

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

#### Les pré et probiotiques dans le traitement de la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique

Burgraff, Jeanne

*Award date:*  
2022

*Awarding institution:*  
Universite de Namur  
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

# Les pré et probiotiques dans le traitement de la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique.

Auteur : Jeanne BURGRAFF  
Promoteur : Professeur Nicolas LANTHIER  
Année académique 2021-2022  
Intitulé du master et de la finalité : Master en sciences  
pharmaceutiques (finalité spécialisée)



Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présentée dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphies, cartes, tableaux, etc.) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave.

Je remercie,

Mon promoteur, le Professeur N. Lanthier, pour ses conseils et son avis toujours constructif ainsi que le temps qu'il a pu accorder aux relectures de mon mémoire.

Mes parents, pour m'avoir fait confiance et donné l'opportunité de réaliser ces études ; merci pour votre soutien sans faille durant ces années d'études.

Joey, ma sœur Chloé et ma famille pour les encouragements et le réconfort dans les épreuves difficiles.

Mes camarades d'auditoire et futurs confrères et sœurs, pour ces années riches en émotions mais que vous avez su rendre plus épanouissantes.

## Table des matières

Table des matières .....	4
Table des abréviations .....	5
Table des illustrations .....	6
1. Introduction .....	7
1.1. Mise en contexte.....	7
1.2. Description de la maladie .....	7
1.2.1. Stades de la maladie .....	8
1.2.2. Diagnostic .....	8
1.2.3. Traitements actuels.....	10
1.3. Le microbiote intestinal .....	10
1.4. Les probiotiques et prébiotiques .....	11
1.5. Le lien entre maladies hépatiques et microbiote intestinal .....	12
1.5.1. Métabolisme des acides biliaires.....	12
1.5.2. Choline.....	13
1.5.3. Perméabilité intestinale .....	14
1.5.4. Ethanol.....	14
1.5.5. 3-(4-hydroxyphényl) lactate .....	15
1.5.6. Activation du système immunitaire.....	15
1.5.7. Production bactérienne d'indole .....	16
1.5.8. Production d'acides gras à courte chaîne .....	17
2. Objectif.....	19
3. Méthodologie.....	19
4. Résultats .....	20
4.1. Les prébiotiques .....	20
4.2. Les probiotiques .....	23
4.3. Les symbiotiques.....	27
4.4. Tableaux .....	29
5. Discussion .....	32
6. Conclusions .....	38

7. Annexes.....	39
8. Références .....	40
9. Webographie .....	44

## Table des abréviations

4-HNE : 4-hydroxynone

AB : Acides biliaires

AGCC : Acides gras à chaîne courte

AhR : Récepteur des hydrocarbures aryliques

ALAT : Alanine aminotransférases

ASAT : Aspartate aminotransférases

CS : cellules stellaires

CRP : protéine C réactive

EMA : European Medicines Agency

LPS : Lipopolysaccharide

FDA : Food and Drugs Administration

FLI: Fatty Liver Index → indice de stéatose hépatique

FXR : Récepteur X du farnésioïde

GLP-1 : glucogon-like peptide-1

HDL : lipoprotéines de haute poids moléculaire

HF : high amount of fat → régime riche en graisse

HOMA-IR : homeostasis model assessment

IHTG : intrahépatique triglycérides

IMC : Indice de masse corporelle

KC : cellules de Kupffer

NAFL : Nonalcoholic fatty liver → stéatose hépatique non alcoolique

NAFLD : Nonalcoholic fatty liver disease → Stéatose hépatique non alcoolique

ND : normal amount of fat → regime normal

NFS : Score NAFLD de fibrose

NF-kB : Facteur nucléaire kappa B

NK : cellules Natural Killer

NKT : natural killer T

NO : Monoxyde d'azote

MAFLD : Metabolic associated fatty liver disease → Maladie stéatosique du foie liée au métabolisme

MCD : pauvre en méthionine-choline

MCS : riche en méthionine-choline

MDA : laondialdéhydr

MI : Microbiote

MMP : métalloprotéinases matricielles

OMS : Organisation mondiale de la santé

PPAR-γ : Récepteur gamma activé par peroxydases

TLR : Toll-Like receptor

TMA : Triméthylamine

TMAO : Triméthylamine-N-oxyde

VHC : Virus de l'hépatite C

VLDL : Very Low Density Lipoprotein → lipoprotéines de très basse densité

## Table des illustrations

Figure 1 : Représentation des différents stades de la MAFLD .....	8
Figure 2 : Représentation de la différence entre le microbiote et le microbiome .....	9
Figure 3 : Evolution du microbiote intestinal .....	10
Figure 4 : Relation entre MAFLD et MI .....	12
Figure 5 : Structure 3-(4-hydroxyphényl) lactate.....	15
Figure 6 : Métabolisation du tryptophane (Hendrikx and Schnabl 2019) .....	16
Figure 7 : Répartition des bactéries en fonction de la prise de Metformine (Hiel et al. 2020).23	
Tableau 1 : Résultats des essais sur les prébiotiques.....	29
Tableau 2 : Résultats des essais sur les probiotiques .....	30
Tableau 3 : Résultats des essais sur les symbiotiques .....	31

# 1. Introduction

## 1.1. Mise en contexte

Ces dernières années, les déterminants des maladies chroniques du foie ont considérablement changé ; désormais, l'hépatite C se soigne mais les taux d'obésité et de diabète de type 2 ne cessent d'augmenter. Dès lors, la stéatose hépatique d'origine métabolique, auparavant appelée maladie stéatosique non alcoolique (NAFLD) devient la cause la plus fréquente de maladie chronique du foie. Depuis 2020, un panel international d'experts dirigé par des chercheurs du Westmead Institute for Medical Research a souligné la nécessité d'employer une dénomination claire : maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD), faisait appel à des critères positifs. (Eslam et al. 2020) C'est donc le terme « MAFLD » que nous utiliserons dans ce travail.

La prévalence de cette pathologie est relativement difficile à estimer puisque son identification est complexe avant les derniers stades d'évolution de la maladie. Celle-ci varie en fonction de la région géographique et des méthodes diagnostiques utilisées. Chez les patients souffrant d'obésité morbide et les diabétiques, la MAFLD survient dans 55 à 98% des cas. Les formes sévères de MAFLD augmentent en raison du vieillissement de la population et d'une exposition prolongée aux facteurs de risque métabolique.

Les estimations de la prévalence future pour MAFLD sont alarmantes : elle devrait augmenter de 21% entre 2015 et 2030. (Estes et al. 2018) Il est donc nécessaire de mettre en œuvre des stratégies efficaces de dépistage, de prévention et de traitement prenant en compte les facteurs risque en plus d'un traitement spécifique ciblé.

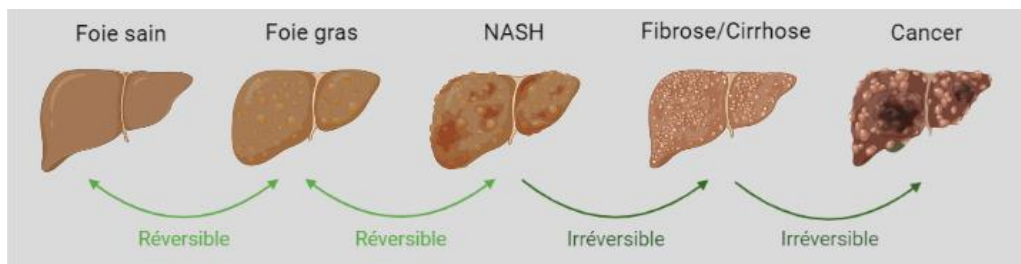
## 1.2. Description de la maladie

La MAFLD est caractérisée par une accumulation anormale de triglycérides dans les hépatocytes. Elle est liée au syndrome métabolique, à l'obésité et/ou à une consommation calorique importante. Le syndrome métabolique est défini comme la présence d'au moins trois des facteurs suivants (*Annexe I*) : obésité abdominale (tour de taille > 94cm chez l'homme, > 80cm chez la femme en Europe), taux de triglycérides ( $\geq 150$ mg/dL), taux de lipoprotéines de haute densité (HDL) (< 40 mg/dL chez l'homme, < 50 mg/dL chez la femme), hypertension ( $\geq 130/85$  mmHg) et glycémie à jeun ( $\geq 100$  mg/dL). (Hobeika et al. 2020)

### 1.2.1. Stades de la maladie

La MAFLD est une maladie évolutive divisée en différents stades (*Figure 1*). Le premier stade de la MAFLD est la stéatose simple, également nommé « foie gras » ou la stéatose hépatique métabolique (MAFL). Les hépatocytes (plus de 5% d'entre eux) contiennent des gouttelettes de graisses mais avec peu (voire pas) d'inflammation ou de lésions des cellules hépatiques. Elle concerne 25% de la population et 80% des patients obèses avec un syndrome métabolique. Cependant, dans 10% des cas, il est possible que cette stéatose progresse vers une stéato-hépatite non alcoolique (NASH). A ce stade, le foie présente de l'inflammation et des lésions cellulaires (ballonisation hépatocytaire). La complication est l'apparition d'une fibrose pouvant conduire à une cirrhose, voire un hépatocarcinome. La présence d'un diabète ou d'une obésité au stade de cirrhose amplifie le risque d'hépatocarcinome. Il est important de noter que certains patients développent un cancer hépatique sans passer par le stade de cirrhose. (Nicolas Lanthier 2018)

*Figure 1 : Représentation des différents stades de la MAFLD*



### 1.2.2. Diagnostic

L'outil de référence du diagnostic de la MAFLD est la biopsie de foie. Cependant, cette dernière est invasive, peu confortable pour le patient et peu pratique dans un établissement de santé publique.

Il est aussi possible d'estimer la présence de la pathologie grâce à des tests sanguins, des données d'examen clinique et des tests d'imagerie.

Le score Fatty Liver Index (FLI) est l'un des outils non invasifs permettant de confirmer l'hypothèse d'une présence de la stéatose chez la population à risque. Le FLI se base sur des critères cliniques (indice de masse corporelle et périmètre abdominal) et des critères biologiques évalués en routine (dosage des gamma-GT et des triglycérides). Il est important de noter que le dosage des transaminases n'est pas toujours corrélé avec la sévérité de la maladie du foie. En effet, un taux de transaminases normal (ALAT : 8 à 45UI/L chez homme, ASAT 10 à 40 UI/L) n'exclut pas toujours la présence d'une MAFLD.

D'autres scores permettent de détecter une fibrose, telle que la FIB-4 (calculée à partir de l'âge, des taux ASAT-ALAT et du taux de plaquettes) et le score NAFLD de fibrose (NFS) déterminé par l'âge, l'IMC, le taux ASAT-ALAT, le taux de plaquettes, l'albumine et la glycémie à jeun. Ces 2 derniers scores ne sont pas utilisables chez les patients de moins de 35 ans sans facteur de correction. (Nicolas Lanthier 2018)

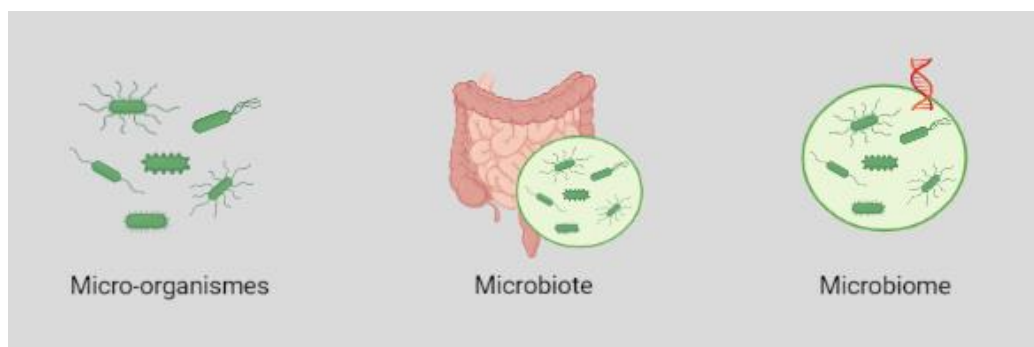
Le Fibroscan<sup>®</sup>, également appelé élastométrie impulsionnelle ultrasonore, peut déterminer la dureté (élasticité) du tissu hépatique ainsi que la quantité de graisse ce qui permet de diagnostiquer une anomalie hépatique. L'avantage de cet examen est qu'il s'agit d'un examen indolore et non invasif puisqu'il n'y a aucune pénétration à l'intérieur du corps. (de Lédinghen and Vergniol 2008)

A présent, les tests d'élastométrie peuvent être intégrés à des appareils d'échographie ultrasonore. Une méta-analyse datant de 2019 évoque que cette dernière serait plus performante que le Fibroscan<sup>®</sup> dans la MAFLD. Cependant, il faut rester vigilant avec ce résultat puisque que celui-ci ne provient que de trois études (nombre de patients : 230 patients). (Hsu et al. 2019)

Puisque l'obésité, le diabète et la maladie hépatique étudiée sont cliniquement et physiopathologiquement liés, l'exploration du microbiome\* intestinal semble être également une approche pertinente pour diagnostiquer la MAFLD. (Lang and Schnabl 2020)

*\*il est important de ne pas confondre le microbiote qui est l'ensemble des espèces microbiennes, notamment les bactériens, les champignons et les autres micro-organismes vivants avec, dans ou sur l'être humain, et le microbiome qui inclut tous les micro-organismes, leurs génomes, leurs environnements et leurs produits (exemple : SCFA). Le terme « microbiome intestinale » se rapporte à tous les micro-organismes, aux molécules qu'ils produisent et aux conditions environnementales du tube digestif. (Berg et al. 2020)*

