

COLLOQUE 2018

**Le microbiote intestinal et son hôte :
entente ou mésentente ?**

Telle flore, tel foie

Professeur Gabriel PERLEMUTER

Hépatogastroentérologie et nutrition - Hôpital Antoine-Béclère (AP-HP) - Clamart

Université Paris-Sud/Paris-Saclay

Inserm U996 (Microbiote intestinal, macrophages et inflammation hépatique) - Clamart

[Les notes renvoient à la page des références.](#)

INTRODUCTION

Le surpoids, l'obésité et la consommation d'alcool sont les principales causes de maladies hépatiques dans les pays occidentaux. Les lésions hépatiques induites par ces facteurs nutritionnels sont retrouvées à différentes fréquences et à différents niveaux de sévérité dans la pratique hépatologique. Le microbiote intestinal est de plus en plus fréquemment envisagé comme un acteur potentiel dans la susceptibilité individuelle aux maladies hépatiques, en particulier celles liées à la consommation d'alcool. Il a fait l'objet de plusieurs études récentes qui ont cherché à identifier son action, son impact et les mécanismes par lesquels s'exerce son activité sur le métabolisme.^[1-5] Plusieurs études ont permis de progresser dans la compréhension des mécanismes liés à la modulation du microbiote intestinal et ont mis en évidence le rôle majeur des probiotiques et des prébiotiques dans cette modulation.^[6,7] Ces données ont démontré la relation forte qui lie le microbiote intestinal et les maladies hépatiques et suggèrent que le microbiote intestinal pourrait être à la fois un nouveau marqueur diagnostique et une cible thérapeutique pour les maladies du foie.^[8-10]

LES LÉSIONS HÉPATIQUES DANS LES MALADIES NUTRITIONNELLES DU FOIE

Chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique liée à leur alimentation, leur surpoids ou leur consommation d'alcool, l'étendue des lésions recouvre la « simple » stéatose [stéatose hépatique non alcoolique (SHNA)], l'hépatite, la fibrose hépatique, la cirrhose, et le carcinome hépatocellulaire. La SHNA est le stade auquel s'arrête la stéatopathie métabolique chez 80% des patients ; cette pathologie est réversible. En revanche, chez 20% des patients, la maladie évolue vers les stades plus sévères.

MICROBIOTE ET STÉATOSE : LES DIFFÉRENTES IMPLICATIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL DANS LA MALADIE HÉPATIQUE

Parmi les personnes ayant une consommation excessive d'alcool, certaines se portent mieux que d'autres. En effet, tandis que certains patients souffrent d'une maladie hépatique grave liée à leur surconsommation d'alcool, d'autres en ayant une consommation plus élevée sont en meilleure santé. Il apparaît donc qu'indépendamment de la quantité d'alcool consommée, certains consommateurs excessifs seront atteints d'une maladie alcoolique du foie (MAF) tandis que d'autres ne le seront pas, suggérant la présence de cofacteurs importants dans la genèse de la MAF ; l'un d'eux est le microbiote intestinal.^[11]

La stéatose est une accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes. Dans une expérience réalisée sur des modèles murins issus de la même animalerie et avec un même patrimoine génétique, on a observé qu'une même alimentation n'entraînait pas de prise de poids chez certaines souris alors que d'autres grossissaient considérablement. Parmi ces dernières, plusieurs souris ne montraient pas de résistance à l'insuline tandis que d'autres présentaient une résistance à l'insuline et un syndrome inflammatoire.^[12] Afin de préciser le rôle du microbiote dans cette différence, les selles de ces souris étaient implantées chez des souris axéniques auxquelles était par la suite donné un régime riche en graisses. Il était alors observé que le phénotype se transférait aux souris axéniques : celles ayant reçu le microbiote intestinal des souris qui avaient développé un diabète et une résistance à l'insuline développaient une résistance à l'insuline ainsi qu'une stéatose. Ce constat montre le rôle causal du microbiote intestinal dans la stéatopathie métabolique (Figure 1).^[12]

Figure 1. Dérégulation des gènes hépatiques impliqués dans le métabolisme lipidique^[12]



MICROBIOTE ET INFLAMMATION DANS LA MALADIE ALCOOLIQUE DU FOIE

Un phénotype particulier de la MAF est l'hépatite alcoolique aiguë sévère que l'on retrouve chez 5% des patients consommant de l'alcool. Ce type d'hépatite grave, qui induit un risque vital à court terme (même en cas d'arrêt de l'alcool), est une maladie inflammatoire qui se traite par la cortisone, permettant ainsi d'améliorer la survie.

