

## Séance dédiée « Microbiote et foie »

### CONFÉRENCE

## Le microbiote et les stéatopathies métaboliques

MOTS-CLÉS : SYNDROME MÉTABOLIQUE. STÉATOSE HÉPATIQUE. MICROBIOTE

KEY-WORDS: METABOLIC SYNDROME. FATTY LIVER. MICROBIOTA

Catherine BUFFET \*

**L'auteur déclare avoir été invitée comme conférencière en 2013 sur le foie métabolique sponsorisée par le laboratoire Janssen.**

### RÉSUMÉ

*Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques ou NAFLD (non alcoholic fatty liver diseases) incluent la stéatose optiquement isolée et la NASH (non alcoholic steato-hepatitis) caractérisée par des lésions nécrotico-inflammatoires accompagnées ou non de fibrose. La NAFLD, de loin la cause la plus fréquente des hépatopathies est liée au syndrome métabolique. Le pronostic hépatique est bon lorsque la stéatose est optiquement isolée ; la mortalité de cause hépatique est augmentée en cas de NASH. Ces malades peuvent aussi développer des carcinomes hépatocellulaires pouvant survenir en l'absence de cirrhose. Il faut distinguer la stéatose de la NASH, c'est-à-dire diagnostiquer l'inflammation et dépister la présence d'une fibrose. Dans cette optique, la biopsie du foie est souvent remplacée par les marqueurs non invasifs. Étant donné la relation entre microbiote intestinal et obésité, la vision de la NAFLD a été revue à la lumière des études sur le microbiote. Dans la NAFLD, les études sont encore parcellaires. Cependant, la dysbiose et en particulier la diminution de la diversité microbienne a un rôle probablement important au cours de la NAFLD. Jusqu'à présent, les options thérapeutiques se focalisent sur les modifications du style de vie pour obtenir une perte de poids, des molécules ciblant les composantes du syndrome métabolique et des molécules hépatoprotectrices. Les résultats obtenus sur la régression de l'inflammation et de la fibrose hépatiques sont décevants. Des traitements ciblant le microbiote sont à évaluer.*

---

\* Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

Tirés à part : Professeur Catherine BUFFET, Hôpital Bicêtre 78 Rue du Général Leclerc 94270 Kremlin-Bicêtre ; e-mail : catherine.buffet@aphp.fr

Article reçu le 28 janvier 2016.

## SUMMARY

*Non alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) is a clinicopathological entity that encompasses simple steatosis, necroinflammation known as non alcoholic steatohepatitis (NASH) with or without fibrosis. It is strongly associated with the metabolic syndrome. NAFLD is by far the most common cause of liver disease. Key issues in the diagnosis of patients with NAFLD are the differentiation of NASH from simple steatosis and the degree of liver fibrosis. Patients with NASH are at greatest risk of developing complications of chronic liver disease, such as hepatocellular carcinoma even in the absence of cirrhosis. Liver biopsy, which is the gold standard diagnostic method, cannot be proposed for all patients, given the risk of this procedure and the prevalence of NAFLD. There are some noninvasive scoring systems to find out whether patients have advanced hepatic fibrosis. Knowledge about the interaction between the intestinal microbiota in obesity has rapidly increased in the past few years. Several lines of evidence suggest a role for the gut microbiota in the pathogenesis of NAFLD. Dysbiosis, i.e. imbalance of the intestinal microbiome, may have a role in the progression of NAFLD. At the present time, there are limited treatment options which include lifestyle modification to lose weight, treatment of the disorders included in the metabolic syndrome and different therapeutic agents. However results are disappointing concerning liver inflammation and fibrosis. Manipulating the gut microbiota may represent a new strategy for patients with NAFLD.*

## INTRODUCTION

Les stéatopathies non alcooliques appelées aussi NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Diseases) sont la première cause d'hépatopathies tant en soins primaires que chez les patients présentant un syndrome métabolique. Elles sont liées essentiellement à l'insulinorésistance et au surpoids ou à l'obésité. En France, 1 personne sur 8 est obèse et 40 % en surpoids (OCDE 2014). En 15 ans le pourcentage d'obèses a été multiplié par 2.

