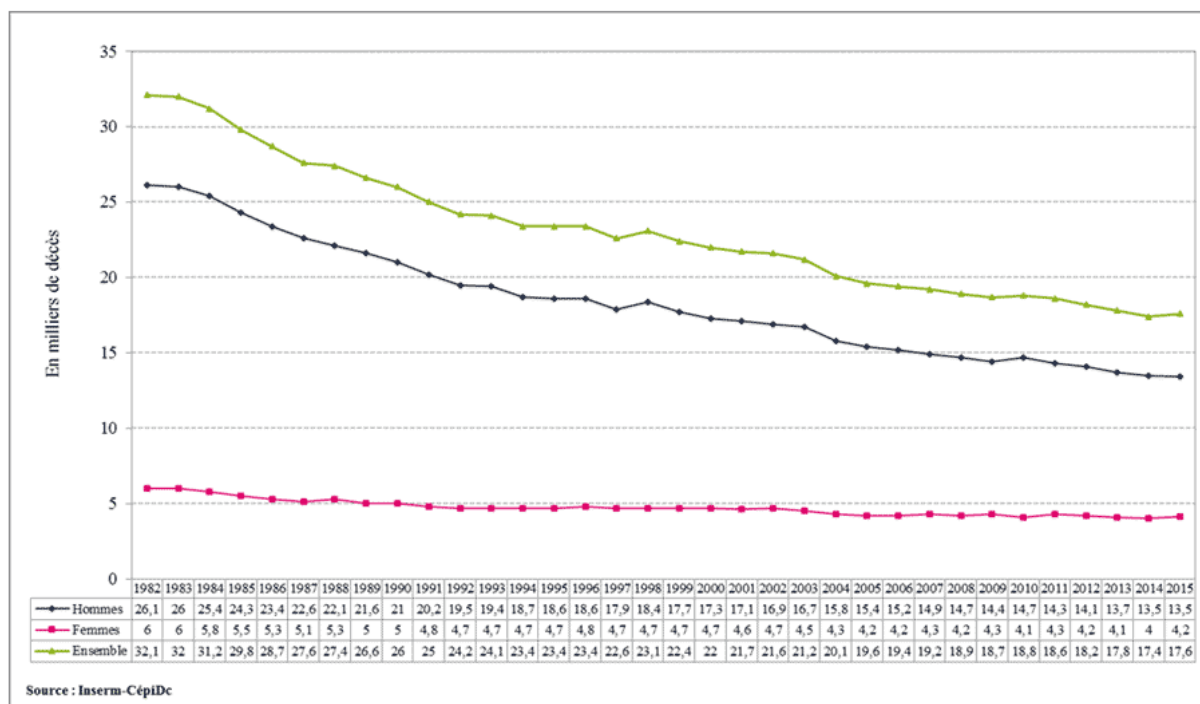


Figure 18 : Evolution du nombre total de décès pour les 3 causes directement liées à l'alcool (cirrhose alcoolique, psychoses alcooliques et cancers des voies aéro-digestives (VADS)) depuis 1982. [64]

Cette diminution constatée s'est plutôt effectuée en faveur des hommes. On constate surtout une diminution du sex ratio entre les hommes et les femmes depuis 1982 du nombre de décès pour les 3 causes directement liées à l'usage d'alcool.

Malgré une tendance générale à la baisse des habitudes de consommation d'alcool en France ainsi que du nombre de décès qui lui sont imputables, l'alcool représente encore aujourd'hui un poste de mortalité évitable important.

Devant ces chiffres plutôt élevés, les autorités sanitaires ont multiplié, au cours de ces dernières années les campagnes de prévention sur l'alcool auprès du grand public avec des messages choc.

En 2019, un slogan publicitaire provenant de **Santé publique France** mettait d'ailleurs en avant le risque de la consommation de boisson alcoolisées sur la santé dès le deuxième verre d'alcool avec un message publicitaire : « *Pour votre santé, l'alcool c'est 2 verres par jour, et pas tous les jours* ». [65]

Parmi l'ensemble des décès attribuables à l'alcool, la plupart sont liés à des cancers. L'alcool est d'ailleurs décrit par l'Institut National sur le Cancer (INCA) [66] comme une substance hautement cancérigène. Parmi les 41.000 décès annuels liés à l'alcool en France, 11.000 sont liés à l'apparition d'un cancer soit environ un quart du total des décès.

Les effets cancérigènes des boissons alcoolisées ne sont pas seulement liés à l'éthanol qu'elles contiennent mais ils sont également liés aux composés issus de sa dégradation comme l'acétaldéhyde, évoqué précédemment.

Les principaux cancers concernés par la consommation d'alcool sont les suivants (par ordre décroissant) :

- Cancer du sein,
- Cancer du côlon et du rectum
- Cancer de la bouche et du pharynx
- Cancer du foie
- Cancer de l'œsophage
- Cancer de l'estomac

A noter que l'apparition d'un type de cancer ne dépend pas du type de boisson alcoolisée consommée mais plutôt de la dose totale consommée. Par exemple, l'augmentation de la fréquence d'apparition du cancer du sein apparaîtrait à partir d'un verre d'alcool par jour alors que pour le cancer du foie, il apparaîtrait à partir de 4 verres d'alcool par jour.

PARTIE II – 3 : LES DOMMAGES LIÉS A L'ALCOOL :

Les dommages liés à l'alcool ne sont plus à démontrer. [43] [67] En effet, les prises d'alcool (aigües et/ou chroniques) entraînent des dommages, pour certains irréversibles, sur les organes vitaux.

Les organes les plus touchés par l'alcool sont bien entendu le foie et le cerveau mais en réalité tout un tas d'organes sont touchés. Le mésusage de l'alcool est d'ailleurs impliqué dans plus de 60 pathologies différentes.

A cette composante organique s'ajoute des dommages sur la composante psychique et psychologique, directement liée aux effets de l'alcool en lui-même.

Partie II – 3 – 1 : Dommages psychologiques et troubles psychiques associés :

En 2007, une étude publiée dans The Lancet classait l'alcool comme une substance potentiellement dangereuse parmi une liste de 20 substances toutes qualifiées de drogues. Parmi elles, l'alcool était classé comme l'une des substances les plus dangereuses puisqu'elle avait des répercussions physiques, sociales mais aussi parce qu'elle engendrait exactement un effet de dépendance. [68]

Selon **drogue-infos service**, « on appelle **drogue** toute substance qui modifie la manière de percevoir les choses, de ressentir les émotions, de penser et de se comporter ». [69]

Selon l'**OFDT**, on appelle **drogue** : « tout produit psychoactif naturel ou synthétique utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance et dont l'usage peut être légal ou non ». [70]

En France, l'usage des drogues est contrôlé et règlementé. Certaines sont autorisées comme le tabac, d'autres sont interdites comme la cocaïne, l'héroïne ou encore le cannabis. L'alcool, en revanche, fait partie des drogues qualifiées de « licites », c'est-à-dire qu'elle est autorisée à la vente.

L'alcool, en tant que drogue, entraîne un processus de dépendance psychique. Cette dépendance psychique se traduit par le besoin irrésistible de consommer la drogue, bien que celle-ci ait des effets néfastes sur la santé. Ce besoin urgent et irrésistible est également appelé « craving ». [71]

Au niveau cérébral, l'alcool, comme toutes les drogues, va venir activer le circuit cérébral de la récompense, ce qui va avoir pour but la libération de dopamine, l'hormone du plaisir, dans une petite zone du cerveau qui est appelé « *noyau accumbens* », ou noyau sous-thalamique.

Mais ce mécanisme n'est pas le seul mécanisme mis en jeu dans le processus de dépendance et d'addiction. D'autres processus génétiques et environnementaux sont également impliqués dans la sensibilité de chaque individu face aux drogues.

Partie II – 3 – 2 : Dommages somatiques :

Les dommages somatiques associés à la prise d'alcool se matérialisent principalement par des lésions hépatiques.

En effet, le foie est l'organe majoritairement touché dans la prise d'alcool chronique. Plusieurs pathologies du foie peuvent survenir suite à la prise d'alcool, comme la stéatose, l'hépatite (chronique ou non), la fibrose, la cirrhose, ou encore un carcinome hépatocellulaire. [43]

Cependant, chaque individu consommant de l'alcool chronique ne développera pas nécessairement de lésions hépatiques, il existe donc un processus de variabilité inter-individuelle qui conduit à l'apparition des complications liées à l'alcool.

Parmi les processus de variabilités inter-individuelles ayant déjà été démontré, on peut noter des facteurs génétiques, environnementaux, le contexte familial ou encore l'exposition précoce à l'alcool. [71] [72] [10]

Des études ont montré qu'une exposition précoce, qu'elle soit *in utero* ou chez les jeunes, entraînerait ainsi une augmentation importante du risque de dépendance à l'âge adulte.

Le rôle du microbiote a également été l'objet de nombreuses études ces dernières années en matière de variabilité inter-individuelle.

En effet, on constate que le microbiote intestinal est fortement impacté chez le patient alcoolique chronique. Cette dégradation serait à la fois la cause et la conséquence de l'alcoolisme chronique.

Il existe en réalité une dysbiose induite par la consommation chronique d'alcool, et cette dysbiose entraîne à son tour une sensibilisation accrue à l'apparition de lésions hépatiques.

Ce mécanisme, par lequel le microbiote intestinal et les pathologies tissulaire hépatiques issues de la consommation hépatique sont liées, ouvrirait alors la voie sur de nouvelles perspectives en matière de prise en charge thérapeutique des patients.

PARTIE III : MICROBIOTE ET ALCOOL – DYSBIOSE ASSOCIEE :

PARTIE III – 1 : LES MODIFICATIONS INDUITES PAR LA PRISE D'ALCOOL SUR LE TUBE DIGESTIF :

La prise d'alcool, qu'elle soit aiguë ou chronique, induit des modifications sur le tube digestif et sur le microbiote intestinal. Ces modifications, pour certaines réversibles, apparaissent sous certaines conditions et ne sont pas constantes chez tous les individus.

Nous allons tenter, dans un premier temps, de définir quelles sont les conséquences de la prise d'alcool sur le microbiote intestinal, et plus généralement sur le tube digestif.

Partie III – 1 – 1 : Modifications induites sur le microbiote intestinal :

L'exposition chronique à l'alcool induit des modifications au niveau de la composition microbienne de la flore intestinale. Ces modifications dépendent de la durée d'exposition à l'alcool et peuvent être « réversibles » si elles sont contrôlées à temps. [73]

Une étude menée sur des modèles murins a mis en évidence cette dysbiose. Dans cette étude, des souris ont été exposées à de l'alcool pendant un total de 8 semaines.

➤ Description de l'étude :

Les souris ont été triées en 3 groupes distincts. Les groupes sont les suivants :

- Groupe 1 : Souris du groupe témoin (**PF**)
- Groupe 2 : Souris exposées à de l'alcool pendant toute la durée de l'étude (**AF**)
- Groupe 3 : Souris exposées à de l'alcool pendant toute la durée de l'étude mais pour lesquelles une supplémentation en souche *Lactobacillus rhamnosus GG* (**AF+LGG**) a été établie à partir de la semaine 6.

Une mesure de leur composition microbienne a été effectuée à différents temps de l'étude :

- Au début de l'étude pour les groupes AF et PF.
- A la semaine 6 pour les groupes AF et PF

- A la fin de la semaine 8 pour les groupes AF, PF et AF+LGG.

Les résultats obtenus ont été comparés au groupe de souris témoins (AF), qui ont servi de référence pour l'étude.

➤ **Résultats de l'étude :**

On constate que dans tous les groupes de l'étude (AF, PF et AF+LGG), la composition microbiotique des souris est dominée par 2 phylums que sont les *Bactéroidetes* et les *Firmicutes*. Les *Firmicutes* sont généralement le phylum le plus dominant mais le ratio *Firmicutes* / *Bactéroidetes* est approximativement de 50/50.

De plus, au niveau basal et dans les groupes non exposés à l'alcool, on constate que les *Protéobactéries* et les *Actinobactéries* sont présentes dans des quantités très faibles (environ 1% voire moins).

A la fin de la semaine 8, on constate que la composition microbiotique du groupe exposé à l'alcool a été considérablement modifiée. En effet, on remarque une diminution importante des *Bactéroidetes* et des *Firmicutes* et dans le même temps une augmentation des *Protéobactéries* et des *Actinobactéries*. Chez les souris à qui l'on a administré des souches de LGG, on remarque, que même si les *Firmicutes* sont devenues majoritaires par rapport aux *Bactéroidetes*, il n'y a pas eu d'augmentation significative en pourcentage de la composition en *Protéobactéries* et *Actinobactéries*.

➤ **Conclusion :**

L'exposition continue à de l'éthanol chez les souris entraîne une modification de la composition microbiotique. Cette modification peut être « contrôlée » par l'administration concomitante d'une souche microbiotique, le LGG, en réduisant l'émergence de bactéries Gram +.

