



HEPATO GASTRO & ONCOLOGIE DIGESTIVE



**Le microbiote
dans tous ses états**

BIOCODEX 

I-13.11 (07/13)

BIOCODEX 

 John Libbey
EUROTEXT

www.jle.com

ISSN : 2115-3310

Vol. 20 – Supplément 3
Juin 2013

- 46.** Cornely OA, Crook DW, Esposito R, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 281-9.
- 47.** Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 422-31.
- 48.** Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 (Suppl. 2) : S121-6.
- 49.** McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994 ; 271 : 1913-8.
- 50.** Lowy I, Molrine DC, Leav BA, *et al.* Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 197-205.
- 51.** Thorpe CM, Gorbach SL. Update on *Clostridium difficile*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006 ; 9 : 265-71.
- 52.** Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 : 882-4.
- 53.** Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology (Baltimore Md)* 2001 ; 34 : 101-8.
- 54.** Poltorak A, He X, Smirnova I, *et al.* Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice : mutations in Tlr4 gene. *Science (New York NY)* 1998 ; 282 : 2085-8.
- 55.** Forsyth CB, Farhadi A, Jakate SM, Tang Y, Shaikh M, Keshavarzian A. *Lactobacillus GG* treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol (Fayetteville NY)* 2009 ; 43 : 163-72.
- 56.** Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, *et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012 ; 482 : 179-85.
- 57.** Llopis M, Boschat L, Cassard-Doulier AM, *et al.* Transmission of human liver sensitivity to alcohol by intestinal microbiota. *J Hepatol* 2012 ; 56 (Suppl. 2) : S533.
- 58.** Le Roy T, Llopis M, Lepage P, *et al.* Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2012.
- 59.** Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JL. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444 : 1027-31.

Numéro réalisé avec le soutien institutionnel de Biocodex



Directeur de la publication
Gilles Cahn

Directeur scientifique :
Pr Philippe Lévy
Hôpital Beaujon,
Clichy-la-Garenne, France

Directeurs scientifiques honoraires :
Pr Jean Paul Galmiche
Pr Dominique Valla

Rédacteurs en chef :
Dr Laurent Castéra
Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne, France
Pr Dominique Lamarque
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France
Pr Emmanuel Mitry
Institut Curie, St Cloud, France

Comité de rédaction :
Dr Laurent Abramowitz
Hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris, France
Pr Marc Barthet
Hôpital Nord, Marseille, France
Dr Noura Ben Slama
Présidente de l'AFHGE
(Association Française des
Internes d'Hépatogastro-Entérologie)
Pr Jean-Frédéric Colombel
CHRU de Lille, Lille, France
Pr Aimery de Gramont
Hôpital Saint-Antoine, Paris, France
Dr Vincent de Parades
Hôpital européen Georges Pompidou, Paris, France
Dr Jacques Denis
Centre hospitalier Sud francilien, Evry, France
Pr Philippe Ducrotte
CHU Rouen, Rouen, France
Pr Jean Faivre
CHU Dijon, Dijon, France
Pr Jean-Luc Faucheron
CHU de Grenoble, Grenoble, France
Pr Jean-François Fléjou
Hôpital Saint Antoine, Paris, France
Dr Denis Grasset
Centre Hospitalier Bretagne Atlantique, Vannes, France
Dr Hervé Hagège
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, France
Dr Thierry Helbert
Hôpital Ambroise Paré, Marseille, France
Pr Patrick Marcellin
Hôpital Beaujon, Clichy, France
Dr Stéphane Nahon
CHI Le Raincy-Montfermeil, Montfermeil, France
Dr Bertrand Napoléon
Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon, France
Dr Laurent Palazzo
Clinique du Trocadéro, Paris, France
Pr Yves Panis
Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne, France
Pr Valérie Paradis
Hôpital Beaujon, Clichy-La-Garenne, France
Pr Jean-Michel Pawlowsky
Hôpital Henri Mondor, Créteil, France
Pr Jean-Marc Phelip
CHU de Saint-Etienne, Saint Etienne, France
Dr Thierry Piche
CHU de Nice, Hôpital Archet, Nice, France
Dr Patrice Pienkowski
Clinique Du Pont De Chaume, Montauban, France
Pr Stanislas Pol
Hôpital Cochin, Paris, France
Pr Thierry Ponchon
CHU de Lyon, Lyon, France
Pr Frédéric Prat
Hôpital Cochin, Paris, France
Dr Xavier Roblin
CHU de Saint-Etienne, Saint Etienne, France
Pr Philippe Rougier
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France
Pr Philippe Ruszniewski
Hôpital Beaujon, Clichy-la-Garenne, France
Pr Jean-Yves Scoazec
CHU de Lyon, Lyon, France
Pr Laurent Siproudhis
Hôpital Pontchaillou, Rennes, France
Pr Valérie Vilgrain
Hôpital Beaujon, Clichy-La-Garenne, France
Pr Fabien Zoulim
CHU de Lyon, Lyon, France

Sommaire

Le microbiote dans tous ses états (supplément coordonné par Dominique Lamarque)

Mini-revue

Le microbiote dans tous ses états 3
Aurelien AMIOT

Supplément rédigé en toute indépendance et sous la responsabilité des auteurs, du coordonateur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de l'information délivrée.

Attention : ceci est un supplément dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Les données présentées sont susceptibles de ne pas être validées par la commission d'Autorisation de Mise sur le Marché et ne doivent donc pas être mises en pratiques.

Comité de lecture

Membres du Conseil d'administration
de la Société Nationale Française
de Gastroentérologie dont la liste actualisée est
disponible sur le site :
[http://www.snfge.asso.fr/07-Vie-SNFGE/
0B-Conseil-admi/conseil-admi.asp](http://www.snfge.asso.fr/07-Vie-SNFGE/0B-Conseil-admi/conseil-admi.asp)

SNFGE

79, boulevard du Montparnasse, 75006 Paris, France
Tél. : +33 (0)1 83 95 48 07
Fax : +33 (0)1 83 95 48 06
secretariat@snfge.org
www.snfge.org

Éditeur

John Libbey Eurotext
127, avenue de la République
92120 Montrouge, France
Téléphone : 01 46 73 06 60
Télécopieur : 01 40 84 09 99
Site Internet :
<http://www.jle.com>
www.hepatogastro.fr

Secrétaire de rédaction

Laurent Macaire
laurent.macaire@jle.com
(01 46 73 01 37)

Secrétaires

Sandra Bucheton (01 46 73 01 36)

Département Partenariats et Publicités

Sylvie Vercken (01 46 73 06 77)
David Laifer (01 46 73 97 70)

Marketing

Bérengère Brun (01 46 73 01 39)

Préresse

Thomson Digital (Mauritius) Ltd,
île Maurice

Corlet Imprimeur S.A.