Parallèlement, la consommation d'alcool a diminué en France depuis 15 ans, même si, depuis 2012 il existe une tendance à la stabilisation. Elle a été divisée par deux entre 1980 et 2012. Surtout la proportion de décès de cause hépatique est faible par rapport à la mortalité globale. Parmi 49 048 décès liés à l'alcool, « seuls » 4 860 (10 %) le sont par maladie alcoolique du foie [1]. Entre 1981 et 1999, la mortalité par cirrhose alcoolique a été divisée par 2 chez les hommes comme chez les femmes. Cependant, si l'alcool n'est pas au premier plan des hépatopathies, il joue un rôle de cofacteur dans bon nombre de maladies du foie.

Il existe un axe intestin foie, ces organes étant liés anatomiquement et fonctionnellement. Au cours de la stéatopathie non alcoolique survient à un stade précoce une augmentation de la perméabilité intestinale et un déséquilibre de la flore intestinale appelé dysbiose. La présence de bactéries dans l'intestin est connue depuis longtemps. La flore intestinale s'enrichit de l'estomac qui ne contient que  $10^2$  à  $10^3$  bactéries/g, au duodénum ( $10^4$  à  $10^5$  bactéries/g), à l'intestin grêle ( $10^5$  à  $10^8$  bactéries/g) jusqu'au colon ( $10^{10}$  à  $10^{11}$  bactéries/g). Le colon contient plus de 10 fois

le nombre de cellules de l'organisme, nous sommes à 90 % bactérien et à 10 % humain ; le poids de nos bactéries est d'environ 1,5 kg comparable au poids du cerveau. Seuls 30 % des bactéries de la flore intestinale sont cultivables. Les techniques de séquençage à haut débit ont conduit à un bouleversement des connaissances sur l'écosystème intestinal expliquant l'intérêt croissant pour le microbiote depuis une dizaine d'années.

Si le microbiote comporte plus de 1 250 espèces, il est composé de 4 groupes phylogénétiques principaux : les *firmicutes* les plus abondants, les *bacteroïdes*, les *actinobactéria* et les *proteobacteria*. Ces bactéries assurent de nombreuses fonctions bénéfiques parmi lesquelles des fonctions métaboliques telles la fermentation des résidus alimentaires, la synthèse d'acides gras, d'acides aminés indispensables ou de vitamines, une fonction trophique sur la muqueuse intestinale avec développement du système immunitaire et une fonction de barrière contre les bactéries pathogènes.

Les stéatopathies non alcoolique (NAFLD) peuvent elles revisitées en fonction de l'explosion des connaissances sur le microbiote ? Le microbiote serait il impliqué dans la progression de la maladie du foie ?

## LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE OU STÉATOPATHIE NON ALCOOLIQUE (NAFLD)

**Les cadres lésionnels** de la stéatopathie métabolique regroupent la stéatose pure, la stéatohépatite ou NASH (Non Alcoholic Steatosis Hepatitis). La stéatose de type macro-vésiculaire en rapport avec l'accumulation de triglycérides, se traduit par de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie et est pathologique lorsqu'elle touche plus de 5 % des hépatocytes. La NASH se caractérise par une inflammation lobulaire, une ballonnisation, une clarification des hépatocytes, nécessaires pour le diagnostic. Elle peut se compliquer d'une fibrose, à un stade ultime d'une cirrhose qu'on qualifie de cryptogénétique car les lésions de stéatose et de NASH peuvent avoir disparu et enfin peut se compliquer de carcinome hépatocellulaire. La stéatose lorsqu'elle est optiquement isolée est bénigne. Les lésions sévères débutent à la NASH.

**La prévalence** de la stéatopathie métabolique, tous cadres lésionnels additionnés, est très élevée aussi bien dans la population générale où elle est de 25 %, que chez les diabétiques (50 %) et en cas d'obésité morbide où elle peut atteindre 90 %. La prévalence de la NASH dans la population générale est de 3 %, entre 25 et 35 % chez les diabétiques et de 30 % en cas d'obésité morbide [2, 3]. La NASH est en 2013, la deuxième indication de transplantation hépatique aux États-Unis Entre 2004 et 2013, le nombre de malades en attente de transplantation pour NASH a augmenté de 170 % (Tableau I). [4].

