

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE CHIRURGIE DENTAIRE

ANNEE 2021

2021 TOU3 3062

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement par

Clémentine CANTE

Le 06/12/2021

**ETUDE DE LA CAVITE BUCCALE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE
STEATOHEPATITE NON ALCOOLIQUE**

Directeur de thèse : Dr Vincent BLASCO-BAQUE

JURY

Président :	Pr Franck DIEMER
1 ^{er} assesseur :	Dr Vincent BLASCO-BAQUE
2 ^{ème} assesseur :	Dr Thibault CANCEILL
3 ^{ème} assesseur :	Dr Matthieu MINTY
Invitée :	Dr Mary POUGET



**UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER**



Université
de Toulouse

Faculté de Chirurgie Dentaire

→ **DIRECTION**

DOYEN

M. Philippe POMAR

ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOT
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

→ **HONORARIAT**

DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +
M. Jean-Philippe LODTER +
M. Gérard PALOUDIER
M. Michel SIXOU
M. Henri SOULET

CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (*Innovation Pédagogique*)
M. Olivier HAMEL (*Maillage Territorial*)
M. Franck DIEMER (*Formation Continue*)
M. Philippe KEMOUN (*Stratégie Immobilière*)
M. Paul MONSARRAT (*Intelligence Artificielle*)

→ **PERSONNEL ENSEIGNANT**

SECTION CNU 56 : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric VAYSSE
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRIT-ESCLASSAN, Mme Marie- Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY
Assistants : Mme Marion GUY-VERGER, Mme Alice BROUTIN (associée)
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE,

ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER,
M. Maxime ROTENBERG
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL,

56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL,
M. Jean- Noël VERGNES
Assistante : Mme Géromine FOURNIER
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, M. Fabien BERLIOZ
M. Jean-Philippe GATIGNOL, Mme Carole KANJ

SECTION CNU 57 : CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE

57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Philippe KEMOUN)

PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN,
Mme Alexia VINEL

Assistants : Mme. Charlotte THOMAS, M. Joffrey
DURAN

Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M.
Ronan BARRE ,Mme Myriam KADDECH, M. Matthieu RIMBERT,

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY

Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS

Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE

Adjoints d'Enseignement : M. Gabriel FAUXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE,
M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN

Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M Vincent BLASCO-BAQUE

Assistants : Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Matthieu MINTY, Mme Chiara CECCHIN-ALBERTONI,
M. Maxime LUIS

Adjoints d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Olivier DENY

SECTION CNU 58 : REHABILITATION ORALE

58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX (M. Franck DIEMER)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER

Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN,
Mme Delphine MARET-COMTESSE

Assistants : M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GAILLAC, Mme Sophie BARRERE,
Mme. Manon SAUCOURT, M. Ludovic PELLETIER, M. Nicolas ALAUX

Adjoints d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHÈSES

Professeurs d'Université : M. Philippe POMAR

Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rémi ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT,
M. Antoine GALIBOURG,

Assistants : M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Margaux BROUTIN,
Mme Coralie BATAILLE

Adjoints d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE,
M. Olivier LE GAC, M. Jean- Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE,
M. Fabien LEMAGNER, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO,
M. Alexandre HEGO DEVEZA, M. Victor EMONET-DENAND M. Thierry DENIS,
M.Thibault YAGUE

FONCTIONS-DYSFONCTIONS , IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONNIOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT, M.
Thibault CANCEILLAssistants : M. Julien DELRIEU, M. Paul PAGES, Mme. Julie FRANKEL

Adjoints d'Enseignement : Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET, M. Damien
OSTROWSKI

*Mise à jour pour le 01
novembre 2021*

A notre Président du jury,

A Monsieur le Professeur Franck DIEMER,

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- D.E.A. de Pédagogie (Education, Formation et Insertion) Toulouse Le Mirail,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Responsable du Diplôme Inter Universitaire d'Endodontie à Toulouse,
- Responsable du Diplôme Universitaire d'hypnose
- Co-responsable du Diplôme Inter-Universitaire d'Odontologie du Sport
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant la présidence du Jury de cette
thèse,*

*Je vous remercie également pour votre immense disponibilité et votre précieuse écoute durant la
totalité de mon parcours au sein de la Faculté.*

*Vous avez su m'apprendre la rigueur des protocoles de soins tout en prenant en charge les patients
avec le plus d'humanité et d'empathie possible.*

Veillez recevoir l'expression de mon immense respect et de mon admiration.