Figure 2 : Représentation de la différence entre le microbiote et le microbiome



### 1.2.3. Traitements actuels

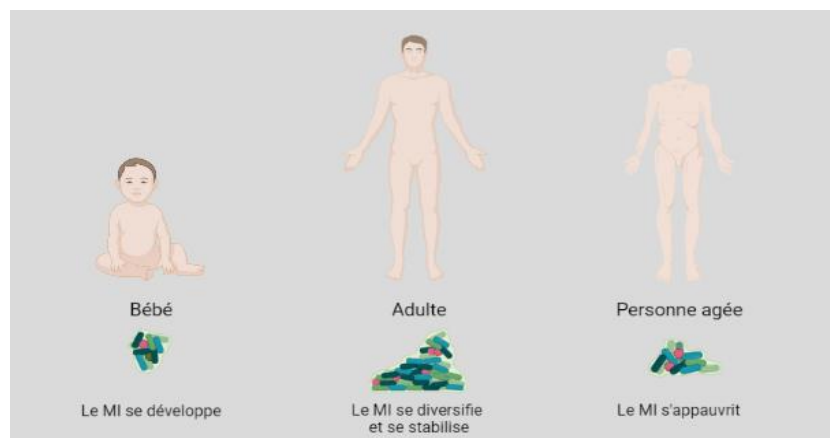
Actuellement, aucun traitement n'a été approuvé dans cette pathologie par la « Food and Drug Administration » (FDA) ou « European Medicines Agency » (EMA). Cependant, quelques options sont envisageables. Dans un premier temps, des modifications de l'hygiène de vie sont vivement conseillées car celles-ci sont efficaces. La limitation des apports caloriques et l'exercice d'une activité physique régulière permettent d'améliorer les lésions histologiques de la NASH uniquement si ces processus amènent à une perte de poids soutenue (André-Dumont and Lanthier 2022). De plus, la chirurgie bariatrique peut également être envisagée chez le patient en obésité morbide. Cette opération à risque peut conduire à une diminution de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose en cas de NASH. Finalement, de fortes doses de vitamine E ont montré une efficacité sur la stéatose et l'inflammation hépatique uniquement dans des conditions spécifiques ; à savoir la présence d'une NASH sans diabète et sans cirrhose. (N. Lanthier 2020)

De nombreuses études cliniques sont en cours afin de tester l'efficacité des traitements suivants dans le cadre des maladies hépatiques : les ligands des récepteurs aux acides biliaires (AB), les hépatokines, incrétines, agonistes de récepteurs thyroïdiens, les anti-inflammatoires et les inhibiteurs de l'apoptose. De plus, l'utilisation des pré et probiotiques est examinée comme une potentielle piste de traitement. Ce travail se concentre sur cette nouvelle thérapie. (N. Lanthier 2020)

### 1.3. Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal (MI) est composé de  $10^{14}$  bactéries ainsi que d'autres micro-organismes comme les virus, les champignons et les archées. La composition du MI est propre à chaque individu et évolue avec l'âge (*Figure 3*). Grâce aux découvertes récentes sur le séquençage à haut débit, la structure et la diversité du MI sont en constante évolution.

*Figure 3 : Evolution du microbiote intestinal*



Le MI joue un rôle essentiel dans la physiologie intestinale mais aussi dans la santé humaine générale. Le MI intervient dans la digestion des aliments, la synthèse des vitamines, l'inflammation et la prolifération cellulaire. De plus, il est impliqué dans la maturation du système immunitaire et dans de nombreuses voies métaboliques fondamentales telles que la fermentation des sucres et des protéines ainsi que le métabolisme des acides biliaires (AB) et des xénobiotiques. Le déséquilibre des populations du MI a des conséquences fonctionnelles majeures et est impliqué dans de nombreuses pathologies (y compris les troubles hépatiques, les maladies inflammatoires chroniques intestinales, etc.) mais aussi dans l'obésité. Ces différences observations ont conduit à l'émergence de nombreuses études sur les traitements visant à restaurer l'équilibre du MI comme les probiotiques ou la transplantation du microbiote fécal. (Landman and Quévrain 2016; Cassard, Houron, and Ciocan 2020)

#### 1.4. Les probiotiques et prébiotiques

Depuis de nombreuses années, les produits laitiers fermentés sont utilisés comme traitement de la gastro-entérite. Par la suite, le mécanisme de ces produits a été identifié comme étant lié à l'existence de bactéries. En effet, les lactobacilles rejettent des produits de fermentation capable d'inhiber les toxines produites par des pathogènes intestinaux et de promouvoir la santé des cellules de l'hôte. Dès lors, de nombreuses recherches ont permis de démontrer qu'un grand nombre de bactériens colonisaient la surface de l'intestin humain et interagissaient avec les cellules épithéliales intestinales. Ces recherches ont conduit au développement des probiotiques. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)

Selon l'OMS, le terme probiotique désigne « des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont consommés en quantités adéquates, produisent un effet bénéfique pour la sante de l'hôte ». Il existe de nombreuses espèces de probiotiques : *Saccharomyces cerevisiae (boulardii)*, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*. Les fonctions de ces probiotiques varient au sein d'une même espèce.

Quant aux prébiotiques, ils sont désignés comme « les ingrédients alimentaires non digestibles qui stimulent de manière sélective au niveau du côlon la multiplication ou l'activité d'un nombre limité de groupes bactériens susceptibles d'améliorer la physiologie de l'hôte », telles que les hydrates de carbones. Ce concept a été introduit en 1995 par G.Gibson et M.Roberfroid. (Gibson and Roberfroid 1995)

Des symbiotiques peuvent également être utilisées. Ce sont des ingrédients alimentaires composés de probiotiques et de prébiotiques. Ils agissent soit de façon complémentaire, soit de

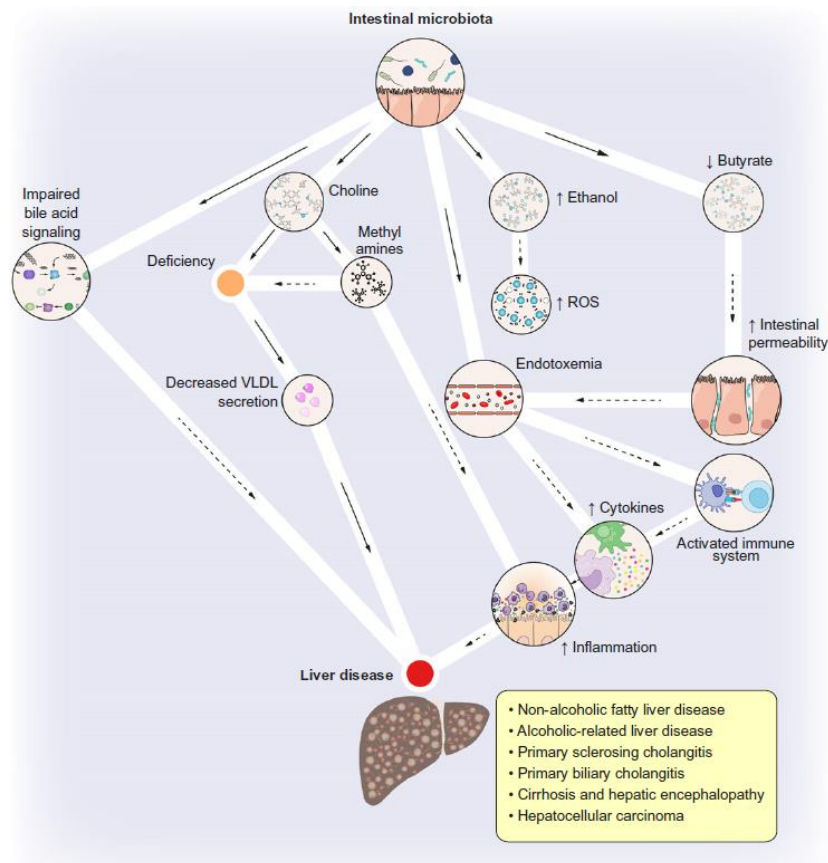
façon synergique. L'un des principaux effets de l'administration de prébiotiques et de probiotiques est d'atteindre l'homéostasie qualitative de bactéries commensales. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)

### 1.5. Le lien entre maladies hépatiques et microbiote intestinal

La dysbiose, caractérisée par une perturbation de la symbiose entre le MI et l'hôte, peut contribuer à des multiples maladies. Le MI peut influencer le développement de maladies du foie par plusieurs mécanismes : la composition bactérienne, le métabolisme des AB du MI, la modification de la perméabilité intestinale, la production d'acide gras à courte chaîne (AGCC), la choline, la production d'indole, etc. (Figure 4)

Figure 4 : Relation entre MAFLD et MI

(Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)



#### 1.5.1. Métabolisme des acides biliaires

Les AB sont synthétisés à partir du cholestérol. Ils sont stockés dans la vésicule biliaire et libérés lors de la digestion dans l'intestin grêle. Plus de 95 % des AB sont réabsorbés dans l'iléon terminal et ramenés au foie par la veine porte. Ils favorisent l'absorption des graisses

alimentaires, du cholestérol et des vitamines liposolubles. Les AB basiques jouent également un rôle de molécules de signalisation dans des processus physiologique tels que la régulation du métabolisme du glucose et des lipides grâce à l'activation du récepteur X farnésioïde (FXR) et la liaison du récepteur 1 des acides biliaires couplé à la protéine G. Les AB peuvent également influencer le MI : ils sont directement associés à l'intégrité de la muqueuse intestinale et à la synthèse de peptides antibactériens. Lorsque les AB se lient au FXR, des peptides antimicrobiens (angiogénine 1) sont produits. Ces peptides augmentent le potentiel cellulaire épithélial intestinal pour empêcher l'absorption bactérienne. Cela permet d'améliorer la fonction de la barrière intestinale et empêcher une prolifération du MI. Inversement, le MI peut influencer les acides biliaires en convertissant les AB primaires en AB secondaires. Suite à cela, la composition des AB circulants est modifiée ce qui altère leur rôle dans la signalisation du métabolisme lipidique et de la glycolyse. De plus, cette altération prédispose les individus à la MAFLD. Par conséquent, un déséquilibre au niveau de la microflore intestinale et un déséquilibre des AB contribuent à la pathogenèse et à la progression des maladies du foie. (Lang and Schnabl 2020; Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019; Aron-Wisnewsky et al. 2020)

### 1.5.2. Choline

La choline est un nutriment essentiel et un composant phospholipidique de la membrane cellulaire. Ce nutriment est métabolisé par le MI. Un manque en choline peut provenir de l'alimentation ou du métabolisme du MI. Une diminution de la formation des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), un dysfonctionnement mitochondrial et un stress du réticulum endoplasmique sont les mécanismes par lesquels une carence en choline peut avoir un impact sur le foie. La phosphatidylcholine, qui est un phospholipide contenant de la choline est un composant clé de l'enveloppe des VLDL. De ce fait, une carence en choline entraîne une diminution de la formation des VLDL et de l'exportation des triglycérides du foie. Ces événements peuvent contribuer au développement d'un foie gras. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019; Aron-Wisnewsky et al. 2020)

Le MI métabolise la choline alimentaire présente dans les œufs, le lait et la viande rouge en triméthylamine (TMA) ce qui peut conduire à la diminution des taux de choline. Une fois que la TMA atteint le foie, elle est encore métabolisée par les monooxygénases (de type 1 et 3) afin générer de la triméthylamine-N-oxyde (TMAO). Cela peut entraîner une augmentation de l'accumulation des triglycérides hépatiques. En effet, la TMAO affecte la taille du groupe de

AB en diminuant la synthèse des AB par l'inhibition d'enzymes clés et en limitant la circulation entéro-hépatique des AB.

Par conséquent, il est possible qu'une carence en choline, que ce soit par le biais de l'alimentation ou de la conversion du TMAO en TMA par le MI, entraîne une accumulation de graisse dans le foie. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)

### 1.5.3. Perméabilité intestinale

L'épithélium intestinal joue un rôle essentiel dans la perméabilité intestinale : il inhibe l'entrée des toxines, des antigènes et de la flore entérique dans la circulation, et sélectionne l'absorption des nutriments à travers l'épithélium et les jonctions serrées. Le MI peut altérer la barrière intestinale par différents processus : la modification des jonctions serrées, la dégradation du mucus ou par l'inhibition de la production de mucus. Ces 3 processus augmentent la perméabilité de l'épithélium intestinal. De plus, la présence d'endotoxines localisés sur la membrane externe des bactéries à Gram-négatif accroît la perméabilité des jonctions serrées en augmentant l'expression des récepteurs toll-like receptor 4 (TLR4).

Suite à l'augmentation de la perméabilité intestinale, des fragments bactériens et des endotoxines sont transmis dans la circulation portale jusque dans le foie. Ces actions peuvent à leur tour provoquer une inflammation systémique et des lésions hépatiques. Les fragments et produits bactériens peuvent également recruter et activer les cellules immunitaires hépatiques, favorisant ainsi à la progression de la maladie hépatique. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)

### 1.5.4. Ethanol

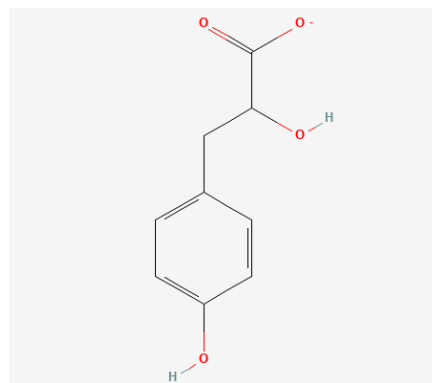
Diverses études ont prouvé que la fermentation microbienne dans l'intestin est capable de produire de l'alcool endogène. En effet, même sans une consommation d'alcool exogène, une augmentation de taux d'éthanol a été mesurée dans l'air expiré de souris obèses ; cette augmentation n'a pas été détectée chez les souris minces. Dès lors, il semble que la production d'éthanol soit liée au syndrome métabolique du patient. D'après une étude datant de 2013, les souches bactériennes de *Klebsiella pneumoniae* sont capables de fabriquer de l'éthanol endogène, principalement chez les patients atteints de NASH. Ces patients présentaient le « syndrome d'autobrasserie » défini par une élaboration d'éthanol par les microbes intestinaux.