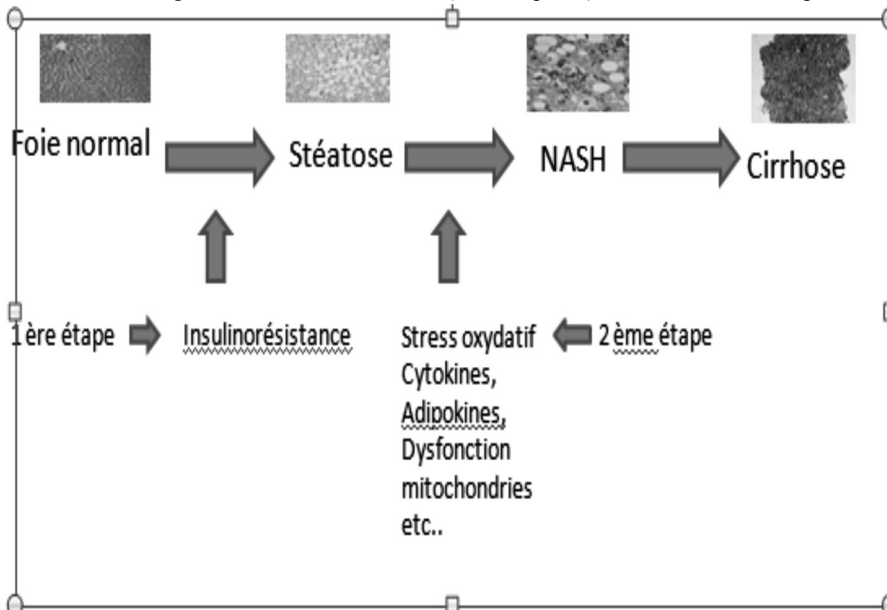
**La physiopathologie** doit expliquer le passage du foie normal à la stéatose puis à la NASH et à la cirrhose.

La théorie classique fait appel à l'hypothèse des étapes (figure). La première, passage du foie normal à la stéatose est lié à l'insulinorésistance. La lipogénèse est activée par

TABLEAU I. — Malades en attente de transplantation hépatique (TH) aux États-Unis

Étiologie	Malades en attente de TH en 2004	Malades en attente de TH en 2013	Pourcentage d'augmentation entre 2004 et 2013
Virus C	2787	3300	+ 14 %
Alcool	1400	2030	+ 45 %
Virus C + Alcool	880	800	- 9 %
<b>NASH</b>	804	2170	+ 170 %

FIG. — Passage de la stéatose à la NASH (stéatohépatite) : théorie des deux étapes ?



Décrit la théorie classique du passage du foie normal à la stéatose à la NASH puis à la cirrhose et les différents facteurs incriminés.

différents facteurs de transcription. La deuxième étape est le passage de la stéatose à la NASH. Dans cette étape, interviennent des facteurs génétiques et environnementaux, parmi lesquels le stress oxydatif, la dysfonction mitochondriale, la peroxydation lipidique et les facteurs venant de l'intestin. Cependant, il n'est pas certain que la stéatose précède nécessairement la NASH. Il est possible qu'il existe une « bonne » stéatose, celle induite par la synthèse des triglycérides qui protège les

hépatocytes de la lipotoxicité induite par des acides gras délétères. Dans un modèle de souris soumises à un régime déficient en choline et en méthionine induisant une NASH, le blocage de l'enzyme qui catalyse l'étape finale de la synthèse des triglycérides inhibe la stéatose par rapport au seul régime déficient en choline, mais aggrave l'inflammation et entraîne une augmentation de la peroxydation lipidique suggérant l'effet protecteur des triglycérides [5]. Dans la NASH il est probable que les acides gras saturés soient toxiques et que les acides gras non saturés ne le soient pas [6].

L'inflammation a un rôle majeur dans l'apparition des lésions hépatiques sévères. Cette inflammation intéresse le foie mais aussi le tissu adipeux viscéral et sous cutané. L'inflammation du tissu adipeux peut précéder la survenue de la NASH. L'accumulation de macrophages dans le tissu adipeux, qui développent un phénotype inflammatoire est un nouveau marqueur de l'obésité. L'expression des gènes impliqués dans l'inflammation est augmentée dans la NASH. Le profil d'expression au niveau du tissu sous cutané de 5 parmi 111 gènes impliqués dans l'inflammation pourrait permettre de prédire l'histologie hépatique des patients [7].