Z.I. route de Vire
14110 Condé-sur-Noireau, France
N° 128762

Abonnements

AMIX

Service abonnements John Libbey
BP 10320

326 rue du Gros Moulin

45200 Amilly

Tél. : 02 38 90 89 50

Fax : 02 38 98 41 15

<abonnements@jle.com>

10 numéros par an.

France : 275 € TTC

ISSN 2115-3310

ISSN (en ligne) 2115-5631

Commission paritaire n° 0215 T 81276

Hépatogastro est indexé dans EMBASE/
Excerpta Medical/Pascal/Scopus



Contents

Short review

**Everything you always wanted to know about
intestinal microbiota**
Aurelien AMIOT

3

Le microbiote dans tous ses états*

Everything you always wanted to know about intestinal microbiota

Aurélien Amiot

Hôpital Henri Mondor,
service d'hépatogastroentérologie,
51, boulevard du maréchal De Lattre
De Tassigny,
94010 Créteil,
France

e-mail : <aurelien.amiot@hmn.aphp.fr>

Résumé

Les ateliers-déjeuners des Journées francophones d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive ont été l'occasion pour le laboratoire Biocodex d'organiser un symposium sur la place du microbiote intestinal au cours des pathologies digestives. La redécouverte du microbiote intestinal grâce à de nouveaux outils moléculaires ciblant l'ARN ribosomal 16S du génome bactérien nous a permis de mieux appréhender ce qu'il est désormais courant d'appeler notre deuxième génome de par l'étendue et la diversité des micro-organismes avec lesquels nous vivons en symbiose. Cette relation harmonieuse peut néanmoins être rompue (dysbiose) dans certaines pathologies dont le syndrome de l'intestin irritable, les maladies chroniques inflammatoires de l'intestin, l'infection à *Clostridium difficile* et les hépatopathies nutritionnelles. Dans cette revue, nous rapportons les données récentes présentées lors de ce séminaire.

■ **Mots clés** : microbiote intestinal, syndrome de l'intestin irritable, infection à *Clostridium difficile*, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, NAFLD, NASH, stéatopathie non alcoolique, maladie alcoolique du foie, hépatopathies nutritionnelles

Abstract

The 2013 Francophone Days of Gastroenterology and Digestive Oncology have been an opportunity for Biocodex to organize a symposium on the role of gut microbiota in the digestive pathologies. The rediscovery of the intestinal microbiota with new molecular tools targeting 16S ribosomal RNA of the bacterial genome has allowed us to better understand what it is now common to call our second genome with whom we live in symbiosis. This harmonious relationship can still be broken (so-called dysbiosis) in certain diseases including irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, Clostridium difficile infections and nutritional liver disease. In this review, we report recent data presented at the seminar.

■ **Key words**: intestinal microbiota, irritable bowel syndrome, *Clostridium difficile* infections, inflammatory bowel disease, non-alcoholic fatty liver disease, nutritional liver disease

Rappel sur le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, représente l'ensemble des micro-organismes qui colonisent le tractus digestif. Chez l'Homme, on ne dénombre pas moins de 10^{14} bactéries, soit 10 à 100 fois plus de cellules que n'en comporte un organisme humain [1]. Cette biomasse n'en est pas moins biodiverse puisqu'elle est composée

de près de 1 000 espèces bactériennes différentes. Sa composition est variable le long du tractus digestif. L'estomac comporte peu de bactéries en raison de l'acidité gastrique, de même que les premiers segments de l'intestin grêle. La charge bactérienne augmente ensuite à mesure que l'on se rapproche du côlon. De même, alors que le microbiote se compose essentiellement de streptocoques dans l'intestin grêle

*Philippe Seksik, Philippe Ducrotté, Philippe Marteau et Gabriel Perlemuter ont également participé à ce séminaire. Cet article a été écrit à partir de leurs interventions.

HEPATO-GASTRO et Oncologie digestive

Tirés à part : A. Amiot

Pour citer cet article : Amiot A. Le microbiote dans tous ses états. *Hépatogastro* 2013 ; 20 : 3-13. doi : 10.1684/hpg.2013.0892

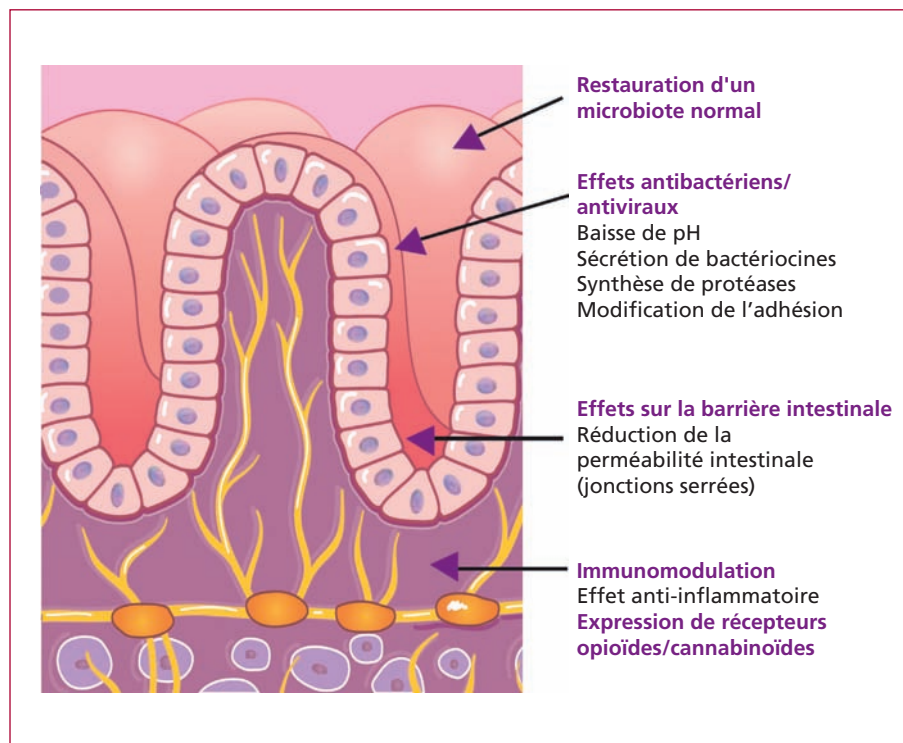


Figure 1. Schéma illustrant le mode d'action des probiotiques.

