



Le microbiote dans les maladies du foie et du tube digestif: la révolution annoncée

Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 1696-700

M. Seirafi
S. Cunningham
A. Hadengue

Drs Mariam Seirafi
et Sophie Cunningham
Pr Antoine Hadengue
Division de gastroentérologie
et d'hépatologie
HUG, 1211 Genève 14
mariam.seirafi@hcuge.ch
sophie.cunningham@hotmail.com
antoine.hadengue@hcuge.ch

Gut microbiota in liver and intestinal diseases: a revolution in the making

After the era of classical bacteriology, the exploratory techniques of the gut microbiota have been revolutionized by the sequencing of microbial 16S rRNA. The data obtained are substantial and have led us to formulate novel hypotheses in multiple domains of medicine. This article briefly outlines these hypotheses with particular regard to the fields of steatohepatitis and inflammatory bowel diseases.

Après l'ère de la bactériologie classique, les techniques d'exploration du microbiote ont été révolutionnées par le séquençage des ARNr 16S microbiens. Les données ainsi générées sont considérables et conduisent à formuler de nouvelles hypothèses dans de multiples domaines de la médecine. Cet article esquissera très brièvement ces hypothèses en prenant quelques exemples significatifs dans les domaines des stéatohépatites et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

INTRODUCTION

La microflore intestinale humaine, désignée par le terme de microbiote, est caractérisée par une grande complexité puisqu'elle est composée de 400 à 600 espèces bactériennes différentes. Celles-ci forment une *biomasse* hautement interactive constituée d'au moins 10^{14} bactéries et contenant 100 fois plus de gènes que le génome humain.¹ A la naissance, le tube digestif est stérile, le processus de colonisation bactérienne commence à partir de ce moment. Plusieurs facteurs influencent ce processus initial: l'âge gestationnel, le mode d'accouchement, la nutrition néonatale et des facteurs génétiques.^{2,3} Le microbiote évolue jusqu'à la deuxième année de vie puis atteint un état définitif qui restera stable jusqu'à l'âge adulte.

Cette stabilité est toute relative puisque le microbiote est soumis à de multiples facteurs pouvant le modifier et le déréguler (régime alimentaire riche en graisses, consommation chronique d'alcool, tabagisme, prise d'antibiotiques ou d'AINS, appendicectomie). Ce dérèglement, défini par le terme de dysbiose, n'est autre qu'un déséquilibre entre les bactéries commensales et les bactéries pathogènes de la microflore. La dysbiose s'avère être le dénominateur commun à plusieurs pathologies: l'obésité, les hépatopathies alcooliques et non alcooliques et enfin les maladies inflammatoires chroniques et cryptogénétiques de l'intestin (MICI). Cet article tentera de décrire les mécanismes de la dysbiose et esquissera très brièvement des hypothèses sur son implication dans la pathogénie des stéatohépatites ainsi que des MICI.

BARRIÈRE INTESTINALE

Un prérequis pour une *homéostasie symbiotique* entre le microbiote et l'hôte est une barrière intestinale fonctionnelle et intacte. Cette barrière (figure 1) est composée d'un épithélium intestinal serré, relié par des *tight junctions* comportant en sa surface des transporteurs spécifiques de reconnaissance de substrats et d'antigènes (barrière physique); il est également recouvert par une couche de mucus hydrophobe (barrière chimique) constitué de mucine, de défensines et d'autres peptides hautement bactéricides, ainsi que d'une concentration élevée en IgA. Ce biofilm assure une séparation entre la lumière intestinale et l'épithélium de surface, empêchant ainsi une stimulation permanente et non souhaitée du système immunitaire inné. Les cellules épithéliales produisent et sécrètent aussi des mo-