Le modèle physiopathologique actuel fait intervenir aussi l'intestin. L'intestin intervient par l'augmentation de la perméabilité intestinale avec le passage de bactéries et l'endotoxémie avec sa partie biologiquement active le liposaccharide et le déséquilibre de la flore intestinale, la dysbiose.

Il existe effectivement au cours de la stéatopathie non alcoolique une augmentation de la perméabilité intestinale par rapport aux sujets sains [8]. Il existe aussi une pullulation microbienne plus fréquente que chez les témoins et plus fréquente en cas de stéatose sévère qu'en cas de stéatose modérée [9].

À un stade évolué de l'atteinte hépatique, chez le cirrhotique il existe une très nette diminution de la diversité génétique comme dans d'autres affections au cours desquelles le microbiote a été incriminé.

Qu'en est-il à un stade plus précoce, avant la cirrhose ? Le microbiote des malades ayant une stéatopathie métabolique non cirrhotiques est-il différent de celui des sujets sains ? Le microbiote des malades ayant une NASH est-il différent de celui des malades ayant une stéatose ?

Certaines études ont montré que la quantité de *bacteroides* des selles des patients atteints de NASH, était diminuée par rapport aux patients ayant une stéatose, ces derniers se comportant comme les témoins sains. Cette constatation ne paraît pas une conséquence de l'obésité car indépendante de l'indice de masse corporelle et de l'alimentation. Différentes hypothèses sont proposées pour interpréter cette corrélation inverse entre *bacteroides* et NASH. La mort cellulaire des *bacteroides* pourrait conduire à la libération de lipopolysaccharides avec endotoxémie responsable des lésions inflammatoires hépatiques, l'inflammation étant un facteur essentiel de gravité de l'hépatopathie [10].

D'autres auteurs [11] ont examiné les 2 principaux phyla du microbiote que sont les *bacteroides* et les *firmitutes* chez des enfants et des adolescents obèses ayant une

NASH et ceux ayant des transaminases normales, donc moins à risque d'avoir une NASH. Ils n'ont pas trouvé de différence entre ces deux catégories. Cependant, ce qui différencie les sujets atteints de NASH de ceux qui en sont dépourvus c'est la présence en quantité abondante d'entérobactéries en cas de NASH. De plus, ces sujets atteints de NASH ont des concentrations d'éthanol sérique plus élevées que les obèses à transaminases normales et les témoins. Le microbiote intestinal est la source majeure de l'alcool endogène. Une nouvelle hypothèse séduisante est évoquée pour expliquer la NASH. Le microbiote de ces patients serait enrichi en bactéries produisant de l'alcool endogène [11]. Il est connu que le microbiote est la source majeure d'alcool endogène ; 1 g d'E Coli produit 0, 8 g d'éthanol par heure. La double constatation chez ces adolescents présentant une NASH que leur microbiote est enrichi en entérobactéries et qu'il existe chez eux une augmentation de la concentration sanguine en éthanol suggère un nouveau mécanisme. Si l'éthanol qui arrive au foie par voie portale est incomplètement détruit par l'alcoholdéshydrogénase on peut formuler l'hypothèse qu'inflammation et fibrose du foie sont majorées par ces bactéries.

Munukka *et al.* [12] n'ont pas trouvé de différences dans la quantité de *bacteroides* du microbiote entre des patients ayant une stéatose et sans stéatose. Ces mêmes auteurs ont trouvé une faible abondance de *faecalibacterium prausnitzii* et un rapport *faecalibacterium prausnitzii* / *bacteroides* diminué en cas de stéatose. Cette bactérie *faecalibacterium prausnitzii* a des propriétés anti-inflammatoires et il a été montré que sa diminution entraînait une augmentation de la perméabilité intestinale. Certains gènes du tissu adipeux en particulier ceux ayant un rôle dans l'inflammation sont surexprimés [12].