Il en résulte des concentrations plasmatiques détectées d'alcool, et ce en l'absence de consommation d'alcool. Cette augmentation de taux d'éthanol peut favoriser le développement et la progression de la MAFLD. (Lang and Schnabl 2020)

#### 1.5.5. 3-(4-hydroxyphényl) lactate

Selon différentes études, la sévérité de la MAFLD pourrait être liée au taux de 3-(4-hydroxyphényl) lactate. Au plus le taux de 3-(4-hydroxyphényl) lactate est élevée, au plus la maladie serait sévère. Il est intéressant de noter que cette molécule est un produit dérivé du microbiote intestinal issu du métabolisme des acides aminés aromatiques.

Figure 5 : Structure 3-(4-hydroxyphényl) lactate



Cette hypothèse concorde avec une autre étude réalisée chez des patients souffrant de stéatose. Cette dernière a découvert une diminution du patrimoine génétique microbienne et une altération au niveau du métabolisme des acides aminés aromatiques en cas de stéatose. (Aron-Wisniewsky et al. 2020)

#### 1.5.6. Activation du système immunitaire

Le MI est capable de recruter et d'activer des cellules immunitaires hépatiques. Il est important de rappeler que le système immunitaire est composé du système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif. Le système immunitaire inné se défend contre les micro-organismes et les toxines, tandis que le système immunitaire adaptatif est spécifique aux antigènes et nécessite une reconnaissance de soi.

Les cellules de Kupffer (KC) sont des composants essentiels du système immunitaire inné. Les KC sont activés par des stimuli externes et internes, dont les endotoxines. Suite à cette activation, les KC déclenche la fabrication de cytokines inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$ , pouvant provoquer des lésions tissulaires. (Lang and Schnabl 2020)

Le MI peut également affecter la production des cellules Natural Killer (NK) ce qui influence la pathogenèse des maladies du foie. En effet, de récentes observations sur les souris ont prouvé que les antigènes dérivés du MI entraînaient des modifications dans la composition et l'activation des NK hépatiques. Une fois activées, les cellules NK exerçaient des effets anti-fibrotiques par suite de la libération d'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Néanmoins, l'IFN- $\gamma$  engendre également l'apoptose des hépatocytes ce qui provoque des lésions hépatiques.

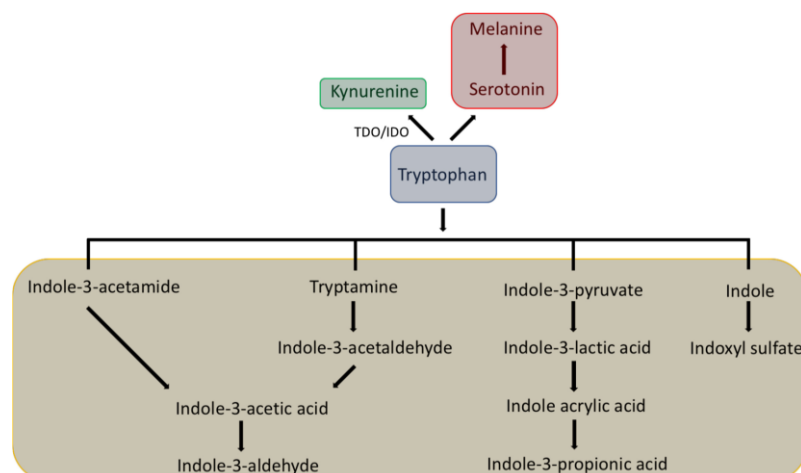
Dans l'ensemble, l'activation des cellules immunitaires hépatiques par le MI pourrait contribuer à la pathogenèse de plusieurs maladies du foie. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)

### 1.5.7. Production bactérienne d'indole

Les changements qualitatifs et quantitatifs des microbes intestinaux sont associés à une plus grande prédisposition aux maladies hépatiques. En effet, la dysbiose influence le développement et la progression de ces maladies en affectant directement l'interaction métabolique entre l'hôte et les bactéries. Suite à cet effet, la perméabilité intestinale augmente, permettant à des métabolites bactériens nocifs de se déplacer vers divers organes. Néanmoins, il existe des métabolites bactériens bénéfiques, comme le tryptophane qui aide au maintien de l'homéostasie intestinale. (Hendriks and Schnabl 2019)

Le tryptophane est un acide aminé essentiel mais non synthétisé par l'homme. Cet acide aminé est synthétisé par deux voies principales : la voie de la kynurénine (95 %) et la voie de la sérotonine (1–2 %). Le tryptophane peut également être catabolisé en indole grâce à l'action de l'enzyme tryptophane, qui est exprimée dans de nombreuses bactéries commensales. Le catabolisme bactérien du tryptophane produit différentes enzymes (*Figure 5*) pouvant toutes influencer la physiologie de l'hôte. (Hendriks and Schnabl 2019)

Figure 6 : Métabolisation du tryptophane (Hendriks and Schnabl 2019)



Plusieurs dérivés de l'indole sont des ligands du récepteur des hydrocarbures aryliques (AhR). Ce récepteur est exprimé au niveau des cellules immunitaires et permet de réguler l'homéostasie immunitaire intestinale. Dans un premier temps, AhR conduit à la production d'interleukine-22 régulant la composition microbienne. De plus, l'interleukine-22 permet de renforcer la défense antimicrobienne grâce à l'induction de protéines antimicrobiennes, telles que la protéine régénératrice dérivée des îlots de Langerhans.

Deuxièmement, AhR régule le développement des lymphocytes afin de produire un effet anti-inflammatoire. (Hendrikx and Schnabl 2019)

L'indole est décrit comme une molécule bénéfique pour l'intestin. En effet, elle permet d'augmenter les jonctions serrées épithéliales, de réguler la barrière intestinale et de stimuler la production de mucus. Suite à des études murines, il a été prouvé que la sécrétion de glucagon-like peptide-1 (GLP-1) pourrait provenir en partie de l'indole. Puisque le GLP-1 exerce un rôle essentiel dans la production de la sécrétion d'insuline, il est possible que l'indole contribue à la satiété et à l'inhibition de l'obésité. (Hendrikx and Schnabl 2019)

L'ensemble intestin-foie joue un rôle central dans le développement de la MAFLD. En effet, les maladies hépatiques sont caractérisées par un dysfonctionnement de la barrière intestinale et une augmentation de la perméabilité intestinale suite à un bouleversement au niveau des jonctions serrées. L'administration d'indole à des souris obèses présentant une stéatose hépatique permet par ailleurs de diminuer l'activation des KC et les taux de cytokines d'attraction des macrophages. (Knudsen et al. 2021) L'indole est donc un élément clé dans la progression de la maladie suite à ses actions protectrices au niveau de l'intestin. De plus, les dérivés de l'indole pourraient exercer des fonctions bénéfiques directement au niveau hépatique, de l'obésité et du métabolisme du glucose. L'indole et ses dérivés pourraient donc améliorer la prise en charge de la MAFLD. (Hendrikx and Schnabl 2019; Knudsen et al. 2021)

#### 1.5.8. Production d'acides gras à courte chaîne

La production d'AGCC peut également contribuer à la lutte contre les maladies du foie. La fermentation des glucides provenant aliments non-digestibles et dirigée par des bactéries colonisant le côlon, permet de produire des AGCC. Il s'agit d'anions organiques et d'acides gras saturés. Les principaux AGCC sont l'acétate, le propionate et le butyrate, qui sont métabolisés respectivement par le muscle, le foie et l'épithélium.

Le **butyrate** est une source d'énergie importante pour l'épithélium du côlon, ce qui favorise le développement de la barrière colique. En effet, il apporte un impact positif sur la

perméabilité intestinale par l'induction de protéines des jonctions serrées (claudine-1) et de mucines (mucine 2). Le butyrate peut également inhiber la prolifération des hépatocytes et provoquer leurs apoptoses. Par conséquent, les cellules cancéreuses hépatiques peuvent être éliminées grâce au butyrate. De plus, ce AGCC peut augmenter la satiété, diminuer la prise alimentaire et retarder la vidange gastrique par l'activation du récepteur 3 des acides gras libres. Ce récepteur 3 provoque un feed-back positif sur la production des hormones intestinales (peptide YY et glucagon-like peptide-1). Par conséquent, le MI peut affecter de manière positive le métabolisme, y compris l'obésité induite par le régime alimentaire puisqu'il libère le butyrate. Enfin, le butyrate peut également avoir un impact sur l'inflammation. Dans le tractus intestinal, celui-ci se lie et active le récepteur gamma activé par les peroxyosomes (PPAR- $\gamma$ ), ce qui antagonise la transduction du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B), provoquant ainsi un effet anti-inflammatoire. Par conséquent, la présence et/ou l'abondance du butyrate produit par le MI pourrait avoir un impact bénéfique sur la pathogenèse des maladies du foie par plusieurs mécanismes. (Schwenger, Clermont-Dejean, and Allard 2019)

L'une des fonctions du foie est de fabriquer du glucose lors que ce dernier n'est pas apporté par l'alimentation, on parle de néoglucogenèse. Ce mécanisme est dépendant d'un deuxième AGCC ; le **propionate**. D'autre part, le propionate semble provoquer un effet inhibiteur sur la lipogenèse hépatique qui est un facteur de MAFLD. (Diraison, Moulin, and Beylot 2003)

Selon une récente étude, la prise **d'acétate** permet d'améliorer de manière significative la prise de masse corporelle, l'hypertrophie du foie, le dépôt de graisse épидidymaire et l'hypercholestérolémie. Ces améliorations seraient dues au système acétate-FFAR2 et protégeraient contre le développement de la MAFLD en régulant directement le métabolisme hépatique. Pour étudier ce mécanisme, une déficience en FFAR2 chez des souris sous régime riche en graisses/fructose/cholestérol avec de l'inuline, a été mise en place et a permis de constater une diminution de l'effet de l'inuline par rapport à des souris sans cette déficience. En effet, cette déficience a conduit à des augmentations significatives de l'hypertrophie du foie, des taux de cholestérol et de l'activité ALAT. Cela a été associé à un accroissement des sous-ensembles de gènes associées à la réponse immunitaire (récepteurs de chimiokines Nfkb2 et Tnfrsf1b, gènes codant pour les molécules majeures d'histocompatibilité de classe II) et à l'organisation des fibrilles de collagènes. Dès lors, l'administration d'inuline prébiotique ou d'amidon résistant permet d'augmenter les taux d'acétate ce qui empêcherait le développement de la MAFLD. (Aoki et al. 2021)

## 2. Objectif

En tant que future professionnelle de la santé, je serai amenée à prodiguer des conseils à propos des traitements des maladies hépatiques d'origine métabolique, d'autant plus que la prévalence de ces maladies hépatiques ne cesse d'augmenter. Il me semble donc essentiel de m'informer et de pouvoir informer d'autres professionnels de la santé sur la MAFLD.

De plus, la société actuelle tend vers un retour à des produits d'origine naturelle. Enfin, le MI fascine le monde scientifique et la population en général grâce à des avancées majeures dans sa caractérisation et les liens avec les maladies. Suite à ce raisonnement, j'ai décidé d'aborder cette recherche avec une approche non médicamenteuse telle que la prise de pré et probiotiques.

Ce mémoire de fin de master en sciences pharmaceutique a donc pour but d'apporter une réponse pour les professionnels de la santé quant à l'utilisation des pré et probiotiques dans le traitement de la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique.

## 3. Méthodologie

Afin de trouver des informations générales sur le sujet, le site PubMed m'a été très utile. L'utilisation de l'outil MeSH m'a permis d'effectuer des recherches efficaces en utilisant les mots suivants : « MAFLD », « Microbiote », « prebiotic » et « probiotic ». Les abréviations m'ont également été profitable ; exemple « micro\* », « \*biotic ». Grâce à l'analyse des références des articles trouvés lors de ces premières explorations, j'ai pu trouver d'autres articles plus spécifiques à mes recherches. J'ai également utilisé d'autres bases de données comme Google Scholar, Research Gate, Scopus etc. ainsi que des revues scientifiques. D'autres sites comme ClinicalTrials ou PubChem m'ont servi dans la recherche d'études cliniques.

Le thème de recherche ne se penche que sur l'utilisation des pré et probiotiques chez l'être humain. Dès lors, les études interventionnelles sur l'homme ont été sélectionnées tandis que les études sur les animaux ont été exclues. De plus, seuls des essais relativement récents ont été sélectionnés (2005 à 2020).

Concernant les études interventionnelles, j'ai recherché principalement des études avec un haut degré sur l'échelle d'EBM (Annexe 2) et dans lesquelles les méthodologies étaient assez développées.

## 4. Résultats

Comme expliqué précédemment, de nombreuses preuves récentes ont démontré l'existence d'un lien entre le foie et le MI qui pourrait jouer un rôle majeur dans l'évolution des maladies hépatiques tels que la MAFLD. Par conséquent, il semble nécessaire de se questionner quant à l'utilisation des pré- et/ou pro-biotiques afin d'améliorer la composition du MI et donc de lutter contre la MAFLD. Cette partie de mon travail présente une série d'études classées en fonction du type de traitement. Ensuite, la deuxième partie cherchera à analyser les résultats de ces études, tant au niveau des points positifs qu'au niveau des points négatifs.