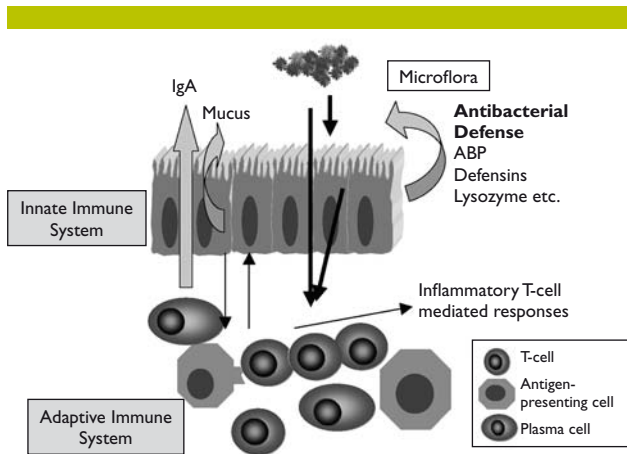


Figure 1. Barrière épithéliale de l'intestin
 ABP: antibacterial peptide.

lécules bactéricides (α -défensines, lysozymes, ...). Une immunité spécifique IgA-médiée, contrôlée par les plasmocytes dans la sous-muqueuse, est de plus un mécanisme essentiel de la réponse immunitaire adaptative. La réponse immunitaire innée quant à elle discrimine entre les bactéries inoffensives et les pathogènes du microbiote.

ENDOTOXÉMIE, PERMÉABILITÉ INTESTINALE ET LÉSIONS HÉPATIQUES

Les endotoxines sont des lipopolysaccharides (LPS) de la paroi des bactéries gram négatif. La pullulation, la dysbiose et l'augmentation de la perméabilité de l'intestin influencent la concentration d'endotoxines dans la circulation porte.⁴ Normalement phagocytée par les cellules de Kupffer, la charge en LPS peut dépasser leur capacité phagocytaire et gagner la circulation systémique. Cette «endotoxémie»⁵ peut être induite par un régime alimentaire riche en graisses ainsi que par la consommation d'alcool.⁶ Les LPS provoquent l'activation des cellules de Kupffer via deux types de récepteurs: le *cluster of differentiation-14* (CD-14) et le *toll-like receptor-4* (TLR-4), à l'origine de cascades de signalisation qui aboutissent à la production d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines (en particulier $TNF\alpha$) capables d'activer la transition stéatose-stéatohépatite.⁷ Les cellules-cibles des LPS comportent aussi les hépatocytes, les neutrophiles, les cellules endothéliales sinusoidales et les cellules étoilées, responsables de la fibrose hépatique.⁷

Les TLR, un groupe de récepteurs qui reconnaissent spécifiquement certains constituants bactériens ou viraux, représentent un facteur critique de contrôle de la réponse inflammatoire. Alors que la voie d'activation LPS-TLR-4 est la plus étudiée dans ce contexte, d'autres TLR (notamment -2, -5) impliquent le peptidoglycane, la flagelline ou l'acide lipotéichoïque des bactéries gram positif. Enfin, l'activation de TLR-9, par exemple, est un chemin qui mène des LPS à la fibrogenèse.⁶

Stéatohépatite alcoolique (ASH)

Les taux plasmatiques de LPS sont plus élevés chez des

patients atteints des divers stades de cette pathologie, en comparaison avec des sujets témoins.⁷ Ceci peut résulter d'une dysfonction de la barrière intestinale et/ou à une modification de la flore bactérienne induite par l'alcool, qu'elle soit qualitative (répartition des espèces) ou quantitative (pullulation dans l'intestin grêle).⁵

In vitro, l'alcool sensibilise les hépatocytes, les cellules de Kupffer et d'autres cellules résidentes du foie aux effets du LPS,⁸ créant ainsi un cercle vicieux qui entretient le processus nécrotico-inflammatoire. Chez l'animal soumis à un régime gras et riche en alcool, la présence de TLR-4 est indispensable à l'apparition de la stéatose puis de l'inflammation. Chez les patients atteints de ASH, l'élévation des valeurs d'endotoxémie coïncide avec le développement de l'atteinte hépatique. La transition de la stéatose alcoolique à la stéatohépatite apparaît dépendante de la présence de LPS, vus comme le facteur déclenchant de la cascade nécrotico-inflammatoire.⁵ L'altération par l'alcool de la fonction des cellules de Kupffer amplifie sans doute encore l'endotoxémie.