Les résultats de la composition bactérienne du microbiote des patients atteints de NAFLD et de NASH ne sont donc pas tous concordants. Il est probable que les changements de cette classification ou taxonomie bactérienne ne soient pas aussi importants que les modifications des gènes bactériens détectées par leur analyse exhaustive ainsi que celle des protéines et métabolites [13].

Les études portant sur le microbiote et le métagénome des malades atteints de stéatopathie métabolique encore peu nombreuses doivent être poursuivies.

## LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE EN CLINIQUE

Les motifs de consultation sont une élévation modérée des transaminases avec un rapport ALAT/ASAT supérieur à l'unité contrairement aux hépatopathies alcooliques où c'est le rapport ASAT/ALAT qui est supérieur à l'unité. Le deuxième motif de consultation est une hyperferritinémie le plus souvent  $< 1\ 000\ \mu\text{g/l}$  s'accompagnant d'un coefficient de saturation de la transferrine  $< 45\ \%$  dans 70 à 90 % des cas, contrairement à ce qui est observé au cours de l'hémochromatose. Ce peut être une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. Même en l'absence de toute anomalie

biologique, il peut exister une NASH ; un tiers des patients avec des transaminases normales ont une NASH ou une fibrose avancée et 10 % ont à la fois une NASH et une fibrose avancée.

Attribuer ces anomalies biologiques à une NAFLD est le plus souvent facile car les patients ont un syndrome métabolique. Ils présentent le plus souvent un diabète ou une insulino-résistance, une obésité ou un surpoids, la répartition des graisses est de type androïde avec un périmètre ombilical > 94 cm chez l'homme et à 80 cm chez la femme chez l'adulte caucasien ; La mesure du périmètre ombilical, élément essentiel du diagnostic est corrélée de manière très significative à la quantité de tissu adipeux viscéral et permet de suspecter fortement la NAFLD [14]. Le clinicien recherche les autres éléments du syndrome métabolique éventuellement présents, une hypertension artérielle, un taux de triglycérides > 1,5 g/l, un taux de HDLc < 0,4 g/l chez la femme et < 0,5 g/l chez l'homme.

D'autres éléments clinico-biologiques bien qu'ils ne fassent pas partie *stricto sensu* du syndrome métabolique peuvent être présents. Il s'agit de maladies associées, telles un syndrome de l'ovaire polykystique, un *acanthosis nigricans*, une hypothyroïdie, un hypogonadisme, un hypopituitarisme, une apnée du sommeil, qui par le biais de l'hypo-perfusion hépatique aggrave la fibrose du foie, un syndrome biologique inflammatoire avec une discrète élévation de la CRP, une hyperuricémie....

Reste à éliminer les autres causes d'hépatopathie. En cas de consommation d'alcool supérieure à 30 g/jour chez l'homme et à 20 g/j chez la femme, l'imputabilité respective de l'alcool et du syndrome métabolique est difficile à établir. Les lésions anatomopathologiques n'aident pas au diagnostic différentiel car les lésions élémentaires sont les mêmes. Reste « l'intime conviction » du clinicien fondée sur l'interrogatoire, le recueil d'autres éléments clinico-biologiques l'hypertrophie parotidienne, l'importance de l'élévation de la gamma-glutamyltranspeptidase, la macrocytose, orientant vers une consommation excessive d'alcool.

À l'échographie, le foie est brillant hyperéchogène. La sensibilité varie de 60 à 94 %, l'échographie méconnaît les stéatoses qui intéressent moins de 30 % des hépatocytes et sa spécificité de 84 à 95 %. L'échographie ne permet pas d'apprécier la fibrose tout au moins avant la cirrhose. Au stade de cirrhose, elle peut visualiser la dysmorphie hépatique et les signes d'hypertension portale.

Il faut apprécier la gravité de la maladie du foie : quelle est l'importance de la fibrose ? Y a-t-il une NASH ou une simple stéatose ?

L'importance de la fibrose est le facteur le plus robuste pour prédire la mortalité hépatique [15]. La stéatose pure a un bon pronostic hépatique. La mortalité de cause hépatique est de 1,7 à 2,7 % alors que la NASH se complique de cirrhose dans 10 % après 10 à 15 ans d'évolution ; ces malades meurent de cause hépatique dans 11 à 17 % [3]. L'inflammation prédit le risque d'évolution vers la fibrose. En présence d'inflammation, le temps médian d'apparition d'une fibrose avancée est de 4,2 ans alors qu'en son absence la fibrose est à risque d'apparaître à plus de 13 ans [16].