### 4.1. Les prébiotiques

Concernant les prébiotiques, une étude canadienne (Bomhof et al. 2019) compare l'administration d'un prébiotique à celle d'un placebo. Pour se faire, quatorze adultes souffrant de NASH ont été répartis au hasard et à l'aveugle soit dans un groupe de traitement recevant de l'oligofruuctose, soit dans un groupe témoin recevant du placebo constitué de maltodextrine. Il a été demandé aux participants de maintenir leur activité physique habituelle. Au bout de trente-six semaines, l'utilisation du prébiotique a amélioré les paramètres histologiques de la NASH : diminution statistiquement significative de la stéatose hépatique et réduction de l'inflammation lobulaire de façon non statistiquement significative. Cependant, aucun changement au niveau des taux sériques d'ALAT, GGT ou ALP n'ont été remarqué, ni d'amélioration du contrôle glycémique. Ces paramètres ont été récoltés grâce une biopsie du foie, à des analyses sanguines, à des analyses caecales et à l'aide du modèle d'évaluation homéostatique de la résistance à l'insuline (HOMA-IR). Parallèlement à ces modifications, la prise d'oligofruuctose a entraîné une augmentation du nombre de *Bifidobacterium* et une diminution du nombre de *Clostridium Cluster* observé via un séquençage de l'ARN. Concernant la présence d'effets indésirables, il n'y a pas eu de différences entre les deux groupes.

L'étude suivante (Chambers et al. 2019) étudie l'utilisation d'ester d'inuline-propionate (IPE) avec comme contrôle positif l'inuline afin de tenir compte de tout effet pouvant découler de la fermentation de ce dernier par le MI, c'est-à-dire de savoir si l'administration d'IPE est plus favorable qu'une administration seule d'inuline. L'IPE est un propionate lié à une fibre alimentaire d'inuline qui se libère dans le côlon après une hydrolyse du lien. Dix-huit patients adultes atteints de MAFLD ont participé à l'essai de type randomisé, en double aveugle et contrôlé par un placebo. Au bout de six semaines, les chercheurs ont constaté une modification de l'accumulation de lipides intra-hépatocellulaire avec une augmentation significative dans le

groupe témoin inuline, ce qui était inattendu. De plus, l'analyse des réponses métaboliques et inflammatoires met en évidence la modification de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) qui était significativement différente entre les groupes. Cependant, aucun effet ne fut démontré au niveau de la composition corporelle et de la teneur en graisse.

Une équipe brésilienne (Rocha et al. 2007) a mis en place une étude pilote afin de déterminer l'efficacité d'une supplémentation orale en fibres solubles dans le traitement de la MAFLD. Durant trois mois, douze patients ont reçu une fibre soluble issue des cuticules de *Plantago ovato*. En général, le médicament est bien toléré. Les effets indésirables sont non graves : flatulences et une sensation de plénitude. Il est important de spécifier qu'un patient a été exclu car ce dernier présentant une diarrhée comme effet secondaire à l'administration du prébiotique. Les patients ont été suivis mensuellement par des consultations cliniques et des tests de laboratoire. Après l'arrêt du traitement, une réduction non significative des valeurs moyennes de l'IMC et du tour de taille a été observée. Le glucose sérique et les valeurs HOMA-IR se sont vus réduites sans signification statistique. D'autre part, une réduction du taux de cholestérol sérique a été observée chez 33,3 % (4/12) des patients et du taux de triglycérides chez 50,0 % (6/12) des cas. Une normalisation des taux sériques d'ALAT, d'ASAT et de GGT a été observée dans 75 % (9/12) des cas. La différence entre les taux sériques de ces enzymes hépatiques au début et à la fin du traitement était statistiquement significative.

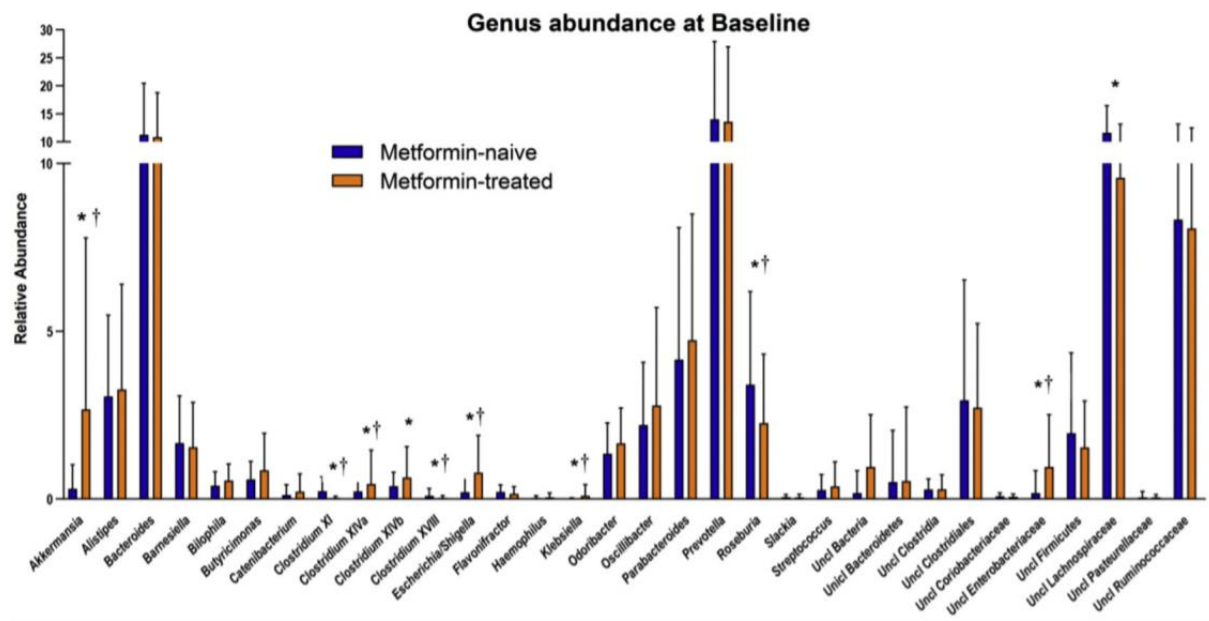
Une autre étude pilote menée par CA Daubioul (Saint-Luc Belgique) (C. A. Daubioul et al. 2005), cherche à déterminer la place des oligofructoses (OFS) dans la prise en charge des maladies hépatiques. L'OFS est un fructane à chaîne courte obtenu à partir de l'inuline de la racine de chicorée. Il s'agit donc d'un composant naturel de l'alimentation qui, une fois fermentée, peut entraîner des effets intestinaux et systémiques. Dès lors pour réaliser cette étude, sept patients souffrant de NASH, confirmés par des biopsies du foie, ont été répartis aléatoirement selon un plan en double aveugle, croisé, contrôlé par placebo (constitué de maltodextrine) sur deux périodes de 8 semaines de supplémentation alimentaire et séparées par une période de washout d'au moins 5 semaines. Des échantillons de sang à jeun et une échographie abdominale ont été réalisées afin d'analyser l'impact de la thérapie. L'administration d'OFS a entraîné une diminution du taux d'ASAT. Une diminution non significative du taux d'ALAT a également été observée. Même si ces effets annoncent à une amélioration des tests hépatiques, l'analyse des images obtenues par l'échographie hépatique au

début et à la fin de chaque période n'a pas révélé de différence de taille du foie suite aux deux traitements. De plus, une diminution de la triglycéridémie due au SFO a été observée chez trois patients sur sept mais celle-ci s'avère non significative.

Finalement, l'équipe de la professeur N. Delzenne et la docteure S. Hiel a mis au point une étude randomisée en simple aveugle et contrôlée par placebo chez des patients obèses. Puisque l'obésité est l'un des facteurs métaboliques conduisant à la MAFLD, cette étude peut figurer dans ce présent travail de recherche. Durant trois mois, cent-six patients ont soit reçu de l'insuline native (groupe intervention), soit de la maltodextrine (groupe placebo). Chaque patient s'est vu conseillé des habitudes alimentaires afin de consommer des légumes riches en fructanes de type inuline (pour le groupe inuline) ou des légumes autres (pour le groupe maltodextrine). De plus, il a été demandé à tous les patients de suivre un régime hypocalorique. A la suite de l'intervention, il a été constaté une diminution de l'IMC, du poids corporel, une régression des ASAT, une diminution de l'apport énergétique chez les patients dans le groupe prébiotique. Les mesures de Fibroscan réalisées n'ont pas révélé de modifications de l'élasticité dues au traitement prébiotique. Bien que les résultats de l'HOMA-IR obtenus ne sont pas significatifs, l'administration de prébiotiques a amélioré la sensibilité à l'insuline. De plus, dans le groupe prébiotique, une augmentation significative des *Actinobacterium* et des *Bifidobacterium* est observée. Il est important de signaler que cette étude a réalisé une série d'analyses afin d'évaluer si certaines variables pouvant affecter le MI avant toute intervention. L'analyse des bactéries avant les interventions n'a révélé aucun changement dans la composition du MI selon le sexe. Cependant, il a été remarqué que les patients diabétiques n'ayant jamais reçu de metformine avaient un profil de MI semblable à celui des patients non-diabétiques (et donc naïfs de metformine), alors qu'il existe des différences de MI avec les patients diabétiques traités par metformine. Trente-deux genres de bactéries différentes ont été repéré. En outre, le groupe traité par metformine présentait des taux plus élevés d'*Akkermansia*, de *Clostridium* cluster XIVa, de *C.* cluster XIVb, d'*Escherichia/shigella*, de *Klebsiella* et d'*Enterobacteriaceae* et des taux plus faibles de *C.* cluster XI, de *C.* cluster XVIII, de *Roseburia* et de *Lachnospiraceae* (Voir *Figure 6*). Les chercheurs se sont demandés si ces modifications de MI pouvaient interférer avec la réponse des prébiotiques. Il s'avère que le traitement de metformine a modifié les bénéfices de l'intervention des prébiotiques. En effet, les effets des prébiotiques sont significatifs par rapport au placebo seulement chez les patients n'ayant jamais

pris de metformine. Concernant des EI éventuels, la présence de flatulences et de ballonnements est plus accentuée dans le groupe intervention. (Hiel et al. 2020)

Figure 7 : Répartition des bactéries en fonction de la prise de Metformine (Hiel et al. 2020)



#### 4.2. Les probiotiques

La première étude sélectionnée (Loguercio et al. 2005) cherche à évaluer si un traitement de probiotique VSL3 influence les taux plasmatiques en cytokines et les paramètres de stress oxydatif en plus des lésions hépatiques chez des patients atteints de diverses maladies chroniques hépatiques. Pour ce faire, quatre groupes ont été constitués : le groupe 1, appelé NAFLD est composé de 22 patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique ; le groupe 2, appelé AC, est composé de 20 patients adultes souffrant de cirrhose alcoolique ; le groupe 3, appelé CH, est constitué de 20 patients avec une hépatite chronique liée au VHC prouvée par biopsie ; le groupe 4, appelé CC, est constitué de 16 patients atteints d'une cirrhose liée au VHC. Chaque groupe s'est vu administré durant trois mois le traitement VSL3. Il s'agit d'un mélange de 450 milliards de bactéries de souches différentes telles que *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterim breve*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus bulgaricus*. Ensuite, les patients ont suivi un quatrième mois de sevrage. Des échantillons veineux ont été prélevés au jour 0, jour 90 et jour 120 afin d'étudier les taux des enzymes hépatiques, les taux plasmatiques du TNF- $\alpha$ , du IL-6, IL-10 et des marqueurs de la peroxydation lipidique (malondialdéhyde (MDA) et 4-hydroxynonéanal (4-HNE)). De plus, l'indice de masse corporelle et les taux de NO circulant et de métabolisation du NO (grâce au paramètre S-

Nitrosothiol) ont été évalués. Suite à ce traitement, les taux plasmatiques des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT) se sont améliorés de manière significative dans chaque groupe de malades. Dans le groupe AC, les taux de gamma-glutamyltranspeptidase étaient significativement améliorés. Également dans le groupe AC, les niveaux de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 sont revenus dans les limites standards. Les marqueurs MDA et 4-HNE ont diminué significativement dans les groupes NAFLD et AC. D'autre part, les valeurs de S-NO ont diminué de manière significative dans tous les groupes. Concernant l'indice de masse corporelle, celui-ci n'a montré aucun changement significatif. La présente ne fait pas part d'éventuels effets négatifs.

Une autre étude (Vajro et al. 2011) concerne la prise de probiotique *Lactobacillus rhamnosus* comparé à la prise d'un placebo chez des enfants atteints de MAFLD n'étant pas en mesure de perdre du poids. Cette étude a été menée durant 8 semaines avec comme outcome primaire l'amélioration des taux d'ALAT (inférieur à 40 UI/L). Les critères d'évaluation secondaire étaient les changements d'anthropométrie, de l'échogénicité du foie, des valeurs de TNF- $\alpha$  et des tests intestinaux. Suite à l'étude, des changements au niveau des taux d'ALAT ont été remarqués dans les deux groupes. Malgré le fait que ceux-ci étaient plus prononcés dans le groupe traité par *Lactobacillus*, la différence n'était pas statistiquement significative entre les deux. Concernant les outcomes secondaires, seul le taux d'anticorps PG-PS a montré de façon significative une différence. Les données anthropométriques, le taux de TNF- $\alpha$  et la luminosité du foie sont restés semblables entre les deux groupes. L'équipe de recherche déclare n'avoir recensé aucune plainte des patients à propos d'effets indésirables graves.