A notre Directeur et Jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Vincent BLASCO-BAQUE,

- Maître de Conférences Universitaire et Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse
- Diplôme Universitaire de Pédagogie en Santé de l'Université Paul Sabatier
- Responsable Diplôme Universitaire de Médecine bucco-dentaire du Sport
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Habilitation à Diriger des recherches HDR

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites d'avoir dirigé cette thèse,
Je vous remercie également d'avoir pensé à moi pour ce sujet de thèse passionnant et de m'avoir
fait découvrir à travers celui-ci le monde de la recherche qui vous est si cher.
Je vous remercie également pour votre soutien, votre pédagogie et votre envie de transmettre qui
m'ont accompagnée pendant ces nombreuses années à la Faculté.
J'espère avoir été l'étudiante à la hauteur de la confiance qui vous m'avez accordée, qui aura pu
vous rendre fier et vous conforter dans l'idée que vous devez être enseignant au sein de cette
Faculté.
Veuillez voir, par ce travail de thèse, l'expression de mon profond respect, de mon admiration et
de ma reconnaissance.*

A notre Jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Thibault CANCEILL,

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur en sciences des matériaux
- Master 1 Santé Publique
- Master 2 de Physiopathologie
- CES Biomatériaux en Odontologie
- D.U.de conception Fabrication Assisté par ordinateur en Odontologie (CFAO)
- D.U. de Recherche Clinique en Odontologie
- Attestation de Formation aux gestes et Soins d'Urgence Niveau 2

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de faire partie de ce Jury de thèse.
Je vous remercie pour votre pédagogie et votre grande disponibilité au sein de la Faculté.
Merci de rendre les biomatériaux et les biostatistiques moins mystérieux et plus accessibles.
Veuillez recevoir ici l'expression de mon plus grand respect et de mon admiration.*

A notre Jury de thèse,

A Monsieur le Docteur Matthieu MINTY,

- Assistant Hospitalo-Universitaire et Praticien Hospitalier
- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Master 1 de Biologie de la Santé en « Anthropologie » et « Physiopathologie des infections ».
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- Diplôme Inter-Universitaire MBDS : Médecine Bucco-Dentaire du Sport
- Certificat d'étude supérieure d'Odontologie Conservatrice – Endodontie – Biomatériaux
- Master 2 Physiopathologie des infections

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de faire partie de ce Jury de thèse.

*Je vous remercie de votre implication dans ce travail et de votre disponibilité lors des
prélèvements et de la rédaction de cette thèse.*

La réalisation de ma thèse aurait été d'autant plus dure sans votre soutien et votre aide.

Merci d'avoir su apporter de la bonne humeur lors des prélèvements de cette étude.

Veillez recevoir l'expression de mes plus forts remerciements et de mon respect.

A notre Jury de thèse,

A Madame le Docteur Mary POUGET,

- Docteur en Chirurgie-Dentaire
- Diplôme du Centre d'Enseignement, de Formation et d'Etudes en Thérapeutiques Orthodontiques, Orthopédiques et Fonctionnelles (CETO)

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en faisant partie de ce Jury de thèse,

*Je vous remercie de m'avoir accueillie avec la plus grande confiance et la plus grande
bienveillance lors de mon premier remplacement libéral.*

*Outre la technique et le métier de chirurgien-dentiste que j'ai pu apprendre, j'ai su reconnaître en
vous la praticienne que je souhaiterais devenir, menant de front, et avec le sourire, la vie
d'omnipraticienne dans une zone sous dotée.*

*Merci de votre soutien, de votre humour indéfectible et de m'avoir confortée dans l'idée que la
pratique de l'art dentaire était ma vocation,*

Veillez voir ici l'expression de mon plus grand respect et de mon admiration.