L'augmentation de la perméabilité intestinale constatée chez les patients atteints de ASH était considérée comme une conséquence de la maladie hépatique et de l'hypertension portale. Des études expérimentales récentes suggèrent qu'elle résulte de la toxicité de l'alcool et représente une condition préalable au développement de lésions hépatiques engendrées par l'alcool.⁷ Le métabolisme de l'alcool et la production d'acétaldéhyde induisent un stress oxydatif de la muqueuse digestive,⁹ des jonctions serrées et adhérentes.¹⁰ De plus, les bactéries commensales sont responsables de >50% de la production d'acétaldéhyde dans le tube digestif, aggravant ainsi la dysfonction de la barrière muqueuse induite par l'alcool. Nous ne connaissons cependant pas précisément la localisation (gastrique, grêle proximale/distale) ni la cinétique (transitoire ou durable) des troubles de perméabilité intestinale induits par l'alcool.⁶

Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Bien avant que la NASH ne soit rapportée au syndrome métabolique, la «maladie pseudo-alcoolique du foie» était décrite au cours des pullulations digestives comme lors d'exclusion chirurgicale d'une anse intestinale et chez les patients atteints de troubles de la perméabilité intestinale comme ceux induits par les AINS. L'endotoxémie⁹ et les taux plasmatiques élevés de $TNF\alpha$ au cours de la NASH pourraient résulter de la pullulation bactérienne de l'intestin grêle, fréquente en cas de troubles moteurs intestinaux associés à la neuropathie diabétique, ainsi que des troubles de la perméabilité intestinale associée à cette maladie.¹¹ Le $TNF\alpha$ stimule l'activité d'enzymes lipogéniques impliquées dans la genèse de la stéatose et joue un rôle dans la transition de la stéatose à la stéatohépatite non alcoolique.¹² Les hépatocytes stéatosiques in vitro exposés au $TNF\alpha$ deviennent hyper-répondeurs à cette même cytokine.¹³ Cette boucle d'amplification pourrait participer à l'activation de processus pro-inflammatoires mais aussi à l'activation de l'apoptose.

Chez des patients atteints de stéato-pathie non alcoolique du foie (stéatose isolée et NASH), une altération de la



perméabilité intestinale a également été observée. Elle semble corrélée à la sévérité de la stéatose et à la prévalence du syndrome métabolique.⁵ Le mécanisme en est inconnu. Les hypothèses actuelles sont que la peroxydation lipidique et le stress oxydatif intestinal qu'il induit, l'hypérinsulinémie et les taux élevés de cytokines pourraient être impliqués dans l'altération de la barrière muqueuse.

Stéatopathies: nouvelles stratégies thérapeutiques

La base actuelle du traitement des stéatopathies liées à l'alcool et au syndrome métabolique est l'abstinence et la perte de poids. Dans le cas de la stéatohépatite alcoolique sévère, l'efficacité des stéroïdes est sans doute liée à leur action sur les processus inflammatoires. Dans le cas de la NASH, l'efficacité de la vitamine E est probablement à mettre en relation avec le stress oxydatif.

Les acteurs du processus pathogénique (figure 2) représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles. Dans les modèles animaux de stéatohépatite, les probiotiques diminuent l'endotoxémie, le stress oxydatif, la perméabilité intestinale et la sévérité des lésions hépatiques.^{7,14} Les prébiotiques, hydrates de carbone non digestibles servant de fertilisant pour les bactéries jugées symbiotiques, ainsi que les mélanges de pro- et de prébiotiques, ont donné, eux aussi, des résultats encourageants.^{15,16} Ces effets restent à confirmer chez l'homme.