proximal, il s'enrichit d'espèces aérobies puis anaérobies strictes.

“ Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes du tractus digestif, soit 10^{14} bactéries (10 à 100 fois le nombre de cellules d'un organisme humain) ”

Alors que seulement 30 % du microbiote intestinal pouvait être étudié par les méthodes de culture traditionnelles, notre vision du microbiote intestinal humain a récemment été entièrement renouvelée par la mise à disposition des outils moléculaires ciblant l'ARN ribosomal 16S du génome bactérien [2]. Cet ARN est caractérisé par une région hautement conservée entre les différentes espèces bactériennes, facilitant le séquençage, et par des régions variables et hypervariables, permettant d'identifier les différents groupes bactériens. Il est donc possible de déterminer la composition du microbiote intestinal par la simple étude des séquences d'ARN 16S et de tracer un arbre phylogénétique des populations bactériennes qui le composent.

“ Alors que seulement 30 % du microbiote intestinal est cultivable, les outils moléculaires

ciblant l'ARN 16S permettent de déterminer sa composition ”

Près de 80 % de la flore dominante est spécifique d'un individu donné et seulement 20 % sont partagés. Cette spécificité est extrêmement stable dans le temps et résiliente aux interventions extérieures (antibiothérapie, laxatifs...). De plus, l'analyse de la composition du microbiote intestinal en termes de groupe phylogénétique a révélé que trois grands groupes phylogénétiques ou *phyla* bactériens sur les 55 existant (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*) et six genres bactériens (*Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides*,

Abréviations

MAM	microbiote associé à la muqueuse
MF	microbiote fécal
MICI	maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MC	maladie de Crohn
RCH	rectocolite hémorragique
MAP	<i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i>
SII	syndrome de l'intestin irritable
CBCG	colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle
ICD	infection à <i>Clostridium difficile</i>
C. diff.	<i>Clostridium difficile</i>
HAA	hépatite alcoolique aiguë

Bifidobacterium) rassemblent jusqu'à 90 % des espèces bactériennes chez tous les individus [3].

“ **Près de 90 % des espèces bactériennes sont représentés par 3 grands groupes bactériens ou phyla (Firmicutes, Bacteroidetes et Actinobacteria)** ”

La mise en évidence d'anomalies qualitatives du microbiote intestinal (dysbiose) est donc possible en comparant le microbiote de patients et de témoins sains. Ces anomalies permettent de mieux appréhender la physiopathologie des affections digestives et d'envisager des interventions visant à restaurer un microbiote normal.

Les probiotiques se définissent comme des micro-organismes vivants exerçant des effets bénéfiques sur l'individu qui les ingère. Leur mode d'action n'est pas univoque et reste incomplètement appréhendé. Leur utilisation permettrait de restaurer un microbiote intestinal « normal » [4]. D'autres propriétés sont allouées aux probiotiques (figure 1) [5, 6].

“ **Les probiotiques se définissent comme des micro-organismes vivants exerçant des effets bénéfiques sur l'individu qui les ingère** ”

Syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est le plus fréquent des troubles fonctionnels intestinaux. Il se caractérise par l'association d'une douleur ou d'un inconfort abdominal chronique associé à une perturbation du transit intestinal. S'il n'engage pas le pronostic vital, le SII altère significativement la qualité de vie des malades qui en souffrent. Le SII est une affection multifactorielle. Sa physiopathologie associe à différents niveaux des troubles de la motricité digestive, une hypersensibilité viscérale, des perturbations du dialogue ou « *cross-talk* » entre le système nerveux central et entérique, et des phénomènes inflammatoires *à minima* avec des perturbations de l'immunité digestive [7].

Arguments pour un rôle du microbiote intestinal au cours du SII

Le rôle du microbiote intestinal dans la pathogénie du SII a été suggéré par plusieurs éléments. Il existe des anomalies de la motricité digestive chez les animaux dépourvus de flore [8]. La reconstitution du microbiote intestinal s'accompagne d'une disparition de ces anomalies. Au cours du SII, existe également une activité métabolique accrue du

microbiote intestinal avec une fermentation colique excessive (production accrue d'H₂ et/ou de CH₄) lors de la transformation des résidus glucidiques par le microbiote colique [9]. Enfin, la description de SII post-infectieux est également un argument fort pour un rôle du microbiote dans la genèse des symptômes. On considère actuellement que 15 à 20 % des SII succèdent à une infection qui peut être bactérienne (*Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Campylobacter jejuni*, certaines souches d'*Escherichia coli*), virale (*Norovirus*) ou parasitaire (*Giardia duodenalis*, *Blastocystis hominis*, *Cryptosporidium parvum*, *Entamoeba histolytica*) [10-13].

“ **De nombreux éléments suggèrent la place d'anomalies du microbiote intestinal dans la pathogénie du syndrome de l'intestin irritable** ”

Dans un second temps, des anomalies du microbiote intestinal ont été observées au cours du SII

- Il existe chez certains malades des modifications quantitatives avec une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle

L'existence d'une colonisation bactérienne chronique de l'intestin grêle (CBCG) a été rapportée au cours du SII sur la base des résultats anormaux aux tests respiratoires au lactulose ou surtout au glucose [14]. Il en résulte une production accrue d'hydrogène et de méthane favorisant l'apparition de symptômes *via* une inflammation intestinale et la survenue de troubles moteurs gréliques. Cette hypothèse a été confortée par la démonstration d'une amélioration symptomatique significative sous antibiotiques, en particulier chez les patients très méthano-producteurs avant le traitement antibiotique. Ces résultats restent néanmoins discutés compte tenu des performances diagnostiques du test respiratoire et de l'absence de reproduction des résultats dans d'autres essais. Il paraît raisonnable de conclure qu'une CBCG peut exister chez certains malades atteints de SII, notamment chez ceux souffrant de troubles de la motricité du grêle [15].