Comment apprécier la gravité ? La biopsie du foie est, en théorie l'étalon or, non applicable à 1/4 de la population. Pour le stade de fibrose, depuis plus de 20 ans les hépatologues utilisent les marqueurs non invasifs que sont des algorithmes biologiques ou le fibroscan® ou élastométrie impulsionnelle.

Un grand nombre de scores ont été proposés pour apprécier la **fibrose**, certains sont appliqués à des hépatopathies d'autres causes [17-23], d'autres ont été conçues pour la stéatopathie non alcoolique [24-28] (Tableau II). Parmi eux, le NFS score recommandé par l'American College of Gastroenterology a une AUROC (area under receiver operating characteristic) de 0, 86 et est disponible sur internet. Il éviterait 75 % des biopsies du foie. Le fibromètre S, français, associe des variables hépatiques et de syndrome métabolique, a une sensibilité et spécificité excellentes avec une AUROC de 0, 94.

TABLEAU II. — Scores de fibrose dans la NAFLD

Imbert-Bismuth, 2001 [17]	A2MG, hapto, apoA1, bil., GGT, âge, sexe	Fibrotest
Forns, 2002 [18]	Âge, GGT, cholestérol, plaquettes	
Wai, 2003 [19]	ASAT/plaquettes	APRI
Lainé, 2004 [20]	Hyaluronate, transferrine	
Rosenberg, 2004 [21]	Âge, acide hyaluronique, coll. IV, coll.VI, lamin, PIIINP, TIMP-1	ELF
Adams, 2005 [22]	Bilirubine, GGT, hyaluronique, $\alpha$ 2MG, âge, sexe	Hepascore
Sterling, 2006 [23]	ASAT, ALAT, plaquettes, âge	FIB4
<b>Angulo, 2007 [24]</b>	<b>âge, IMC, IR/Diabète, plaquettes, ASAT, ALAT, albuminémie</b>	<b>NFS score</b>
<b>Calès, 2007, 2010 [25]</b>	<b>Glycémie, ASAT, ALAT, ferritine, plaquettes, acide hyaluronique, Taux de prothrombine, poids</b>	<b>Fibromètre S</b>
<b>Harrison, 2008 [26]</b>	<b>IMC, ASAT/ALAT, diabète</b>	<b>BARD score</b>
<b>Demir, 2013 [27]</b>	<b>Âge, ASAT, ASAT/ALAT, bilirubine</b>	<b>NIKEI</b>
<b>Bazick, 2015 [28]</b>	<b>Age, ethnie, IMC, TA, ALAT/ASAT, Ph Alc, Bilirubine, globuline Insuline, hémocrite, INR, plaquettes</b>	<b>NASH Clinical Research Network</b>

En caractère **gras** figurent les scores conçus pour les stéatopathies métaboliques.

À côté des algorithmes biologiques, le fibroscan® apprécie l'importance de la fibrose. Dans la stéatopathie métabolique lorsque les valeurs sont < 7, 9 kPa la valeur prédictive négative pour l'absence de fibrose avancée est de 96 %, lorsque la valeur est > 9,6 la valeur prédictive positive pour la présence d'une fibrose avancée



est de 72,4 %, une zone grise entre ces 2 valeurs [29]. Avec la sonde usuelle M, les échecs sont fréquents. La sonde XL est adaptée pour ces malades souvent obèses. Cette technique permet surtout d'exclure une cirrhose ou une fibrose sévère avec une bonne fiabilité.

Il est également possible d'apprécier la fibrose de la graisse blanche, bon reflet de la fibrose hépatique. Le principe de l'Adiposcan® est le même que celui du Fibroscan®, la sonde étant placée au niveau de la graisse située près de l'ombilic [30].