Production d'éthanol par le microbiote

Chez le sujet en surpoids, de l'éthanol est produit par le microbiote intestinal. Cet éthanol passe ensuite du tube digestif à la veine porte et active les cellules de Kupffer. Il provoque ainsi un phénotype proinflammatoire au niveau du foie et contribue à la genèse d'une SHNA liée à l'obésité. Une étude de Cope et al^[13] a montré que dans ce contexte, les antibiotiques diminuaient la production d'éthanol au niveau du tube digestif en cas de régime enrichi en hydrates de carbone. Une étude récente a été réalisée chez le patient obèse pour identifier la relation (via le microbiote intestinal) entre l'alcool endogène et la SHNA.^[14] Les auteurs concluent que la surproduction de bactéries productrices d'éthanol dans le microbiote, la concentration plus élevée d'éthanol dans le sang des patients atteints de SHNA et le rôle bien établi du métabolisme de l'alcool dans le stress oxydatif (induisant l'inflammation du foie) évoquent une production d'alcool par le microbiote dans la pathogenèse de la SHNA.^[14]

Une étude de Ciocan et al^[15] menée dans l'hépatite alcoolique sévère met en évidence une dysbiose spécifique. Pour les auteurs, cette dysbiose est liée à une augmentation d'actinobactéries, gammaprotéobactéries et bacilli chez les patients atteints, et inversement, ils observent une augmentation de bacteroidetes et d'alpha et deltaprotéobactéries chez les patients sans hépatite alcoolique.

Transplantations de microbiotes dans des modèles murins

Pour déterminer si la dysbiose observée chez les patients atteints d'hépatite alcoolique aiguë sévère entraînait une susceptibilité aux lésions hépatiques induites par l'alcool ou si elle n'était qu'une conséquence de cette maladie, les microbiotes de patients consommant de l'alcool et développant ou non une MAF ont été transférés à des souris axéniques. Les auteurs ont ainsi pu observer : 1/ que la susceptibilité à développer une MAF était transmissible via le microbiote intestinal, et 2/ que la transplantation du microbiote d'une personne consommant de l'alcool sans développer de maladie hépatique n'induisait pas de maladie alcoolique chez la souris receveuse et améliorait son phénotype hépatique.^[16] La sensibilité individuelle à l'alcool dépend donc du microbiote intestinal dont on a vérifié le rôle causal dans la MAF.

Le mécanisme correspondant peut être appréhendé par une analyse métabolomique. Llopis et al^[16] ont poursuivi leur expérience en analysant le profil métabolique fécal de deux groupes de souris (avec et sans maladie hépatique) et ont observé un profil métabolomique spécifique dans les deux groupes. L'un des métabolites les

plus discriminants entre eux s'avérait être l'UDCA (ursodeoxycholic acid), un acide biliaire anti-inflammatoire, postbiotique, dont la concentration était augmentée chez la souris sans MAF.

Un examen plus approfondi du métabolisme des acides biliaires était réalisé sur des souris invalidées pour un des récepteurs aux acides biliaires déficient, le TGR5.^[17] La souris déficiente en TGR5 développait une maladie hépatique plus grave sous éthanol et montrait une dysbiose spécifique. Quand cette dysbiose des souris déficientes en TGR5 était transférée à des souris non déficientes en TGR5, l'administration d'éthanol aux souris receveuses entraînait une maladie plus sévère quand elles avaient une dysbiose, montrant l'implication du métabolisme des acides biliaires et leur rôle majeur dans l'immunité, ainsi que dans les maladies et l'inflammation hépatiques.