“ **Une pullulation microbienne peut être observée au cours du syndrome de l'intestin irritable, notamment chez les patients présentant un trouble de la motricité sous-jacent** ”

- Des modifications dans la répartition des populations bactériennes : dysbiose

Plusieurs études utilisant des techniques moléculaires de PCR ou d'hybridation *in situ* ont permis de confirmer l'existence d'une dysbiose au niveau du microbiote fécal

Tableau 1. Anomalies du microbiote fécal des patients atteints de syndrome de l'intestin irritable, mises en évidence par méthodes moléculaires ciblant l'ARN ribosomal 16S du génome bactérien.

Auteur	Technique	Espèces sur-représentées	Espèces sous-représentées
Malinen et al. 2005 [35]	PCR	<i>Veillonella</i>	<i>Lactobacilli</i>
Maukonen et al. 2006 [31]	PCR		<i>Clostridium coccoïdes</i> <i>Eubacterium rectale</i>
Kassinen et al. 2007 [30]	PCR		<i>Clonisella</i> , <i>Lactobacilli</i>
Kerckhoffs et al. 2011 [36]	Hybridation <i>in situ</i>		<i>Bifidobacteria</i> <i>Clostridia</i>
Tana et al. 2010 [34]	PCR Culture	<i>Lactobacilli</i> <i>Veillonella</i>	
Caroll et al. 2011 [33]	PCR	<i>Lactobacilli</i>	

PCR : polymerase chain reaction.

chez les patients atteints de SII (tableau 1). Les constatations se recoupent notamment quant à une diminution des *Firmicutes* particulièrement au niveau du groupe des *Clostridies*, une augmentation des *Veillonella* et une réduction des lactobacilles et des bifidobactéries. Dans une étude récente, Chassard et al. ont montré les conséquences fonctionnelles de cette dysbiose avec une réduction des populations bactériennes utilisatrices de lactates et une augmentation des populations bactériennes réductrices de sulfates [16]. L'étude du microbiote associé à la muqueuse a également permis de mettre en évidence une dysbiose au cours du SII.

“ Il existe une dysbiose au cours du syndrome de l'intestin irritable (diminution des *Firmicutes*, des *Lactobacilli* et des *Bifidobacteria*) ”

Le rôle du microbiote amène à envisager le recours à des probiotiques dans le SII

Les travaux expérimentaux ont montré que les probiotiques pouvaient être utiles en renforçant la fonction de barrière et en exerçant un effet immuno-modulateur. Un essai récent chez des patients atteints de SII de type diarrhée a également démontré que *Saccharomyces boulardii* permettait de restaurer une flore normale et une qualité de mucus normale tout en réduisant la fréquence des selles [4].

À l'heure actuelle, 4 méta-analyses ont étudié l'efficacité des probiotiques dans les SII en poolant les différentes souches de probiotiques testées et les différents phénotypes de SII (tableau 2). Il existe clairement un bénéfice à l'utilisation des probiotiques avec une

diminution de 25 % de la probabilité de rester symptomatique à la fin du traitement [17-20]. Ces résultats sont néanmoins à prendre avec précaution, puisqu'ils regroupent diverses souches de probiotiques, essentiellement des souches de lactobacilles et de bifidobactéries. Or, il est établi que tous les probiotiques n'ont pas les mêmes effets. L'étude contrôlée de O'Mahony et al., en comparant l'efficacité de *Bifidobacterium infantis* et de *Lactobacillus salivarius* à celle du placebo, a montré une réduction des symptômes chez les patients traités par *Bifidobacterium infantis* alors que *Lactobacillus salivarius* ne faisait pas mieux que le placebo [21].

“ Les probiotiques ont une efficacité à l'encontre du syndrome de l'intestin irritable. De nouvelles études sont néanmoins nécessaires pour déterminer leurs indications thérapeutiques et évaluer l'efficacité de ces différents probiotiques ”

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) se définissent par une réaction inflammatoire et immune inappropriée se déroulant dans le tube digestif de sujets génétiquement prédisposés. La contribution du microbiote intestinal dans la pathogénie des MICI a été proposée devant divers éléments : des variations épidémiologiques observées dans différentes

Tableau 2. Résultats des méta-analyses ayant évalué l'efficacité des probiotiques au cours du syndrome de l'intestin irritable.

Auteurs	Essais analysés	Résultats
Mc Farland et al. 2008 [43]	20/38	<u>En faveur des probiotiques</u> Persistance des symptômes : RR = 0,77 (IC 95 % = 0,62-0,99)
Hoveyda et al. 2009 [40]	14/22	<u>En faveur des probiotiques</u> Amélioration des symptômes : RR = 1,6 (IC 95 % = 1,2-2,2)
Brenner et al. 2009 [42]	16/16	<u>En faveur de <i>Bifidobacterium infantis</i> 35624</u> (autres probiotiques sans efficacité)
Moayyedi et al. 2010 [41]	18/26	<u>En faveur des probiotiques</u> Persistance des symptômes : RR = 0,71 (IC95 % = 0,57-0,88)

zones géographiques [22] ; l'identification de gènes de prédisposition aux MICI impliqués dans les interactions entre microbiote et système immunitaire (NOD2, voie Th17, autophagie...) [23] ; un défaut de sécrétion de défensines, peptides antibactériens produits par les cellules de Paneth, particulièrement chez les patients porteurs d'une mutation du gène NOD2 [24] ; et la présence d'anticorps sériques dirigés contre certaines bactéries commensales supporte également cette association [25, 26]. Pour mieux appréhender la place du microbiote intestinal dans la pathogénie des MICI, deux stratégies ont jusqu'alors été privilégiées : l'une consistant à rechercher un micro-organisme candidat comme *Tropheryma whipplei* au cours de la maladie de Whipple ; l'autre consistant à rechercher un déséquilibre de la composition du microbiote intestinal, appelée dysbiose.