Une équipe chinoise (Wong et al. 2013) a observé l'effet de la prise de Lepicol® comparé à l'administration de soins habituels chez des patients souffrant de NASH. Le traitement Lepicol® est un mélange de cinq cultures probiotiques (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus delbruekii*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*). L'étude a été menée durant six mois avec des analyses au mois 0, au mois 3 et au mois 6. La teneur en triglycérides intrahépatiques (IHTG) a été évaluée ainsi que l'IMC, les taux d'ALAT-ASAT, le tour de taille, les taux de glucose-lipides et la rigidité du foie. Au bout de six mois, l'IHTG était réduite significativement dans le groupe probiotique (réduction de 7,7%) alors que la teneur était restée stable dans le groupe soins habituels (réduction de 1%). De même, le groupe probiotique reflète une réduction plus importante de

l'ASAT que le groupe de soins habituels. Cependant, aucune différence significative n'a été démontrée dans le groupe probiotique au niveau de l'IMC, du tour de taille, du taux de glucose/lipides et de la rigidité du foie. Dans l'étude présente, des événements indésirables sont survenus chez quatre patients dans chaque groupe de traitement : dyspepsie (2 sur 10 personnes dans le groupe probiotique, 1/10 dans le groupe soins habituels), douleur musculosquelettique (2/10 dans le groupe probiotique, 1/10 dans le groupe soins habituels), toux (1/10 dans le groupe placebo) et éruption cutanée (1/10 dans le groupe placebo). Cependant, tous les effets indésirables rapportés étaient mineurs et ne différaient guère entre les groupes.

Une étude (Alisi et al. 2014) sur des enfants obèses présentant une MAFLD a analysé durant quatre mois les effets de l'administration d'un traitement de VSL3 comparé un placebo. Durant cette étude, la modification de la gravité de la stéatose hépatique a été analysée ainsi que les changements au niveau des triglycérides, la résistance à l'insuline, l'ALAT, l'IMC et le GLP-1. Après l'étude, les résultats étaient les suivants dans le groupe s'étant vu administré le traitement probiotique : la probabilité de n'avoir aucun foie gras était de 21%, d'avoir un foie gras léger de 70%, d'avoir un foie gras modéré de 9% et d'avoir un foie gras sévère de 0%. Dans le groupe placebo, la probabilité que les enfants n'aient aucun foie gras était de 0%, aient un foie gras léger de 7%, aient un foie gras modéré de 76% et un foie gras sévère de 17%. Concernant les outcomes secondaires, les valeurs de l'IMC ont diminué de manière significative dans le groupe VSL3 par rapport au groupe placebo. Cependant, les modifications des triglycérides, la résistance à l'insuline et le taux de ALAT étaient semblables dans chaque groupe. La présence d'effets indésirables (ou non) n'est pas signalée dans cette étude.

Malgré une dénomination sonnante comme l'administration d'un symbiotique, cette étude (Kobyliak et al. 2018) compare les résultats de l'administration d'un probiotique nommé Symbiter à ceux d'un placebo pendant huit semaines chez des patients souffrant de MALFD. Le Symbiter est une formule de quatorze probiotiques de genre *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Propionibacterium*. L'étude se penche sur les changements au niveau de l'indice de stéatose hépatique (FLI) et de la rigidité du foie en plus des changements dans l'activité des aminotransférases, des lipides sériques et des niveaux de cytokines. Au bout de huit semaines d'évaluation, le groupe probiotique montre une diminution significative de FLI (84,33 à 73,73). En revanche, le groupe placebo ne révèle aucun changement significatif du FLI (82,57 à 81,6). Une légère différence non significative de la rigidité du foie est observée dans les 2 groupes.

L'analyse des résultats secondaires a mis en évidence que l'apport de probiotiques réduit de manière significative le niveau d'ASAT (12,6%) et GGT (12,0%), mais ce n'est pas le cas pour le niveau d'ALAT. De plus, le probiotique a entraîné une différence significative du taux de TG entre le groupe Symbiter et le groupe placebo. Concernant les marqueurs inflammatoires, les taux de TNF- $\alpha$  (7,53 pg/ml) et d'IL-6 (4,63 pg/mL) ont changé de manière significative après le traitement. Les participants de l'étude ont signalé divers événements indésirables mineurs. Dans le groupe probiotique, un patient s'est plaint de diarrhée et un second de maux de tête. Dans le groupe placebo, deux patients se sont plaints de dyspepsie et un troisième de nausées. Cependant, la prévalence des événements indésirables était comparable entre ces deux groupes.

Dans le cadre de la recherche d'un traitement contre la MAFLD, une équipe de recherche irakienne (Ebrahimi-Mameghani et al. 2014) mène une étude sur la prise *Chlorella Vulgaris*. Il s'agit d'une micro-algue verte unicellaire contenant une quantité importante d'acides aminés, de minéraux, de vitamines, de fibres et de composés bioactifs. Pour ce faire, 55 patients adultes obèses atteints de MAFLD ont participé à cette étude contrôlée randomisée en double aveugle durant huit semaines. Ceux-ci ont donc été répartis au hasard dans un groupe « intervention/*C. vulgaris* » et dans un groupe « placebo ». Il a été demandé à tous les participants de conserver leur mode de vie habituel. Suite aux huit semaines, le poids des patients a diminué de manière significative dans les deux groupes avec une perte significativement plus importante dans le groupe placebo. Le taux d'ASAT a diminué dans le groupe *C. vulgaris* alors que celui-ci n'a pas changé dans le groupe placebo. Les deux groupes ont montré une réduction significative du taux de glucose sérique après huit semaines avec une réduction plus importante dans le groupe intervention. Les taux sériques de TC, LDL-c, TG ont diminué de manière significative tandis que le taux de HDL-c a augmenté dans les deux groupes. Concernant les événements néfastes, les auteurs n'en discutent pas.

### 4.3. Les symbiotiques

Durant 24 semaines, chez des patients souffrant de NASH, une équipe italienne (Malaguarnera et al. 2012) a évalué les effets de l'association du *Bifidobacterium longum* avec des frusto-oligosaccharides (FOS) accompagnée d'une modification du mode de vie et les a comparés au changement de style de vie seul. Le critère primaire était l'amélioration de l'histologie du foie par le biais d'un indice de NASH reprenant la somme des scores de stéatose, d'inflammation parenchymateuse et la lésion hépatocellulaire. Pour se faire des tests hépatiques sériques, une mesure de la résistance à l'insuline, une échographie hépatique et une biopsie du foie ont été réalisés. L'indice d'activité de NASH s'est vu réduit significativement dans chaque groupe. Dans le groupe symbiotique, il a été constaté de manière significative une diminution du foie et une amélioration de l'échotexture du foie par rapport au groupe sans symbiotique. En plus, d'autres critères ont été pris en compte afin de déterminer des changements au niveau du profil lipidique, des facteurs d'inflammation (TNF- $\alpha$ ), de la fonction hépatique et du profil glycométabolique (glycémie à jeun et résistance à l'insuline). Une différence significative entre les deux groupes a été remarquée au niveau de l'HOMA, du cholestérol LDL, du TNF- $\alpha$ , d'ASAT et d'endotoxines. Au niveau des effets indésirables, le groupe ayant été traité par le symbiotique, une plainte de nausées, ainsi qu'une plainte de mal de tête et d'une douleur abdominale ont été signalés. Dans le groupe placebo, deux patients se sont plaints de nausées, un patient de vertige et un quatrième patient s'est vu fatigué.

L'étude suivante (Eslamparast et al. 2014) a comme objectif d'évaluer les effets d'une supplémentation de symbiotiques comparé à l'administration d'un placebo chez les patients adultes atteints de MAFLD en étudiant la fibrose hépatique, les enzymes hépatiques et les marqueurs inflammatoires. Cet essai est mené durant vingt-huit semaines. Tous les patients ont montré une diminution significative de la concentration en ALAT, cette réduction était plus élevée dans le groupe symbiotique. Une diminution significative de l'IMC a été révélée mais aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes. Par rapport au groupe placebo, les patients traités par symbiotiques ont présentés une diminution significativement plus importante des enzymes hépatiques : ALAT, ASAT et GGT. En revanche, aucune différence significative pour les taux de bilirubine totale et d'ALP n'a été repérée entre les 2 groupes. De plus, les concentrations de sucre sanguin à jeun et d'insuline ont également diminué de manière significative dans les deux groupes, avec une réduction plus forte dans le groupe symbiotique. Le FBS permet d'observer cette diminution. Finalement, la réduction de la fibrose dans le groupe symbiotique était significativement plus importante que celle du

groupe placebo. Au cours de l'étude, aucun patient n'a évoqué des effets indésirables graves. Néanmoins, quelques événements mineurs ont été signalés : un patient s'est plaint de maux de tête dans le groupe symbiotique et un patient de douleurs abdominales dans le groupe placebo.

Une équipe de recherche anglaise (Mofidi et al. 2017) a examiné les effets d'une thérapie de symbiotique (contenant 7 souches de probiotiques et des cultures de prébiotiques) comparée à un placebo chez des patients ayant un IMC normal ou faible, avec comme critères d'observations : la réduction de la stéatose hépatique, la fibrose hépatique, les enzymes hépatiques, les indices glycémiques, le profil lipidique, les concentrations de facteurs inflammatoires dans le sérum et les variables anthropométriques. Après vingt-huit semaines, les chercheurs ont remarqué une diminution de la stéatose hépatique dans chaque groupe. Néanmoins, la réduction dans le groupe symbiotique était significativement plus importante que dans le groupe placebo. La fibrose a diminué dans les deux groupes avec également une réduction plus grande dans le groupe symbiotique. A propos des enzymes hépatiques, une différence significative a été remarquée uniquement pour l'ASAT. De plus, une différence significative entre les deux groupes fut observée au niveau du FBS et du TAG. Finalement, tous les marqueurs inflammatoires ont diminué après le traitement dans les deux groupes, néanmoins la diminution moyenne dans le groupe symbiotique a été plus importante que dans le groupe placebo, à l'exception du TNF- $\alpha$ . Tous les patients ayant terminé l'étude ont supporté le traitement ; aucun effet indésirable grave n'a été signalé.

Finalement, une étude (Bakhshimoghaddam et al. 2018) venant d'Iran analyse la prise d'aliments symbiotiques telle que les yaourts. A cet effet, nonante patients adultes souffrant de MAFLD ont reçu chaque jour un yaourt dit symbiotique contenant du *Bifidobacterium* et d'inuline ou un yaourt dit conventionnel ou un yaourt placebo. Après vingt-quatre semaines, les grades échographiques ont diminué de manière significative dans le groupe symbiotique par rapport aux groupes conventionnel et témoins. Les taux d'ALT, AST et de GGT ont également diminué de manière significative dans le groupe traité par prébiotiques. Comparé au groupe témoin, le groupe symbiotique a montré une diminution significativement plus importante de l'envergure du foie, de l'HOMA-IR et du TOS sérique ainsi qu'une augmentation du QUICKI, du TAC sérique, du CTRP et du GLP-2. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé tout au long de l'étude.

#### 4.4. Tableaux

	Traitement	Stade maladie	Etude	N°	Durée	Outcomes primaires	Outcomes secondaires	Réf
Pré	Oligofrustruse VS placebo	NASH	Essai clinique randomisé, contrôlé par placebo	14	36 sem	<input type="checkbox"/> stéatose hépatique × inflammation × ALAT × GGT × ALP	<input checked="" type="checkbox"/> <i>Bifidobacterium</i> <input type="checkbox"/> <i>C. Cluster I et XI</i>	Bomhof et al. 2019
Pré	EPI vs inuline (contrôle positif)	MAFLD	RCT en double aveugle	18	6 sem	<input checked="" type="checkbox"/> IHTG <input checked="" type="checkbox"/> HOMA-IR	× composition corporelle × teneur en graisse	Chambers et al. 2019
Pré	Fibre soluble	MAFLD	Essai clinique pilote	12	12 sem	× IMC et tour de taille × résistance à insuline <input type="checkbox"/> cholestérol <input type="checkbox"/> TG <input type="checkbox"/> ALAT <input type="checkbox"/> ASAT <input type="checkbox"/> GGT		Rocha et al. 2007
Pré	OFS vs placebo	NASH	Essai clinique pilote (double aveugle contrôlé par placebo)	7	8 sem	<input type="checkbox"/> ASAT × TG		Daubioul et al. 2005
Pré	Inuline VS placebo	Patients obèses	Intervention randomisée, multicentre, en simple aveugle	106	12 sem	<input type="checkbox"/> IMC <input checked="" type="checkbox"/> <i>Actinobacteria</i> <input checked="" type="checkbox"/> <i>Bifidobacterium</i>	<input type="checkbox"/> ASAT × HOMA-IR	Hiel et al. 2020

Tableau 1 : Résultats des essais sur les prébiotiques

Amélioration significative

Diminution significative

× Non statistiquement significative

ALAT = alanine aminotransférase ; ALP = phosphatase alcaline ; ASAT = aspartate aminotransférases ; GGT = gamma-glutamyl transférase ; HOMA-IR = homeostasis model assessment ; IHTG = intrahépatique triglycérides ; IMC = indice de masse corporelle ; N° = nombre de participants à l'étude ; NASH = Non Alcoholic Steato Hepatitis ; Pré = prébiotique ; réf = références ; sem = semaines ; TG = triglycérides