Inégalité des souris face à la toxicité hépatique de l'alcool

Dans l'objectif de déterminer le comportement métabolique de la souris face à l'alcool, un modèle murin de consommation d'alcool a été élaboré avec des souris de deux animaleries différentes recevant des doses croissantes d'alcool (jusqu'à 5%).^[18] Les auteurs de cette expérience rapportent que les souris de l'animalerie A ne développaient pas de lésion hépatique contrairement aux souris de l'animalerie B qui développaient une forte stéatose ainsi qu'une inflammation ; les lésions hépatiques étaient associées à une baisse de bactéroïdes.^[18]

Transfert fécal et traitement à la pectine

Afin de savoir si le fait de maintenir les bactéroïdes à un niveau élevé pouvait prévenir les lésions hépatiques, les traitements suivants étaient ajoutés au régime d'alcoolisation des souris B pour maintenir un taux élevé de bactéroïdes :

- 1/ une fécalothérapie consistant en une transplantation du microbiote des souris A sans lésions hépatiques et dont les fèces contenaient un taux de bactéroïdes élevé,
- 2/ un ajout de pectine au régime, un prébiotique qui favorise la croissance des bactéroïdes.

Ces deux traitements ont augmenté effectivement les taux de bactéroïdes. Il était alors vérifié que le maintien de taux élevés de bactéroïdes permettait d'éviter la stéatose et les lésions hépatiques. Une diminution de la quantité des triglycérides et une baisse des ALAT (alanine aminotransférases) étaient observées. Cette expérience a montré que le maintien des bactéroïdes à un niveau élevé peut limiter le phénotype proinflammatoire lié à l'alcool et prévenir l'apparition des lésions hépatiques.^[18]

LES MÉCANISMES

Le transfert de microbiote et l'administration de pectine induisent une modification du phénotype du mucus. Ils agissent sur l'épithélium intestinal grâce à l'augmentation du nombre de cellules caliciformes au niveau du tube digestif et un taux élevé de peptides antibactériens, améliorant ainsi la couche de mucus.^[18]

Impact de l'*Akkermansia* sur la couche de mucus

Une étude de Grandeur et al^[19] a montré que l'exposition à l'éthanol réduit la quantité d'*Akkermansia muciniphila* dans l'intestin tant chez la souris que chez l'Homme. Ce niveau peut toutefois être rétabli dans la MAF expérimentale par une supplémentation orale. En effet, *Akkermansia muciniphila* préserve l'intégrité de la barrière intestinale grâce à une augmentation de la couche de mucus protectrice. Il en résulte une amélioration des lésions hépatiques, suggérant que les patients atteints de MAF pourraient bénéficier d'une supplémentation en *Akkermansia muciniphila*.

MICROBIOTE ET FIBROSE HÉPATIQUE

Microbiote sanguin et fibrose dans la SHNA

Une étude a cherché à observer la relation entre le microbiote sanguin et la fibrose hépatique dans des cohortes européennes de patients souffrant d'obésité sévère. Cette étude a permis de vérifier le rôle potentiel de la translocation bactérienne dans les maladies hépatiques et l'obésité. Le séquençage 16S a mis en évidence des différences spécifiques dans la proportion de plusieurs taxons bactériens sanguins et fécaux corrélés avec la présence de fibrose hépatique, définissant ainsi une signature spécifique de la maladie hépatique. Des modifications du microbiote sanguin apparaissent donc associées à la fibrose hépatique chez les patients obèses.^[20]

Microbiote sanguin et fibrose dans la MAF

En phénotypant le microbiote circulant, on peut identifier les patients ayant une maladie hépatique fibrosante liée au surpoids par rapport à ceux n'ayant pas de fibrose. Ceci a été également suggéré chez des patients ayant une MAF : il existe un phénotype différent du microbiome circulant en fonction de la sévérité de la MAF.^[21-23]

MICROBIOTE, CIRRHOSE ET HÉPATITE

Perspectives cliniques : cirrhosis dysbiosis ratio

Le microbiome intestinal est altéré dans la cirrhose. Cependant, son évolution au cours de la maladie n'est que partiellement comprise. Un travail a étudié les modifications du microbiome en fonction de la gravité de la cirrhose, de sa stabilité dans le temps et de ses altérations longitudinales avec décompensation.^[24] Les résultats montrent des changements progressifs dans le microbiome intestinal, qui accompagnent la cirrhose et qui s'aggravent dans le cadre de la décompensation. Le cirrhosis dysbiosis ratio peut être un indice quantitatif qui a une utilité dans l'appréciation des altérations du microbiome accompagnant la progression de la cirrhose.^[24]

