

Le microbiote et les maladies du foie

Microbiota and liver diseases

Dragos Ciocan^{1,2,3}
Laura Wrzosek^{1,2}
Anne-Marie Cassard^{1,2}
Gabriel Perlemuter^{1,2,3}

¹ INSERM UMRS U996 – Microbiote intestinal, macrophages et inflammation hépatique, DHU Hepatinov, Labex Lermite – Laboratoire d'excellence en recherche sur le médicament et l'innovation thérapeutique, F-92140 Clamart

² Université Paris-Sud/Paris Saclay, F-92140, Clamart

³ AP-HP, Hôpital Antoine-Béclère, Hépatogastroentérologie et nutrition, F-92140 Clamart

@ Correspondance : G. Perlemuter
gabriel.perlemuter@aphp.fr

▼ Résumé

Le microbiote intestinal, l'ensemble des micro-organismes vivant au niveau du tractus digestif, est un facteur impliqué dans l'apparition et la progression des maladies hépatiques. L'intestin communique avec le foie de manière bidirectionnelle à travers les systèmes porte et biliaire. Le microbiote intestinal et ses métabolites jouent un rôle majeur dans cette communication. En effet, des métabolites bactériens, des motifs bactériens, voire des bactéries elles-mêmes peuvent passer dans la circulation portale et systémique. Ces motifs bactériens (« *Pathogen Associated Molecular Patterns* » ou PAMP) sont reconnus par des récepteurs spécifiques (« *Pattern Recognition Receptors* » ou PRR) au niveau des cellules immunitaires intestinales et hépatiques, comme par exemple les « *Toll-Like Receptors* » ou TLR. Lorsque ces récepteurs sont activés, ils induisent une production de cytokines pro-inflammatoires et par la suite une inflammation hépatique. Inversement, le foie peut également modifier la composition du microbiote intestinal via la synthèse d'acides biliaires. Ces éléments constituent l'axe intestin-foie. Ces dernières années, de nombreuses études se sont intéressées aux interactions entre le microbiote intestinal et les maladies du foie. Cette mini-revue présentera, dans un premier temps, les modifications du microbiote intestinal associées aux maladies hépatiques puis, dans un second temps, décrira les principaux mécanismes par lesquels le microbiote induit des modifications au niveau hépatique.

• **Mots clés** : microbiote, bactéries, cirrhose, maladies hépatiques

▼ Abstract

The intestinal microbiota, all the micro-organisms living in the digestive tract, is a factor involved in the appearance and progression of liver diseases. The intestine communicates with the liver bidirectionally through the portal and biliary systems. The intestinal microbiota and its metabolites play a major role in this communication. Indeed, bacterial metabolites, bacterial motifs, even bacteria themselves can pass into the portal and systemic circulation. These bacterial motifs ("Pathogen Associated Molecular Patterns" or PAMP) are recognized by specific receptors ("Pattern Recognition Receptors" or PRR) in the intestinal and hepatic immune cells, such as "Toll-Like Receptors" or TLR. When these receptors are activated, they induce pro-inflammatory cytokine production and subsequently hepatic inflammation. Conversely, the liver can also modify the composition of the intestinal microbiota via the synthesis of bile acids. These elements constitute the intestine-liver axis. In recent years, many studies have focused on interactions between the gut microbiota and liver diseases. This mini-review will present, initially, changes in the intestinal microbiota associated with liver diseases, then in a second step, describe the main mechanisms by which the microbiota induces changes in the liver.

• **Key words**: microbiota, bacteria, cirrhosis, liver diseases

Pour citer cet article : Ciocan D, Wrzosek L, Cassard AM, Perlemuter G. Le microbiote et les maladies du foie. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 402-408. doi : 10.1684/hpg.2019.1768

Introduction

Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes qui peuplent l'intestin et vit en symbiose avec l'organisme humain. L'interaction entre le microbiote et l'hôte se réalise de multiples façons et à différents niveaux, avec de nombreux liens entre l'intestin et plusieurs organes dont le foie [1-3]. Les maladies hépatiques ont des causes variées (alcool, syndrome métabolique, virale, auto-immune) mais avec des caractéristiques communes, notamment la présence d'une inflammation et d'une fibrose pouvant évoluer vers une cirrhose et ses complications. Si la cause de ces maladies est diverse, leur évolution est influencée par des facteurs communs, comme par exemple la réponse immunitaire et l'interaction entre le foie et le microbiote. Depuis la fin des années 1970, la notion d'axe intestin-foie a été développée avec le microbiote intestinal comme élément central de ce concept. De nombreuses études ont démontré que l'altération de la composition du microbiote (appelée *dysbiose*), de la barrière intestinale, de son interaction avec le microbiote

ainsi que des modifications des métabolites bactériens jouent un rôle important dans la physiopathologie des maladies hépatiques [1-3] (figure 1). Dans cette mini-revue seront d'abord présentées les modifications du microbiote observées au cours des maladies hépatiques puis les principaux mécanismes par lesquels le microbiote interagit avec le foie.