REMERCIEMENTS

A mon père adoré sans qui je n'aurais jamais fait la moitié du chemin que j'ai réussi à accomplir jusqu'ici et qui a œuvré toute sa vie pour que j'y arrive. J'admire le soutien inébranlable que tu m'as toujours apporté, quoi qu'il arrive. Merci pour tout, merci d'être mon père, merci d'être toi. *Je te dédie cette thèse.*

A ma sœur Coline, j'ai hâte de découvrir encore plus la formidable femme que tu es en train de devenir. Je serais toujours fière d'être ta grande sœur.

A ma famille, à cette tribu immense dont j'ai la chance de faire partie. Que notre lien si fort qui nous unit reste intact à tout jamais.

A Olympe, ma binôme, merci pour ta présence indispensable durant le chemin de croix qu'a été l'externat. J'admire ta force, ton intelligence et ta détermination. J'espère que nous nous accompagnerons encore longtemps et que nous nous épanouirons dans la voie et les choix que nous aurons choisis. *Free from desire.*

A Vincent Brunie et Vincent Mazin, mes colocos et mes meilleurs amis. Je remercie le lycée et la vie de nous avoir réunis dans cet appartement durant ces deux années de PACES. Merci de me supporter, de m'écouter et de me conseiller. Je n'aurais pas pu réussir sans vous à mes côtés.

A Agathe, Clémentine, et Delphine, mes amours de copines, mes meilleurs amies. Que nos folies continuent, que notre amitié si forte continue, merci pour tous ces moments que nous avons vécus et que nous vivrons encore.

A mes camarades et amis de dentaire avec qui j'ai pu passer des soirées de folie, mais aussi partager nos galères et nos moments de doutes,

A Jonathan, sans qui la PACES aurait été beaucoup moins fun. Que l'on puisse toujours se retrouver comme si on ne s'était jamais quittés.

A Mary et Julie, merci de votre confiance immédiate en moi, et de votre bienveillance. J'ai hâte de partager encore un bout de ma vie professionnelle avec vous...si vous me supportez encore et si nous n'avons pas toutes préféré prendre la fuite sous les cocotiers !

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1 – Lien entre le microbiote buccal et les patients atteints de NAFLD / NASH	14
I. Définition NAFLD / NASH	14
A. Notions d'épidémiologie de la NASH.....	16
B. Démarche diagnostique	17
1. Caractéristiques histologiques comme unique élément de diagnostic.....	20
2. Scores d'évaluation	22
C. Les facteurs de risques de la NASH	26
1. Surpoids ou obésité	26
2. Diabète de type 2.....	26
3. Insulino-résistance.....	27
4. Hypertriglycémie	27
5. Hypertension artérielle	27
D. Les complications de la NASH	27
E. Etude du mécanisme étiopathogénique de la NASH.....	28
1. Rappels d'anatomie hépatique	28
2. Physiologie du foie.....	29
3. De la NAFLD à la NASH, un mécanisme pathologique pas encore élucidé	31
II. Définition du microbiote.....	43
A. Rôle du microbiote intestinal sur le poids et la composition du corps.....	44
B. Rupture de l'équilibre : introduction de la notion de dysbiose	45
1. Exemple de dysbiose dans la cavité buccale : la maladie parodontale ou parodontite	45
III. Implications des microbiotes dans des pathologies générales.....	46
A. Microbiote intestinal et obésité	46
B. Microbiote intestinal et prévalence des carcinomes hépatocellulaires.....	47
C. Le microbiote buccal dans les pathologies générales.....	48
1. Microbiote buccal, maladie parodontale et diabète de type 2	48
2. Endocardite infectieuse et microbiote buccal.....	49
3. Mécanisme d'implication des bactéries buccales dans certaines maladies générales à travers l'exemple du <i>Porphyromonas gingivalis</i> , bactérie buccale à haut potentiel pathogène	49