	Traitement	Stade maladie	Etude	N°	Durée	Outcomes primaires	Outcomes secondaires	Réf
Pro	VSL#3	MAFLD, Cirrhose alcoolique, hépatite chronique liée VHC, cirrhose liée VHC	Pilote	78	12 sem	<input checked="" type="checkbox"/> enzymes plasmatiques <input checked="" type="checkbox"/> ASAT <input checked="" type="checkbox"/> ALAT <input checked="" type="checkbox"/> MDA – 4-HNE	ø IMC <input checked="" type="checkbox"/> S-NO	(Loguercio et al. 2005)
Pro	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> VS placebo	Obèses MAFLD	RCT en double aveugle	20	8 sem	× ALAT	<input checked="" type="checkbox"/> IgA PG-PS ø données anthropométrique ø luminosité hépatique ø TNF-α	Vajro et al. 2011
Pro	Lepicol VS soins habituels	NASH	Essai ouvert, randomisé et contrôlé	20	24 sem	<input checked="" type="checkbox"/> IHTG	<input checked="" type="checkbox"/> ASAT × IMC × tour de taille × taux glucose/lipides × rigidité du foie	(Wong et al. 2013)
Pro	VSL#3 VS placebo	Enfants obèses MAFLD	RCT en double aveugle	44	16 sem	<input checked="" type="checkbox"/> stéatose	× TG × HOMA × ALAT <input checked="" type="checkbox"/> IMC	Alisi et al. 2014
Pro	Symbiter VS placebo	Diabète de type 2 et de MAFLD	RCT en double aveugle	58	8 sem	<input checked="" type="checkbox"/> FLI × LS	<input checked="" type="checkbox"/> ASAT × ALAT <input checked="" type="checkbox"/> GGT <input checked="" type="checkbox"/> TG <input checked="" type="checkbox"/> TNF-α et IL-6	Kobyliak et al. 2018
Pro	<i>C. Vulgaris</i> VS placebo	MAFLD	RCT en double aveugle	55	6 sem	× apports nutriments <input checked="" type="checkbox"/> apport glucides <input checked="" type="checkbox"/> poids <input checked="" type="checkbox"/> ALAT <input checked="" type="checkbox"/> ASAT <input checked="" type="checkbox"/> glucose <input checked="" type="checkbox"/> TG et HDL		Ebrahimi-Mameghani et al. 2014

Tableau 2 : Résultats des essais sur les probiotiques

Amélioration significative

Diminution significative

× Non statistiquement significative

4-HNE = 4-hydroxynonanal ; ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; FLI = Fatty Liver Index ; GGT = gamma-glutamyl transférase ; HLD = high density lipoproteins ; HOMA-IR = homeostasis model assessment ; IHTG = intragépatique triglycérides ; IgA PG-PS = anticorps A contre peptiglycan-polysaccharide ; IL-6 = interleukine-6 ; IMC = indice de masse corporelle ; LS = liver stiffness ; MAFLD = maladie stéatosique du foie liée au métabolisme ; MDA = malondialdéhyde ; N° = nombre de participants à l'étude ; Pro = probiotique ; RCT = randomized controlled trial ; réf = références ; S – NO = S-nitrosothiol ; sem = semaines ; TG = triglycérides ; TNF-α = facteur de nécrose tumorale alpha ; VHC = virus hépatite C ; VSL3 = mix de probiotiques

	Traitement	Stade maladie	Etude	N°	Durée	Outcomes primaires	Outcomes secondaires	Réf
Syn	Bifidobacterium longum + Fos + changement mode vie VS changement seul	NASH	RCT en double aveugle	66	24 sem	<input type="checkbox"/> activité NASH	<input type="checkbox"/> IMC <input type="checkbox"/> HOMA <input type="checkbox"/> LDL <input type="checkbox"/> TNF- $\alpha$ <input type="checkbox"/> ASAT	Malaguarnera et al. 2012
Syn	Synbiotique VS placebo	MAFLD	RCT en double aveugle	52	28 sem	<input type="checkbox"/> ALAT	<input type="checkbox"/> ASAT <input type="checkbox"/> GGT $\times$ bilirubine $\times$ ALP <input type="checkbox"/> résistance insuline <input type="checkbox"/> score de fibrose $\times$ IMC	Eslamparast et al. 2014
Syn	Synbiotique VS placebo	MAFLD avec IMC normal ou faible	RCT en double aveugle	50	28 sem	<input type="checkbox"/> stéatose hépatique	<input type="checkbox"/> fibrose <input type="checkbox"/> ASAT <input checked="" type="checkbox"/> FBS <input checked="" type="checkbox"/> TG <input type="checkbox"/> marqueurs inflammatoires	Mofidi et al. 2017
Syn	Yaourt synbiotique VS Yaourt conventionnel VS témoin	MAFLD	RCT en double aveugle	90	24 sem	<input type="checkbox"/> grades échographiques <input type="checkbox"/> ALAT <input type="checkbox"/> ASAT <input type="checkbox"/> ALP	<input type="checkbox"/> cholestérol total <input type="checkbox"/> FBS, SBP <input type="checkbox"/> envergure du foie, <input type="checkbox"/> HOMA-IR <input type="checkbox"/> TOS sérique <input checked="" type="checkbox"/> QUICKi <input checked="" type="checkbox"/> TAC sérique, <input checked="" type="checkbox"/> CTRP-5 <input checked="" type="checkbox"/> GLP-2	Bakhshimoghaddam et al. 2018

Tableau 3 : Résultats des essais sur les symbiotiques

Amélioration significative

Diminution significative

$\times$  Non statistiquement significative

ALP = phosphatase alcaline ; ASAT = aspartate aminotransférase ; CTRP-5 = C1q/TNF-related protein 5 ; FBS = fasting blood sugar ; Fos = fructo-oligosaccharides ; GGT = gamma-glutamyl transférase ; GLP-2 = glucagon-like peptide 2 ; HOMA = homeostasis model assessment ; IMC = indice de masse corporelle ; LDL = low density lipoproteine ; N° = nombre de participants à l'étude ; MAFLD = maladie stéatosique du foie liée au métabolisme ; NASH = non alcoholic steato hepatitis ; QUICKI = Quantitative Insuline Sensitivity Check Index ; réf = références ; sem = semaines ; Syn = synbiotique ; RCT = Randomized controlled trial ; TNF- $\alpha$  = facteur de nécrose tumorale alpha ; ; TAC = total antioxidant capacity ; TG = triglycérides ; TOS sérique = total oxidant status

## 5. Discussion

Grâce à l'analyse de ces différents essais, la discussion quant à l'utilisation des pré et probiotiques dans la MAFLD peut être lancée. Seule une étude se détourne de cet objectif. Effectivement, malgré des informations importantes concernant l'effet bénéfique de l'inuline sur la MAFLD, les résultats de Chambers et al. 2019 peuvent être négligés dans ce travail. Cet essai compare l'utilisation de deux prébiotiques entre eux afin de déterminer la meilleure efficacité. Puisque les participants ne sont pas comparés à un placebo ou à un traitement conventionnel, l'objectif de cette étude n'aide pas à répondre à ma question de recherche « *Les pré et probiotiques dans le traitement de la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique* ». Tous les autres essais cliniques permettent d'appuyer une réponse encourageante.

Parmi les quinze études analysées, cinq études indiquent une diminution des taux d'enzymes hépatiques (ALAT et/ou ASAT et/ou GGT). Ces diminutions peuvent refléter une amélioration de l'état hépatique car elles suggèrent un contrôle de l'activité de la MAFLD. En effet, lors de pathologies au niveau du foie, ces taux se voient augmentés suite à la destruction des cellules hépatiques. Cependant, il est important de noter qu'une étude montre une élévation des taux d'ALAT et d'ASAT (Loguercio). D'autres études ne montrent aucun changement significatif au niveau de ces taux (Alisi ; Bomhof; Vajro). D'autre part, les taux de phosphatases alcalines sont également comparés. Seule l'étude Bakhshimoghaddam et al. 2018 montre une diminution significative. Deux autres études ne montrent aucun effet significatif au niveau des ALP (Bomhof; Eslamparast)

L'analyse des graisses est souvent étudiée grâce aux taux TG car il s'agit d'un critère indirect de la MAFLD. Les études ayant analysé les taux en TG indiquent des effets divers. Une des études travaillant sur la teneur en graisse n'a remarqué aucun changement significatif (Daubioul : trois patients sur sept montrent une diminution de la triglycéridémie). Trois études observent une diminution du taux de TG. Tandis qu'une étude note une augmentation de ce taux. De plus, l'IHTG est également analysé dans l'étude de Wai-Sun Wong avec une diminution significative. Cependant, d'anciennes études sur les rats Zucker avaient montré que l'amélioration de la stéatose par la prise de prébiotique n'était pas liée à un effet sur la triglycéridémie, mais était plutôt la conséquence d'un apport alimentaire plus faible pendant le traitement. En suivant cette théorie, l'analyse de ces critères ne sont pas valables afin de savoir si les traitements utilisés ont un impact direct sur la MAFLD. (Catherine A. Daubioul et al. 2000)

Certaines études analysent l'IMC et la masse grasseuse des patients. Seules quatre d'entre elles montrent une diminution significative avec la prise de prébiotiques ou de probiotiques (Alisi; Ebrahimi-Mameghani; Hiel; Malaguarnera). La perte de poids, même faible, permet d'améliorer les lésions hépatiques observées. Cette réduction donne lieu à une diminution de l'inflammation. Dès lors, cet argument positif peut être favorable à l'administration de prébiotiques/probiotiques. Cependant, six études indiquent soit une diminution non significative, soit un non changement au niveau de ces critères (Eslamparast ; Loguercio ; Rocha ; Vajro ; Wai-Sun Wong). Quelques auteurs ont remarqué qu'il y avait une tendance à la réduction des lipides intra-hépatocellulaires même sans perte de poids (Bomhof).

Une partie des études analysent les taux de glucose et d'insuline. Souvent, ce dosage est réalisé grâce au test HOMA qui permet d'évaluer l'insulinosensibilité ou insulino-résistance des patients. Une étude observe une augmentation significative de HOMA (Chambers) et un autre n'observe pas d'effet significatif (Alisi). Cependant, deux études signalent une diminution significative de la résistance à l'insuline (Bakhshimoghaddam ; Eslamparast ; Malaguarnera). Cette résistance est l'une des causes de la MAFLD et du syndrome métabolique. En effet, la résistance systémique à l'insuline entraîne une augmentation de l'insuline par les cellules  $\beta$  du pancréas et accélère l'accumulation de graisse dans le foie, ce qui conduit inévitablement à la MAFLD. La prise de prébiotiques, probiotiques, symbiotiques semblent améliorer ce paramètre grâce à différents mécanismes : modifications de la flore intestinale, réductions des concentrations d'endotoxines, augmentation du pH fécal et réduction de la production et de l'absorption des toxines intestinales.

D'autre part, quelques essais étudient l'inflammation via les taux de TNF- $\alpha$  et/ou IL-4. Il est important de rappeler que les endotoxines produites suite à un déséquilibre du MI activent les macrophages qui, à leur tour, entraînent une surproduction de TNF- $\alpha$ . Cela conduit à des lésions hépatiques suite à une sur-inflammation du tissu hépatique. Deux études ne démontrent aucun effet significatif au niveau de l'inflammation. Cependant, trois autres études montrent une diminution significative de l'inflammation avec une réduction des taux de TNF- $\alpha$  et/ou IL-4 (Kobyliak ; Malaguarnera; Mofidi). Dès lors, il est envisageable de penser que les traitements appliqués réduisent les taux de cytokines pro-inflammatoires et par la suite, peuvent arrêter l'aggravation des lésions hépatiques.

Un autre mécanisme pouvant expliquer les effets bénéfiques de ces traitements sur la MAFLD est la restauration du MI qui pourrait entraîner une augmentation de la production d'hormones intestinales (ex : GLP-2). La GLP-2 joue un rôle important dans la protection

contre les dommages hépatiques par sa capacité à réduire la perméabilité intestinale à l'endotoxine tel que la LPS. En effet, la MAFLD peut être apparentée à la présence de bactéries pathogènes capable de produire des toxines de type LPS pouvant passer de la lumière intestinale à la circulation. Cela active le système immunitaire qui, à son tour, induit une inflammation régionale et systémique entraînant la production de radicaux libres (Yang et al. 1997). Comme expliqué auparavant, l'inflammation provient de la libération de cytokines par les macrophages. L'ensemble de ces actions perturbent donc la fonction des hépatocytes et conduit à une réduction de l'élimination des toxines. L'ensemble de ces réactions contribuent donc au développement de la MAFLD. Cette cascade pourrait être inhiber par la mise en place de traitements visant à restaurer le MI puisque ceux-ci semblent réduire la présence de LPS circulants ce qui amène à la réduction de l'inflammation. En plus de son action contre les endotoxines, l'hormone GLP-2 permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline dans le foie et le tissu adipeux.

De plus, les endotoxines induisent également la production d'intermédiaires réactifs à l'oxygène ( $H_2O_2$  et NO) et activent des facteurs de transcription sensibles à l'oxydoréduction dans les hépatocytes. Cela engendre un stress oxydatif et nitro-actif qui sont semblablement impliqués dans la physiopathologie de la MAFLD. Les traitements par probiotiques permettraient de réduire de manière significative les taux de stress oxydatif et nitroactif. (Loguercio et al. 2005)

Il est important de remarquer, qu'en général, les traitements utilisés sont correctement tolérés puisqu'aucun effet indésirable grave ou répétitif n'a été constaté. Seuls quelques légers effets secondaires tels que des dyspepsies, des nausées, des diarrhées, des flatulences et des maux de têtes ont été rapportés.

Les effets généraux sur le foie ne doivent pas être négligés. En effet, certaines études, comme celle menée par l'équipe de Bomhof, permettent d'observer une réduction de la stéatose par rapport au placebo alors qu'aucun changement au niveau des marqueurs sériques n'ont été remarqué. Cette réduction est identifiée grâce à une biopsie du foie. Puisqu'actuellement, le gold standard du diagnostic des maladies hépatiques est la biopsie, ces résultats peuvent être grandement considérés. L'observation sur la NASH par Malaguarnera est également permise par une biopsie du foie.

Cependant, quelques points de vigilances doivent être soulevés. Dans un premier temps, bien que certains taux puissent indiquer une amélioration de l'histologie hépatique, il est primordial de vérifier cela grâce à des images histologiques obtenues grâce à la réalisation

d'une biopsie ; tous les essais ne réalisent pas de biopsie. Une grande partie des analyses ont recours à l'échographie du foie en raison de son faible coût, de son caractère non invasif et de sa disponibilité aisée. Ce manque de biopsie peut faire l'état d'une limite. En effet, actuellement, il s'agit de la seule méthode fiable pour diagnostiquer l'état de MAFLD et pour évaluer quelconques améliorations hépatiques. Quelques études utilisent la spectroscopie de résonance magnétique protonique afin d'évaluer l'IHTG par exemple. Ce test est l'une des techniques non invasives les plus précises pour qualifier la graisse au niveau du foie. Mais pour l'instant, la biopsie reste le gold standard du diagnostic des maladies hépatiques.