/// L'altération de la composition du microbiote joue un rôle important dans la physiopathologie des maladies hépatiques ///

Modifications du microbiote observées au cours des maladies hépatiques

Maladie alcoolique du foie

La maladie alcoolique du foie (MAF) regroupe l'ensemble des lésions hépatiques liées à l'alcool incluant la stéatose,

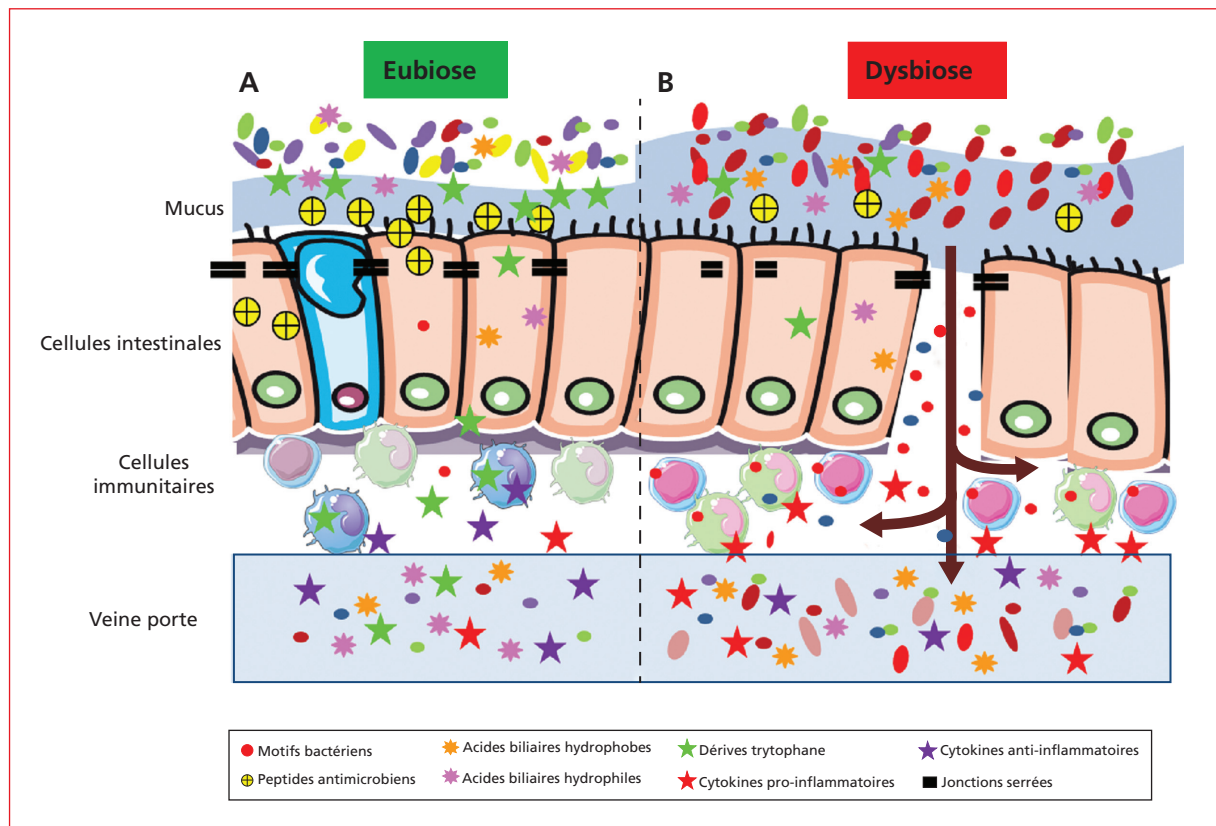


Figure 1 • Principales modifications de la barrière intestinale dans les maladies hépatiques. A) La barrière intestinale est composée d'une couche de cellules intestinales étanche (par l'intermédiaire des jonctions serrées), d'une couche de mucus et de peptides antimicrobiens produits par les cellules intestinales. Ces éléments préviennent le passage des bactéries (translocation) et des motifs bactériens (lipopolysaccharides, peptidoglycanes) dans la veine porte et l'activation des cellules immunitaires situées au niveau intestinal. B) Les modifications de la barrière intestinale impliquées dans les maladies du foie sont une diminution de la production des peptides antimicrobiens et de l'expression de jonctions serrées ; des changements du mucus qui induisent une augmentation de la translocation bactérienne, de motifs bactériens et de métabolites au niveau de la circulation portale. L'ensemble de ces modifications entraîne une activation des cellules immunitaires de la lamina propria, avec production de cytokines pro-inflammatoires.