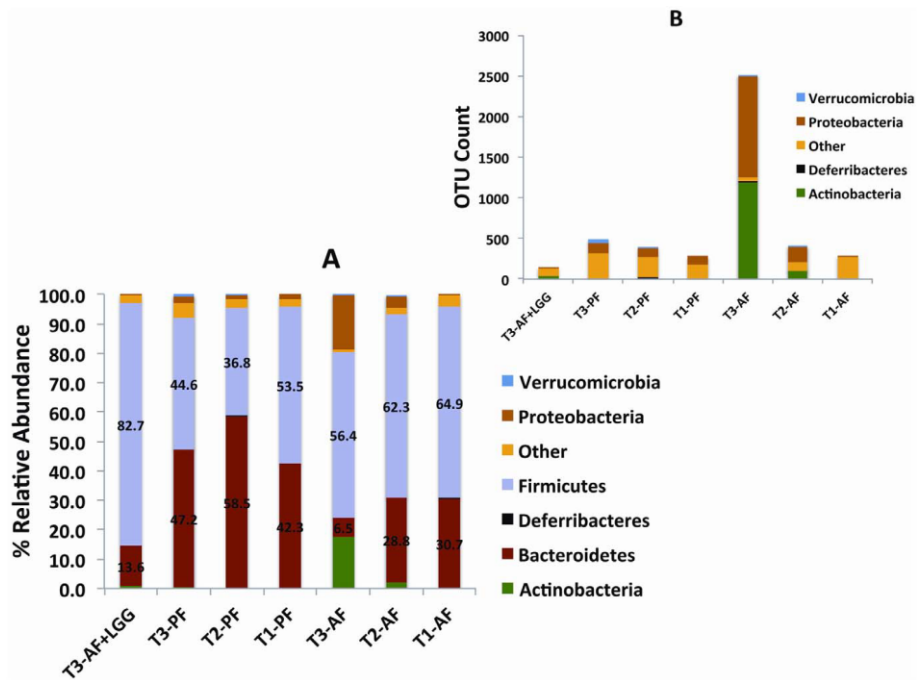


Figure 19 : Abondance relative des phylums bactériens des différents groupes de tests en fonction du temps. (T1 = mesure initiale, T2 = mesure à la fin de la semaine 6, T3 = mesure à la fin de la semaine 8, AF = groupe exposé à l'alcool, PF = groupe témoin, AF + LGG = groupe exposé à l'alcool puis traité par alcool + *Lactobacillus rhamnosus GG*)

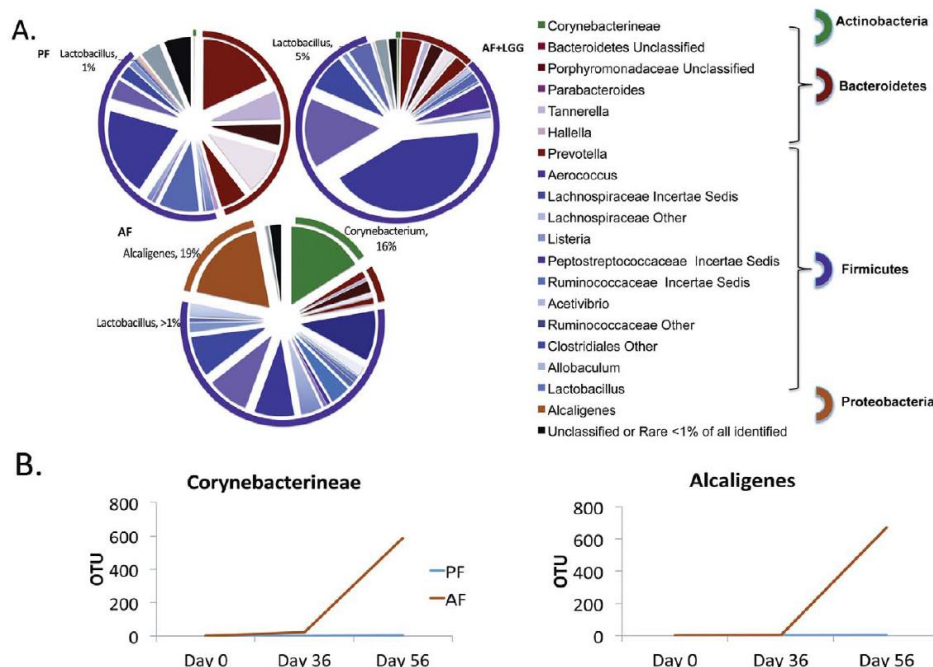


Figure 20 : Distribution relative des différents phyla bactériens dans les différents groupes testés après 8 semaines.

Cette expansion de bactéries à Gram négatif entraînerait, toujours selon cette même étude, une augmentation du taux d'endotoxines bactériennes du fait que ce type de bactéries comprend de nombreux pathogènes (genres *Escherichia*, *Salmonella*, *Vibrio* et *Helicobacter*).

Ces modèles semblent se confirmer chez l'Homme. D'après une étude menée sur une cohorte de patients « buveurs d'alcool chronique » versus « buveurs moyens » et « non buveurs », on constate bien une dysbiose liée à la prise d'alcool, bien qu'il n'y ait pas eu dans cette étude, de notion de durée d'exposition mais plutôt une évaluation arbitraire entre des consommateurs « réguliers » et « moins réguliers ». Cette dysbiose met en évidence, comme chez les souris, une diminution de la composition relative en bactéries appartenant au phylum *Bacteroidetes* et une augmentation des bactéries appartenant au phylum des *Protéobactéries*. [74]

Au vu des résultats observés dans ces études, il semble donc clairement établi qu'une consommation d'alcool impacte l'équilibre microbiotique. Il semble donc intéressant d'étudier à présent en quoi la dysbiose induite par la prise d'alcool implique d'autres modifications au niveau intestinal.

Partie III – 1 – 2 : Autres modifications sur le tube digestif :

Comme nous l'avons déjà évoqué, le microbiote intestinal est intimement lié à l'équilibre des cellules intestinales. On le retrouve principalement au niveau du mucus intestinal qui recouvre les entérocytes. Il semble donc évident que si le microbiote est impacté suite à la prise d'alcool, d'autres conséquences vont apparaître au niveau digestif.

Partie III – 1 – 2 – 1 : La dysbiose induite par la prise d'alcool entraîne une modification du mucus intestinal :

La modification du microbiote intestinal va de ce fait avoir un impact direct sur la composition du mucus retrouvé au niveau digestif puisque c'est au niveau du mucus qu'on le retrouve.

A l'état basal, la surface du tube digestif (entérocytes) est recouverte par une couche de mucus épaisse. Cette couche de mucus constitue la première barrière de protection contre les éventuels agents pathogènes.

Au niveau de ce mucus, une protéine, la **mucine**, est retrouvée majoritairement. Il s'agit d'une grande protéine fortement glycosylée, retrouvée à la surface.

Les mucines sont sécrétées par les cellules à mucines, ou « *Goblet cells* » de la paroi intestinale. Elles sont composées d'une alternance de domaines glycosylés et non glycosylés. Les groupements glycosylés (oligosaccharides) retrouvés majoritairement au niveau des mucines sont le **N-acétylglucosamine**, le **N-acétylgalactosamine**, le **fucose** et le **galactose**. [75] Au niveau terminal de ces chaînes glycosylées, on retrouve souvent un groupement acide sialique, responsable des propriétés protectrices des mucines, notamment vis-à-vis des agents pathogènes extérieurs.

Sur une étude menée sur des rats, on a démontré que la prise d'alcool chronique engendrait une diminution importante du nombre d'oligosaccharides essentiels à la synthèse des mucines.

Group	Ethanol fed (days)	Total Hexoses (µg/mg protein)	Fucose (nmoles/mg protein)	Sialic acid (nmoles/mg protein)
A	Control (Nil)	141.4 ± 19.5	244.3 ± 19.5	167.4 ± 29.3
B	15	143.8 ± 12.3	230.4 ± 14.9	163.2 ± 26.3
C	25	149.0 ± 11.7	116.7 ± 12.6***	207.4 ± 24.3*
D	35	157.8 ± 19.0	112.1 ± 9.2***	220.8 ± 18.8**
E	56	164.6 ± 13.9*	70.6 ± 3.7***	232.7 ± 12.2***

Figure 21 : Effets de l'alcool sur les oligosaccharides contenus dans les mucines intestinales chez des rats [75]

On constate que cette diminution d'oligosaccharides essentiels intervient après plus de 25 jours d'exposition à de l'alcool. Or la mucine est une protéine essentielle pour défendre la paroi digestive intestinale. Ainsi, si les composants normalement majoritaires et essentiels pour avoir des mucines de bonne qualité sont retrouvés en quantité moindre, alors la paroi digestive est plus fragile aux agents pathogènes extérieurs. Cela module ainsi l'adhésion des agents microbiens à la surface du tube digestif et influence automatiquement l'adhésion des bactéries contenues dans le microbiote intestinal.

Partie III – 1 – 2 – 2 : Les modifications observées sur le tube digestif impliquent une augmentation de la perméabilité intestinale :

L'une des conséquences majeures de la dysbiose, que nous avons d'ailleurs déjà introduite à la **Partie I – 2 – 3 – 2**, est l'augmentation de la perméabilité cellulaire.

L'augmentation de la perméabilité cellulaire présente plusieurs problèmes :

- D'abord, cela va favoriser l'inflammation au niveau local car certaines molécules irritantes vont être capable de passer la barrière digestive.
- Ensuite, cela va permettre à certains pathogènes (comme des bactéries ou des éléments bactériens) de pouvoir rentrer plus facilement dans la circulation générale.

L'augmentation de cette perméabilité intestinale a d'ailleurs fait l'objet de nombreuses études, principalement chez des rats.

Une étude publiée dans la revue de Gastroentérologie en 2000 a été l'une des premières études à mettre en évidence une augmentation de la perméabilité intestinale liée à l'alcool. [76]

Le critère d'étude pour mesurer cette perméabilité intestinale accrue au LPS était le rapport L/R ou LMR ratio, c'est-à-dire la mesure du rapport entre le Lactulose et le Mannitol.

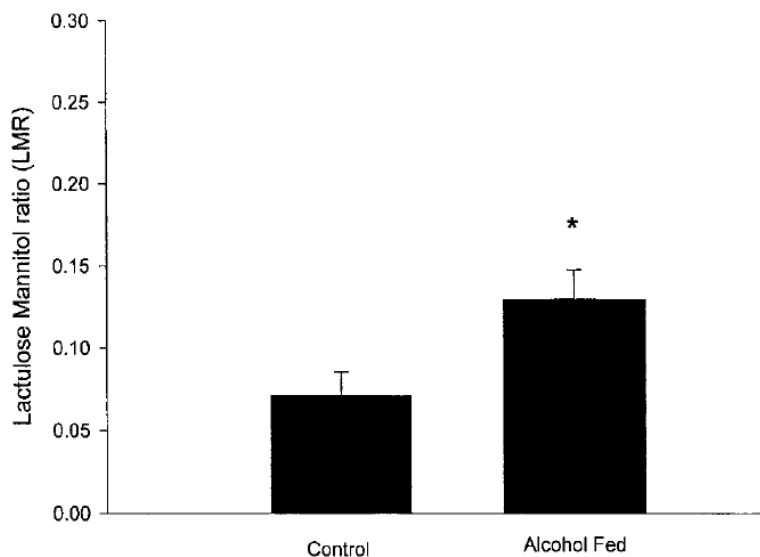


Figure 22 : Perméabilité intestinale mesurée avec le LMR ratio [76]

On constate que chez les rats ayant été exposés à l'alcool, la perméabilité intestinale mesurée avec le LMR ratio est presque doublée par rapport au groupe de contrôle.

➤ **Effets d'une prise aiguë d'alcool sur la perméabilité intestinale :**

L'augmentation de la perméabilité observée au niveau intestinal n'est d'ailleurs pas exclusivement liée à une consommation chronique d'alcool. Une simple prise d'alcool peut en effet suffire à modifier la perméabilité du tube digestif si la dose ingérée est suffisante pour être considérée comme « toxique ».

Lors d'une alcoolisation aiguë, différents mécanismes vont entrer en jeu, modifiant ainsi la perméabilité du tube digestif.

Une étude menée sur des rats a d'ailleurs montré que la perméabilité membranaire n'était pas exclusivement liée à la consommation d'alcool en elle-même, mais qu'elle pouvait également être influencée par des facteurs présents au niveau du microbiote intestinal. [42]

En effet, cette étude a démontré que les bactéries contenues dans le microbiote intestinal, produisent de l'acétaldéhyde, un métabolite obtenu par dégradation de l'alcool, pour des doses d'alcool ingérées équivalentes à 3,0 g/kg, 2 heures après la prise. L'acétaldéhyde qui est alors obtenu active les mastocytes présents au niveau du côlon, ce qui entraîne alors une augmentation de la perméabilité membranaire.

Partie III – 1 – 3 : Discussion :

Au vu des résultats présentés, il est désormais clair que la consommation d'alcool entraîne une dysbiose au niveau du microbiote intestinal, mais que d'autres mécanismes entrent en compte, majorant ainsi ses effets toxiques.

Cette dysbiose est marquée par l'émergence de bactéries à Gram négatif. Or, ces bactéries sont pour la plupart capables de produire des toxines bactériennes, leur conférant un haut pouvoir pathogène. De plus, la conséquence principale de cette dysbiose est l'augmentation de la perméabilité cellulaire des entérocytes.

La perméabilité cellulaire semble donc être la clé pour comprendre les mécanismes par lesquels la modification microbienne induite par la consommation d'alcool entraîne les

lésions hépatiques observées chez la plupart des patients. C'est ce que nous allons tenter d'étudier par la suite.

PARTIE III – 2 : LA PERMEABILITE CELLULAIRE A L'ORIGINE DE L'APPARITION DES LESIONS HEPATIQUES OBSERVEES CHEZ LES PATIENTS ALCOOLIQUES ?

La consommation d'alcool se traduit au niveau digestif par une double modification. D'une part, on observe une dysbiose se traduisant par l'émergence de bactéries potentiellement pathogènes, productrices de toxines (endotoxines). D'autre part, la perméabilité membranaire est augmentée, consécutivement à la modification de ce microbiote.

L'augmentation de ces endotoxines circulantes ne serait-elle pas l'une des causes pouvant entraîner l'apparition de lésions au niveau hépatiques ? C'est ce que nous allons tenter d'étudier.

Partie III – 2 – 1 : Augmentation de la quantité d'endotoxines circulantes chez les patients alcooliques :

Dans l'étude que nous avons déjà évoquée à la partie III – 1 – 2 – 2, chez les rats exposés à l'alcool, la perméabilité intestinale est modifiée. [76] Mais la modification de la perméabilité intestinale ne suffisait pas à expliquer à elle seule la translocation des endotoxines bactériennes vers la circulation générale.

Une autre partie de cette étude était donc de prouver que la consommation d'alcool, même aiguë, était en mesure d'augmenter l'endotoxémie, ou taux de lipopolysaccharides (= **LPS**) circulant.

Pour cela, on a administré de l'alcool à des rats puis on a mesuré l'endotoxémie après 2 heures (Figure A).

Par ailleurs, on a cherché à vérifier si l'administration exogène de LPS chez des rats exposés à l'alcool augmente de manière significative leur endotoxémie par rapport à un groupe de rats témoin (Figure B).

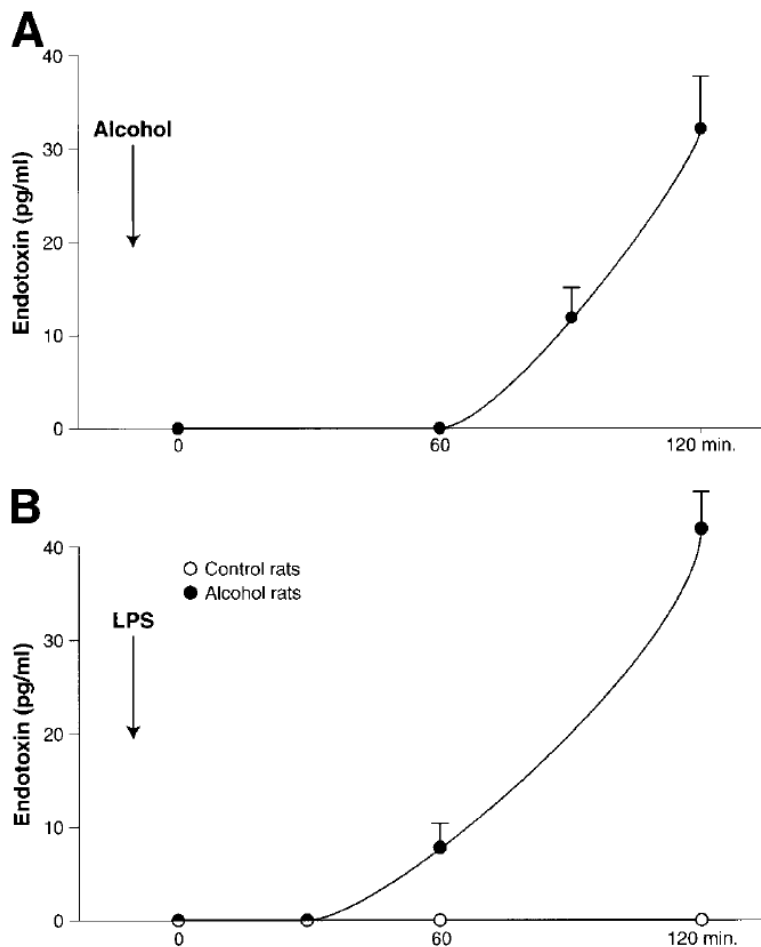


Figure 23 : Mesure de l'endotoxémie en fonction du temps, après administration d'alcool (Fig. A) et après administration de LPS (Fig. B)

On constate qu'après une administration aiguë d'alcool, l'endotoxémie mesurée après 2 heures est approximativement la même que chez des rats exposés de manière chronique à l'alcool, auxquels on a administré du LPS, comparativement au groupe témoin.