Cholangite biliaire primitive

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une cholangiopathie chronique, idiopathique et fibro-inflammatoire. Le rôle du microbiote dans la physiopathologie de la CBP est mal connu. Une étude sur modèles de souris axéniques a montré que l'absence de bactéries induisait une exacerbation des lésions biliaires et une sénescence accrue des cholangiocytes, signe caractéristique potentiel de la maladie biliaire progressive.^[25] L'UDCA, un acide biliaire secondaire absent chez la souris axénique, améliore les cholangiocytes. Ces résultats montrent l'importance du microbiote et de ses métabolites dans la protection contre les lésions biliaires. Ils permettent d'évoquer des pistes pour des études ultérieures sur les biomarqueurs et pour des interventions thérapeutiques dans la cholangite biliaire primitive.^[25]

Transfert fécal et hépatite B

Une étude pilote a montré que le transfert de microbiote chez des patients atteints d'une hépatite chronique B, ne répondant pas correctement aux traitements antiviraux, pouvait modifier l'immunité et améliorer la réponse au traitement antiviral.^[26]

MICROBIOTE INTESTINAL ET CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Preuves indirectes

La translocation accrue des bactéries intestinales est une caractéristique de l'hépatite chronique et contribue à l'inflammation et à la fibrose hépatique. Dapito et al^[27] ont testé dans des modèles murins l'hypothèse selon laquelle le microbiote intestinal et les récepteurs de type Toll (TLRs) jouent un rôle dans la carcinogénèse

hépatique. Les résultats de l'étude montrent que le lipopolysaccharide (LPS) et son récepteur, le TLR4, favorisent le carcinome hépatocellulaire. Ils montrent également que le déficit en TLR4 protège de cette maladie comme le font les antibiotiques dans les derniers stades de la cancérogenèse. Cela sous-entend que le microbiote intestinal et les TLR4 représentent des cibles thérapeutiques pour le carcinome hépatocellulaire dans les maladies hépatiques.^[27]

Expression des TLR 3, 4 et 9 et survie dans le carcinome hépatocellulaire

Les TLRs présentent un intérêt majeur dans la recherche sur le cancer en raison de leur rôle dans plusieurs processus biologiques : réponses immunitaires innées, induction de réponses immunitaires adaptatives, régulation de l'inflammation, guérison et cancérogenèse. Une étude conduite pour évaluer l'expression et la pertinence clinique des TLR3, 4 et 9 dans le carcinome hépatocellulaire montre une association entre l'expression des TLR3, TLR4 et TLR9, l'agressivité de la tumeur et un pronostic sombre dans cette maladie.^[28]

Acides biliaires, microbiome et carcinome hépatocellulaire

Le microbiote intestinal serait impliqué dans le développement du cancer du foie via le métabolisme des acides biliaires qui module l'immunité au niveau hépatique.

CONCLUSION

L'ensemble de ces travaux confirment, dans des modèles expérimentaux comme chez l'homme, l'existence d'une relation forte entre le microbiote intestinal et les pathologies hépatiques, en particulier dans celles qui sont liées à la consommation d'alcool. Les mécanismes de son activité sur le métabolisme comme ceux impliqués dans sa modulation sont aujourd'hui mieux appréhendés et suggèrent que le microbiote intestinal pourrait être une cible thérapeutique dans les maladies du foie.