Il faut aussi apprécier l'**inflammation** et suspecter la NASH. Les algorithmes biologiques sont moins nombreux que ceux permettant d'apprécier l'importance de la fibrose. Le NASH test, test français, associe le fibrotest, des marqueurs métaboliques et démographiques. Le résultat est donné en 3 classes: N0 (< 0,3) absence de NASH, N2 supérieur à 0,7, NASH très probable et une zone grise intermédiaire. Sa performance est bonne [31]. Le dosage de la cytokératine 19 marqueur d'apoptose hépatique est prometteur pour le diagnostic de NASH. Au seuil de 395 UI/l, sa sensibilité est de 85,7 % et sa spécificité de 99,9 % [32].

## LES TRAITEMENTS DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE

Avant que l'importance de l'axe intestin-foie soit reconnue, les traitements ont porté sur les composantes du syndrome métabolique l'obésité, l'insulinorésistance, l'hyperlipémie, avec l'espoir que l'effet serait bénéfique sur le foie.

**La perte de poids** reste le traitement de première ligne. Mais l'effet des modifications du style de vie sur le foie est difficile à analyser car les enzymes hépatiques et même la stéatose fluctuant spontanément ne sont pas des bons critères et la perte de poids est souvent transitoire. Les biopsies du foie exigées dans les études cliniques sont rarement répétées.

La chirurgie de l'obésité est intéressante à considérer à la fois en terme de résultats sur le foie et sur les hypothèses physiopathologiques qu'elle suggère. Si la chirurgie est contraindiquée lorsqu'il existe une cirrhose avec hypertension portale, elle améliore la stéatose dans 90 % des cas. Surtout, des études récentes portant sur 109 patients ayant une NASH ont montré une disparition de la NASH chez 85 % des patients, un an après la chirurgie sur des critères histologiques et une réduction des scores de fibrose chez 33, 8 % [33]. Fait stimulant au plan physiopathologique, la chirurgie de l'obésité, par exemple la dérivation gastrique avec une anse en Y pourrait avoir des effets bénéfiques en augmentant la sécrétion d'hormones dont les incrétines et en modifiant le microbiote, diminuant les *firmicutes* et augmentant certaines *proteobactéries*. Le microbiote devient plus riche en populations bactériennes. L'efficacité de la chirurgie bariatrique dans la régression de la NASH, nettement supérieure à celle obtenue par le régime et la modification du style de vie, est encourageante et demande confirmation. **Les molécules testées** dans la NASH la metformine, les glitazones, les statines, les antioxydants, les hépatoprotecteurs,

l'acide ursodésoxycholique n'ont pas d'efficacité démontrée, aucune n'ayant l'AMM ou ont été abandonnées en raison d'effets secondaires [34]. L'acide 6 éthyl-chénodésoxycholique (acide Obécholique) agoniste du récepteur aux acides biliaires FXR donne des résultats intéressants avec diminution significative du score de NASH et régression de la fibrose par rapport au placebo, demandant confirmation [35]. De nombreuses molécules sont en cours de développement [34, 36].

Y a-t-il des voies thérapeutiques ayant pour but la **modification du microbiote** ? Les probiotiques, microorganismes vivants censés conférer un bénéfice sur la santé ont été testés dans la NASH. On constate une amélioration des enzymes du foie mais sans évaluation histologique. Les prébiotiques, fibres carbohydratées non digestibles, peuvent moduler la composition du microbiote, en augmentant les *bactéroides* et en diminuant les *firmicutes* sont à tester dans la NASH. Les prébiotiques et probiotiques associés appelés symbiotiques améliorent les critères histologiques de NASH plus efficacement que la modification du style de vie. La transplantation fécale d'un donneur sain à un malade a montré son efficacité dans les colites à *clostridium difficile* résistantes aux thérapeutiques usuelles. Une étude pilote dans le syndrome métabolique a montré une amélioration de l'insulinorésistance périphérique et une meilleure suppression endogène de glucose dans le groupe ayant reçu une transplantation fécale sans modification dans le groupe auto-transplanté [37]. L'avenir dira si, dans la NASH, ce traitement doit être encouragé.