L'administration d'alcool chez des rats augmente donc de manière significative la perméabilité aux endotoxines qu'elle soit aiguë ou chronique, ce qui a pour conséquence une augmentation de l'endotoxémie circulante.

Ces modèles animaux sont également applicables à l'Homme. Des études ont en effet montré que chez les patients présentant une cirrhose hépatique, on retrouvait une endotoxémie plasmatique plus élevée comparativement à des patients présentant une cirrhose non-hépatique [77], [78].

De même, une consommation aiguë d'alcool chez des individus ne présentant aucune atteinte hépatique induit également une augmentation des endotoxines plasmatiques transitoires qui va disparaître après quelques jours. [78]

Ces endotoxines vont par conséquent se retrouver dans la circulation générale. Or au niveau digestif, le premier circuit de circulation sanguine est le système porte qui transite par le foie. Ces observations ouvrent donc la voie vers le rôle possible de ces endotoxines sur les lésions hépatiques observées chez les patients alcooliques.

Partie III – 2 – 2 : Rôle des endotoxines bactériennes sur le développement des lésions hépatiques :

Au vu des précédentes analyses, il apparaît que les endotoxines bactériennes jouent un rôle majeur dans l'apparition des lésions hépatiques.

Partie III – 2 – 2 – 1 : Rôle des endotoxines bactériennes dans le développement des lésions hépatiques – mise en évidence par l'usage d'un antibiotique :

Une étude menée en 1995 par l'Association Américaine de Gastroentérologie a été l'une des premières à démontrer le rôle du microbiote sur les lésions hépatiques liées à l'alcool sur des modèles animaux. [79]

Il avait déjà été démontré auparavant que des endotoxines bactériennes (également appelées Lipopolysaccharides, ou **LPS**) présentes au niveau du microbiote intestinal jouaient le rôle d'activateur et / ou de levier dans l'apparition de ces lésions.

Le but de cette étude était donc de réduire le plus possible la production de ces endotoxines bactériennes et d'observer si la réduction de ces endotoxines bactériennes avait pour conséquence la diminution des lésions hépatiques.

Les rats ayant fait l'objet de cette étude ont été traités par de puissants antibiotiques (Néomycine + Polymyxine B) rendant leur intestin complètement stérile. Ils ont ensuite été alimentés en continu par sonde gastrique pendant 3 semaines en alcool.

Chez les rats traités par antibiotiques, les résultats sont sans appel :

- Les niveaux d'endotoxine (endotoxémie sérique) ont chuté drastiquement. De 86 pg/mL environ chez les rats du groupe contrôle contre 25 pg/mL chez les rats traités par antibiotiques.
- Les niveaux des ASAT / ALAT sériques n'a pas augmenté. Il est même inférieur chez les rats exposés à l'éthanol + antibiotiques par rapport au groupe témoin (cf. figure 4).

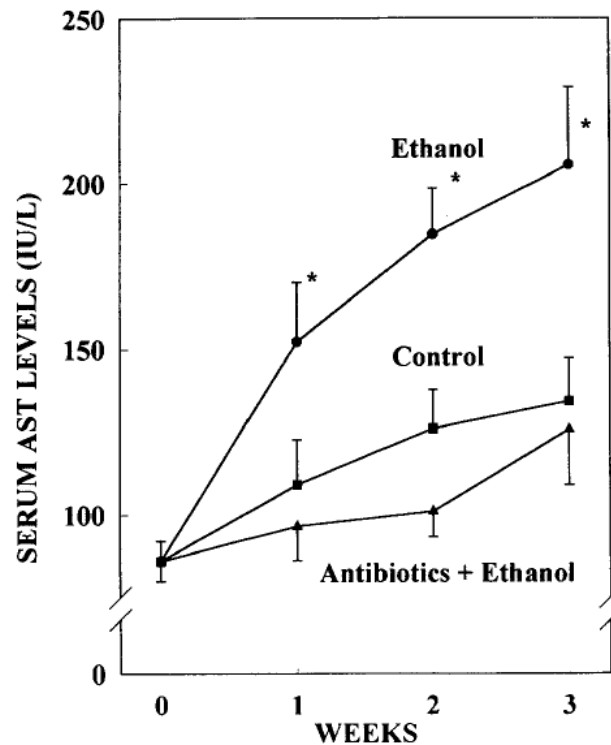


Figure 24 : Effets de l'éthanol et du traitement par antibiotiques sur les enzymes hépatiques en fonction du temps. [79]

Le traitement par antibiotiques est donc un facteur de protection contre les lésions hépatiques induites par la prise d'alcool, dû à une diminution du taux d'endotoxémie.

Cette étude suggère ainsi que l'un des mécanismes mis en cause dans l'apparition de ces lésions hépatiques est bien liée aux endotoxines libérées par les bactéries présentes au niveau du microbiote intestinal.

Partie III – 2 – 2 – 2 : Rôle des cellules du Küpffer dans l'apparition des lésions hépatiques :

Il convient à présent de déterminer par quels mécanismes apparaissent ces lésions hépatiques suite à l'élévation de l'endotoxémie bactérienne.

L'un des mécanismes par lequel semblent se mettre en place le développement de ces lésions serait dû aux cellules de Küpffer, des macrophages que l'on retrouve au niveau hépatique, comme le suggère une étude parue en 1985. [80]

En effet, selon une étude menée sur une culture cellulaire de rat, on a montré qu'en présence d'endotoxines bactériennes, les cellules de Küpffer entraînaient une diminution conséquente de protéines nécessaires à la synthèse des hépatocytes, pouvant constituer une cause d'insuffisance hépatocellulaire. [81]

Lorsque l'on inactive ces cellules de Küpffer par du chlorure de gadolinium, une substance hautement toxique pour ces cellules, on arrive à inverser la tendance en corrigeant les effets toxiques de l'alcool sur le foie. [82]

L'effet toxique des endotoxines bactériennes serait donc dû à l'activation des cellules de Küpffer au niveau hépatique, entraînant une cascade de réactions aboutissant à la mort des hépatocytes et à terme, à l'apparition de lésions hépatiques.

Partie III – 2 – 3 : Discussion :

La consommation d'alcool semble donc entraîner, au niveau microbiotique, une cascade de réactions aboutissant à des lésions tissulaires, potentiellement grave, pouvant affecter le foie.

Il existe, au niveau microbiotique, une dysbiose intestinale liée à la consommation d'alcool, qu'il s'agisse d'une consommation aiguë ou chronique. De cette dysbiose va naître une translocation d'endotoxines bactériennes consécutives à l'émergence de bactéries à Gram négatif via le système porte vers le foie, entraînant les effets toxiques que l'on peut observer.

Nous avons vu que le mécanisme toxique est, au moins en partie, lié à l'implication des cellules de Küpffer. En inactivant ces dernières, il est d'ailleurs possible d'inverser les effets toxiques liés à l'alcool sur le foie.

Au vu de ces résultats, il conviendrait alors de dire qu'en inactivant les cellules de Kuppfer ou en diminuant le taux d'endotoxines bactériennes issues de la dysbiose induite par la consommation d'alcool, on pourrait annuler les effets toxiques de l'alcool au niveau hépatique et ainsi éviter l'apparition des lésions.

Pourtant, les patients alcooliques ne présentent pas tous des lésions hépatiques. Cela suggère que d'autres mécanismes d'action rentrent en jeu dans l'apparition des maladies alcooliques du foie.

C'est à cette interrogation que nous allons tenter de répondre dans une troisième partie.

PARTIE III – 3 : AUTRES MECANISMES MICROBIOTIQUES MIS EN JEU DANS LE DEVELOPPEMENT DES PATHOLOGIES HEPATIQUES ?

Partie III – 3 – 1 : Observations :

Il a été observé que l'apparition de lésions au niveau hépatique est plus fréquente chez 2 types de patients :

- 1- Les patients obèses et / ou possédant une hypertension artérielle. Les lésions hépatiques associées seront appelées « **NAFLH** » (pour *Nonalcoholic fatty liver disease* en anglais).
- 2- Les patients ayant un usage chronique d'alcool. Les lésions hépatiques associées seront appelées « **ALD** » (pour *Alcoholic liver disease* en anglais).

Or, chez les patients obèses, on observe également une dysbiose comme le suggère de récentes études et cette dysbiose serait corrélée au degré d'atteinte hépatique. [83] [84]

Comme nous l'avons montré dans le cas de l'alcool, la dysbiose entraîne des modifications importantes au niveau du système digestif, dont l'une des conséquences principales est l'augmentation de la perméabilité cellulaire. L'augmentation de la perméabilité cellulaire induite par la modification du microbiote intestinal suite à la consommation d'alcool ouvre la voie vers une cascade de mécanismes pouvant aboutir à l'apparition de lésions hépatiques.

Toutefois, comment expliquer que le microbiote puisse être le seul à l'origine des lésions hépatiques chez les patients alcooliques puisque tous les patients ne présentent pas de maladie alcoolique du foie ?

La consommation d'alcool pourrait être l'une des raisons pouvant expliquer les différences observées. D'ailleurs, chez les patients alcooliques, l'apparition des lésions apparaît généralement pour des individus ayant une consommation supérieure à 60 g/jour d'alcool pur (pour les femmes) et 70 g/jour d'alcool pur (pour les hommes). [85]

Mais là encore, les seuils de consommations d'alcool ne sont pas les seules raisons d'une augmentation de ces lésions puisque tous les buveurs excessifs, ou « *heavy drinkers* », c'est-à-dire des buveurs présentant une consommation élevée en alcool, ne vont pas pour autant développer de maladie alcoolique du foie.

Il existerait donc une variabilité inter-individuelle, impliquant probablement des différences au niveau génétique, pouvant expliquer ce phénomène. Nous allons essayer de donner quelques pistes à ce sujet.

Puis nous donnerons quelques mécanismes également impliqués dans la genèse des lésions hépatiques.

Partie III – 3 – 2 : Variabilité inter-individuelle :

La variabilité inter-individuelle implique non seulement des différences au niveau microbiotique, mais également un polymorphisme au niveau génétique.

Partie III – 3 – 2 – 1 : Variabilité microbiotique inter-individuelle :

Bien qu'il existe un lien entre la dysbiose intestinale créée par la prise d'alcool et la maladie alcoolique du foie, certains patients alcooliques ne développent pas de maladie alcoolique du foie ou une forme moins « grave ». Le degré d'atteinte hépatique pourrait donc être lié au degré d'atteinte microbiotique.

Dans une étude comparant des patients avec différents stades d'hépatite alcoolique, on a prouvé qu'il existait un lien entre la sévérité de la maladie hépatique et certaines populations bactériennes. [10]

Dans cette étude, les patients ont été répartis en 3 groupes :

- Un groupe dans lequel les patients ne présentent aucun signe d'hépatite alcoolique (**noAH**)
- Un groupe dans lequel les patients présentent des signes modérés d'hépatite alcoolique (**nsAH**)
- Un groupe dans lequel les patients présentent une forme sévère d'hépatite alcoolique (**sAH**).

On constate que chez les patients avec une sAH, on observe une dysbiose plus marquée des groupes bactériens appartenant aux genres *Bifidobacteria*, *Streptococci*, *Enterobacteria* et *Atopobium*, alors qu'entre les groupes noAH et nsAH, ces dysbioses ne sont pas significativement différentes.

Cela suggère que le degré d'atteinte hépatique est corrélé aux types de bactéries retrouvées au niveau du microbiote. Ainsi, une dysbiose intestinale de certains genres bactériens conduirait à une atteinte hépatique plus sévère.

Partie III – 3 – 2 – 2 : Polymorphisme génétique :

Il existe également un polymorphisme génétique pouvant expliquer les différences inter-individuelles observées. Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'alcool est métabolisé au niveau hépatique sous l'action de deux réactions enzymatiques en acétaldéhyde, impliquant l'alcool déshydrogénase (ou ADH), puis en acétate, impliquant l'acétaldéhyde déshydrogénase (ou ALDH).

L'ALDH, codée par le gène ALDH2, présente un polymorphisme principalement chez les populations d'origine asiatiques. [86] L'ADH, quant à elle, est codée par le gène ADH2 et le gène ADH3, qui sont tous les 2 polymorphes.

Le gène ALDH2 est fréquemment déficitaire chez les populations asiatiques, ainsi, l'ALDH n'exerce pas correctement son action suite à la consommation d'alcool entraînant une hausse de l'acétaldéhyde au niveau sanguin ce qui crée un effet antabuse (et donc une réaction d'intolérance). Ce déficit peut présenter des avantages puisque ces individus vont présenter une forme de « dégoût » face à la consommation d'alcool.

Concernant la MAF, différentes études ont été menées pour tenter d'établir un lien entre polymorphisme des gènes codant l'ADH (ADH2, ADH3) et lésions hépatiques. Par exemple, une augmentation de la fréquence du génotype ADH2*2-2 chez des patients consommateurs excessifs atteints de cirrhose alcoolique a été montrée dans une série courte mais n'a pas été retrouvée confirmée dans une seconde étude.

Pour l'heure, au vu des différentes études effectuées, il n'est pas établi avec précision que le polymorphisme génétique de l'ADH et de l'ALDH est responsable des différences inter-individuelles concernant l'établissement des MAF chez les patients alcooliques, mais elles pourraient en être en partie responsables. D'autres investigations doivent être menées en ce sens pour établir avec plus de précision leur rôle dans la MAF.

Partie III – 3 – 3 : Autres mécanismes microbiotique liés à la consommation d'alcool pouvant influencer les dommages somatiques sur le foie :

Partie III – 3 – 3 – 1 : Modification des composés organiques volatils suite à la prise d'alcool :

Au niveau intestinal, la dysbiose induite par la prise chronique d'alcool implique par conséquent des dérégulations dont certains mécanismes peuvent là encore favoriser voire accélérer l'apparition des lésions hépatiques.

En effet, certains éléments, appelés « composés organiques volatiles » (= VOC), ou les « *short-chain fatty acids* » (= SCFA, les acides gras à chaînes courtes) synthétisés pour la plupart par des bactéries appartenant au microbiote intestinal, vont être retrouvés dans des proportions différentes consécutivement à la prise chronique d'alcool. [87]

A l'instar du microbiote intestinal, on retrouve un type de VOC typique aux patients alcooliques, comme une carte d'identité qui diffère chez les patients en bonne santé.