la fibrose, l'hépatite alcoolique et la cirrhose avec ses complications. Parmi les consommateurs excessifs d'alcool, seuls 15 à 20 % développent une MAF. L'alcool et ses métabolites altèrent la composition et la diversité du microbiote intestinal, ainsi que la barrière intestinale et ces modifications participent au développement de la MAF. Des modifications quantitatives et qualitatives du microbiote intestinal ont été mises en évidence dans des modèles animaux d'alcoolisation. Le microbiote intestinal module la susceptibilité individuelle à développer des lésions hépatiques liées à l'alcool et ces lésions sont corrélées à une altération de la perméabilité intestinale et à une augmentation de la réponse inflammatoire [4]. Les modifications décrites au niveau du microbiote présentent certaines spécificités en fonction des études qui sont liées aux différences en ce qui concerne les patients inclus, les techniques d'analyse du microbiote ou les groupes de référence. Chez les patients alcooliques ayant une MAF, une diminution de *Bacteroidetes* et d'*Akkermansia muciniphila* a été observée avec une augmentation de *Proteobacteria* et d'*Actinobacteria* [1, 5]. Le microbiote intestinal diffère également en fonction du type de complication liée à la consommation d'alcool. En effet, les patients qui développent une hépatite alcoolique ont notamment une augmentation d'*Haemophilus* tandis que les patients avec une pancréatite alcoolique ont une augmentation d'*Enterococcus* [6].

/// Le microbiote intestinal module la susceptibilité individuelle à développer des lésions hépatiques liées à l'alcool ///

Au niveau plasmatique, il a également été mis en évidence une dysbiose dans le microbiome circulant avec une augmentation de la quantité d'ADN bactérien chez les patients avec une hépatite alcoolique et une diminution des *Bacteroidetes* [1]. Le mycobiome intestinal (l'ensemble des champignons) présentait aussi des particularités avec une augmentation de *Candida* chez les patients ayant une MAF [1].

Stéatopathies métaboliques

Dans la stéatopathie métabolique (NAFLD) et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), plusieurs études ont montré que des souris axéniques colonisées avec le microbiote intestinal issu de souris conventionnelles qui développent des éléments du syndrome métabolique ont un microbiote intestinal différent avec une augmentation de *Firmicutes* (au niveau du phylum), de *Barnesiella* et *Roseburia* (au niveau du genre) par rapport à celles colonisées avec le microbiote des souris qui ne développent pas un syndrome métabolique [2, 3]. Chez l'homme, une augmentation de *Bacteroides* et une diminution de *Prevotella* sont observées chez les patients avec une NASH. Les patients avec une NAFLD et une fibrose avancée ont une diminution de *Firmicutes*, d'*Eubacterium rectale*, de

Ruminococcus obeum, et de *Faecalibacterium prausnitzii* et une augmentation de *Proteobacteria* (au niveau de phylum), d'*Escherichia coli* et de *B. vulgatus*. Ce profil microbien spécifique, associé à la richesse du microbiote (nombre de bactéries) et à des éléments cliniques (âge, index de masse corporelle), permet d'identifier les patients avec une fibrose avancée parmi les patients ayant une NAFLD avec une aire sous la courbe de 0,94 [2, 3].

Maladies cholestatiques chroniques

Dans les maladies cholestatiques comme la cholangite sclérosante primitive (CSP), on observe une diminution de la diversité du microbiote et une dysbiose caractérisée par une diminution d'*Enterococcus*, de *Fusobacterium* et de *Lactobacillus* et une augmentation de *Veillonella*, dont l'espèce *Veillonella parvula* ayant des propriétés pro-inflammatoires est augmentée dans d'autres maladies dont la cirrhose [3]. Dans la cholangite biliaire primitive (CBP), une diminution de la diversité bactérienne et un profil microbien spécifique avec une augmentation de *Veillonella* ont également été rapportés. Le traitement par UDCA induit une régression de la dysbiose dans la CBP et le profil spécifique observé dans cette maladie permet de porter le diagnostic de la maladie avec une aire sous la courbe de 0,86 [7]. Le microbiote salivaire est aussi modifié avec une augmentation d'*Eubacterium* et de *Veillonella* et une diminution de *Fusobacterium*. On observe une augmentation de *Veillonella* aux niveaux intestinal et buccal dans cette maladie ce qui suggère un rôle de cette bactérie dans la CBP [8].