Un autre point de vigilance est le type de patients inclus dans les études. En effet, les populations étudiées ne représentent pas l'ensemble de la population. Seulement deux études déterminent l'impact de l'utilisation de probiotiques chez les enfants dans le cadre de maladies hépatiques (Alisi; Vajro), tandis qu'aucun essai n'applique les personnes âgées. Hormis les recherches de l'équipe de Kobyliak et d'Hiel qui incluent des diabétiques, les autres essais n'excluent pas des patients souffrant d'autres comorbidités.

Cependant, l'inclusion de patients diabétiques peut amener des confusions. Effectivement, la prise d'autres traitements telle que la metformine semblent être un facteur de confusion probable car ils pourraient biaiser l'interprétation des résultats finaux. La metformine est reconnue pour avoir des effets sur la réduction du glucose, sur l'amélioration des profils lipidiques, du GLP-1, des acides biliaires et dans une moindre mesure, sur le MI (Hiel et al. 2020; Kobyliak et al. 2018; Napolitano et al. 2014). Pour éviter l'impact de la metformine, il est conseillé de randomiser les patients traités par metformine et ceux ne suivant pas ce traitement. De plus, il faut respecter un équilibre de personnes traitées entre les groupes avec l'intervention et les groupes contrôle.

De plus, les nombres de participants sont relativement faibles : entre 7 à 106 patients. Certains effets peuvent donc ne pas être observés et/ou certaines différences peuvent ne pas être significatives au vu du manque de participants. En effet, avec un échantillon de maigre taille, la puissance statistique est limitée. Le discernement de plausibles différences entre les divers groupes est donc moins aisé. Ce manque de patient peut s'expliquer par la demande de biopsie hépatique ; la nature invasive de cette technique rend difficile le recrutement de participants. Dès lors, d'autres essais excluant des personnes de tous types de populations doivent être réalisés avec un nombre de participants supérieurs.

Ensuite, malgré une tolérance respectable, les durées des essais cliniques sont courtes (min six semaines, max 36 semaines). Avec des délais courts, certains effets

secondaires peuvent ne pas être décelés. Par exemple, différentes études mettent en évidence l'existence possible d'interactions entre le microbiome et le cerveau (Collins, Kassam, and Bercik 2013). Dès lors, il me semble nécessaire de veiller au fait que l'ajout de bactéries ne modifie pas ces relations. Pour cette raison, et afin d'éliminer tout autre risque d'apparition d'effets secondaires importants, il est nécessaire d'exécuter des essais sur de plus longues durées.

Un autre facteur limitant est le changement de style de vie des participants. Quelques études ont demandé aux participants de modifier leurs styles de vies tandis que d'autres ne l'ont pas mentionné. En cas de non-mention, un tel changement peut influencer les paramètres soit en masquant les effets potentiels des traitements, soit en modifier les paramètres métaboliques étudiés lors de la MAFLD. Afin de limiter ce risque, il est possible de réaliser des enregistrements alimentaires et sportives tous les trois jours afin de déterminer si l'apport énergétiques et/ou alimentaires influencent les divers résultats.

D'autre part, certaines études n'ont pas comparé la composition du MI entre le début et la fin des traitements. Il n'est pas toujours possible de déterminer dans quelle mesure le MI a été modifié et/ou a joué un rôle dans les améliorations observées.

Lorsque des prélèvements de selles sont réalisés, il n'est pas toujours possible de normaliser les périodes de prises aux vues de la variabilité des habitudes intestinales des participants. De plus, il est prouvé que le rythme diurne modifie la composition et l'activité du MI (Kaczmarek, Musaad, and Holscher 2017). Dès lors, ces échantillons peuvent être fortement variables.

Il est important de remarquer que certaines études sont financées par diverses firmes. Suite à cela, notre esprit critique doit être particulièrement utilisé. En effet, certains effets bénéfiques observés pourraient d'être exagérés. Tandis que, dans l'autre sens, il est possible que des effets néfastes aient été dissimulés.

Finalement, les résultats obtenus grâce à l'utilisation de prébiotiques, probiotiques et symbiotiques ne doivent pas être extrapolables à toutes les autres formules. Chaque souche bactérienne peut amener des effets différents. Par conséquent, des études futures sont nécessaires pour identifier les rôles et les actions de chaque type bactérien.

L'analyse de ces divers essais cliniques apportent également de nouvelles solutions plausibles dans le traitement de la MAFLD. Un traitement axé sur le GLP-1 peut être envisageable comme l'aborder l'équipe d'Alisi. Effectivement, un consensus émergeant semble affirmer que le GLP-1 possède des effets sur l'oxydation des acides gras, sur la réduction de la

lipogénèse et sur le métabolisme hépatique du glucose ; on parlerait d'effet insulino-mimétiques. Bien que les effets hépato-métaboliques à long terme ne sont pas encore claires, il est tout à fait plausible d'imaginer une association entre ces traitements (en particulier le liraglutide et le semaglutide) et les traitements exposés ici afin de traiter les patients atteints de MAFLD. (Mantovani et al. 2021).

Pour terminer ce travail, il me semble essentiel de rappeler quelques notions de base concernant la prise en charge des pathologies hépatiques. En tant que futurs professionnels de la santé, nous devons repérer les différentes catégories de personnes à risques : les patients à risque métabolique (obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle, hypertriglycémie) ([Annexes 1 et 3](#)) et les patients avec des facteurs de risque émergents (syndrome des ovaires polykystiques, insuffisance gonadique – thyroïdienne, syndrome de l'apnée du sommeil et courts circuits digestifs). L'apparition de stéatose peut être secondaire à l'utilisation de certains médicaments (corticoïdes, œstrogènes, méthotrexate, asparaginase, tamoxifène, amiodarone, nifédipine, diltiazem, chloroquine et anti-rétroviraux). Le pharmacien peut conseiller à son patient d'envisager une correction des facteurs du syndrome métabolique en travaillant avec une équipe pluridisciplinaire (nutritionniste, cardiologue, pharmacien). La surcharge pondérale et la sédentarité sont les premiers points d'attaque. Pour cela, nous devons vivement recommander au patient de modifier ses habitudes de vie grâce à des mesures diététiques et des exercices physiques. Dans certains cas, la chirurgie bariatrique doit être envisagé. Dès lors, le pharmacien doit assister le patient avec un soutien psychologique. De plus, la mise en place de conditions efficaces pour obtenir une bonne qualité de sommeil est nécessaire. En effet, dormir plus de 7 heures par nuit avec une qualité suffisante de sommeil permet de réduire le risque de problème hépatique. De plus, nous devons encourager nos patients à fortement limiter leurs consommations d'alcool. A ce stade, une thérapie par pré, pro ou symbiotiques ne doit pas être conseillée sur base des résultats à notre disposition suite au manque d'information sur les groupes cibles, la durée des traitements, de l'impact sur l'histologie et le manque de preuve d'efficacité.

## 6. Conclusions

L'incidence de la MAFLD ne fait que croître ces dernières années. L'objectif de ce travail était de savoir si l'utilisation de prébiotiques et probiotiques pouvaient traiter cette pathologie. Suite à l'analyse de diverses études cliniques et compte tenu du nombre limité d'options thérapeutiques disponibles pour la MAFLD, les interventions axées sur le MI à l'aide de prébiotiques, probiotiques et de symbiotiques semblent constituer un moyen envisageable de gérer cette maladie dans le futur. En effet, les effets sur les tests hépatiques et, sur certains paramètres des événements pathophysiologiques liés aux lésions hépatiques, le faible coût, la bonne tolérance dans la majorité des cas, semblent indiquer que ces traitements constituent une approche thérapeutique potentiellement prometteuse chez les patients atteints de maladie du foie. Cependant, la base du traitement demeure actuellement une thérapie basée sur le mode de vie, tant au niveau alimentaire qu'au niveau d'une activité physique (André-Dumont and Lanthier 2022). La prise éventuelle de complément ne doit pas substituer une prise de mesures hygiéno-diététiques. Ces mesures peuvent être mises en place par l'intermédiaire du pharmacien. Celui-ci peut également accompagner son patient via le développement de réunion interdisciplinaire et l'informer de la nécessité de connaître le stade de la maladie.

Des essais cliniques à plus grande échelle sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'actions et identifier d'éventuels effets secondaires. Effectivement, les différentes études observées suggèrent la nécessité d'essais comportant un plus grand nombre de patients, moins exclusifs et utilisant la biopsie du foie comme méthode diagnostic de référence.

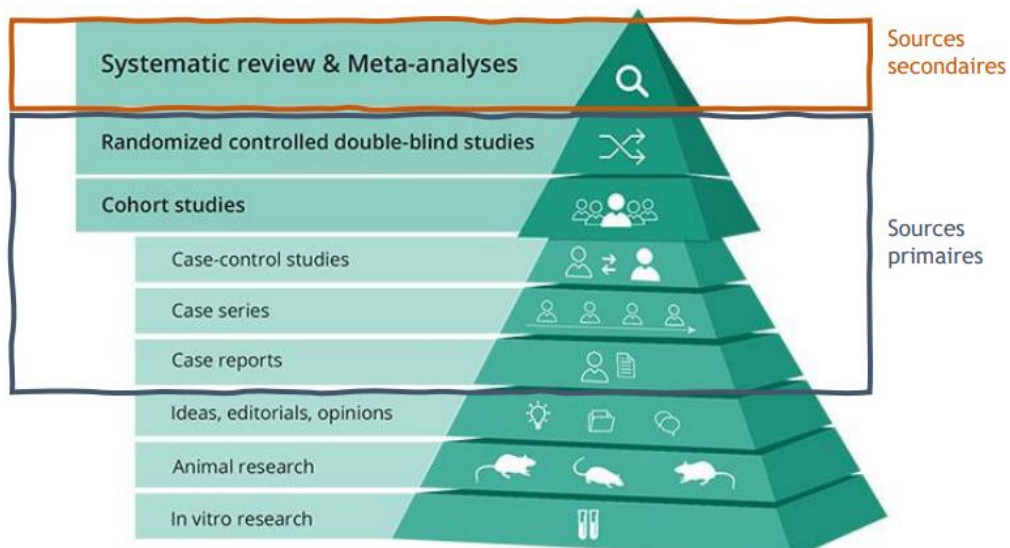
En conclusion, l'utilisation des prébiotiques et probiotiques n'est pas à l'ordre du jour suite aux manques d'essais cliniques poussés mais celui-ci mérite d'avantage d'explorations dans les années à venir.

## 7. Annexes

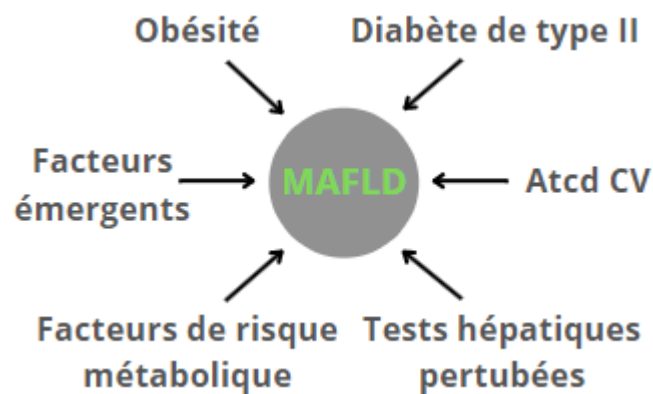
Annexe 1 : Paramètres du syndrome métabolique

Paramètres	Valeurs
<b>Obésité abdominale (tour de taille)</b>	Homme : > 94 cm Femme : > 80 cm
<b>Taux TG</b>	> 150 mg/dL
<b>Taux HDL</b>	Homme : < 40 mg/dL Femme : < 50 mg/dL
<b>Hypertension</b>	≥ 130 systolique et/ou ≥ 85 diastolique
<b>Glycémie à jeun</b>	> 100 mg/dL