Parmi les modifications les plus notables, on retrouve, pour le phénotype VOC des patients alcooliques :

- Une élévation du biomarqueur tétradécane, responsable d'un stress oxydatif
- Une diminution de 5 acides gras aux propriétés anti-oxydants

- Une diminution en composition des acides propionate et isobutyrate qui possèdent un rôle dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale

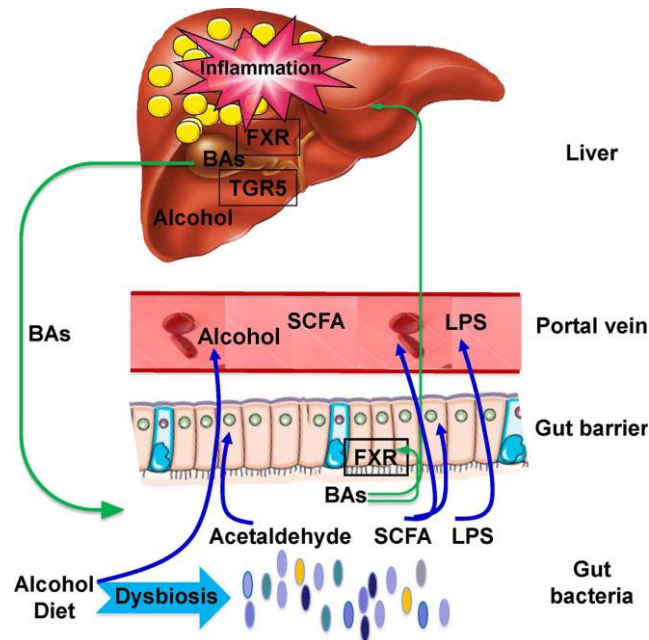


Figure 25 : Microbiote intestinal et impact sur le foie : rôle des différents éléments impliqués dans le processus inflammatoire

Partie III – 3 – 3 – 2 : Modification des acides biliaires :

Chez le rat, la consommation d'alcool va modifier la composition en acides biliaires. [88] On constate, chez les rats traités par de l'alcool que la bile conjuguée à la taurine est présente en plus petite quantité dans le foie et le tractus digestif en comparaison à la bile non conjuguée et la bile conjuguée à la glycine.

L'alcool augmente l'expression des gènes impliqués dans la synthèse d'acides biliaires et de leur efflux (c'est-à-dire leur rejet à l'extérieur des cellules). A contrario, la consommation d'alcool diminue l'expression des gènes régulant l'influx des acides biliaires vers le foie.

Chez l'homme, la prise d'alcool induit une augmentation des niveaux d'acides biliaires, en particulier l'acide lithocholique et l'acide désoxycholique (= DCA), ainsi qu'une augmentation du ratio acides biliaires secondaires/acides biliaires primaires. [89]

De plus, l'analyse du métabolome fécal chez des souris exposées à l'alcool a mis en lumière le rôle des acides biliaires dans la maladie alcoolique du foie. [10]

Dans cette étude, ils ont effectué des transplantations fécales de patients alcooliques atteints d'hépatite alcoolique sévère ou non chez des souris stériles. Les souris ayant été transplantés par le microbiote d'un patient avec une hépatite alcoolique sévère ont développé des lésions hépatiques plus sévères que celles transplantées par le microbiote d'un patient n'ayant aucune atteinte hépatique.

Lorsqu'ils ont comparé les métabolites fécaux des 2 types de souris, ils ont remarqué une différence de 13 biomarqueurs, dont les plus discriminants concernant la toxicité induite par l'alcool sont les acides biliaires et leurs dérivés, ainsi que les acides gras synthétisés par les bactéries.

Chez les souris ayant développé des lésions hépatiques importantes, les échantillons de matière fécale ont révélé des taux plus importants d'acides biliaires primaires et d'acides chénodésoxycholique (= CDCA) que chez les souris n'ayant pas développé de lésions hépatiques.

A contrario, chez les souris n'ayant pas développé de lésions hépatiques, on a observé des taux plus élevés en acides biliaires secondaires ainsi qu'en acide ursodésoxycholique (UDCA).

Or, la synthèse d'acide biliaires dépend de l'expression du récepteur appelé FXR. [90] Si le nombre d'acide biliaires diminue, il y aura moins de récepteurs FXR, ce qui va exercer un rétrocontrôle négatif. Parmi les acides biliaires, certains ont un rôle sur la perméabilité intestinale.

Partie III – 3 – 4 : Discussion :

Les mécanismes aboutissant à l'apparition des MAF sont donc nombreux et liés principalement à un déséquilibre microbiotique consécutif à la prise d'alcool.

La consommation d'alcool va donc participer de manière directe et indirecte à l'apparition des lésions. De manière directe, l'alcool entraîne une dysbiose qui entraîne à son tour une augmentation de la perméabilité intestinale, augmentant le risque de translocation

des agents pathogènes vers le foie. De manière indirecte, l'alcool va être en mesure de modifier l'expression de certains gènes, codant pour des protéines impliquées le métabolisme de l'alcool, participant ainsi à sa toxicité hépatique.

De plus, une variabilité inter-individuelle existe, et rentre en compte dans l'apparition des lésions hépatiques.

Le microbiote intestinal semble jouer un rôle central dans les MAF, ce qui en fait une potentielle cible thérapeutique sur laquelle il semblerait intéressant d'agir pour limiter les effets délétères de l'alcool. De plus en plus d'études voient le jour et sont portées sur le microbiote intestinal en tant que cible thérapeutique potentielle pour réduire les lésions hépatiques dans la MAF.

PARTIE IV : COMMENT AMELIORER LA DYBIOSE INDUITE –

RÔLE DES PREBIOTIQUES / PROBIOTIQUES ET

TRANSPLANTATION FECALE :

PARTIE IV – I : Les options thérapeutiques « classiques » disponibles pour traiter les patients atteints de maladie alcoolique du foie :

Partie IV – I – 1 : L'arrêt de l'alcool et/ou abstinence :

Il apparaît clairement logique que l'option thérapeutique la plus évidente est l'arrêt de l'alcool pour améliorer les complications hépatiques. [91]

Toutefois, bien qu'elle semble logique, cette option peut parfois être difficilement réalisable puisqu'elle occasionne dans de nombreux cas un syndrome de sevrage important lors de l'arrêt si celui-ci n'est pas effectué de manière progressive. C'est d'ailleurs toute la complexité de cette phase.

En effet, cela peut engendrer de graves problèmes pour la personne abstinente, notamment au niveau psychologique et psychiatrique, pouvant se traduire par des hallucinations / cauchemars, convulsions, jusqu'à des troubles plus importants comme le *delirium tremens* (= « état d'agitation important avec fièvre associée, tremblement et trouble de la conscience, propre à l'intoxication alcoolique »). [92] [93]

Cette étape nécessite donc un accompagnement qui peut se faire de 2 manières :

1) Accompagnement psychologique :

Ce type d'accompagnement peut se traduire soit par des passages répétés chez le médecin, aide psychologique (psychologue, psychiatre...), séjour en cure de désintoxication ...

En France, il existe de nombreux moyens de se faire aider dans la prise en charge de son alcoolisme. Les **CSAPA** (= Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en

Addictologie) en constituent d'ailleurs l'un des piliers essentiels dans le traitement de l'alcoolisme chronique. [94]

On retrouve par ailleurs des **groupes d'aides spécifiques** à l'arrêt de l'alcool. Parmi ces méthodes, on retrouve notamment l'aide qualifiée d'aide « par les pairs ». Il s'agit de groupes de personnes se retrouvant et ayant déjà été confrontées aux problèmes liés à l'alcool. Ces groupes de personnes se retrouvent par le biais de différentes associations comme les « *Alcooliques Anonymes* », ou encore « *La Croix Bleue* ». [95]

2) Accompagnement médicamenteux :

Dans certains cas, l'accompagnement psychologique seul ne suffit pas et/ou ne suffit plus à l'arrêt de l'alcool. Dans ce cas, des traitements médicamenteux adaptés existent afin de compléter la prise en charge de ces patients.

Ces dernières années, de nombreuses molécules ont d'ailleurs vu le jour dans le traitement du sevrage alcoolique. Mais ces traitements médicamenteux représentent davantage une aide au maintien de l'abstinence ou à la prévention des rechutes, qu'à un traitement permettant simplement d'arrêter la consommation d'alcool. [96] Nous allons les détailler ci-dessous.

Partie IV – I – 2 : Les traitements médicamenteux dans le sevrage alcoolique :

Les traitements médicamenteux utilisés dans le sevrage alcoolique sont très nombreux et sont regroupés en 2 classes thérapeutiques :

Partie IV – 1 – 2 – 1 : Les médicaments utilisés lors du sevrage alcoolique [97] :

Ces médicaments sont utilisés en phase aigüe pour initier le traitement du sevrage alcoolique. Les molécules qui constituent cette classe sont nombreuses. On retrouve notamment :

1) Des Benzodiazépines (BZD) :

En raison de leurs propriétés sédatives, myorelaxantes et anti-convulsivantes, ces molécules sont fréquemment prescrites car elles pallient au syndrome de manque en supprimant ses effets.

Les BZD représentent l'un des médicaments les plus utilisés pour pallier au syndrome de manque. Elles ont d'ailleurs montré leurs bénéfices versus placebo dans de nombreuses études. [98]

2) Des Béta-bloquants, anti-convulsivants et neuroleptiques :

Ces médicaments sont prescrits conjointement aux benzodiazépines afin de renforcer leur efficacité, notamment sur les crises convulsives ou encore le *delirium tremens*.

3) La vitamine B1 :

La vitamine B1 (ou thiamine) est souvent prescrite lors des sevrages alcooliques pour prévenir d'une complication neurologique grave appelée « *encéphalopathie de Gayet-Mernicke* », une complication liée à un déficit ou une malabsorption de cette vitamine au niveau du cerveau.

4) D'autres molécules utilisées plus récemment [99] :

- Le baclofène (ou LIORESAL®)

Le baclofène possède une histoire particulière. D'abord développé comme un antiépileptique, cette molécule fut finalement approuvée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en 1975, puis par la Food and Drug Administration (FDA) en 1977 dans l'indication « relaxant musculaire et antispastique ». Il agit au niveau des récepteurs GABA, induisant une relaxation musculaire. [100]

Après avoir supposé que le Baclofène pouvait avoir un effet anxiolytique du fait de ses effets sur le récepteur GABA, certains chercheurs ont émis l'hypothèse qu'il aurait des effets également sur la dépendance et la consommation d'alcool.

C'est en 2004 qu'un médecin franco-américain, Olivier Ameisen, eut pour la première fois l'idée d'utiliser sur lui-même le Baclofène, dans le but de se guérir de son alcoolodépendance, puis de promouvoir ensuite ses bénéfices, ce qui provoqua d'énormes doutes au sein de la communauté scientifique.

En France, le Baclofène a obtenu en 2014 son remboursement auprès de la sécurité sociale dans le cadre d'une RTU (recommandation temporaire d'utilisation) pour l'indication

suivante : « *réduction de la consommation d'alcool chez les patients alcoolodépendants ainsi que dans l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez des patients alcoolodépendants* ».

Bien que de nombreuses études menées sur le Baclofène pour tenter de déterminer son efficacité et sa sécurité dans l'indication [11], [102], [103] ont montré des effets bénéfiques chez les patients alcoolodépendants, il n'est pas indiqué en première intention, en raison principalement de données insuffisantes et contradictoires au sein de la communauté scientifique.

De plus, les études ont démontré de nombreux effets indésirables pour des doses importantes de Baclofène. Les études cliniques ont montré, en plus d'une fatigue importante, des troubles du sommeil et des vertiges [104] que le Baclofène pouvait être responsable d'effets indésirables potentiellement graves comme des symptômes maniaques [105], des apnées du sommeil [106] ou encore des acouphènes [106].

Son utilisation requiert donc la plus grande vigilance lorsqu'il est instauré.

- **Le nalméfène (ou SELINCRO®)**

Le nalméfène est un modulateur du système opioïde (récepteurs μ , κ , δ). Il exerce une activité antagoniste sur les récepteurs μ et δ , et une action agoniste partielle sur les récepteurs δ . [107] En agissant sur ce système, le nalméfène aurait une action sur la consommation d'alcool, permettant ainsi de réduire la consommation de l'individu.

Ce médicament a obtenu son AMM en 2013 et son remboursement par la Sécurité Sociale en 2014. Il est aujourd'hui devenu le traitement de référence dans la réduction de la consommation d'alcool et doit être prescrit en première intention.

- **La naltrexone (ou NEMEXIN®)**

Ce médicament est principalement utilisé dans le maintien de l'abstinence à l'alcool mais certaines études suggèrent son efficacité dans le sevrage alcoolique. [108]

Selon cette étude, la Naltrexone réduirait le risque de consommation excessive d'alcool à 83% du risque par rapport au groupe placebo et diminuerait les jours de consommation d'environ 4% également.

Partie IV – 1 – 2 – 2 : Les médicaments d'aide au maintien de l'abstinence [109], [97] :

Ces médicaments vont permettre au patient sevré de maintenir son abstinence face à l'alcool dans le temps. On retrouve différentes molécules dans cette indication.

1) Le disulfirame (ANTABUS®) [110]

Son efficacité est liée à son mécanisme d'action. Il agit sur la métabolisation de l'éthanol dans l'organisme en bloquant sa dégradation au stade d'acétaldéhyde.

Or l'acétaldéhyde, lorsqu'il s'accumule, est un produit très toxique pour l'organisme, responsable d'un *flush* (= rougeur, chaleur) qui va d'abord être observable au niveau du visage puis rapidement sur tout le corps. Parallèlement, on peut observer une pâleur, une faiblesse musculaire, une vision troublée ainsi que des vertiges, une désorientation ou encore des nausées / vomissement.

Cet effet est également appelé « effet antabuse ». Il va apparaître très rapidement après avoir consommé de l'alcool et peut persister pendant plusieurs heures jusqu'à disparition complète de l'acétaldéhyde.

Le mécanisme d'action de ce médicament s'exerce donc par un effet « punitif » lorsque le patient consomme de l'alcool.

De plus, en raison de ses nombreuses interactions médicamenteuses (on note principalement des interactions avec le Métronidazole, la Phénytoïne ou encore la Warfarine), il doit être utilisé dans des cas bien spécifiques, et réservé principalement à des patients réellement motivés dans leur démarche de sevrage alcoolique.

2) L'acamprosate (AOTAL®)

Son mécanisme d'action exact est mal connu. L'hypothèse la plus fréquemment avancée concernant son mécanisme d'action est qu'il agirait sur le système glutamatergique, responsable d'une excitation dans le système nerveux central. Il diminuerait l'envie de boire chez la personne déjà abstinente.