Hépatites virales

Les hépatites virales chroniques peuvent induire des modifications au niveau du microbiote directement ou indirectement *via* le système immunitaire. En effet, il a été démontré que le microbiote participe à la clairance virale du VHB. L'administration d'antibiotiques a été associée à la persistance du virus ; la maturation du microbiote est nécessaire pour stimuler l'immunité *via* l'activation des récepteurs TLR4 et éliminer le virus [9]. De plus, une étude incluant des patients avec une hépatite B AgHBe positif a montré que la transplantation fécale à partir de selles de témoins sains induisait la perte de l'AgHBe [10]. Les patients avec une hépatite B et C avaient une dysbiose qui évoluait en fonction des stades de la maladie (transaminases normales, hépatite chronique et CHC).

Hépatite auto-immune

Dans l'hépatite auto-immune, il a été mis en évidence des perturbations du microbiote avec une réduction de *Bifidobacterium* et de *Lactobacillus* et une diminution du ratio *Bifidobacteria/Escherichia coli* par rapport aux témoins sains. Il a également été mis en évidence une corrélation entre les différents stades de la maladie (hépatite auto-immune avec transaminases normales,

avec transaminases élevées et cirrhose auto-immune) et le taux de LPS [11]. Ces patients avaient aussi une dysbiose buccale avec une augmentation de *Veillonella* et une diminution de *Streptococcus* par rapport aux témoins sains [8].

Hépatite médicamenteuse

Le microbiote intestinal joue également un rôle dans l'hépatotoxicité de certaines substances dont les médicaments. En effet les bactéries disposent d'un bagage enzymatique leur permettant de modifier le métabolisme des médicaments qui arrivent à leur en contact. Les médicaments peuvent aussi modifier le microbiote. Une étude récente a montré que parmi 1 000 médicaments testés *in vitro* sur 40 souches bactériennes issues du microbiote intestinal, 24 % inhibaient la croissance d'au moins un membre du microbiote intestinal [12]. En ce qui concerne le paracétamol, l'administration d'un métabolite bactérien (l'acide 3,4-dihydroxyphenylacetic) protège le foie des lésions induites par le paracétamol *via* l'augmentation de l'expression du facteur nucléaire « *erythroid 2-related factor 2* » (Nrf-2), sa translocation au niveau nucléaire et l'augmentation des enzymes antioxydantes [13]. En plus de ces effets, le microbiote semble jouer un rôle dans les variations nyctémérales liées à la toxicité hépatique du paracétamol *via* un métabolite bactérien, le 1-phenyl-1,2-propanedione, qui diminue les taux de glutathion hépatique et aggrave la toxicité [14].

/// Le microbiote intestinal joue un rôle dans l'hépatotoxicité de certaines substances dont les médicaments ///

Cirrhose

Plusieurs études se sont également intéressées aux changements de microbiote chez les patients avec cirrhose. Les patients avec une cirrhose, toutes causes confondues, ont une dysbiose caractérisée par une réduction de *Bacteroidetes* et une augmentation de *Proteobacteria* (dont les *Enterobacteriaceae*), de *Fusobacteria* et certaines familles potentiellement pathogènes (*Veillonellaceae* et *Streptococcaceae*). De plus, 54 % des bactéries responsables de cette dysbiose sont d'origine buccale [15]. Il existe également une corrélation positive entre l'abondance de certaines bactéries (*Streptococcaceae*) et le score de Child Turcotte-Pugh [16]. Par ailleurs, les patients cirrhotiques ont aussi une dysbiose buccale (augmentation d'*Enterobacteriaceae* et d'*Enterococcaceae*) qui est associée à une augmentation des marqueurs inflammatoires au niveau salivaire. Les changements dans le microbiote salivaire sont similaires à ceux observés au niveau intestinal [16]. Ces résultats ont donné naissance à un nouveau concept qui propose l'existence d'un axe bouche-intestin-foie qui pourrait être

une cible thérapeutique chez les patients avec une cirrhose [16]. En effet, une intervention permettant l'amélioration de la santé buccale chez les patients cirrhotiques, en particulier ceux avec une encéphalopathie hépatique, est associée à une amélioration de la dysbiose buccale, de l'inflammation systémique, du score de MELD et des fonctions cognitives [17].