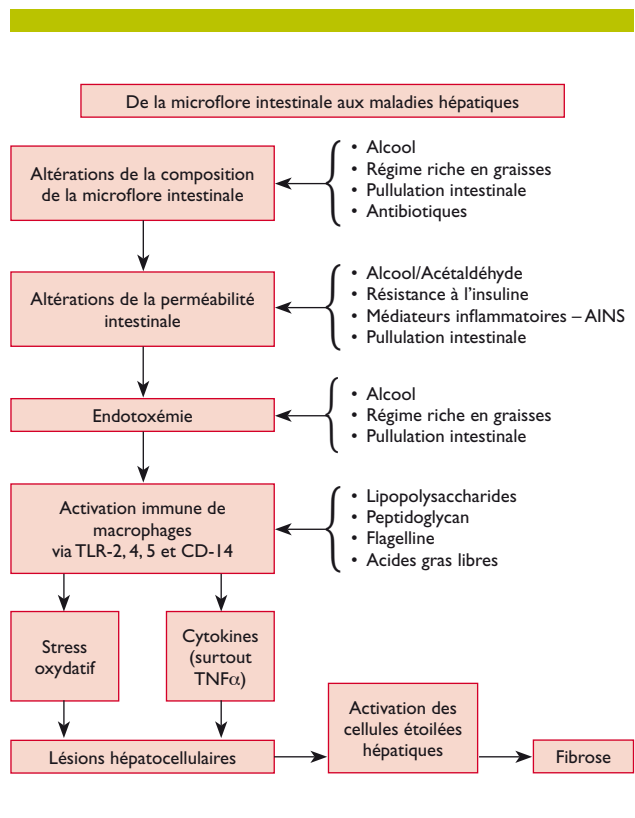


Figure 2. Modèle simplifié des interactions possibles entre la microflore intestinale, la perméabilité intestinale, l'endotoxémie, TNF α et le stress oxydatif au cours des stéatohépatites alcooliques (ASH) et non alcooliques (NASH)

MICI ET MICROBIOTE

Les MICI comprennent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et la colite inclassée (CI); elles se caractérisent par une atteinte inflammatoire du tractus digestif dont l'étiologie, multifactorielle, reste encore non élucidée. Malgré la mise en évidence de multiples gènes de susceptibilité, une prédisposition génétique de l'hôte n'explique pas à elle seule l'apparition de la maladie, les poussées ou les rémissions. Le changement observé depuis ces deux dernières décennies au niveau de la distribution de la prévalence des MICI, trop rapide pour avoir une explication génétique, illustre bien ce phénomène. En effet, des facteurs environnementaux tels que le tabac, une appendicectomie et, en particulier, le microbiote endogène peuvent être impliqués dans la survenue de la maladie.¹⁷ Il est donc important d'identifier la composition de cette microflore et de comprendre le mécanisme de son influence sur l'inflammation. Le tractus digestif est un écosystème complexe et son homéostasie requiert une régulation finement balancée entre les cellules intestinales de l'hôte et le microbiote résident. Toutes les bactéries n'induisent pas la même réponse chez l'hôte, certaines sont pro-inflammatoires (agressives), d'autres ont un potentiel anti-inflammatoire (protectrices). Lorsqu'un déséquilibre survient au sein de cette communauté microbienne (dysbiose), il peut être précurseur de lésions muqueuses.

Normobiose vs dysbiose

Les microorganismes présents dans la lumière intestinale (dans les fèces) diffèrent de ceux qui adhèrent à la muqueuse intestinale (sur les biopsies), du fait des conditions écologiques propres à ces deux écosystèmes distincts. On distingue donc le microbiote fécal et le microbiote adhérent à la muqueuse intestinale. Chez l'adulte sain, le noyau phylogénétique du microbiote fécal (ou flore dominante), constitué d'espèces les plus représentées chez tous les individus sains, est principalement constitué de trois groupes: les *Bacteroidetes*, les *Firmicutes* (*Clostridium leptum*, *Clostridium coccoïdes*) et les *Actinobactéries* (*Bifidobacterium*, *Atopobium*). Viennent en concentration moindre (100 fois moins) les *Entérobactéries* et *Lactobacilli*. Chez les sujets sains, le microbiote dominant semble être stable au cours du temps et est caractérisé par une grande biodiversité (normobiose). Au cours d'une MICI, le microbiote fécal et le microbiote adhérent à l'épithélium sont instables et sujets à une grande variabilité au niveau de leur composition, ceci caractérise la dysbiose. La dysbiose est souvent illustrée en termes de déséquilibre des ratios entre les représentants des Phyla *Firmicutes* et *Bacteroidetes* (anaérobe Gram négatif), laissant suggérer une surreprésentation du groupe *Bacteroidetes* dans les MICI.^{18,19} Dans les MICI, plusieurs études ont aussi objectivé une concentration fécale significativement augmentée d'*Entérobactéries* par rapport à la population contrôle. Il a également été observé que dans la MC, qu'elle soit active ou non, 30% de la flore dominante est composée de groupes phylogénétiques inhabituels,²⁰ aux dépens d'une réduction significative de la biodiversité dans le groupe des *Firmicutes*, plus particulièrement une diminution des *F. prausnitzii*.^{21,22} Par ailleurs, la perméabilité du biofilm adhérent à la muqueuse était altérée chez ces patients résultant