“ De nombreux éléments suggèrent la contribution du microbiote intestinal au cours des MICI : gènes impliqués dans les interactions entre microbiote et système immunitaire, défaut de sécrétion de défensines, présence d'anticorps sériques contre certaines bactéries commensales ”

Il existe des anomalies du microbiote intestinal au cours des MICI

• Micro-organismes candidats et MICI

De nombreux micro-organismes ont été passés au crible sans succès, ces dernières années (*Saccharomyces cerevisiae*, *Listeria monocytogenes*, *Helicobacter spp.*, HHV6...) [27].

Plus récemment, certaines souches d'*Escherichia coli* ayant des propriétés particulières d'adhésion à la muqueuse ont été isolées au cours de la MC iléale [28]. Ces souches dénommées AIEC (AIEC : *adherent-invasive E. coli*) présentent une moindre virulence que d'autres souches pathogènes, mais sont néanmoins capables de survivre et de se développer au sein des macrophages, induisant une production de cytokines pro-inflammatoires. La prévalence des AIEC au niveau des lésions iléales atteint jusqu'à un tiers des patients contre environ 6 % chez les sujets contrôles [29].

Le rôle de *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) a également été suspecté [30-32]. Un essai contrôlé, randomisé, en double aveugle, *versus* placebo a récemment évalué l'efficacité d'une antibiothérapie dirigée contre MAP dans la MC [33]. Bien qu'il y ait une tendance pour une réduction des rechutes dans les 2 premières années, en faveur du traitement, l'effet n'était pas maintenu à plus long terme. Malheureusement, aucun des patients inclus dans cet essai n'a été testé pour la présence de MAP, laissant planer le doute sur l'implication de MAP au cours des MICI.

“ Deux micro-organismes ont été suspectés au cours de la maladie de Crohn : une souche d'*Escherichia coli* (Adherent Invasive *E. coli*) et *Mycobacterium avium paratuberculosis* ”

• Dysbiose et MICI

L'existence d'une dysbiose a été démontrée au cours des MICI en utilisant des outils moléculaires. Tout d'abord, il existe une restriction de la biodiversité du MF et du MAM

Tableau 3. Recommandations pour le traitement des infections à *Clostridium difficile*.

1^{er} épisode	
Forme classique	Métronidazole 250 mg 4×/jour, <i>per os</i> , 10 jours
Formes sévères	Vancomycine 125 mg ×4/jour, <i>per os</i> , 10 jours
Formes compliquées	Vancomycine 500 mg ×4/jour (<i>per os</i> ou sonde nasogastrique ou lavement rectal) + Métronidazole 500 mg 3×/jour en intraveineux, 10 jours
Récidive	
1 ^{re} récidive	Métronidazole 250 mg 4×/jour, <i>per os</i> , 10-14 jours OU Vancomycine 125 mg ×4/jour, <i>per os</i> , 10 jours
2 ^e récidive	Vancomycine <i>per os</i> – 125 mg 4×/jour, pendant 14 jours – puis 125 mg 2×/jour, pendant 7 jours – puis 125 mg 1×/jour, pendant 7 jours – puis 125 mg 3×/semaine pendant 2 semaines OU Métronidazole ou Vancomycine + <i>Saccharomyces boulardii</i> (500 mg 2×/jour), pendant 4 semaines OU Fidaxomyline 200 mg 2×/jour, <i>per os</i> , pendant 10 jours
X ^e récidive	– Immunoglobulines polyvalentes humaines (0,3-0,5 g/kg) – Transplantation fécale

chez des patients atteints de MICI (MC ou RCH). Il existe également une réduction du phylum *Firmicutes*, et plus particulièrement du groupe *Clostridium leptum*, dont l'un

des membres majeurs est *Faecalibacterium prausnitzii* [34] (figure 2). On observe également une augmentation de certains pathovars.

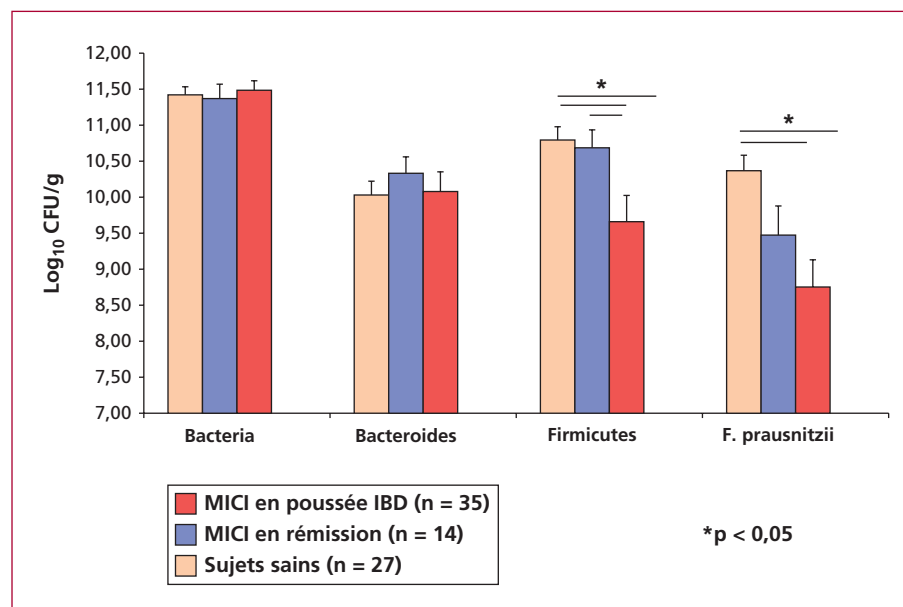


Figure 2. Anomalies du microbiote fécal des patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin mises en évidence par méthodes moléculaires ciblant l'ARN ribosomal 16S du génome bactérien [34].