/// L'axe bouche-intestin-foie pourrait être une cible thérapeutique chez les patients avec une cirrhose ///

La dysbiose bactérienne est également associée chez les patients cirrhotiques à une dysbiose fongique. La diversité bactérienne était corrélée positivement avec la diversité fongique chez ces patients et une diminution du ratio *Bacteroidetes/Ascomycota* était associée à une diminution des taux d'hospitalisation [16].

Les traitements et le régime alimentaire modulent le microbiote et la survenue de complications chez les patients ayant une cirrhose [16]. La prise d'inhibiteurs de la pompe à protons modifie le microbiote indépendamment de la maladie sous-jacente. De plus, ils peuvent aggraver la MAF et la NAFLD. Dans des modèles animaux de ces maladies, la suppression de la sécrétion gastrique acide induit une augmentation d'*Enterococci* au niveau intestinal et augmente leur translocation au niveau hépatique où ils activent les cellules de Kupffer *via* le récepteur TLR2. Cette activation des cellules Kupffer induit la production d'IL-1 β et augmente ainsi l'inflammation. L'augmentation des *Enterococci* a été confirmée dans une cohorte de patients traités par inhibiteurs de pompe à protons [18].

/// Les traitements et le régime alimentaire modulent le microbiote et la survenue de complications chez les patients ayant une cirrhose ///

Ces modifications ont permis de construire un index entre bactéries bénéfiques, autochtones (*Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* et *Clostridiales Incertae Sedis XIV*) et bactéries potentiellement pathogènes, non-autochtones (*Enterococcaeae*, *Staphylococcaceae* et *Enterobacteriaceae*) : le « *cirrhosis dysbiosis ratio* » (CDR). Les patients avec une cirrhose décompensée ou avec une infection ont un CDR diminué, ce qui signifie une augmentation des bactéries potentiellement pathogènes. D'autre part, un CDR bas a été associé à la mortalité à 30 jours [16]. Un panel de 15 marqueurs bactériens (gènes bactériens et fonctions) permettrait également de faire le diagnostic de la cirrhose avec une bonne précision [15].

Parmi les complications de la cirrhose, l'encéphalopathie hépatique (EH) a été la plus étudiée du fait des liens physiopathologiques entre la dysbiose, les métabolites bactériens et l'effet sur les fonctions cérébrales. Ces liens ont fait émerger la notion d'axe intestin-foie-cerveau ou

encore de cavité buccale-intestin-foie-cerveau. L'élément clé dans la physiopathologie de l'EH est l'augmentation de l'ammoniaque plasmatique, qui a des effets toxiques au niveau cérébral. L'ammoniaque est produit essentiellement par des bactéries dans l'intestin. En effet, dans la cirrhose et chez les patients avec une EH, la dysbiose spécifique (augmentation de *Staphylococcaceae*, d'*Enterococcaceae*, de *Porphyromonadaceae* et de *Lactobacillaceae*) est associée à des changements fonctionnels de ces bactéries et à une augmentation des fonctions impliquées dans la synthèse d'endotoxines, d'ammoniaque et de GABA [15]. Des stratégies visant à diminuer le taux d'ammoniaque, avec un prébiotique comme le lactulose, des antibiotiques ou en diminuant la quantité de protéines ingérées, sont encore le traitement de base de cette complication.

Les patients avec ascite ont aussi un microbiome spécifique au niveau circulant et intestinal. Leur microbiome circulant est plus diversifié par rapport aux patients sans ascite et est caractérisé par un taux plus élevé de la protéine qui lie le LPS. Ces patients ont également plus d'ADN bactérien appartenant aux *Clostridiales*, aux *Moraxellaceae* et aux *Cyanobacteria* par rapport à ceux sans ascite et l'ADN bactérien de ces taxa est aussi présent dans l'ascite. Ces résultats suggèrent une translocation bactérienne plus importante chez les patients avec ascite [19].

Les patients avec un épisode d'insuffisance hépatique aiguë sur un foie malade « acute on chronic liver failure » ont une diversité et une richesse bactériennes diminuées par rapport aux témoins sains. Au niveau de la composition bactérienne, une diminution des taxa considérés comme bénéfiques (les *Bacteroidaceae*, les *Ruminococcaceae* et les *Lachnospiraceae*) est observée avec une augmentation de ceux potentiellement pathogènes (les *Pasteurellaceae*, les *Streptococcaceae* et les *Enterococcaceae*). De plus, les taux de *Pasteurellaceae* étaient identifiés comme un facteur de risque indépendant de la mortalité [16].