en une augmentation significative de la densité bactérienne au niveau de l'épithélium. Une diminution de l'espèce *F. prausnitzii* était également observée au niveau de la muqueuse iléale de patients opérés pour une iléite de Crohn et de façon intéressante, son taux était inversement corrélé au risque de récurrence postopératoire.²³

Dysbiose et inflammation

Le microbiote est soumis à un système de reconnaissance spécifique «sensing bactérien» constitué de récepteurs présents à la surface de l'épithélium (TLR: toll-like receptors) et dans les cellules épithéliales (NOD-like receptors: nucleotide oligomerisation-binding domains). Chaque TLR et NOD reconnaît spécifiquement un motif bactérien (commensal ou pathogène) tels que les lipopolysaccharides, peptidoglycanes, flagellines et ADN bactérien. Ce système est un élément essentiel de l'immunité innée. Ces récepteurs spécifiques sont également exprimés à la surface de cellules immunes telles que les cellules présentatrices d'Ag, les cellules dendritiques et macrophages.

Dès lors qu'un contact est établi entre une bactérie pathogène et l'épithélium (c'est-à-dire en cas d'effraction du biofilm), l'entérocyte envoie des signaux d'alarme (chémokines ou cytokines) au système immunitaire muqueux inné et adaptatif tout en sécrétant des bactéricides dans la lumière. Les MICI se caractérisent par une perte de tolérance immunitaire des bactéries commensales, par le biais de plusieurs mécanismes: sécrétion altérée de peptides antibactériens (α -défensines), biofilm muqueux plus perméable, réponse immunitaire innée anormalement augmentée. Cette perte de tolérance peut être induite par le terrain génétique de l'hôte, puisque certains gènes de susceptibilité

de la MC (NOD2/CARD15) jouent un rôle dans la reconnaissance bactérienne.²⁴

Dysbiose: cause ou conséquence des MICI?

Un point reste encore débattu: la dysbiose est-elle une cause ou une conséquence de l'inflammation intestinale? Des données suggèrent que des altérations primaires du microbiote, particulièrement une sous-représentation de *F. prausnitzii*, pourraient être impliquées dans la pathogenèse des MICI.^{18,19,25} A l'inverse, un microbiote sain comprenant un taux de *Firmicutes* (notamment *F. prausnitzii*) conservé, pourrait être un facteur protecteur de la muqueuse intestinale, même sur un terrain d'inflammation chronique. En effet, les bactéries de l'espèce *F. prausnitzii* sont une source majeure de production de métabolites régulateurs tels que les acides gras à chaînes courtes, dont le butyrate. Le butyrate est non seulement un important pourvoyeur d'énergie pour les colocytes mais il est aussi caractérisé par ses propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices par le biais de son action inhibitrice sur la voie pro-inflammatoire NF-kappaB.^{23,26,27}