Toutefois, son efficacité reste controversée. L'étude COMBINE a en effet démontré que l'acamprosate n'avait pas d'action supérieure à celle d'un placebo [111]. De plus, une étude comparant les effets de la naltrexone à ceux de l'acamprosate a montré que les résultats

observés chez les patients qui consomment de l'acamprosate ne sont pas supérieurs à ceux de l'acamprosate [112].

Ces résultats restent à prendre en considération mais doivent être interprétés avec prudence, la prise en charge des patients n'étant pas la même dans toutes les études effectuées.

Il reste une alternative intéressante en raison des faibles effets indésirables qu'il entraîne.

3) La naltrexone (NEMEXIN®)

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs aux opiacés comme nous l'avons déjà évoqué précédemment. Au niveau du cerveau, elle entre en compétition avec les endorphines, hormones sécrétées naturellement par le cerveau responsable du plaisir au niveau du circuit et la récompense.

Ce mécanisme supprimerait ainsi l'envie de boire et donc le risque de rechutes de consommation.

Il semblerait que la naltrexone soit l'un des traitements les plus efficaces et les plus sûrs dans la prise en charge des patients alcooliques selon l'étude de Susanne Rösner. [108]

4) Autres médicaments

A noter que d'autres médicaments sont encore à l'étude ont démontré une certaine forme d'efficacité dans l'aide au maintien de l'abstinence mais ils sont plus anecdotiques. On peut citer par exemple : certaines benzodiazépines, des sédatifs, le topiramate, certains antidépresseurs, ou bien encore l'oxybate de sodium.

Toutes ces molécules ne sont pour le moment pas indiquées dans le traitement spécifique du maintien de l'abstinence mais certains peuvent constituer une aide importante pour les patients.

Partie IV – I – 3 : Les médicaments « conventionnels » utilisés dans le traitement de la maladie alcoolique du foie [9] :

De nombreuses molécules (ou association de molécules) ont été l'objet d'études cliniques pour traiter les patients atteints de MAF.

Actuellement, l'un des traitements de référence utilisé dans la maladie alcoolique du foie est une corticothérapie. De nombreuses études ont en effet montré les bénéfices d'un traitement par corticoïdes chez des patients atteints par une hépatite alcoolique. [113][114][113] Il a d'ailleurs été montré qu'un traitement par corticoïdes est le seul traitement pouvant augmenter l'espérance de vie des patients atteints d'HA après 28 jours. [24]

Mais leur efficacité reste relativement restreinte puisqu'elle ne concerne que certains types de patients, notamment ceux présentant une encéphalopathie hépatique ou ceux présentant une infection.

Chez les non-répondeurs à la corticothérapie, la **pentoxifylline** a démontré un bénéfice chez les patients atteints d'hépatite alcoolique à très court terme. [115] Cependant, elle ne constitue pas une bonne alternative chez les patients atteints de MAF n'ayant pas répondu à un traitement initial par corticoïdes, [116] et de plus son efficacité n'est pas meilleure si elle est associée aux corticoïdes en terme de morbidité et de mortalité. [117]

L'association de **N-acétylcystéine + glucocorticoïde (Prednisone)** a démontré un bénéfice limitée puisqu'il a été une amélioration de la survie moyenne à un mois chez les patients atteints de MAF, mais pas une amélioration de la survie moyenne à 6 mois [118], offrant ainsi une option limitée dans la prise en charge des patients atteints de MAF.

Les anti TNF- α ont également été l'objet d'études puisqu'il a été montré qu'il était impliqué dans la pathogénèse de la MAF. Malgré des résultats initialement encourageants chez des patients atteints d'hépatite alcoolique traités par infliximab, un anti TNF- α [119], d'autres résultats ont montré une augmentation du risque infectieux [31], de ces molécules (infliximab + prednisone), conduisant même à une augmentation du risque de mortalité chez ces patients (étanercept) [32], conduisant à abandonner l'idée d'utiliser des anti-TNF dans le traitement de la MAF.

Face à l'inefficacité voire même la dangerosité des traitements utilisés, il a été nécessaire d'élargir le périmètre de thérapeutiques possibles pour traiter les patients atteints de MAF. Dans certains cas, il peut s'agir d'une transplantation hépatique, mais cette transplantation hépatique peut se révéler inefficace, voire même insuffisante...

Nous allons tenter de donner quelques éléments de réponses ci-après.

Partie IV – I – 4 : Transplantation hépatique [122] :

La transplantation hépatique constitue une option thérapeutique possible et intéressante dans la prise en charge de la maladie alcoolique du foie mais elle est à prendre avec beaucoup de précaution. [123]

D'abord, il s'agit d'une méthode chirurgicale lourde pour le patient et elle n'est pas sans risque. En effet, le risque de mortalité dans les 6 mois qui suivent la transplantation hépatique reste élevé.

Ensuite, parce qu'il existe un risque de rechute si le patient n'a pas été préalablement sevré. Le patient transplanté risquerait alors d'abîmer son foie néo-transplanté.

Enfin, les patients transplantés nécessitent davantage de soins de suite. Ils doivent notamment suivre des dépistages réguliers et sont placés sous traitement immunosuppresseurs, ce qui les rend davantage sensibles à d'autres types d'infections. [123]

Cette option thérapeutique reste donc possible mais n'est pas forcément l'option la plus recommandée dans la prise en charge de la maladie alcoolique du foie. Elle ne doit être proposée qu'en cas de non-réponse aux traitements standards classiques et seulement si le patient est totalement sevré.

Partie IV – I – 5 : Vers de nouvelles options thérapeutique ? [122]

Malgré toutes les options thérapeutiques évoquées précédemment, l'éventail des possibilités permet de traiter les patients dans certains cas mais ces options restent relativement insuffisantes et anecdotiques, et les pronostics de survie globale sont plutôt mauvais.

Ces dernières années, la compréhension de la maladie alcoolique du foie et des mécanismes mis en jeu dans son apparition ont conduit à étudier de nouvelles cibles thérapeutiques.

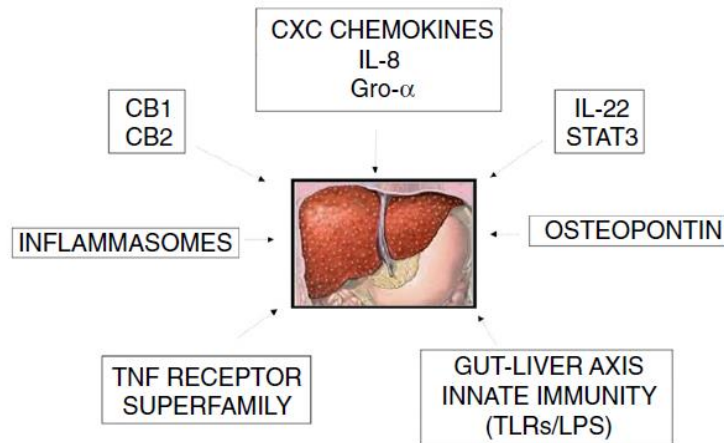


Figure 26 : Cibles thérapeutiques potentielles dans la prise en charge de la maladie alcoolique chronique. [9]

De nombreuses cibles potentielles ont ainsi été mises à la lumière, offrant des perspectives d'études intéressantes.

La plupart de ces cibles reposent sur la correction de processus inflammatoires mis en jeu lors du développement des lésions hépatiques, comme le récepteur au TNF-alpha, la famille des CXC ou encore les inflammasomes.

Dans un tout autre registre, le microbiote intestinal, en tant que cible, semble représenter une perspective intéressante. La compréhension du mécanisme par lequel il est lié à la maladie alcoolique du foie semble s'établir petit à petit et repose principalement sur une migration des LPS (= endotoxines) bactériennes vers le foie via le système porte. [124]

Mais cette migration des LPS vers le système hépatique est liée à 2 phénomènes concomitamment joints que sont la dysbiose et l'augmentation de la perméabilité intestinale. La correction de cette dysbiose ne serait-elle pas l'une des clés dans la prise en charge de la maladie alcoolique du foie ?

PARTIE IV – II : Le microbiote intestinal dans la prise en charge des patients atteints de maladie alcoolique du foie :

Maintenant que le lien est établi entre le microbiote intestinal et la maladie alcoolique du foie, il semble intéressant de s'interroger si le fait de corriger cette dysbiose entraînerait une diminution du risque de développer des lésions hépatiques chez les patients alcooliques.

Au cours des dernières années, la meilleure compréhension du fonctionnement microbiotique a permis d'établir différents moyens de corriger la dysbiose. C'est ce que nous allons étudier à présent.

Partie IV – II – 1 : Rôle des prébiotiques :

Il convient tout d'abord de définir ce qu'est un « prébiotique » ou une « substance prébiotique ». Selon un consensus scientifique de 2017, une substance prébiotique a été définie de manière simple comme étant « ***un substrat qui est utilisé sélectivement par les microorganismes de l'hôte exerçant un effet bénéfique sur la santé*** » [125].

Les prébiotiques sont en quelques sortes, à l'image d'un champ sur lequel on répand du fertilisant pour que les cultures puissent s'y développer, le carburant nécessaire au bon développement des micro-organismes contenus dans le MI.

Avant d'obtenir cette définition officielle, on ne considérait comme prébiotique que les substances favorisant exclusivement la croissance des populations bactériennes du microbiote (principalement les espèces *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*). [126] Se référant alors sur cette hypothèse, seules 3 substances avaient été classées comme substances prébiotiques. Il s'agissait alors de **l'inuline**, les **fructo-oligosaccharides (FOS)** et les **galacto-oligosaccharides**.

Avec cette définition élargie et face à l'avènement du microbiote intestinal dans la prise en charge de la MAF, l'usage de prébiotiques semble prendre tout son sens dans la stratégie thérapeutique visant à corriger la dysbiose induite par la prise d'alcool.

➤ **Intérêt du prébiotique FOS** [127] :

Une étude menée en 2011 a démontré que l'utilisation du prébiotique FOS chez des souris exposées à l'alcool avait permis de diminuer la dysbiose qui s'était établie en diminuant le ratio de bactérie gram - / gram +, entraînant par conséquent une diminution de la production de LPS (produites par les bactéries gram -) et de ce fait une diminution de l'inflammation et des lésions hépatiques.

En effet, l'alcool a pour effet de diminuer l'expression d'un gène appelée Reg3g, codant pour une protéine appelée Reg3b. [127] Cette protéine possède un effet bactéricide protecteur à l'encontre des bactéries potentiellement pathogènes. Or ce gène est altéré suite à la prise chronique d'alcool. En revanche, les protéines déjà synthétisées peuvent être maintenues à leur niveau initial si l'on administre le prébiotique FOS pendant toute la durée d'exposition à l'alcool, ce qui permet de minimiser l'apparition des lésions hépatiques liées à l'alcool.

➤ **Intérêt de la pectine** [128] :

Une autre étude menée en 2017, toujours chez des souris, a montré que l'usage de la pectine permettait de corriger la dysbiose induite consécutive à l'exposition à l'alcool, constituant ainsi une méthode de prévention contre les lésions hépatiques induites.

➤ **Analyse :**

Au vu des résultats obtenus sur ces modèles l'animaux, l'usage des prébiotiques semble représenter une option thérapeutique intéressante pour la prise en charge de la MAF. Ces essais doivent à présent être étendus sur des modèles humains afin de valider leur efficacité et il est également nécessaire de préciser quel type de prébiotique est à privilégier selon les différents cas.

Partie IV – II – 2 : Rôle des probiotiques :

Il convient dans un premier de temps de définir le terme « probiotique ». Selon l'Organisation Mondiale de Gastroentérologie (OMG), les probiotiques se définissent comme des « **microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, ont des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte** » [129].

Les probiotiques sont, par opposition aux antibiotiques, capables de stimuler la croissance des micro-organismes retrouvés par exemple dans le microbiote intestinal.

Il existe différentes souches probiotiques, mais les plus communément utilisées sont principalement les espèces *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*.

Le mécanisme exact des probiotiques sur le microbiote intestinal est encore relativement mal connu, même si ces dernières années, les connaissances dans ce domaine se sont étoffées.

➤ **Rôle des probiotiques au niveau de l'inflammation intestinale** [130],[131]:

Il a été montré que l'un des effets de ces probiotiques se traduit par le contrôle de l'inflammation au niveau intestinal. En réduisant le pH au niveau intestinal, les probiotiques vont entrer en compétition avec les récepteurs des différents agents pathogènes et ainsi réduire l'inflammation locale. Les souches les plus étudiées (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus GG* ou encore *Bifidobacterium animalis*) ont prouvé leur efficacité à travers différentes études. Au niveau intestinal, ces souches entrent en compétition avec les bactéries *E. coli*, ce qui entraîne une diminution de leur pouvoir pathogène et constitue ainsi un effet protecteur. Cela permet, en outre, de diminuer le taux d'endotoxines bactériennes et de réduire par la même occasion l'inflammation intestinale.

➤ **Rôle des probiotiques au niveau des « TIGHT – JUNCTION » (TJ)** [132]:

Entre les cellules de l'épithélium intestinal, il existe des « *Tight-junction* », ou « jonctions serrées » en français. Ces jonctions serrées permettent d'assurer une protection supplémentaire contre les agents pathogènes extérieurs en limitant leur passage dans la circulation générale.

Il a été montré que la prise de certains probiotiques pouvait changer l'expression et la distribution de certaines protéines retrouvées dans les TJ, et de ce fait, entraîne une diminution de la perméabilité intestinale.

➤ **Rôle des probiotiques sur la croissance des cellules intestinales** : [133]

Certains composants des probiotiques ont même une action sur la croissance des cellules intestinales. C'est le cas des protéines p45 et p70, des protéines appartenant à la souche microbienne *Lactobacillus rhamnosus GG*.

➤ **Analyse :**

Il semble donc que les probiotiques présentent un intérêt majeur sur l'homéostasie cellulaire et microbienne. Connaissant le mécanisme par lequel se construit la dysbiose, l'usage des probiotiques semble intéressant afin de corriger la dysbiose induite par la consommation d'alcool. En effet, la consommation excessive d'alcool augmente la perméabilité intestinale, ce qui a pour conséquence la migration des LPS bactériennes vers le foie, responsable de l'apparition des lésions hépatiques.

D'après différentes études, l'usage de certains probiotiques semble corriger les mécanismes par lesquels se développent ces lésions.

Cette piste semble donc être une piste prometteuse dans la prise en charge des lésions hépatiques liées à la prise d'alcool.

Partie IV – II – 3 : Vers des transplantations de matières fécales (TMF) ?

Parmi les options thérapeutiques évoquées précédemment, le but était de corriger la dysbiose induite par des éléments capables de restaurer certaines fonctions microbiennes en utilisant des éléments exogènes (prébiotiques, probiotiques).

Mais ces dernières années, une technique déjà utilisée par les Chinois autour du IV^{ème} siècle, la transplantation de matière fécale (TMF), s'est imposée comme une potentielle option thérapeutique pour traiter la dysbiose induite par la prise d'alcool [124].

