



GROUPE DE RECHERCHE SUR L'ALCOOL ET LES PHARMACODÉPENDANCES

epat-Alc microbiote

[Accueil](#) > [Projets](#) > [Hepat-Alc microbiote](#)

La dysbiose du microbiote intestinal dans l'Hépatite Alcoolique Aigue Sévère: une approche translationnelle (Acronyme : HepatAlc-IM)

Le consortium

Eric Nguyen-Khac
Ingrid Marcq
Mathias Chamailard



**Eric
Nguyen-K**



**Mathias
Chamailard**



**Ingrid
Marcq**

L'Hépatite Alcoolique Aigüe sévère (HAA) est l'une des formes les plus graves d'atteinte hépatique liée à la consommation chronique et excessive d'alcool. La mortalité attribuable à l'HAA est de 40 à 45% à 6 mois. La corticothérapie, seul traitement recommandé, améliore la survie à court terme. Cependant elle peut impliquer des complications infectieuses. En effet, 25,6% des patients atteints d'HAA présentent une infection, les rendant inéligibles au traitement et se trouvent sans alternative thérapeutique.

L'identification précoce des non-repondeurs aux corticoïdes est un enjeu thérapeutique pour éviter un traitement inutile et risquer une infection. De plus, dans le cas de résistance à la corticothérapie (30% des cas) la mortalité s'élève à de 75%, et la transplantation hépatique de recours n'est accessible que pour certains patients sélectionnés. Les questions non résolues sont nombreuses, concernant l'épidémiologie, le poids économique réel, la compréhension d'une physiopathologie complexe, et la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.

Récemment, le rôle du microbiote intestinal (MI) a été mis en lumière. Chez l'homme la dysbiose liée à l'alcool pourrait être à l'origine de l'altération de la barrière intestinale par une diminution de synthèse du mucus protecteur, et de certaines protéines participant aux jonctions serrées ou encore une diminution des défensines ce qui favorise la croissance bactérienne, et in fine la translocation bactérienne. Le MI d'un patient ayant une HAA est différent de celui d'un patient sans HAA. De surcroit, le transfert du MI d'un patient avec une HAA sur un modèle de souris germ-free peut induire une inflammation hépatique. La transmission d'inflammation est réversible par une nouvelle transplantation d'un MI provenant d'un humain n'ayant pas développé de HAA, suggérant un concept de traitement de l'HAA par la Transplantation de Matière Fécale (TMF).

D'où les objectifs du consortium HepatAlc-IM: 2 équipes INSERM et le CHU d'Amiens (services d'Hépatogastro-Entérologie et de Santé Publique):

1) Identifier une signature microbiotique intestinale diagnostique et/ou pronostique.

La mise en évidence d'une signature microbiotique particulière permettra de diagnostiquer dès leur arrivée les patients HAA évitant la biopsie hépatique, et d'identifier les patients susceptibles de ne pas répondre aux corticoïdes. La collecte des échantillons de selles s'effectuera aux J0 et J7 pour les patients du groupe HAA, l'analyse sera réalisée prospectivement avec une conservation à -80°C à la Biobanque de Picardie. L'extraction de l'ADN microbiotique des selles des patients HAA et des groupes contrôles sera réalisée pour l'étude de plusieurs phyla, familles, espèces bactériens d'intérêt à l'aide de la technique de PCR quantitative 16S et du système NGS Illumina Miseq. Cette signature pourra être utilisée comme test diagnostic/pronostic de réponse aux corticoïdes chez les patients HAA.

2) Réduire la mortalité de l'HAA en testant le concept corticostéroïdes plus TMF en gélules dans un essai clinique randomisé de phase I et évaluer l'impact de la TMF sur les patients alcoolo-dépendants. Les bénéfices seront de réduire la mortalité et d'évaluer les effets de la TMF sur l'addiction des patients (consommation, craving, qualité de vie). Cela permettra non seulement d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques en testant le concept corticostéroïdes plus TMF dans un nouvel essai clinique randomisé de phase I chez les patients HAA non répondeurs ou non éligibles aux corticostéroïdes mais également ouvrira de nouvelles perspectives d'études sur l'impact de la dysbiose et son rétablissement sur les consommations d'autres substances addictives (tabac, cannabis) via un questionnaire CAST et Fagerstrom.

3) Suivre le MI chez les patients de l'essai clinique à J0-J7-J30-J56 pour évaluer l'impact de la TMF et/ou corticostéroïdes sur le MI des patients.

4) Développer un modèle préclinique d'HAA chez des souris conventionnelles et germ free afin d'identifier les mécanismes immunomodulateurs de la TMF et comprendre les mécanismes physiopathologiques de réponse ou de résistance à la corticothérapie. Le rôle d'une TMF seule comme traitement d'une HAA ne peut être investiguée en clinique pour des raisons éthiques. En parallèle, un suivi de la consommation des souris sera évalué. Ce modèle préclinique pourra être le modèle de référence pour évaluer l'efficacité de nouveaux traitements pour soigner l'HAA.

5) Evaluer le coût de la prise en charge des patients HAA à l'hôpital en France de 2008 à 2017 et de déterminer coût-efficacité de la TMF chez les patients atteints d'HAA. L'analyse de Big Data français et des données européennes permettra pour définir le coût total de l'HAA sur le système de santé et son impact sur la mortalité hépatique. Ces données permettront de mieux orienter la politique de santé et les ressources allouées.