## RÉFÉRENCES

- [1] Guerin S, Laplanche A, dunant A, Hill C. Alcohol-attributable mortality in France. European Journal of Public Health DOI: <http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1093/eurpub/ckt015> 588-593 First published online: 4 March 2013.
- [2] Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, Shaw JC, Cramb R, Olliff S et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. Journal of Hepatology. 2012;56:234-240.
- [3] Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Annals of Medicine. 2011;43:617-649.
- [4] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Zobair M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Second Leading Etiology of Liver Disease Among Adults Awaiting Liver Transplantation in the United States. Gastroenterology. 2015;148:547-555.
- [5] Yamaguchi K, Yang L, McCall S, Huang J, Yu XX, Pandey SK, et al. Inhibiting Triglyceride Synthesis Improves Hepatic Steatosis but Exacerbates Liver Damage and Fibrosis in Obese Mice with Nonalcoholic Steatohepatitis. Hepatology. 2007;45:1366-1374.
- [6] Benhamed F, Denechaud PD, Lemoine M, Robichon C, Moldes M, Bertrand-Michel et al. The lipogenic transcription factor ChREBP dissociates hepatic steatosis from insulin resistance in mice and humans. The Journal of Clinical Investigation. 2012;122(6):2176-94.
- [7] du Plessis J, van Pelt J, Korf H, Mathieu C, van der Schueren, Lannoo M et al. Association of Adipose Tissue Inflammation With Histologic Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015;145(3):635-48.

- [8] Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R *et al.* Increased Intestinal Permeability and Tight Junction Alterations in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2009;49:1877-1887.
- [9] Sabate J-M, Jouet P, Hamois F, Mechler C, Msika S, Grossin M *et al.* High Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Morbid Obesity: A Contributor to Severe Hepatic Steatosis. *Obesity Surgery*. 2008;18(4):371-7.
- [10] Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE *et al.* Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58:120-127.
- [11] Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD *et al.* Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57:601-609.
- [12] Munukka E, Pekkala S, Wiklund P, Rasool O, Borra R, Kong L *et al.* Gut-adipose tissue axis in hepatic fat accumulation in humans. *Journal of Hepatology*. 2014;61:132-8.
- [13] Schnabl B, Brenner DA. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases. *Gastroenterology*. 2014;146:1513-24.
- [14] Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*. 2001;322(24):716-20.
- [15] Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R *et al.* Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: Interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology*. 2011;53(6):1874-82.
- [16] Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin. Liver Dis*. 2009;13:511-31.
- [17] Imbert-Bismuth F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T ; MULTIVIRC Group. *et al.* Biochemical markers of liver fibrosis with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001;357:2069-75.
- [18] Fornis X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*. 2002;36(4 Pt 1):986-92.
- [19] Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
- [20] Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillyomarc'h A, *et al.* Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology*. 2004;39:1639-46.
- [21] Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, M Becka, A Burt, Schuppan D *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study *Gastroenterology*. 2004;127:1704-13.
- [22] Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, *et al.* Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection *Clin Chem*. 2005; 51(10):1867-73.
- [23] Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
- [24] Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, *et al.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
- [25] Calès P, Boursier J, Chaigneau J, Lainé F, Sandrini J, Michalak S, *et al.* Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2010; 30:1346-54.

- [26] Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwandet-Tetri BA. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008;57:1441-1447.
- [27] Demir M, Lang S, Schlattjan M, Drebber U, Wedemeyer I, Nierhoff D, **et al**, NIKEL: a new inexpensive and non-invasive scoring system to exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD. *PLoS One*. 2013;8(3):e58360.
- [28] Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1347-55.
- [29] Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH, Foucher J, Chan HLY, Le Bail B *et al*. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51:454-62.
- [30] Abdennour M, Reggio S, Le Naour G, Liu Y, Poitou C, Aron-Wisnewsky J *et al*. Association of adipose tissue and liver fibrosis with tissue stiffness in morbid obesity: links with diabetes and BMI loss after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:898-907.
- [31] Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Messous D, Munteanu M, Imbert-Bismut F. Diagnostic value of biochemical markers (Nash Test) for the detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology*. 2006;6:34.
- [32] Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, Lopez AR, McCullough AJ, Feldstein AE. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2006;44:27-33.
- [33] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, *et al*. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. 2015;149(2):379-88.
- [34] Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J of Hepatol*. 2015;62:S65-S75.
- [35] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT), a multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;385(9972):956-65.
- [36] Harrison SA. NASH, from diagnosis to treatment: where do we stand? *Hepatology*. 2015;62(6):1652- 5.
- [37] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JFWM *et al*. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*. 2012;143:913-6.