En effet, certaines études ont démontré le bénéfice des TMF sur des modèles animaux et humains. Par le biais de TMF (humain vers souris, ou humain vers humain), il est possible de changer le microbiote intestinal d'un patient atteint d'une hépatite sévère et d'inverser les lésions hépatiques jusqu'à le rendre normal. [10]

Les bénéfices de ces TMF sur des patients présentant une HA sévère et non éligibles aux traitements par corticoïdes ont été démontrés dans une récente étude, pilotée par Philips et son équipe. [134] Dans cette étude, des volontaires présentant un stade final d'HA ont été transplantés selon une méthode standardisée par sonde naso-gastrique par des échantillons de matières fécales d'individus « sains » pendant une période de 7 jours consécutifs. Les résultats de cette étude ont montré une diminution des signes de la maladie hépatique ainsi qu'une meilleure survie globale à 6 mois et à 1 an suivant la transplantation. De plus, cette méthode présente un intérêt puisqu'elle ne présente aucun effet indésirable.

Mais cette technique, qui semble simple en apparence et plutôt sûre, soulève en réalité plusieurs problèmes.

➤ **Collecte des échantillons :**

La collecte des échantillons est un critère primordial dans la réalisation de ces TMF. En effet, bien que des études semblent montrer que des échantillons « frais » ou « congelés » semblent aboutir au même résultat, [135] de nouveaux protocoles semblent plutôt pencher en faveur des échantillons fraîchement prélevés pour réaliser les TMF.

➤ **Mode d'administration des échantillons :**

Il existe actuellement différentes voies d'administrations possibles pour administrer les échantillons comme la voie orale, naso-gastrique, naso-duodénale, naso-jéjunale, la voie endoscopique ou encore la voie rectale... Cependant, la différence d'efficacité entre les différentes voies n'a pas été spécifiquement étudiée.

➤ **Sélectionner un bon donneur :**

De la même manière, il semble difficile d'établir les critères d'un « bon donneur ». Il semble cependant logique que ce donneur soit un donneur en bonne santé, de préférence sans antécédents particuliers et relativement jeune. De plus, il semblerait qu'une compatibilité entre le système HLA du donneur et du receveur soit un prérequis supplémentaire pour établir une TMF efficace.

➤ **Mécanisme d'action des TMF chez les patients alcooliques :**

Le mécanisme qui contribue à la restauration de l'équilibre microbiotique par le biais des TMF est encore mal connu. Toutefois, différentes hypothèses sont actuellement proposées :

- La première consisterait en l'existence, au niveau des bactéries apportées par ces TMF, d'une substance antimicrobienne qui inhiberait la croissance des microbes pathogènes. [136]
- La seconde consisterait en l'implication des lymphocytes MAIT (pour mucosa-associated invariant T). Chez les patients possédant une hépatite alcoolique sévère, ce type de lymphocytes est fortement altéré en nombre alors qu'ils possèdent un rôle essentiel dans l'immunité intestinale.

PARTIE V : DISCUSSION – CONCLUSION

Conclusion :

En conclusion, nous pouvons à présent affirmer qu'il existe bien un lien entre consommation d'alcool et dysbiose intestinale. La dysbiose intestinale est variable selon les individus et est plus ou moins importante, suggérant une variabilité inter-individuelle et indépendante des doses consommées.

Comme nous avons pu également l'observer, certains paramètres, comme les conditions dans lesquelles l'individu est né (césarienne ou voie basse) [29], [30], ses habitudes alimentaires [31]–[33], ou bien encore selon des critères génétiques [86], peuvent influencer de manière inégale l'apparition d'une dysbiose.

Le critère essentiel et constant retrouvé dans tous les cas est l'augmentation de la perméabilité tissulaire au niveau intestinal [76], favorisant la translocation des toxines bactériennes présentes naturellement au niveau du MI, créant par conséquent une inflammation au niveau des tissus vers lesquels vont migrer ces endotoxines bactériennes, les LPS [77], [78].

L'augmentation de cette endotoxémie bactérienne va être à son tour responsable de lésions au niveau hépatique par différents mécanismes dont le principal repose sur l'activation des cellules de Küpffer [81], [82], des macrophages présents au niveau du foie. L'activation des cellules de Küpffer entraîne une décharge cytokinique entraînant l'inflammation et une destruction plus importante des cellules hépatiques (remplacées par de la fibrose) en raison d'une diminution de la production des protéines nécessaires à la reproduction des hépatocytes. L'autre mécanisme responsable de cette dégradation tissulaire est lié à l'acétaldéhyde, métabolite toxique issu de la dégradation de l'alcool par l'alcool déshydrogénase [49], [50].

L'alcool présente donc, d'après les différents éléments que nous avons exposés, une double toxicité sur le foie :

- Une toxicité directe, liée au métabolite toxique de l'alcool.
- Une toxicité indirecte, liée à la dégradation inévitable du MI.

Ces différentes toxicités apparaissent progressivement et selon plusieurs paramètres que sont :

- 1) Le type de consommation d'alcool (aigu ou chronique). Rappelons ici que nous avons pu montrer qu'une consommation d'alcool, même minime, pouvait également avoir des répercussions au niveau du MI, de même qu'une alcoolisation aiguë, remettant en cause le caractère exclusivement chronique des dommages somatiques liés à l'alcool.
- 2) La durée de consommation totale du patient.
- 3) Des paramètres inter-individuels et génétiques.

La plupart du temps, ces mécanismes toxiques conduisent à un stade de MAF, qui comme nous l'avons évoqué, peut être réversible s'il est pris en charge à temps, ou irréversible au stade de cirrhose hépatique, conduisant la plupart du temps au décès du patient.

La prise en charge des MAF relève donc d'une double surveillance :

- D'une part, il faut prévenir leur apparition, afin d'éviter le plus possible leur évolution vers des stades irréversibles. Pour cela, il est fondamental d'agir sur la consommation d'alcool. Dans ce cas, deux axes sont à privilégier :
 - Poursuivre et intensifier les campagnes et messages de prévention pour réduire le plus possible toute consommation à risque d'alcool.
 - Chez les patients présentant déjà une consommation d'alcool à risque, intensifier et privilégier leur accompagnement est un critère essentiel. L'arrêt total de la consommation d'alcool sera, dans tous les cas, la piste privilégiée. Là encore, différentes options peuvent se présenter :
 - Cas n°1 : Le patient décide d'arrêter toute consommation d'alcool de lui-même.
 - Cas n°2 : Le patient décide d'être aidé dans sa consommation d'alcool. Dans ce cas, des aides pharmacologiques pourront être utilisées, comme nous l'avons évoqué précédemment.

- D'autre part, pour les patients qui présentent une MAF déjà installée, il faut ralentir le plus possible son évolution vers une forme irréversible. Dans ce cas, on peut agir à différents niveaux :
 - Le premier axe repose là encore sur la diminution, et si possible la suppression totale de consommation d'alcool (se référer au paragraphe ci-dessus). La suppression de toute consommation d'alcool peut suffire dans la plupart des cas à supprimer les lésions hépatiques et permet de revenir à un état « normal » la plupart du temps.
 - Le deuxième axe repose sur la prise en charge des patients ne souhaitant pas ou ne diminuant pas leur consommation d'alcool. Dans ce cas, il est fondamental de traiter les patients le plus rapidement possible. Si la maladie hépatique est prise en charge à temps, il sera possible de limiter le plus possible son évolution vers la cirrhose. Pour cela, différents traitements sont possibles comme nous l'avons évoqué précédemment.

Chez les patients atteints d'un stade avancé de MAF, la plupart des traitements offrent un bénéfice limité dans la prise en charge de la maladie puisqu'ils vont permettre en général une amélioration du pronostic à court ou moyen terme mais n'engagera pas le patient vers la rémission totale [115]–[120]. Elles reposent principalement sur des traitements à base de corticoïdes ou sur l'abstinence du patient.

L'émergence du microbiote intestinal en tant que piste thérapeutique tend petit à petit à s'imposer comme une piste très sérieuse dans la prise en charge de la MAF et rebat les cartes des thérapeutiques utilisées jusqu'alors, notamment en raison de leur sécurité d'utilisation.

Comme nous l'avons évoqué précédemment, il est possible d'agir à différents niveaux sur le MI pour corriger une dysbiose. Les résultats de différentes études réalisées sur des modèles (animaux ou humains), montrent que la prise de substances prébiotiques et/ou probiotiques possède un effet bénéfique à court et à moyen terme sur la régression des lésions hépatiques [127], [128], [130]–[133]. Par ailleurs, le développement croissant des TMF ont conduit certaines études à étudier leur rôle dans les MAF qui ont également montré leur bénéfice. On a d'ailleurs démontré qu'en réalisant une TMF d'un donneur sain vers un

receveur malade sur des modèles animaux, il était possible d'inverser complètement les lésions hépatiques associées à la consommation d'alcool [10].

Analyse – regard critique :

Toutefois, ces observations sur le MI, bien que prometteuses, n'en sont encore qu'à leur début et nécessitent davantage d'expérimentations chez l'Homme, notamment à grande échelle et sur différentes populations, afin de confirmer leur efficacité. [137]

On sait désormais en effet que le cerveau et l'intestin sont directement liés. On désigne d'ailleurs souvent l'intestin comme notre « deuxième cerveau » [138]. La communication entre les 2 est effectuée via le système nerveux mais également par voie hormonale. Ce double système permet de contrôler certaines fonctions essentielles comme la douleur ou bien encore la satiété après un repas. Ces fonctions sont vitales pour l'organisme. Il semblerait donc essentiel de se pencher sur le rôle du microbiote intestinal sur les substances addictives.

En matière de substances addictives, de nombreuses études ont été menées ou sont en cours dans le but d'établir un lien entre dysbiose et addiction. L'alcool, en tant que substance addictive a été l'une des plus étudiées. Au cours des dernières années, il a d'ailleurs été démontré que des transplantations de matières fécales permettent de réduire le craving, c'est-à-dire le fait de consommer de l'alcool de manière irrésistible, à court terme, chez des patients alcooliques [139]. Mais plus généralement, il a été montré qu'il pouvait exister un rôle entre dysbiose et addiction, notamment à la cocaïne [140], [141].

Ces études semblent donc mettre en avant l'importance de préserver le microbiote intestinal, non pas dans le but exclusif de corriger ou de restaurer un équilibre préexistant afin d'améliorer les lésions tissulaires provoquées par cette consommation d'alcool, mais aussi et surtout dans le but d'avoir un rôle sur le comportement lié à l'addiction. Il semble donc y avoir un lien entre addiction en général et dysbiose intestinale.

Toutefois, ces pistes préliminaires doivent être consolidées dans les années à venir. Ces résultats permettent toutefois d'entrevoir une alternative thérapeutique intéressante

car les transplantations fécales sont adaptables en fonction de l'histoire du patient, et sont des thérapies plutôt sécuritaires [142].

Ainsi, dans une société où le rôle du MI tend à s'imposer comme ayant un rôle fondamental dans l'émergence de certaines pathologies comme le diabète [33], l'obésité [34], ou encore les pathologies psychiatriques [142], il est possible qu'on lui accorde dans les prochaines décennies une place particulière, dans la prise en charge thérapeutique des MAF et plus généralement dans les différentes addictions.

Les résultats des études déjà réalisées doivent encourager la poursuite de cette voie de recherche, qui représente une alternative thérapeutique intéressante pour le traitement des MAF. Toutefois, comme nous avons pu le montrer précédemment, les TMF ne représentent pas la seule piste de recherche clinique envisageable. La prise de substances prébiotiques ou probiotiques est également possible pour améliorer la dysbiose des patients alcooliques.

Dans ce contexte, il serait peut-être intéressant d'instaurer une supplémentation systématique en substances probiotiques chez les patients atteints de MAF, afin d'améliorer leurs conditions de vie et limiter le risque de rechute.

Pour un pharmacien d'officine, les résultats que nous avons présentés tout au long de cette thèse sont précieux. Ils permettent de mieux appréhender le rôle du MI chez des patients présentant un alcoolisme chronique.

Ainsi, en plus du soutien psychologique et de l'aide pharmacologique qu'il doit apporter envers son patient si celui-ci en ressent le besoin, le pharmacien pourra par ailleurs lui proposer une aide pharmacologique via l'instauration d'un traitement par probiotiques et/ou substances prébiotiques adaptées aux besoins du patient et en conformité avec les études publiées.

Les résultats observés dans cette thèse permettent de renforcer l'intérêt du pharmacien envers le microbiote intestinal à travers la problématique des MAF et de souligner qu'il est fondamental, même dans d'autres pathologies.

Cette thèse est donc le moyen d'attirer l'attention des pharmaciens d'officine sur une problématique innovante et au cœur des priorités aujourd'hui.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1] « Infographie: Qui sont les plus gros buveurs du monde ? », *Statista Infographies*.
<https://fr.statista.com/infographie/15596/plus-gros-consommateurs-alcool-au-monde/>
(consulté le janv. 03, 2021).
- [2] « Consommation d'alcool ». <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/alcohol>
(consulté le août 19, 2020).
- [3] « Anatomie du foie - Cancer du foie ». <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie> (consulté le déc. 06, 2020).
- [4] « Alcool et conduite - Combien de temps pour éliminer ? », *Figaro Santé*.
<https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/accident/alcool-conduite/combien-temps-pour-eliminer>
(consulté le déc. 06, 2020).
- [5] « Toxicité de l'alcool sur le foie | Clinique Saint-Amé ». <https://clinique-saint-ame-douai.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-pourquoi-choisir-notre-etablissement-interventions-pratiquees-dans-letablissement/toxicite-de-lalcool-sur-le-foie> (consulté le sept. 19, 2021).
- [6] E. Nguyen-Khac, D. Chatelain, H. Houchi, et V. Lloyd, « Hépatite alcoolique aiguë sévère », *Hépatologie*, 2014, doi: 10.1016/S1155-1976(14)59778-1.
- [7] CHU Saint-Pierre, *Causes de la cirrhose du foie*, (2012). Consulté le: déc. 06, 2020. [En ligne Video]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=G06e9UFstB8>
- [8] « Cirrhose du foie », *Santé sur le net*. <https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/hepatogastro/cirrhose-du-foie/> (consulté le déc. 06, 2020).
- [9] E. S. Orman, G. Odena, et R. Bataller, « Alcoholic liver disease: Pathogenesis, management, and novel targets for therapy: Alcoholic liver disease », *J Gastroenterol Hepatol*, vol. 28, p. 77-84, août 2013, doi: 10.1111/jgh.12030.
- [10] M. Llopis *et al.*, « Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease », p. 10.
- [11] la rédaction de Futura, « Microbiote », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-microbiote-12710/> (consulté le avr. 26, 2020).
- [12] « REVUE-MICROBIOTE-1_fr.pdf ».
- [13] E. Universalis, « MICROBIOME ET SANTÉ », *Encyclopædia Universalis*.
<https://www.universalis.fr/encyclopedie/microbiome-et-sante/> (consulté le avr. 26, 2020).
- [14] « PiLeJe | Les différents microbiotes ». <https://www.pileje.fr/revue-sante/differents-microbiotes> (consulté le avr. 26, 2020).
- [15] « Le microbiote ». <https://www.leem.org/le-microbiote> (consulté le avr. 26, 2020).