Annexe 2 : Pyramide de l'EBM



Annexe 3 : Facteurs de risques de la MAFLD



## 8. Références

- Alisi, A., G. Bedogni, G. Baviera, V. Giorgio, E. Porro, C. Paris, P. Giammaria, L. Reali, F. Anania, and V. Nobili. 2014. “Randomised Clinical Trial: The Beneficial Effects of VSL#3 in Obese Children with Non-Alcoholic Steatohepatitis.” *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 39 (11): 1276–85. <https://doi.org/10.1111/apt.12758>.
- André-Dumont, Stéphanie I., and Nicolas Lanthier. 2022. “Quelle Alimentation Proposer Aux Patients Présentant Une Stéatohépatite Non-Alcoolique ?” *Nutrition Clinique et Métabolisme*, January. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2021.11.001>.
- Aoki, Ryo, Masayoshi Onuki, Koya Hattori, Masato Ito, Takahiro Yamada, Kohei Kamikado, Yun Gi Kim, et al. 2021. “Commensal Microbe-Derived Acetate Suppresses NAFLD/NASH Development via Hepatic FFAR2 Signalling in Mice.” *Microbiome* 9 (1). <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01125-7>.
- Aron-Wisnewsky, Judith, Chloé Vigliotti, Julia Witjes, Phuong Le, Adriaan G. Holleboom, Joanne Verheij, Max Nieuwdorp, and Karine Clément. 2020. “Gut Microbiota and Human NAFLD: Disentangling Microbial Signatures from Metabolic Disorders.” *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9>.
- Bakhshimoghaddam, Farnush, Kamran Shateri, Morad Sina, Maryam Hashemian, and Mohammad Alizadeh. 2018. “Daily Consumption of Synbiotic Yogurt Decreases Liver Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial.” *Journal of Nutrition* 148 (8): 1276–84. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy088>.
- Berg, Gabriele, Daria Rybakova, Doreen Fischer, Tomislav Cernava, Marie Christine Champomier Vergès, Trevor Charles, Xiaoyulong Chen, et al. 2020. “Microbiome Definition Re-Visited: Old Concepts and New Challenges.” *Microbiome*. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00875-0>.
- Bomhof, Marc R., Jill A. Parnell, Hena R. Ramay, Pam Crotty, Kevin P. Rioux, Chris S. Probert, Saumya Jayakumar, Maitreyi Raman, and Raylene A. Reimer. 2019. “Histological Improvement of Non-Alcoholic Steatohepatitis with a Prebiotic: A Pilot Clinical Trial.” *European Journal of Nutrition* 58 (4): 1735–45. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1721-2>.
- Cassard, Anne-Marie, Camille Houron, and Dragos Ciocan. 2020. “Microbiote Intestinale et Stéatopathie Métabolique.” *Nutrition Clinique et Métabolisme* 34 (2). <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.12.002>.
- Chambers, Edward S., Claire S. Byrne, Annette Ruyendo, Douglas J. Morrison, Tom Preston, Catriona Tedford, Jimmy D. Bell, et al. 2019. “The Effects of Dietary Supplementation with Inulin and Inulin-Propionate Ester on Hepatic Steatosis in Adults with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.” *Diabetes, Obesity and Metabolism* 21 (2): 372–76. <https://doi.org/10.1111/dom.13500>.
- Collins, Stephen M., Zain Kassam, and Premysl Bercik. 2013. “The Adoptive Transfer of Behavioral Phenotype via the Intestinal Microbiota: Experimental Evidence and

- Clinical Implications.” *Current Opinion in Microbiology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.06.004>.
- Daubioul, C. A., Y. Horsmans, P. Lambert, E. Danse, and N. M. Delzenne. 2005. “Effects of Oligofructose on Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: Results of a Pilot Study.” *European Journal of Clinical Nutrition* 59 (5). <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602127>.
- Daubioul, Catherine A., Henryk S. Taper, Laurent D. de Wispelaere, and Nathalie M. Delzenne. 2000. “Dietary Oligofructose Lessens Hepatic Steatosis, but Does Not Prevent Hypertriglyceridemia in Obese Zucker Rats.” *Journal of Nutrition* 130 (5). <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1314>.
- Diraison, F., P. H. Moulin, and M. Beylot. 2003. “Contribution of Hepatic de Novo Lipogenesis and Reesterification of Plasma Non Esterified Fatty Acids to Plasma Triglyceride Synthesis during Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.” *Diabetes and Metabolism* 29 (5). [https://doi.org/10.1016/S1262-3636\(07\)70061-7](https://doi.org/10.1016/S1262-3636(07)70061-7).
- Ebrahimi-Mameghani, Mehrangiz, Soodabeh Aliashrafi, Yousef Javadzadeh, and Mohammad AsghariJafarabadi. 2014. “The Effect of Chlorella Vulgaris Supplementation on Liver En-Zymes, Serum Glucose and Lipid Profile in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.” *HEALTH PROMOTION PERSPECTIVES (HPP)* 4 (1). <https://doi.org/10.5681/hpp.2014.014>.
- Eslam, Mohammed, Arun J. Sanyal, Jacob George, Arun Sanyal, Brent Neuschwander-Tetri, Claudio Tiribelli, David E. Kleiner, et al. 2020. “MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease.” *Gastroenterology* 158 (7): 1999-2014.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
- Eslamparast, Tannaz, Hossein Poustchi, Farhad Zamani, Maryam Sharafkhah, Reza Malekzadeh, and Azita Hekmatdoost. 2014. “Synbiotic Supplementation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study.” *American Journal of Clinical Nutrition* 99 (3): 535–42. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.068890>.
- Estes, Chris, Homie Razavi, Rohit Loomba, Zobair Younossi, and Arun J. Sanyal. 2018. “Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease.” *Hepatology* 67 (1). <https://doi.org/10.1002/hep.29466>.
- Gibson, G. R., and M. B. Roberfroid. 1995. “Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics.” *Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>.
- Hendrikx, T., and B. Schnabl. 2019. “Indoles: Metabolites Produced by Intestinal Bacteria Capable of Controlling Liver Disease Manifestation.” *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/joim.12892>.
- Hiel, Sophie, Marco A. Gianfrancesco, Julie Rodriguez, Daphnée Porthault, Quentin Leyrolle, Laure B. Bindels, Carolina Gomes da Silveira Cauduro, et al. 2020. “Link between Gut Microbiota and Health Outcomes in Inulin -Treated Obese Patients:

- Lessons from the Food4Gut Multicenter Randomized Placebo-Controlled Trial.” *Clinical Nutrition* 39 (12). <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.005>.
- Hobeika, C., M. Ronot, A. Beaufrere, V. Paradis, O. Soubrane, and F. Cauchy. 2020. “Metabolic Syndrome and Hepatic Surgery.” *Journal of Visceral Surgery*. Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.11.004>.
- Hsu, Cynthia, Cyrielle Caussy, Kento Imajo, Jun Chen, Siddharth Singh, Kellee Kaulback, Minh da Le, et al. 2019. “Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants.” *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 17 (4). <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.05.059>.
- Kaczmarek, Jennifer L., Salma M.A. MUSAAD, and Hannah D. Holscher. 2017. “Time of Day and Eating Behaviors Are Associated with the Composition and Function of the Human Gastrointestinal Microbiota.” *American Journal of Clinical Nutrition* 106 (5). <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156380>.
- Knudsen, Christelle, Audrey M. Neyrinck, Quentin Leyrolle, Pamela Baldin, Sophie Leclercq, Julie Rodriguez, Martin Beaumont, et al. 2021. “Hepatoprotective Effects of Indole, a Gut Microbial Metabolite, in Leptin-Deficient Obese Mice.” *Journal of Nutrition* 151 (6): 1507–16. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab032>.
- Kobyliak, Nazarii, Ludovico Abenavoli, Galyna Mykhalchyshyn, Liudmyla Kononenko, Luigi Boccuto, Dmytro Kyriienko, and Oleg Dynnyk. 2018. “A Multi-Strain Probiotic Reduces the Fatty Liver Index, Cytokines and Aminotransferase Levels in NAFLD Patients: Evidence from a Randomized Clinical Trial.” *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 27 (1): 41–49. <https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.271.kby>.
- Landman, C, and E Quévrain. 2016. “Le Microbiote Intestinal : Description, Rôle et Implication Physiopathologique Gut Microbiota: Description, Role and Pathophysiologic Implications.” *La Revue de Médecine Interne* 37.
- Lang, Sonja, and Bernd Schnabl. 2020. “Microbiota and Fatty Liver Disease—the Known, the Unknown, and the Future.” *Cell Host and Microbe*. Cell Press. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.007>.
- Lanthier, N. 2020. “New Therapies in Non-Alcoholic Steatohepatitis | Les Nouveaux Traitements de La Stéatohépatite Non-Alcoolique.” *Nutrition Clinique et Métabolisme* 34 (3).
- Lanthier, Nicolas. 2018. “La NASH En 2018.” *Louvain Medical* 137 (5).
- Lédighen, V. de, and J. Vergniol. 2008. “Transient Elastography (FibroScan).” *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 32 (6 SUPPL. 1). [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(08\)73994-0](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(08)73994-0).
- Loguercio, Carmela, Alessandro Federico, Concetta Tuccillo, Fulvia Terracciano, Mauro Valeriano D’Auria, Claudio de Simone, and Camillo del Vecchio Blanco. 2005. “Beneficial Effects of a Probiotic VSL#3 on Parameters of Liver Dysfunction in Chronic Liver Diseases.” *Journal of Clinical Gastroenterology* 39 (6). <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000165671.25272.0f>.

- Loguercio, Carmela, Alessandro Federico, Concetta Tuccillo, Fulvia Terracciano, Mauro Valeriano D'auria, Claudio de Simone, Camillo Del, and Vecchio Blanco. n.d. "LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT: CLINICAL RESEARCH Beneficial Effects of a Probiotic VSL#3 on Parameters of Liver Dysfunction in Chronic Liver Diseases."
- Malaguarnera, Michele, Marco Vacante, Tijana Antic, Maria Giordano, Giuseppe Chisari, Rosaria Acquaviva, Silvana Mastrojeni, et al. 2012. "Bifidobacterium Longum with Fructo-Oligosaccharides in Patients with Non Alcoholic Steatohepatitis." *Digestive Diseases and Sciences* 57 (2): 545–53. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1887-4>.
- Mantovani, Alessandro, Graziana Petracca, Giorgia Beatrice, Alessandro Csermely, Amedeo Lonardo, and Giovanni Targher. 2021. "Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Metabolites*. <https://doi.org/10.3390/metabo11020073>.
- Mofidi, Fatemeh, Hossein Poustchi, Zahra Yari, Babak Nourinayyer, Shahin Merat, Maryam Sharafkhah, Reza Malekzadeh, and Azita Hekmatdoost. 2017. "Synbiotic Supplementation in Lean Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Pilot, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Clinical Trial." *British Journal of Nutrition* 117 (5): 662–68. <https://doi.org/10.1017/S0007114517000204>.
- Napolitano, Antonella, Sam Miller, Andrew W. Nicholls, David Baker, Stephanie van Horn, Elizabeth Thomas, Deepak Rajpal, Aaron Spivak, James R. Brown, and Derek J. Nunez. 2014. "Novel Gut-Based Pharmacology of Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus." *PLoS ONE* 9 (7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100778>.
- Rocha, Raquel, Helma P. Cotrim, Ana Cristina Siqueira, and Shirley Floriano. 2007. "Fibras Solúveis No Tratamento Da Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica: Estudo Piloto." *Arquivos de Gastroenterologia* 44 (4). <https://doi.org/10.1590/S0004-28032007000400013>.
- Schwenger, Katherine JP, Nayima Clermont-Dejean, and Johane P. Allard. 2019. "The Role of the Gut Microbiome in Chronic Liver Disease: The Clinical Evidence Revised." *JHEP Reports*. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.04.004>.
- Vajro, Pietro, Claudia Mandato, Maria Rosaria Licenziati, Adriana Franzese, Dino Franco Vitale, Selvaggia Lenta, Maria Caropreso, Gianfranco Vallone, and Rosaria Meli. 2011. "Effects of Lactobacillus Rhamnosus Strain Gg in Pediatric Obesity-Related Liver Disease." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 52 (6): 740–43. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821f9b85>.
- Wai-Sun Wong, Vincent, Grace Lai-Hung Wong, Angel Mei-Ling Chim, Winnie Chiu-Wing Chu, David Ka-Wai Yeung, Kevin Chi-To Li, and Henry Lik-Yuen Chan. n.d. "Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Probiotics. A Proof-of-Concept Study."
- Wong, Vincent Wai Sun, Grace Lai Hung Wong, Angel Mei Ling Chim, Winnie Chiu Wing Chu, David Ka Wai Yeung, Kevin Chi To Li, and Henry Lik Yuen Chan. 2013. "Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Probiotics. A Proof-of-Concept

Study.” *Annals of Hepatology* 12 (2). [https://doi.org/10.1016/s1665-2681\(19\)31364-x](https://doi.org/10.1016/s1665-2681(19)31364-x).

Yang, Shi Qi, Hui Zhi Lin, M. Daniel Lane, Mark Clemens, and Anna Mae Diehl. 1997. “Obesity Increases Sensitivity to Endotoxin Liver Injury: Implications for the Pathogenesis of Steatohepatitis.” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94 (6). <https://doi.org/10.1073/pnas.94.6.2557>.

## 9. Webographie

Clinical Trials : <https://clinicaltrials.gov/>

Epidémiologie : <https://www.edimark.fr/courrier-transplantation/epidemiologie-nafld#>

OMS : <https://www.who.int/fr>

Pubmed : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>



La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD) est en pleine expansion dans les pays occidentaux. Elle se caractérise par l'accumulation de graisse dans le foie suite à une obésité abdominale, à l'hypertension artérielle, au diabète, etc. A l'heure actuelle, il n'existe aucune médication efficace pour lutter contre cette pathologie hépatique.

Ce mémoire met en avant le lien existant entre l'apparition de cette maladie et la perturbation du microbiote intestinal. Dès lors, il se pourrait que l'utilisation de prébiotiques et de probiotiques puisse aider à la guérison de patients souffrants de MAFLD.

Ce mémoire présente des essais cliniques réalisées chez l'homme utilisant ces potentiels traitements en exposant les avantages et les inconvénients de ce dernier.

A ce jour, il existe de solides données de physiopathologie qui permettent de relier les modifications du microbiome et la maladie hépatique, ainsi que des données prometteuses indirectes soutenant le bénéfice de l'utilisation de certains pré- ou probiotiques chez les patients. Il n'y a toutefois pas encore de recommandation à donner pour leur utilisation en dehors de protocoles de recherche.

Steatotic liver disease related to metabolic dysfunction (SLD) is on the rise in Western countries. It is characterized by the accumulation of fat in the liver due to abdominal obesity, high blood pressure, diabetes, etc. At present, there is no effective medication to fight against this liver disease.

This thesis highlights the link between the appearance of this disease and the disturbance of the intestinal microbiota. Therefore, the use of prebiotics and probiotics could help the recovery of patients suffering from MAFLD.

This brief presents human clinical trials using these potential treatments, outlining the advantages and disadvantages of the latter.

To date, there is strong pathophysiology data linking microbiome changes and liver disease, as well as promising indirect data supporting the benefit of using certain pre- or probiotics in patients. However, there is no recommendation yet for their use outside of research protocols.