“ Il existe une dysbiose au cours des MICI principalement caractérisée par une réduction des Firmicutes notamment aux dépens de *Faecalibacterium prausnitzii* ”

Lien entre microbiote intestinal et histoire de la maladie

Si des anomalies du microbiote intestinal existent au cours des MICI, la question est de savoir si elles influent sur le cours évolutif de la maladie. Sokol *et al.* ont montré qu'un taux plus faible de *Faecalibacterium prausnitzii* au niveau de la muqueuse iléale était associé à une augmentation du risque de récurrence postopératoire de la maladie de Crohn après résection iléocaecale [35]. Un taux faible de *Faecalibacterium prausnitzii* est également associé à un risque accru de récurrence après interruption d'un traitement par infliximab au cours de la maladie de Crohn.

“ Un taux faible de *Faecalibacterium prausnitzii* est associé à un taux de rechutes plus élevé après résection iléocaecale et après l'arrêt d'un anti-TNF α ”

Probiotiques et MICI

Au cours de la RCH, une souche d'*Escherichia coli* (souche Nissle 1917) a démontré son efficacité dans le traitement d'entretien de la RCH avec une efficacité similaire à celle des salicylés. Aucun probiotique n'a fait la preuve d'une efficacité en traitement d'attaque *versus* placebo en dehors de VSL#3[®] (cocktail de probiotiques composé de 8 souches bactériennes différentes) dans une étude qui reste à confirmer [36]. Au cours de la pochite, VSL#3[®] a démontré son efficacité pour le maintien de la rémission induite par une antibiothérapie et dans la prévention primaire de la pochite [37]. À ce jour, aucun probiotique n'a démontré son efficacité au cours de la maladie de Crohn.

“ Certains probiotiques peuvent avoir une efficacité au cours de la RCH et de la pochite ; des études complémentaires sont requises ”

Infection à *Clostridium difficile*

Clostridium difficile (*C. diff.*) est un bacille à Gram positif anaérobie sporulé. Il représente la principale cause de

diarrhée infectieuse nosocomiale de l'adulte (10-25 % des cas de diarrhées post-antibiotiques et 95 % des colites pseudo-membraneuses). L'émergence de nouvelles souches plus virulentes a récemment été associée à une augmentation de l'incidence des ICD et de ses formes sévères [38]. Le pouvoir pathogène de *C. diff.* s'explique par sa capacité à produire des toxines (toxines A et B) [39], l'infection étant alors favorisée par une réponse déficiente de l'immunité humorale vis-à-vis des toxines de *C. diff.* [40].

“ *Clostridium difficile* est la principale cause de diarrhée infectieuse nosocomiale de l'adulte (10-25 % des cas de diarrhées post-antibiotiques et 95 % des colites pseudo-membraneuses) ”

Dans la très grande majorité des ICD induites par la prise d'un antibiotique, il existe des anomalies qualitatives du microbiote intestinal (dysbiose). Cette dysbiose est caractérisée par une diminution du nombre de *Bacteroidetes* et de *Firmicutes* [41].

“ Des anomalies qualitatives du microbiote intestinal (dysbiose) sont associées à l'infection à *Clostridium difficile* (réduction des Firmicutes et des *Bacteroidetes*) ”

Traitement

Le traitement des infections à *C. diff.* est centré sur l'administration *per os* de métronidazole ou de vancomycine [42]. Le métronidazole est recommandé comme traitement de première intention des formes non sévères. La vancomycine est indiquée en première intention en cas de forme sévère, notamment en cas de MICI associée ou résistante au métronidazole [43]. En cas d'échec, on peut proposer une perfusion d'immunoglobulines polyvalentes voire une transplantation fécale ainsi que la chirurgie en cas de mise en jeu du pronostic vital (tableau 3) [44, 45].

“ Le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* repose sur l'administration *per os* de métronidazole ou de vancomycine ”

La fidaxomicine appartient à une nouvelle classe d'antibiotiques faiblement absorbés. Elle possède un spectre d'activité étroit et une activité bactéricide [28]. Deux études internationales contrôlées, randomisées et en double

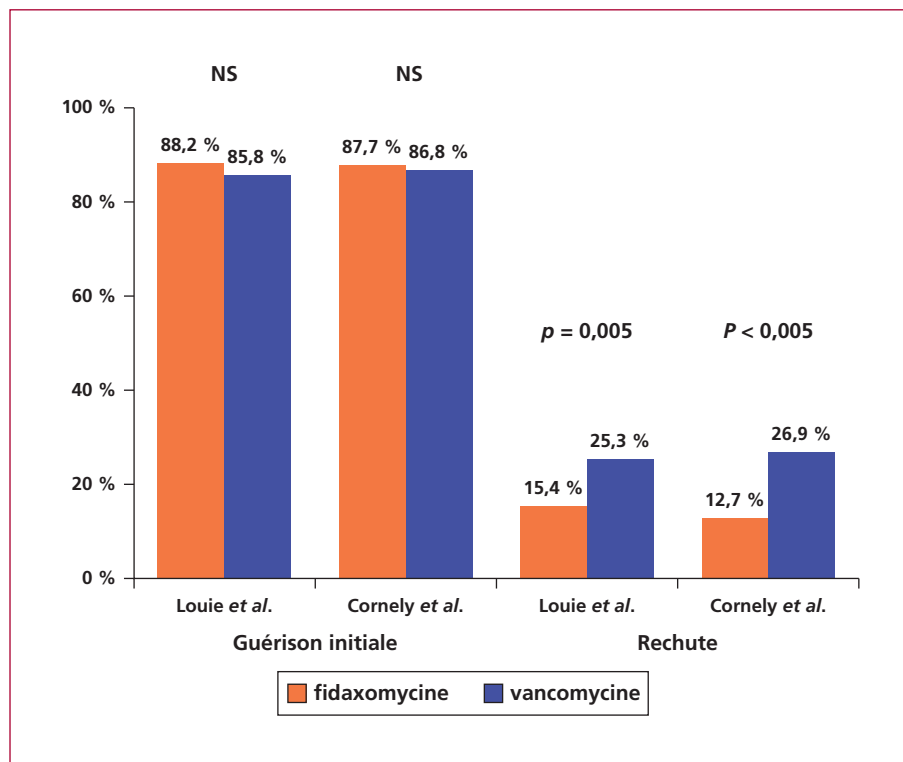


Figure 3. Le traitement de l'infection à *Clostridium difficile* repose sur l'administration *per os* de métronidazole ou de vancomycine.

aveugle de phase III ont démontré la non-infériorité de la fidaxomicine sur la vancomycine dans le traitement des ICD avec une supériorité en termes de diminution du risque de rechute (figure 3) [46, 47]. De façon notable, la fidaxomicine permet également de réduire le risque de sélection d'entérocoques résistant à la vancomycine [48].