- [16] « Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé », *Encyclopédie de l'environnement*, juin 28, 2017. <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/les-microbiotes-humains-des-allies-pour-notre-sante/> (consulté le avr. 26, 2020).
- [17] « Le microbiote intestinal une composante santé qui évolue avec l'âge.pdf ».
- [18] « La flore intestinale : Définition, Déséquilibre, Reconstitution », <https://www.passeportsante.net/>, juill. 30, 2017. <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=flore-intestinale> (consulté le mars 16, 2021).
- [19] « Plateforme @BRIDGe - Séquençage - Séquençage 16S et 18S ». http://abridge.inra.fr/index.php?option=com_flexicontent&view=item&cid=61:sequencage&id=69:16s&Itemid=289&lang=fr (consulté le mars 16, 2021).
- [20] « Tout savoir sur le microbiote intestinal », *Fondation pour la Recherche Médicale*. <https://www.frm.org/recherches-autres-maladies/microbiote-intestinal/focus-microbiote-intestinal> (consulté le avr. 29, 2020).
- [21] « Microbiote intestinal (flore intestinale) », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale> (consulté le avr. 29, 2020).
- [22] « Le microbiote intestinal : un organe à part entière - PARLONS SCIENCES - Museum ». <https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere> (consulté le déc. 07, 2020).
- [23] M. Tanaka, « Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life », *Allergology International*, p. 8, 2017.
- [24] « Le microbiote intestinal, acteur clé de la santé | PiLeJe ». <https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-intestinal-acteur-sante> (consulté le avr. 29, 2020).
- [25] « fiche-pratique-1_role-barriere-de-la-muqueuse.pdf ». Consulté le: avr. 29, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/img/landing-page/therabel/pdf/fiche-pratique-1_role-barriere-de-la-muqueuse.pdf
- [26] « Le système immunitaire du tube digestif et sa tolérance — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre ». <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunité-innée/le-système-immunitaire-du-tube-digestif> (consulté le sept. 10, 2020).
- [27] B. Wang, M. Yao, L. Lv, Z. Ling, et L. Li, « The Human Microbiota in Health and Disease », *Engineering*, vol. 3, n° 1, p. 71-82, févr. 2017, doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.

- [28] D. Bouskra *et al.*, « Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis », *Nature*, vol. 456, n° 7221, p. 507-510, nov. 2008, doi: 10.1038/nature07450.
- [29] M. Tanaka et J. Nakayama, « Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life », *Allergology International*, vol. 66, n° 4, p. 515-522, oct. 2017, doi: 10.1016/j.alit.2017.07.010.
- [30] « Microbiote infantile : les inconvénients de la césarienne réduits par l'allaitement ? » <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/publications/microbiote-infantile-les-inconvenients-de-la-cesarienne-reduits-par-lallaitement> (consulté le sept. 06, 2020).
- [31] M. J. Claesson *et al.*, « Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly », *Nature*, vol. 488, n° 7410, p. 178-184, août 2012, doi: 10.1038/nature11319.
- [32] « Dégradation des fibres alimentaires par le microbiote colique de l'Homme.pdf ».
- [33] A. Sircana *et al.*, « Altered Gut Microbiota in Type 2 Diabetes: Just a Coincidence? », *Curr Diab Rep*, vol. 18, n° 10, p. 98, sept. 2018, doi: 10.1007/s11892-018-1057-6.
- [34] R. E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh, C. A. Lozupone, R. D. Knight, et J. I. Gordon, « Obesity alters gut microbial ecology », *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, n° 31, p. 11070-11075, août 2005, doi: 10.1073/pnas.0504978102.
- [35] C. Mu et W. Zhu, « Antibiotic effects on gut microbiota, metabolism, and beyond », *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 103, n° 23, p. 9277-9285, déc. 2019, doi: 10.1007/s00253-019-10165-x.
- [36] K. Lange, M. Buerger, A. Stallmach, et T. Bruns, « Effects of Antibiotics on Gut Microbiota », *DDI*, vol. 34, n° 3, p. 260-268, 2016, doi: 10.1159/000443360.
- [37] S. Becattini, Y. Taur, et E. G. Pamer, « Antibiotic-Induced Changes in the Intestinal Microbiota and Disease », *Trends in Molecular Medicine*, vol. 22, n° 6, p. 458-478, juin 2016, doi: 10.1016/j.molmed.2016.04.003.
- [38] C. Jernberg, S. Löfmark, C. Edlund, et J. K. Jansson, « Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota », *ISME J*, vol. 1, n° 1, p. 56-66, mai 2007, doi: 10.1038/ismej.2007.3.
- [39] C. G. Buffie *et al.*, « Profound Alterations of Intestinal Microbiota following a Single Dose of Clindamycin Results in Sustained Susceptibility to Clostridium difficile-Induced Colitis », *Infect. Immun.*, vol. 80, n° 1, p. 62-73, janv. 2012, doi: 10.1128/IAI.05496-11.
- [40] K. R. Risnes, K. Belanger, W. Murk, et M. B. Bracken, « Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children », *American Journal of Epidemiology*, vol. 173, n° 3, p. 310-318, févr. 2011, doi: 10.1093/aje/kwq400.
- [41] P. A. Engen, S. J. Green, et C. B. Forsyth, « The Gastrointestinal Microbiome », p. 14.

- [42] L. Ferrier *et al.*, « Impairment of the Intestinal Barrier by Ethanol Involves Enteric Microflora and Mast Cell Activation in Rodents », *The American Journal of Pathology*, vol. 168, n° 4, p. 1148-1154, avr. 2006, doi: 10.2353/ajpath.2006.050617.
- [43] Britton et Cani, Éd., « Microbiota, Liver Diseases, and Alcohol », in *Bugs as Drugs*, American Society of Microbiology, 2018, p. 187-212. doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0007-2016.
- [44] « Histoire et alcoolisme ». <http://hepatoweb.com/Alcoolisme-historique.php> (consulté le nov. 15, 2020).
- [45] « La France redevient premier producteur mondial de vin », *Le Monde.fr*, nov. 26, 2009. Consulté le: nov. 15, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/economie/article/2009/11/26/la-france-redevient-premier-producteur-mondial-de-vin_1272644_3234.html
- [46] « L'alcool, les boissons alcoolisées c'est quoi ? Que représente un verre d'alcool ? - alcoolinfoservice », *Alcool Info Service*. <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees/verre-alcool> (consulté le sept. 15, 2020).
- [47] J.-P. Goullé et M. Guerbet, « Éthanol : pharmacocinétique, métabolisme et méthodes analytiques », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 73, n° 5, p. 313-322, sept. 2015, doi: 10.1016/j.pharma.2015.03.003.
- [48] « Fiche toxicologie de l'éthanol INRS.pdf ».
- [49] P. Ramadori, F. J. Cubero, C. Liedtke, C. Trautwein, et Y. A. Nevzorova, « Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: Adding Fuel to the Flame », *Cancers (Basel)*, vol. 9, n° 10, sept. 2017, doi: 10.3390/cancers9100130.
- [50] « Le foie trinque deux fois – Arcat – Groupe SOS ». <https://www.arcat-sante.org/infos-cles/hepatites/le-foie-trinque-deux-fois/> (consulté le déc. 07, 2020).
- [51] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Paris), *Alcool: effets sur la santé*. Paris: INSERM, 2003.
- [52] « Alcool : Un verre de bière ou de vin, ça contient quelle quantité d'alcool ? - alcoolinfoservice », *Alcool Info Service*. <https://jeunes.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees> (consulté le août 16, 2020).
- [53] « Alcoolémie, taux alcoolémie au volant - APR », *Association Prévention Routière*, mars 25, 2016. <https://www.preventionroutiere.asso.fr/2016/03/25/connaitre-son-alcoolemie/> (consulté le août 16, 2020).
- [54] « Santé publique France présente les nouvelles recommandations sur l'alimentation, y compris l'alcool, l'activité physique et la sédentarité ». <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/sante-publique-france-presente-nouvelles-recommandations-l'alimentation-y-compris-l'alcool> (consulté le déc. 07, 2020).

- [55] « Les nouveaux repères de consommation pour l'Alcool ».
<https://www.anpaa.asso.fr/lanpaa/actualites/alcool/1006-nouveaux-reperes-consommation-alcool> (consulté le août 16, 2020).
- [56] « L'abus d'alcool tue chaque année plus de 3 millions de personnes ».
<https://www.who.int/fr/news-room/detail/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men> (consulté le sept. 10, 2020).
- [57] « Dans quel pays boit-on le plus d'alcool ? - Edition du soir Ouest France - 15/04/2016 ».
<https://www.ouest-france.fr/leditiondusoir/data/721/reader/reader.html#!preferred/1/package/721/pub/722/page/5> (consulté le sept. 10, 2020).
- [58] « Comment la population mondiale boit-elle de l'alcool ? », *Le Monde.fr*, déc. 23, 2014. Consulté le: nov. 17, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2014/12/23/alcool-comment-la-population-mondiale-boit-elle_4545379_4355770.html
- [59] F. Paille, « L'alcool, une des toutes premières causes d'hospitalisation en France », p. 10.
- [60] « Consommation d'alcool en France : où en sont les Français ? » /les-actualites/2020/consommation-d-alcool-en-france-ou-en-sont-les-francais (consulté le août 16, 2020).
- [61] « Alcool : évolution des quantités consommées par habitant âgé de 15 ans et plus depuis 1961 (en litres équivalents d'alcool pur) - OFDT ». <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-des-quantites-consommees-par-habitant-age-de-15-ans-et-plus-depuis-1961-en-litres-equivalents-dalcool-pur/> (consulté le nov. 17, 2020).
- [62] F. Péquignot, A. L. Toullec, M. Bovet, et E. Jouglà, « La mortalité « évitable » liée aux comportements à risque, une priorité de santé publique en France », p. 3.
- [63] M. des S. et de la Santé et M. des S. et de la Santé, « Campagne d'information sur l'alcool : lancement le 26 mars », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, août 16, 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/strategie-nationale-de-sante/priorite-prevention-rester-en-bonne-sante-tout-au-long-de-sa-vie-11031/priorite-prevention-les-actions-de-communication-2019/article/campagne-d-information-sur-l-alcool-lancement-le-26-mars> (consulté le août 16, 2020).
- [64] « Alcool : évolution de la mortalité induite par le consommation - OFDT ». <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/alcool-evolution-de-la-mortalite-induite-par-le-consommation/> (consulté le nov. 17, 2020).
- [65] « Alcool et santé : améliorer les connaissances et réduire les risques ». /presse/2019/alcool-et-sante-ameliorer-les-connaissances-et-reduire-les-risques (consulté le nov. 17, 2020).

- [66] « Alcool - Réduire les risques de cancer ». https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Alcool?%3fgclid=CjwKCAiAwrf-BRA9EiwAUWwKXmuZokJi9CxiMaEdCUIXv4Ae3xV18IOk6yRE22be8Tfui3sw8mwopRoCW5QQA vD_BwE (consulté le déc. 07, 2020).
- [67] F. T. Crews et R. P. Vetreno, « Neuroimmune Basis of Alcoholic Brain Damage », in *International Review of Neurobiology*, vol. 118, Elsevier, 2014, p. 315-357. doi: 10.1016/B978-0-12-801284-0.00010-5.
- [68] D. Nutt, L. A. King, W. Saulsbury, et C. Blakemore, « Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse », *The Lancet*, vol. 369, n° 9566, p. 1047-1053, mars 2007, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60464-4.
- [69] « Qu'est-ce qu'une drogue ? », *Drogues Info Service*. <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Les-drogues-et-leur-consommation/Qu-est-ce-qu-une-drogue> (consulté le sept. 15, 2020).
- [70] « l'alcool est-il une drogue? », *Alcool Info Service*. <https://www.alcool-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/l-alcool-est-il-une-drogue> (consulté le août 16, 2020).
- [71] « Alcool & Santé », *Inserm - La science pour la santé*. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alcool-sante> (consulté le nov. 21, 2020).
- [72] M. des S. et de la Santé et M. des S. et de la Santé, « L'addiction à l'alcool », *Ministère des Solidarités et de la Santé*, nov. 21, 2020. <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/l-addiction-a-l-alcool> (consulté le nov. 21, 2020).
- [73] L. Bull-Otterson *et al.*, « Metagenomic Analyses of Alcohol Induced Pathogenic Alterations in the Intestinal Microbiome and the Effect of Lactobacillus rhamnosus GG Treatment », *PLoS ONE*, vol. 8, n° 1, p. e53028, janv. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0053028.
- [74] E. A. Mutlu *et al.*, « Colonic microbiome is altered in alcoholism », *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 302, n° 9, p. G966-G978, mai 2012, doi: 10.1152/ajpgi.00380.2011.
- [75] R. K. Grewal et A. Mahmood, « Ethanol induced changes in glycosylation of mucins in rat intestine », p. 6.
- [76] P. Mathurin, « Exacerbation of Alcoholic Liver Injury by Enteral Endotoxin in Rats », *Hepatology*, vol. 32, n° 5, p. 1008-1017, nov. 2000, doi: 10.1053/jhep.2000.19621.
- [77] H. Fukui, B. Brauner, J. C. Bode, et C. Bode, « Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and non-alcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay », *J Hepatol*, vol. 12, n° 2, p. 162-169, mars 1991, doi: 10.1016/0168-8278(91)90933-3.

- [78] C. Bode, V. Kugler, et J. C. Bode, « Endotoxemia in patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis and in subjects with no evidence of chronic liver disease following acute alcohol excess », *J Hepatol*, vol. 4, n° 1, p. 8-14, févr. 1987, doi: 10.1016/s0168-8278(87)80003-x.
- [79] Y. Adachi, L. E. Moore, B. U. Bradford, W. Gao, et R. G. Thurman, « Antibiotics prevent liver injury in rats following long-term exposure to ethanol », *Gastroenterology*, vol. 108, n° 1, p. 218-224, janv. 1995, doi: 10.1016/0016-5085(95)90027-6.
- [80] J. P. Nolan et D. S. Camara, « Intestinal endotoxins and macrophages as mediators of liver injury », *Trans Am Clin Climatol Assoc*, vol. 100, p. 115-125, 1989.
- [81] G. A. Keller, M. A. West, F. B. Cerra, et R. L. Simmons, « Multiple systems organ failure. Modulation of hepatocyte protein synthesis by endotoxin activated Kupffer cells », *Ann Surg*, vol. 201, n° 1, p. 87-95, janv. 1985.
- [82] M. J. Hardonk, F. W. Dijkhuis, C. E. Hulstaert, et J. Koudstaal, « Heterogeneity of rat liver and spleen macrophages in gadolinium chloride-induced elimination and repopulation », *J Leukoc Biol*, vol. 52, n° 3, p. 296-302, sept. 1992, doi: 10.1002/jlb.52.3.296.
- [83] F. B. Seganfredo *et al.*, « Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review », *Obes Rev*, vol. 18, n° 8, p. 832-851, 2017, doi: 10.1111/obr.12541.
- [84] J. Aron-Wisnewsky, B. Gaborit, A. Dutour, et K. Clement, « Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 19, n° 4, p. 338-348, avr. 2013, doi: 10.1111/1469-0691.12140.
- [85] Britton et Cani, Éd., « Microbiota, Liver Diseases, and Alcohol », in *Bugs as Drugs*, American Society of Microbiology, 2018, p. 187-212. doi: 10.1128/microbiolspec.BAD-0007-2016.
- [86] « Susceptibilité génétique et maladies liées à l'alcool.pdf ».
- [87] R. D. Couch *et al.*, « Alcohol Induced Alterations to the Human Fecal VOC Metabolome », *PLoS ONE*, vol. 10, n° 3, p. e0119362, mars 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0119362.
- [88] G. Xie *et al.*, « Alteration of bile acid metabolism in the rat induced by chronic ethanol consumption », *FASEB j.*, vol. 27, n° 9, p. 3583-3593, sept. 2013, doi: 10.1096/fj.13-231860.
- [89] G. Kakiyama *et al.*, « Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis », *Journal of Hepatology*, vol. 58, n° 5, p. 949-955, mai 2013, doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.003.
- [90] P. Lefebvre, B. Cariou, F. Lien, F. Kuipers, et B. Staels, « Role of Bile Acids and Bile Acid Receptors in Metabolic Regulation », *Physiological Reviews*, vol. 89, n° 1, p. 147-191, janv. 2009, doi: 10.1152/physrev.00010.2008.
- [91] F. Pessione *et al.*, « Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence », *Liver Int*, vol. 23, n° 1, p. 45-53, févr. 2003, doi: 10.1034/j.1600-0676.2003.01804.x.