La transplantation hépatique augmente la diversité bactérienne, avec une augmentation des membres autochtones du microbiote (*Ruminococcaceae* et *Lachnospiraceae*) et une diminution des bactéries potentiellement pathogènes (*Enterobacteriaceae* : *Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*). Ces modifications sont accompagnées d'une amélioration du profil métabolique fécal, avec notamment une augmentation de la quantité des acides biliaires et une augmentation de la capacité du microbiote intestinal à métaboliser ces acides biliaires [16].

Ces modifications quantitatives et qualitatives mettent en évidence que le microbiote joue un rôle dans l'apparition, l'évolution et les complications de ces maladies et représente une cible thérapeutique potentielle. Les mécanismes par lesquels le microbiote intervient dans les maladies hépatiques sont divers et à plusieurs niveaux : intestinal, immunitaire et hépatique.

Principaux mécanismes d'interaction microbiote-foie

La barrière intestinale est le premier filtre entre le microbiote et le foie. C'est une structure très complexe composée de plusieurs éléments : mucus, cellules spécialisées et système immunitaire spécifique. Dans plusieurs maladies hépatiques (MAF, NAFLD, hépatite auto-immune, cirrhose), on observe une augmentation de la perméabilité intestinale avec une diminution des jonctions serrées et une augmentation de la translocation bactérienne. Cela permet aux bactéries, motifs et métabolites bactériens de passer dans la circulation portale et d'arriver au niveau hépatique (figure 1).

Le mucus joue aussi un rôle important puisqu'une couche de mucus fine permet aux bactéries de stimuler la production des peptides antimicrobiens (AMP) et d'IL-22, une cytokine anti-inflammatoire, et donc de diminuer la translocation bactérienne. L'alcool induit une diminution de la couche de mucus. De plus, ces modifications sont associées à une dysbiose au niveau des bactéries qui se développent dans la couche de mucus comme par exemple *Akkermansia muciniphila* [20]. La MAF et le syndrome métabolique sont associés à une diminution de cette bactérie et un traitement substitutif par *A. muciniphila* améliore ces maladies [20]. La production des AMP au niveau de l'intestin est également altérée dans la MAF et la NAFLD. L'activation des TLR par certaines bactéries dans les cellules intestinales ainsi que la production d'IL-22, suite à la stimulation des cellules immunitaires lymphoïdes innées intestinales, induisent l'expression d'AMP (tels que Reg3g et Reg3b). Cette production protège vis-à-vis de la colonisation intestinale par des bactéries pathogènes et participe à la diminution de la translocation bactérienne [2, 3].

La modulation du métabolome intestinal (l'ensemble des métabolites au niveau intestinal) à travers des interventions alimentaires ou un traitement par antibiotiques a permis d'améliorer ou a aggravé les maladies hépatiques (MAF, NAFLD, cirrhose), ce qui suggère un rôle des métabolites bactériens dans ces maladies. En effet, différentes études métabolomiques ont identifié des profils spécifiques aux maladies hépatiques et à leurs complications [2, 21].

La modulation du métabolome intestinal à travers des interventions alimentaires ou antibiotiques permet d'améliorer ou d'aggraver les maladies hépatiques

Le métabolisme des acides gras par les bactéries est modifié par la dysbiose dans la MAF et la NAFLD. Si dans la MAF, les acides gras à chaîne courte (AGCC) semblent jouer un rôle plutôt protecteur, leur effet dans la NAFLD est double : certains AGCC, comme l'acétate ou le propionate semblent promouvoir la NAFLD et la NASH

tandis que d'autres, comme le butyrate, ont un effet protecteur [21]. La dysbiose induite par l'alcool est responsable d'une réduction de la synthèse des acides gras à longue chaîne. Une supplémentation par ces molécules a permis une restauration d'un microbiote « normal », une amélioration de la barrière intestinale et par la suite de la MAF. Ces effets sont dus à la stimulation de la croissance de *Lactobacillus* par les acides gras à longue chaîne, responsables de l'amélioration de la barrière intestinale [2].