Probiotiques et MICI

La dysbiose semble donc jouer un rôle essentiel dans la genèse de l'inflammation au cours d'une MICI. Il apparaît dès lors intéressant de tenter de la moduler par l'utilisation de probiotiques. Ces derniers sont définis comme des micro-organismes qui, ingérés vivants en quantité suffisante, exercent un effet positif sur la santé ou la physiologie de l'hôte. Leurs effets s'exercent sur plusieurs niveaux (figure 3): la lumière intestinale, la barrière épithéliale et le compartiment immunitaire muqueux. Les essais thérapeutiques tes-

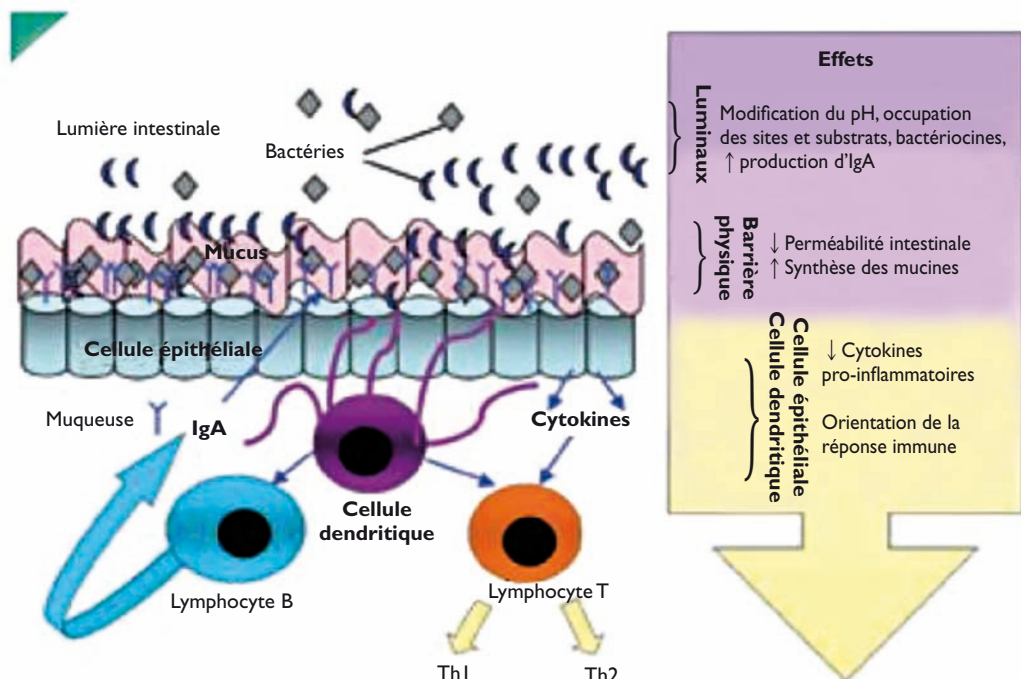


Figure 3. Cibles thérapeutiques des probiotiques



tant les probiotiques au cours des MICI sont nombreux, mais seuls peu d'entre eux reposent sur une méthodologie adéquate.²⁸ Parmi eux, les plus convaincants se rapportent à la RCH. La souche spécifique probiotique d'*Escherichia coli* (sérotypage O6 K5 H1), non pathogène, appelée *E. coli Nissle 1917*, s'est avérée efficace dans la prévention de la rechute de la RCH (efficacité comparable à celle de la mésalazine 1,5 g/j).²⁹ Le produit VSL#3, probiotique composé d'un mélange de quatre souches de *Lactobacilli*, a démontré une efficacité en prévention d'épisodes de pochite après colectomie totale et anastomose iléo-anale.³⁰ Les études dans la MC n'ont pas permis à ce jour de démontrer leur efficacité.