- [92] « Arrêter l'alcool : Comment arrêter de boire - alcoolinfoservice », *Alcool Info Service*.
<https://www.alcool-info-service.fr/alcool-et-vous/arreter-consommation-alcool/comment-arreter-alcool> (consulté le nov. 22, 2020).
- [93] « *Delirium tremens* », *Wikipédia*. juill. 18, 2020. Consulté le: nov. 22, 2020. [En ligne].
 Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Delirium_tremens&oldid=173026392
- [94] « Arrêter l'alcool : Sevrage alcoolique ou zéro alcool- alcoolinfoservice », *Alcool Info Service*.
<https://www.alcool-info-service.fr/alcool-et-vous/arreter-consommation-alcool/aide-sevrage-alcoolique> (consulté le nov. 22, 2020).
- [95] « Alcool aide, sortir de l'alcoolisme avec une aide généraliste - alcoolinfoservice », *Alcool Info Service*. <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/aide-alcool/entraide-entre-pairs> (consulté le nov. 22, 2020).
- [96] « Approches pharmacologiques du trouble de l'usage d'alcool.pdf ».
- [97] « Stop-alcool.ch - Les médicaments lors du sevrage d'alcool ». <https://www.stop-alcool.ch/fr/aides-a-l-abstinence/les-medicaments-lors-du-sevrage-d-alcool> (consulté le nov. 22, 2020).
- [98] L. Amato, S. Minozzi, S. Vecchi, et M. Davoli, « Benzodiazepines for alcohol withdrawal », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3, 2010, doi: 10.1002/14651858.CD005063.pub3.
- [99] « Arrêt de l'alcool : les méthodes pour sortir de la dépendance », *Santé Magazine*, févr. 13, 2014. <https://www.santemagazine.fr/sante/addictions/alcool/arret-de-lalcool-les-methodes-pour-sortir-de-la-dependance-171036> (consulté le nov. 22, 2020).
- [100] « Stop-alcool.ch - Le baclofène ». <https://www.stop-alcool.ch/fr/aides-a-l-abstinence/le-baclofene> (consulté le déc. 20, 2020).
- [101] G. Addolorato *et al.*, « Baclofen efficacy in reducing alcohol craving and intake: a preliminary double-blind randomized controlled study », *Alcohol Alcohol*, vol. 37, n° 5, p. 504-508, oct. 2002, doi: 10.1093/alcalc/37.5.504.
- [102] L. Leggio, J. C. Garbutt, et G. Addolorato, « Effectiveness and safety of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients », *CNS Neurol Disord Drug Targets*, vol. 9, n° 1, p. 33-44, mars 2010, doi: 10.2174/187152710790966614.
- [103] G. Colombo *et al.*, « Ability of baclofen in reducing alcohol intake and withdrawal severity: I-- Preclinical evidence », *Alcohol Clin Exp Res*, vol. 24, n° 1, p. 58-66, janv. 2000.
- [104] M. Reynaud *et al.*, « A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients-The ALPADIR Study », *Alcohol Alcohol*, vol. 52, n° 4, p. 439-446, juill. 2017, doi: 10.1093/alcalc/agx030.

- [105] P. A. Geoffroy, M. Auffret, S. Deheul, R. Bordet, O. Cottencin, et B. Rolland, « Baclofen-induced manic symptoms: case report and systematic review », *Psychosomatics*, vol. 55, n° 4, p. 326-332, août 2014, doi: 10.1016/j.psych.2014.02.003.
- [106] P.-Y. Olivier *et al.*, « Severe Central Sleep Apnea Associated With Chronic Baclofen Therapy: A Case Series », *Chest*, vol. 149, n° 5, p. e127-131, mai 2016, doi: 10.1016/j.chest.2015.10.001.
- [107] « SELINCRO 18 mg (nalméfène) : nouveau principe actif dans la prise en charge de l'alcoolodépendance », VIDAL. <https://www.vidal.fr/> (consulté le déc. 20, 2020).
- [108] S. Rösner, A. Hackl-Herrwerth, S. Leucht, S. Vecchi, M. Srisurapanont, et M. Soyka, « Opioid antagonists for alcohol dependence », *Cochrane Database Syst Rev*, n° 12, p. CD001867, déc. 2010, doi: 10.1002/14651858.CD001867.pub2.
- [109] « Stop-alcool.ch - Panorama des traitements médicamenteux ». <https://www.stop-alcool.ch/fr/aides-a-l-abstinence> (consulté le nov. 22, 2020).
- [110] « Alcohol Abuse and Stroke », *Psychiatric Times*. <https://www.psychiatrictimes.com/view/alcohol-abuse-and-stroke> (consulté le déc. 20, 2020).
- [111] R. F. Anton *et al.*, « Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial », *JAMA*, vol. 295, n° 17, p. 2003-2017, mai 2006, doi: 10.1001/jama.295.17.2003.
- [112] K. C. Morley *et al.*, « Naltrexone versus acamprosate in the treatment of alcohol dependence: A multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial », *Addiction*, vol. 101, n° 10, p. 1451-1462, oct. 2006, doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01555.x.
- [113] P. Mathurin *et al.*, « Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data », *Gut*, vol. 60, n° 2, p. 255-260, févr. 2011, doi: 10.1136/gut.2010.224097.
- [114] T. F. Imperiale et A. J. McCullough, « Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials », *Ann Intern Med*, vol. 113, n° 4, p. 299-307, août 1990, doi: 10.7326/0003-4819-113-4-299.
- [115] E. Akriviadis, R. Botla, W. Briggs, S. Han, T. Reynolds, et O. Shakil, « Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial », *Gastroenterology*, vol. 119, n° 6, p. 1637-1648, déc. 2000, doi: 10.1053/gast.2000.20189.
- [116] A. Louvet *et al.*, « Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids », *J Hepatol*, vol. 48, n° 3, p. 465-470, mars 2008, doi: 10.1016/j.jhep.2007.10.010.

- [117] B. De *et al.*, « Pentoxifylline Plus Prednisolone versus Pentoxifylline Only for Severe Alcoholic Hepatitis: A Randomized Controlled Clinical Trial », *Ann Med Health Sci Res*, vol. 4, n° 5, p. 810-816, sept. 2014, doi: 10.4103/2141-9248.141562.
- [118] E. Nguyen-Khac *et al.*, « Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis », *N Engl J Med*, vol. 365, n° 19, p. 1781-1789, nov. 2011, doi: 10.1056/NEJMoa1101214.
- [119] L. Spahr *et al.*, « Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study », *J Hepatol*, vol. 37, n° 4, p. 448-455, oct. 2002, doi: 10.1016/s0168-8278(02)00230-1.
- [120] S. Naveau *et al.*, « A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis », *Hepatology*, vol. 39, n° 5, p. 1390-1397, mai 2004, doi: 10.1002/hep.20206.
- [121] N. C. Boetticher *et al.*, « A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis », *Gastroenterology*, vol. 135, n° 6, p. 1953-1960, déc. 2008, doi: 10.1053/j.gastro.2008.08.057.
- [122] R. S. J. Brown, « Transplantation for Alcoholic Hepatitis — Time to Rethink the 6-Month “Rule” », <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1110864>, nov. 09, 2011. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMe1110864> (consulté le nov. 22, 2020).
- [123] P. Burra *et al.*, « Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry) », *Am J Transplant*, vol. 10, n° 1, p. 138-148, janv. 2010, doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02869.x.
- [124] S. K. Sarin, A. Pande, et B. Schnabl, « Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease », *Journal of Hepatology*, vol. 70, n° 2, p. 260-272, févr. 2019, doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.019.
- [125] G. R. Gibson *et al.*, « Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics », *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, vol. 14, n° 8, p. 491-502, août 2017, doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- [126] « Les scientifiques parviennent à un consensus sur la définition du terme « prébiotique » », *Gut Microbiota for Health*, oct. 11, 2017. <https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/fr/les-scientifiques-parviennent-un-consensus-sur-la-definition-du-terme-prebiotique/> (consulté le nov. 24, 2020).
- [127] A. W. Yan *et al.*, « Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease », *Hepatology*, vol. 53, n° 1, p. 96-105, janv. 2011, doi: 10.1002/hep.24018.
- [128] G. Ferrere *et al.*, « Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice », *J Hepatol*, vol. 66, n° 4, p. 806-815, 2017, doi: 10.1016/j.jhep.2016.11.008.

- [129] « Probiotiques et Prébiotiques.pdf ».
- [130] G. Malaguarnera, M. Giordano, G. Nunnari, G. Bertino, et M. Malaguarnera, « Gut microbiota in alcoholic liver disease: pathogenetic role and therapeutic perspectives », *World J Gastroenterol*, vol. 20, n° 44, p. 16639-16648, nov. 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16639.
- [131] S. E. Jones et J. Versalovic, « Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors », *BMC Microbiol*, vol. 9, p. 35, févr. 2009, doi: 10.1186/1471-2180-9-35.
- [132] D. Ulluwishewa, R. C. Anderson, W. C. McNabb, P. J. Moughan, J. M. Wells, et N. C. Roy, « Regulation of Tight Junction Permeability by Intestinal Bacteria and Dietary Components », *The Journal of Nutrition*, vol. 141, n° 5, p. 769-776, mai 2011, doi: 10.3945/jn.110.135657.
- [133] F. Yan, H. Cao, T. L. Cover, R. Whitehead, M. K. Washington, et D. B. Polk, « Soluble proteins produced by probiotic bacteria regulate intestinal epithelial cell survival and growth », *Gastroenterology*, vol. 132, n° 2, p. 562-575, févr. 2007, doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.022.
- [134] C. A. Philips *et al.*, « Healthy Donor Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Ineligible Severe Alcoholic Hepatitis: A Pilot Study », *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, vol. 15, n° 4, p. 600-602, avr. 2017, doi: 10.1016/j.cgh.2016.10.029.
- [135] G. Tang, W. Yin, et W. Liu, « Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: A meta-analysis? », *Diagn Microbiol Infect Dis*, vol. 88, n° 4, p. 322-329, août 2017, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.007.
- [136] T. J. Borody et J. Campbell, « Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues », *Gastroenterol Clin North Am*, vol. 41, n° 4, p. 781-803, déc. 2012, doi: 10.1016/j.gtc.2012.08.008.
- [137] M. Seirafi, S. Cunningham, et A. Hadengue, « Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif : la révolution annoncée », p. 5.
- [138] « L'addiction touche-t-elle aussi notre deuxième cerveau ? », *MAAD DIGITAL*, avr. 26, 2019. <http://www.maad-digital.fr/en-bref/laddiction-touche-t-elle-aussi-notre-deuxieme-cerveau> (consulté le avr. 11, 2021).
- [139] J. S. Bajaj *et al.*, « A Randomized Clinical Trial of Fecal Microbiota Transplant for Alcohol Use Disorder », *Hepatology*, août 2020, doi: 10.1002/hep.31496.
- [140] D. D. Kiraly *et al.*, « Alterations of the Host Microbiome Affect Behavioral Responses to Cocaine », *Scientific Reports*, vol. 6, n° 1, p. 35455, oct. 2016, doi: 10.1038/srep35455.
- [141] J. E. Temko, S. Bouhlal, M. Farokhnia, M. R. Lee, J. F. Cryan, et L. Leggio, « The Microbiota, the Gut and the Brain in Eating and Alcohol Use Disorders: A "Ménage à Trois"? », *Alcohol Alcohol*, vol. 52, n° 4, p. 403-413, juill. 2017, doi: 10.1093/alcalc/agx024.

- [142] A. Chinnna Meyyappan, E. Forth, C. J. K. Wallace, et R. Milev, « Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review », *BMC Psychiatry*, vol. 20, n° 1, p. 299, juin 2020, doi: 10.1186/s12888-020-02654-5.

SERMENT DE GALIEN :

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

-D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

-D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

-De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





REGNIER Gabriel

Rôle du microbiote intestinal dans les troubles liés à l'usage d'alcool et les dommages somatiques associés : perspectives thérapeutiques

Thèse en vue de l'obtention du diplôme de docteur en Pharmacie
Université de Picardie Jules Verne
Année 2021

Résumé :

Au cours des dernières années, les études autour du microbiote intestinal se sont multipliées et ont montré qu'il existait un lien entre la consommation d'alcool et le microbiote intestinal. La dysbiose intestinale induite par la consommation d'alcool aurait d'ailleurs un rôle direct sur l'apparition des maladies alcooliques du foie, principale conséquence de la consommation chronique d'alcool. En raison d'un lien désormais prouvé entre microbiote intestinal et maladie alcoolique du foie et en dépit d'options thérapeutiques réellement efficaces, différentes études ont été menées pour établir s'il était possible de traiter les patients atteints d'une maladie alcoolique du foie par le microbiote intestinal via différentes voies (prébiotiques, probiotiques et transplantation de matière fécale). Les résultats sont sans appels, la voie semble désormais ouverte vers l'utilisation de ces thérapeutiques, à la fois innovantes et dépourvues d'effets indésirables pour le patient. Une vraie révolution...

Mots-clés :

Microbiote intestinal – Alcool – Dysbiose – Maladie alcoolique du foie (MAF) – Prébiotique – Probiotique – Transplantation de Matières Fécales (TMF)

MEMBRES DU JURY :

Présidente : Mme MULLIÉ-DEMAILLY Catherine, Enseignant-Chercheur

Directrice de thèse : Mme MARCQ Ingrid, Docteur en Sciences

Membre du jury : Mme CATTEAU Anne, Docteur en Pharmacie