“ De par son efficacité et son spectre étroit limitant le risque d'émergence de souches résistantes aux antibiotiques, la fidaxomicine est une alternative au traitement conventionnel ”

Récidives d'infections à *Clostridium difficile*

En cas de première récurrence (environ 20 % des patients), le traitement est identique au traitement initial, soit une nouvelle cure d'antibiotiques (métronidazole ou vancomycine) [43]. En cas de récurrences multiples, plusieurs stratégies thérapeutiques ont été proposées. L'utilisation d'une antibiothérapie prolongée et intermittente par

vancomycine sur 6 semaines a démontré son efficacité. La reconstitution d'un microbiote de barrière colique a également été proposée, soit par l'administration d'un probiotique en association à une antibiothérapie (*Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*), soit *via* une transplantation fécale à partir d'un donneur sain. Il a été montré dans une étude randomisée contrôlée que l'adjonction de *Saccharomyces boulardii* à la vancomycine ou au métronidazole pendant 4 semaines réduisait de moitié le risque de 3^e récurrence de l'infection à *Clostridium difficile* [49]. La restauration d'une immunité humorale vis-à-vis de *C. diff.* est également efficace en utilisant des immunoglobulines polyvalentes ou des anticorps monoclonaux antitoxines A et B en association à une antibiothérapie (tableau 3) [44, 50-52].

“ En cas de récurrences multiples, la restauration d'un microbiote intestinal en équilibre (probiotiques notamment *Saccharomyces boulardii* ou transplantation fécale), ou la restauration d'une immunité efficace (immunoglobulines polyvalentes ou anticorps antitoxines A et B) sont des options thérapeutiques ”

Hépatopathies nutritionnelles

Le microbiote intestinal rapproche les gastroentérologues et les hépatologues. Ainsi, Uesegi *et al.* ont démontré que les lésions hépatiques liées à la consommation d'alcool sont médiées par le récepteur TLR4 [53]. TLR4 est un récepteur extracellulaire impliqué dans l'immunité innée, qui reconnaît les lipopolysaccharides des bactéries à Gram négatif [54]. L'administration de *Lactobacillus GG* permet de réduire les lésions hépatiques induites par la prise d'alcool chez la souris [55]. Le même type de constatation a été fait au cours de modèles expérimentaux de stéatopathie métabolique quant à l'amélioration des lésions hépatiques par un traitement antibiotique/probiotique et au niveau de la contribution de TLR4 dans la genèse des lésions hépatiques [56]. Au cours des stéatopathies métaboliques, il a été observé une augmentation de la perméabilité intestinale pouvant favoriser la translocation bactérienne.

“ La genèse des lésions hépatiques des hépatopathies nutritionnelles est médiée par les interactions microbiote intestinal et système immunitaire ”

L'existence d'une dysbiose a récemment été démontrée dans l'hépatite alcoolique aiguë sévère, chez l'homme, dans une étude par Perlemuter *et al.* sous la forme d'une augmentation des entérobactéries, des bifidobactéries et des streptocoques [57]. Au cours des stéatopathies métaboliques, la contribution du microbiote intestinal a également été décrite. Le risque de développer une stéatose sous régime enrichi en graisses est transmissible par le microbiote intestinal qui va directement impacter le métabolisme lipidique hépatique [58].

En effet, l'étude du microbiote intestinal de patients obèses a permis de mettre en évidence une réduction des *Bacteroidetes* et une augmentation des *Firmicutes* [59]. En corrélant ceci aux données des modèles expérimentaux animaux, on observe une augmentation du pouvoir d'extraction énergétique du microbiote intestinal qui pourrait contribuer à la genèse et au maintien de la surcharge pondérale [59].

“ Il existe une dysbiose au cours de l'hépatite alcoolique aiguë sévère et chez le patient obèse, à risque de développer une stéatopathie métabolique ”

Conclusion

Depuis l'avènement des méthodes d'étude moléculaires, des arguments convergent pour placer le microbiote

Take home messages

- Le microbiote intestinal représente l'ensemble des micro-organismes du tractus digestif, soit 10^{14} bactéries (10 à 100 fois plus que les cellules d'un organisme humain).
- Alors que seulement 30 % du microbiote intestinal est cultivable, les outils moléculaires ciblant l'ARN 16S permettent de déterminer la composition du microbiote intestinal.
- Près de 90 % des espèces bactériennes sont représentées par 3 grands groupes bactériens ou *phyla* (*Firmicutes*, *Bacteroidetes* et *Actinobacteria*).
- Il existe une dysbiose (anomalies qualitatives et quantitatives du microbiote intestinal) au cours de diverses pathologies digestives :
 - diminution des *Firmicutes*, des *Lactobacilli* et des *Bifidobacteria* au cours du syndrome de l'intestin irritable ;
 - réduction des *Firmicutes* et notamment aux dépens de *Faecalibacterium prausnitzii* au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ;
 - réduction des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes* au cours des infections à *Clostridium difficile* ;
 - augmentation des entérobactéries, des bifidobactéries et des streptocoques au cours de l'hépatite alcoolique aiguë sévère.
- Les probiotiques se définissent comme des micro-organismes vivants exerçant des effets bénéfiques sur l'individu qui les ingère. Bien que des études supplémentaires soient encore nécessaires, certains probiotiques ont montré un intérêt :
 - dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable ;
 - au cours de la RCH et de la pochite ;
 - en cas de récives multiples d'infections à *Clostridium difficile*.