CONCLUSION

L'influence de la flore microbienne de l'intestin sur l'apparition et le développement des stéatohépatites ainsi que des MICI est sans doute déterminante. La reconnaissance de ces mécanismes et la modulation de la composition du microbiote intestinal sont au centre des investigations actuelles. ■

Implications pratiques

- Des arguments convergents suggèrent l'implication des micro-organismes dans la pathogenèse des stéatohépatites et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
- La consommation d'alcool ainsi qu'un régime alimentaire riche en graisses peuvent induire une dysfonction de la barrière intestinale et/ou à une modification qualitative et quantitative de la flore bactérienne. Il en résulte une élévation des taux plasmatiques de LPS (endotoxines) dans la circulation portale, à l'origine d'une cascade inflammatoire au niveau hépatique
- Au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), une dérégulation du microbiote intestinal est observée (dysbiose), exprimée par une diminution de la biodiversité au sein du groupe des Firmicutes principalement, avec une baisse significative du taux de *Faecalobacterium prausnitzii*
- Les MICI se caractérisent par une perte de tolérance immunitaire des bactéries commensales, par le biais de plusieurs mécanismes : sécrétion altérée de peptides antibactériens, altération de la barrière chimique de l'épithélium (biofilm), réponse immunitaire innée anormalement augmentée
- Le microbiote intestinal constitue une cible thérapeutique séduisante dans les stéatohépatites et les MICI. La modulation de sa composition par l'utilisation de probiotiques est au centre des investigations actuelles

Bibliographie

- 1 Xu J, Mahowald MA, Ley RE, et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biol* 2007;5:e156.
- 2 Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: Permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:19-25.
- 3 Schwartz A, Gruhl B, Lobnitz M, et al. Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, full-term infants. *Pediatr Res* 2003;54:393-9.
- 4 * Miele L, Valenza V, La Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;49:1877-87.
- 5 ** Rao RK. Endotoxemia and gut barrier dysfunction in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;50:638-44.
- 6 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
- 7 * Purohit V, Bode JC, Bode C, et al. Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: Summary of a symposium. *Alcohol* 2008;42:349-61.
- 8 Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health* 2003;27:300-6.
- 9 * Farhadi A, Gundalpal S, Shaikh M, et al. Susceptibility to gut leakiness: A possible mechanism for endotoxaemia in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International* 2008;28:1026-33.
- 10 * Rao RK, Seth A, Sheth P. Recent advances in alcoholic liver disease I. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G881-4.
- 11 Riordan SM, McIver CJ, Thomas DH, et al. Luminal bacteria and small-intestinal permeability. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:556-63.
- 12 Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor α in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001;48:206-11.
- 13 Zhang W, Kudo H, Kawai K, et al. Tumour necrosis factor- α accelerates apoptosis of steatotic hepatocytes from a murine model of non-alcoholic fatty liver disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;391:1731-6.
- 14 Forsyth CB, Farhadi A, Jakate SM, et al. Lactobacillus GG treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol* 2009;43:163-72.
- 15 Cani PD, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr Pharm Des* 2009;15:1546-58.
- 16 Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004;126:1620-33.
- 17 Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:577-94.
- 18 Scalan PD, Shanahan F, O'Mahony C, et al. Culture-independent analysis of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's disease. *J Clin Microbiol* 2006;44:3980-8.
- 19 * Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, et al. Reduced diversity of fecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006;55:205-11.
- 20 * Sokol H, Seksik P, Rigottier-Gois L, et al. Specificities of the fecal microbiota in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:106-11.
- 21 ** Sokol H, Seksik P, Furet JP. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1183-9.
- 22 * Swidsinski A, Loening-Baucke V, Vaneechoutte M, et al. Active Crohn's disease and ulcerative colitis can be specifically diagnosed and monitored based on the biostructure of the fecal flora. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:147-61.
- 23 ** Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:16731-6.
- 24 Noomen CG, Hommes DW, Fidder HH, et al. Update on genetics in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastro* 2009;23:233-43.
- 25 * Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, et al. Alteration of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003;52:237-42.
- 26 * Segain JP, Raingeard de la Blétière D, Bourreille A, et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: Implications for Crohn's disease. *Gut* 2000;47:397-403.
- 27 Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, et al. Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Mol Cancer Res* 2003;1:855-62.
- 28 * Ruemmele FM, Bier D, Martey P, et al. Clinical evidence for immunomodulatory effects of probiotic bacteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:126-41.
- 29 Kruis WW, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004;53:1617-23.
- 30 Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:305-9.

* à lire
** à lire absolument