Le microbiote joue un rôle important dans le métabolisme des acides biliaires. Les bactéries déconjuguent et transforment les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Ces modifications dans la composition des acides biliaires changent leur capacité de signalisation et par suite l'activation des récepteurs spécifiques pour les acides biliaires comme le « *Farnesoid X Receptor* » (FXR) ou le *Takeda-G-protein-Receptor-5* (TGR5), qui sont impliqués dans le métabolisme lipidique, glucidique et l'homéostasie immunitaire [5]. L'alcool induit une augmentation des bactéries capables de déconjuguer les acides biliaires, avec une augmentation des acides biliaires libres dans les fèces. Cette augmentation des acides biliaires libres, ou non conjugués, induit une réduction de l'activité de FXR dans les entérocytes. Ceci entraîne une augmentation de la synthèse des acides biliaires au niveau hépatique ainsi qu'une surcharge plasmatique [21]. Chez les patients ayant une NAFLD, le FGF-19 est diminué, témoignant de la présence d'un profil d'acides biliaires ayant une capacité agoniste de FXR faible et donc favorisant une aggravation de la NAFLD [21]. Des agonistes de FXR, tel que l'acide obéticholique, diminuent le score histologique de la NASH [22]. Un analogue de FGF-19 (NGM282) induit quant à lui une diminution du contenu en lipides hépatiques chez les patients avec une NASH [22].

Le microbiote est également capable de métaboliser le tryptophane en dérivés d'indole qui activent des récepteurs spécifiques, comme le récepteur aux hydrocarbures aromatiques ou AhR. Dans la MAF et la NAFLD, les dérivés d'indole semblent avoir un effet protecteur au niveau de la barrière intestinale, en diminuant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, et en augmentant la production des AMP et de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-22, diminuant ainsi la translocation bactérienne [23, 24]. Certaines bactéries, comme par exemple l'*Enterococcus gallinarum* qui est augmentée chez les patients avec une hépatite auto-immune, métabolisent le tryptophane et produisent des ligands d'AhR qui activent les cellules Th17 et T helper folliculaires, impliquées dans la génération des auto-anticorps [25].

De plus, il a été mis en évidence une augmentation des bactéries productrices d'alcool (*Enterobacteriaceae*, *Bacteroides*, *Clostridium*) chez les patients ayant une NASH. Chez ces patients on note une augmentation du taux d'alcool plasmatique, ce qui suggère un rôle de ce métabolite dans la physiopathologie de la NASH [21].



TAKE HOME MESSAGES

- L'intestin communique avec le foie à travers l'axe intestin-foie : le microbiote induit des effets au niveau hépatique par l'intermédiaire de motifs bactériens et de la production de métabolites.
- L'altération de la barrière intestinale dans les maladies hépatiques conduit à une augmentation de sa perméabilité pour les produits et métabolites bactériens ainsi que pour les bactéries elles-mêmes.
- La dysbiose au cours des maladies hépatiques est caractérisée par une augmentation des bactéries du phylum *Proteobacteria* et une diminution de celles du phylum *Bacteroidetes*.
- La susceptibilité individuelle à développer une maladie alcoolique du foie et une stéatopathie métabolique dépend du microbiote intestinal.

En conclusion, le microbiote (intestinal, circulant et buccal) est modifié dans les maladies hépatiques et intervient dans leur physiopathologie par des mécanismes complexes, qui incluent des modifications de sa composition, de ses métabolites ainsi que de la barrière intestinale. Tous ces éléments sont impliqués dans la susceptibilité individuelle à développer des lésions du foie, à leur aggravation et sont à l'évidence des cibles thérapeutiques nouvelles.

Liens d'intérêts :

DC a été invité à des congrès par Biocodex ; LW déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article ; AMC a été invitée à des congrès par Biocodex ; est ou a été orateur pour Biocodex ; a reçu des droits d'auteur de John Libbey Eurotext, Solar et Versilio/Flammarion ; GP a été invité à des congrès par Abbvie, Gilead, Biocodex et MSD ; est ou a été consultant ou orateur pour Biocodex, Gilead, Pilèje, Servier, Adare, Cooper et le LEEM ; a reçu des droits d'auteur d'Elsevier/Masson, John Libbey Eurotext, Solar et Flammarion/Versilio.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan 14.
- 2 • Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 15(7) : 397-411.
- 3 • Adolph TE, Grandner C, Moschen AR, Tilg H. Liver-Microbiome Axis in Health and Disease. *Trends Immunol* 2018 ; 39(9) : 712-23.
- 4 • Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016 ; 65(5) : 830-9.