intestinal au centre de la pathogénie de nombreuses pathologies digestives. Il est désormais considéré comme un organe à part entière qui interagit avec l'hôte. La compréhension des interactions microbiote intestinal-hôte ainsi que la restauration d'une normobiose font désormais l'objet d'une recherche intense susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Liens d'intérêts : L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitation en qualité d'auditeur à l'UEGW 2012 (frais de déplacement et d'hébergement). ■

Références

1. Corthier G, Dore J. A new era in gut research concerning interactions between microbiota and human health. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 ; 34 (Suppl. 1) : S1-6.
2. Dore J, Corthier G. The human intestinal microbiota. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 ; 34 (Suppl. 1) : S7-15.
3. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York NY)* 2005 ; 308 : 1635-8.
4. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Verstraelen H, Osowska S, Doerffel Y. Biostructure of fecal microbiota in healthy subjects and patients with chronic idiopathic diarrhea. *Gastroenterology* 2008 ; 135 : 568-79.
5. Marteau P. Probiotics in functional intestinal disorders and IBS: proof of action and dissecting the multiple mechanisms. *Gut* 2010 ; 59 : 285-6.
6. Quigley EM. Probiotics in the management of functional bowel disorders: promise fulfilled? *Gastroenterol Clin North Am* 2012 ; 41 : 805-19.
7. Camilleri M, Talley NJ. Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets. *Neurogastroenterol Motil* 2004 ; 16 : 135-42.
8. Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2560-8.
9. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998 ; 352 : 1187-9.
10. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 1979-88.
11. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 98-104.
12. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark WF, Salvadori M, Collins SM. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 445-50 ; quiz 660.
13. Thabane M, Kottachchi DT, Marshall JK. Systematic review and meta-analysis: The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 535-44.
14. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004 ; 292 : 852-8.
15. Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES, Abrahamsson H, Simren M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007 ; 56 : 802-8.
16. Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008 ; 35 : 828-38.
17. Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterology* 2009 ; 9 : 15.
18. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2010 ; 59 : 325-32.
19. Brenner DM, Moeller MJ, Chey WD, Schoenfeld PS. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1033-49 ; quiz 50.
20. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008 ; 14 : 2650-61.
21. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 541-51.
22. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 46-54 e42 ; quiz e30.
23. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut* 2011 ; 60 : 1739-53.
24. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004 ; 53 : 1658-64.
25. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 1542-8.
26. Dotan I. New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis. *Dig Dis (Basel Switzerland)* 2010 ; 28 : 418-23.
27. Pineton de Chambrun G, Colombel JF, Poulain D, Darfeuille-Michaud A. Pathogenic agents in inflammatory bowel diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2008 ; 24 : 440-7.
28. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, et al. Presence of adherent Escherichia coli strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 1405-13.
29. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004 ; 127 : 412-21.
30. Hulten K, El-Zimaity HM, Karttunen TJ, et al. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis in Crohn's diseased tissues by in situ hybridization. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 1529-35.
31. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet* 2004 ; 364 : 1039-44.
32. Schwartz D, Shafran I, Romero C, et al. Use of short-term culture for identification of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis in tissue from Crohn's disease patients. *Clin Microbiol Infect* 2000 ; 6 : 303-7.
33. Selby W, Pavli P, Crotty B, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 2313-9.
34. Sokol H, Seksik P, Furet JP, et al. Low counts of Faecalibacterium prausnitzii in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1183-9.
35. 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008 ; 105 : 16731-6.
36. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis* 2012 ; 4 : 28-62.
37. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012 ; 4 : 7-27.
38. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2442-9.
39. Voth DE, Ballard JD. Clostridium difficile toxins: mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev* 2005 ; 18 : 247-63.
40. Kyne L, Warny M, Qamar A, Kelly CP. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 390-7.
41. Louie TJ, Cannon K, Byrne B, et al. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 (Suppl. 2) : S132-42.
42. Bauer MP, van Dissel JT, Kuijper EJ. Clostridium difficile: controversies and approaches to management. *Curr Opin Infect Dis* 2009 ; 22 : 517-24.
43. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010 ; 31 : 431-55.
44. Kelly CP. Fecal microbiota transplantation—an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 474-5.
45. Salcedo J, Keates S, Pothoulakis C, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for severe Clostridium difficile colitis. *Gut* 1997 ; 41 : 366-70.

- 46.** Cornely OA, Crook DW, Esposito R, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 281-9.
- 47.** Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, *et al.* Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 422-31.
- 48.** Nerandzic MM, Mullane K, Miller MA, Babakhani F, Donskey CJ. Reduced acquisition and overgrowth of vancomycin-resistant enterococci and *Candida* species in patients treated with fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 (Suppl. 2) : S121-6.
- 49.** McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, *et al.* A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994 ; 271 : 1913-8.
- 50.** Lowy I, Molrine DC, Leav BA, *et al.* Treatment with monoclonal antibodies against *Clostridium difficile* toxins. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 197-205.
- 51.** Thorpe CM, Gorbach SL. Update on *Clostridium difficile*. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2006 ; 9 : 265-71.
- 52.** Wilcox MH. Descriptive study of intravenous immunoglobulin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 : 882-4.
- 53.** Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology (Baltimore Md)* 2001 ; 34 : 101-8.
- 54.** Poltorak A, He X, Smirnova I, *et al.* Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice : mutations in *Tlr4* gene. *Science (New York NY)* 1998 ; 282 : 2085-8.
- 55.** Forsyth CB, Farhadi A, Jakate SM, Tang Y, Shaikh M, Keshavarzian A. *Lactobacillus GG* treatment ameliorates alcohol-induced intestinal oxidative stress, gut leakiness, and liver injury in a rat model of alcoholic steatohepatitis. *Alcohol (Fayetteville NY)* 2009 ; 43 : 163-72.
- 56.** Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, *et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012 ; 482 : 179-85.
- 57.** Llopis M, Boschat L, Cassard-Doulcier AM, *et al.* Transmission of human liver sensitivity to alcohol by intestinal microbiota. *J Hepatol* 2012 ; 56 (Suppl. 2) : S533.
- 58.** Le Roy T, Llopis M, Lepage P, *et al.* Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut* 2012.
- 59.** Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006 ; 444 : 1027-31.