RÉFÉRENCES (Les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Burcelin R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. Biol Aujourd'hui 2017; 211(1):1-18.
2. Hoyle L, Fernández-Real JM, Federici M, Serino M, Abbott J, Charpentier J, et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. Nat Med 2018; 24(7):1070-1080.
3. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. Diabetes 2007; 56(7):1761-72.
4. Garidou L, Pomié C, Klopp P, Waget A, Charpentier J, Aloulou M, et al. The gut microbiota regulates intestinal CD4 T cells expressing ROR γ t and controls metabolic disease. Cell Metab 2015; 22(1):100-12.
5. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. Nature 2013; 500: 541-6.
6. Cassard AM, Gérard P, Perlemuter G. Microbiota, Liver Diseases, and Alcohol. Microbiol Spectr 2017; 5(4).
7. Cho MS, Kim SY, Suk KT, Kim BY. Modulation of gut microbiome in nonalcoholic fatty liver disease: pro-, pre-, syn-, and antibiotics. J Microbiol 2018; 56(12):855-867.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125(6):1401-12.
9. Han R, Ma J, Li H. Mechanistic and therapeutic advances in non-alcoholic fatty liver disease by targeting the gut microbiota. Front Med 2018; 12(6):645-657.
10. Meng X, Li S, Li Y, Gan RY, Li HB. Gut Microbiota's Relationship with Liver Disease and Role in Hepatoprotection by Dietary Natural Products and Probiotics. Nutrients 2018; 10(10).
11. Abdelrahman K, Marot A, Deltrenne P. Facteurs impliqués dans le développement et la progression de la maladie alcoolique du foie. Rev Med Suisse 2015; 11 :1604-1607.

12. Le Roy T, Llopis M, Lepage P, Bruneau A, Rabot S, Bevilacqua C, Martin P, Philippe C, Walker F, Bado A, Perlemuter G, Cassard-Douclier AM, Gérard P. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut.* 2013 Dec;62(12):1787-94.
 13. Cope K, Risby T, Diehl AM. Increased gastrointestinal ethanol production in obese mice: implications for fatty liver disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2000; 119(5):1340-7.
 14. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* 2013; 57(2):601-9.
 15. Ciocan D, Voican CS, Wrzosek L, Hugot C, Rainteau D, Humbert L, Cassard AM, Perlemuter G. Bile acid homeostasis and intestinal dysbiosis in alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Nov;48(9):961-974.
 16. Llopis M, Cassard AM, Wrzosek L, Bosch L, Bruneau A, Ferrere G, et al. Intestinal microbiota contributes to individual susceptibility to alcoholic liver disease. *Gut* 2016; 65(5):830-9.
 17. Spatz M. Étude du lien entre maladie alcoolique du foie, microbiote intestinal et acides biliaires : rôles spécifiques de la pectine et du récepteur aux acides biliaires TGR5. <http://www.theses.fr/2018SACLS365>
 18. Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, Turpin W, Puchois V, Spatz M, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice. *J Hepatol* 2017; 66(4):806-815.
 19. Grander C, Adolph TE, Wieser V, Lowe P, Wrzosek L, Gyongyosi B, et al. Recovery of ethanol-induced Akkermansia muciniphila depletion ameliorates alcoholic liver disease. *Gut* 2018; 67(5):891-901.
 20. Lelouvier B, Servant F, Paissé S, Brunet AC, Benyahya S, Serino M, et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: a pilot analysis. *Hepatology* 2016; 64(6):2015-2027.
 21. Puri P, Liangpunsakul S, Christensen JE, Shah VH, Kamath PS, Gores GJ, et al. The circulating microbiome signature and inferred functional metagenomics in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2018; 67(4):1284-1302.
 22. Epstein SS. Microbial awakenings. *Nature* 2009; 457(7233):1083.
 23. Perlemuter G. Circulating bugs in blood in alcoholic liver disease! *Hepatology* 2018; 67(4):1207-1209.
 24. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol* 2014; 60(5):940-7.
 25. Tabibian JH, O'Hara SP, Trussoni CE, Tietz PS, Splinter PL, Mounajjed T, Hagey LR, LaRusso NF. Absence of the intestinal microbiota exacerbates hepatobiliary disease in a murine model of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2016; 63(1):185-96.
 26. Ren YD, Ye ZS, Yang LZ, Jin LX, Wei WJ, Deng YY, Chen XX, 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):1765-1768.
 27. Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. *Cancer Cell* 2012; 21(4):504-16.
 28. Eiró N, Altadill A, Juárez LM, Rodríguez M, González LO, Atienza S, et al. Toll-like receptors 3, 4 and 9 in hepatocellular carcinoma: relationship with clinico-pathological characteristics and prognosis. *Hepatol Res* 2014; 44(7):769-78.
-