- 5 • Ciocan D, Voican CS, Wrzosek L, *et al.* Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 48(9) : 961-74.
- 6 • Ciocan D, Rebours V, Voican CS, *et al.* Characterization of intestinal microbiota in alcoholic patients with and without alcoholic hepatitis or chronic alcoholic pancreatitis. *Sci Rep* 2018 ; 8(1) : 4822.
- 7 • Tang R, Wei Y, Li Y, *et al.* Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut* 2018 ; 67(3) : 534-41.
- 8 • Abe K, Takahashi A, Fujita M, *et al.* Dysbiosis of oral microbiota and its association with salivary immunological biomarkers in autoimmune liver disease. *PLoS One* 2018 ; 13(7) : e0198757.
- 9 • Chou H-H, Chien W-H, Wu L-L, *et al.* Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015 ; 112(7) : 2175-80.
- 10 • Ren Y-D, Ye Z-S, Yang L-Z, *et al.* Fecal microbiota transplantation induces hepatitis B virus e-antigen (HBeAg) clearance in patients with positive HBeAg after long-term antiviral therapy. *Hepatology* 2017 ; 65(5) : 1765-8.
- 11 • Lin R, Zhou L, Zhang J, Wang B. Abnormal intestinal permeability and microbiota in patients with autoimmune hepatitis. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 ; 8(5) : 5153-60.
- 12 • Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, *et al.* Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature* 2018 ; 555 (7698) : 623-8.
- 13 • Xue H, Xie W, Jiang Z, *et al.* 3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, a microbiota-derived metabolite of quercetin, attenuates acetaminophen (APAP)-induced liver injury through activation of Nrf-2. *Xenobiotica* 2016 ; 46(10) : 931-9.
- 14 • Gong S, Lan T, Zeng L, *et al.* Gut microbiota mediates diurnal variation of acetaminophen induced acute liver injury in mice. *J Hepatol* 2018 ; 69(1) : 51-9.
- 15 • Qin N, Yang F, Li A, *et al.* Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature* 2014 ; 513(7516) : 59-64.
- 16 • Acharya C, Bajaj JS. Altered Microbiome in Patients With Cirrhosis and Complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17(2) : 307-21.
- 17 • Bajaj JS, Matin P, White MB, *et al.* Periodontal Therapy Favorably Modulates the Oral-Gut-Hepatic Axis in Cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018 ; 315(5) : G824-37.
- 18 • Llorente C, Jepsen P, Inamine T, *et al.* Gastric acid suppression promotes alcoholic liver disease by inducing overgrowth of intestinal Enterococcus. *Nat Commun* 2017 ; 8(1) : 837.
- 19 • Santiago A, Pozuelo M, Poca M, Gely C, Nieto JC, Torras X, *et al.* Alteration of the serum microbiome composition in cirrhotic patients with ascites. *Sci Rep* [Internet]. 2016 Apr 26 ; 6. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845009/>.
- 20 • Grander C, Adolph TE, Wieser V, *et al.* Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018 ; 67(5) : 891-901.
- 21 • Chu H, Duan Y, Yang L, Schnabl B. Small metabolites, possible big changes : a microbiota-centered view of non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2019 ; 68(2) : 359-70.
- 22 • Wiest R, Albillos A, Trauner M, Bajaj JS, Jalan R. Targeting the gut-liver axis in liver disease. *J Hepatol* 2017 ; 67(5) : 1084-103.
- 23 • Natividad JM, Agus A, Planchais J, *et al.* Impaired Aryl Hydrocarbon Receptor Ligand Production by the Gut Microbiota Is a Key Factor in Metabolic Syndrome. *Cell Metab* 2018 ; 28(5) : 737-749.e4.
- 24 • Hendrikx T, Duan Y, Wang Y, *et al.* Bacteria engineered to produce IL-22 in intestine induce expression of REG3G to reduce ethanol-induced liver disease in mice. *Gut*. 2018 Nov 17. Pii : gutjnl-2018-317232. Doi : 10.1136/gutjnl-2018-317232.[Epub ahead of print].
- 25 • Vieira SM, Hiltensperger M, Kumar V, *et al.* Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans. *Science* 2018 ; 359(6380) : 1156-61.



Vous souhaitez recruter un médecin pour compléter votre équipe médicale ?

Pour une diffusion maximale de votre petite annonce

- > dans la revue de votre choix parmi toutes nos revues
- > sur notre site www.jle.com

- Contactez Corinne Salmon
01 46 73 06 63
corinne.salmon@jle.com
- ou connectez-vous sur la rubrique Petites annonces de notre site www.jle.com