IV.	Implication des microbiotes dans les steatohepatites non alcooliques	52
A.	Influence du microbiote intestinal	52
1.	Modification du microbiote intestinal	52
2.	Proximité anatomique et fonctionnelle de l'intestin et du foie.....	53
3.	Inflammation et dysfonction de la barrière intestinale	53
B.	Le microbiote buccal, nouvelle piste de réflexion ?.....	55
1.	Implication d'un agent pathogène parodontal, <i>Porphyromonas gingivalis</i> , dans la pathogénèse de la NASH par M.Yoneda et al.....	55
2.	L'endotoxémie par injection de <i>Porphyromonas gingivalis</i> aggrave la NASH, perturbe le métabolisme glucidique et lipidique et modifie le microbiote intestinal chez la souris, par N. Sasaki et al.....	58
3.	L'infection dentaire de <i>Porphyromonas gingivalis</i> exacerbe la NASH induite par un régime riche en graisses chez la souris par Hisako Furusho et al.	59

CHAPITRE 2 – Présentation du protocole d'étude BUCCONASH

I.	Matériel et Méthode	61
A.	Critères d'inclusions et d'exclusions.....	62
B.	Dossier patient.....	63
C.	Examen clinique.....	63
D.	Prélèvements	64
E.	Mise en culture	64
II.	Résultats.....	66
A.	Analyse des résultats du questionnaire hygiéno-diététique.....	66
B.	Analyse de paramètres biologiques chez les patients BUCCONASH	67
C.	Comparaison des résultats du questionnaire hygiéno-diététique et des paramètres biologiques avec les résultats de biopsie des patients BUCCONASH	69
D.	Analyse et comparaison des résultats de l'examen clinique buccal avec les résultats de biopsie des patients BUCCONASH	75
E.	Analyses microbiologiques des prélèvements salivaires des patients BUCCONASH	78
III.	Discussion.....	78

CONCLUSION

TABLE DES ILLUSTRATIONS

BIBLIOGRAPHIE

ANNEXE

INTRODUCTION

Avec l'évolution de nos modes de vie vers un monde de plus en plus sédentaire et une alimentation de plus en plus riche en graisse, la prévalence des affections du Syndrome Métabolique telles que l'obésité et le diabète de type 2 est en explosion. Mais parmi ces maladies, une pathologie asymptomatique, mais avec des complications toutes aussi importantes, mais moins connue, a vu sa prévalence augmenter également : la stéatose hépatique non alcoolique.

Les stéatoses hépatiques non alcooliques ou NAFLD sont des affections du foie avec une forme plus sévère qui est la stéatohépatite non alcoolique ou NASH. Elles constituent à elles seules les affections du foie les plus répandues dans le monde et la NASH la deuxième étiologie de greffe de foie aux Etats-Unis. Elles trouvent leurs étiologies dans l'ensemble des maladies métaboliques qui constituent le Syndrome Métabolique telles que le diabète, les dyslipidémies, l'obésité...

Ces affections étant asymptomatiques et silencieuses, leur dépistage est difficile, d'autant plus que leur diagnostic certain ne peut se faire qu'avec une technique invasive qu'est la biopsie du foie. Nous ne pouvons alors pas connaître la véritable prévalence et le véritable impact de ces maladies sur une population à un instant T. Nos possibilités d'actions et de soins sont alors limitées.

On peut donc en conclure, sans trop de réserve, que ces stéatoses hépatiques non alcooliques constituent un véritable enjeu de santé publique présent et à venir.

L'importance de la santé de la cavité buccale est très souvent oubliée dans l'équilibre de la santé générale. Il est pourtant prouvé qu'il existe un lien bidirectionnel entre l'inflammation pathologique de la bouche et la régulation d'un diabète par exemple.

Dans ce sens, l'objectif de cette thèse est d'étudier le lien entre cavité buccale et son microbiote et les stéatoses hépatiques non alcooliques. La réflexion se porte alors sur la possibilité que les facteurs inflammatoires buccaux aient un impact sur la gravité de certaines maladies métaboliques telles que la stéatose hépatique non alcoolique. Les répercussions d'un tel lien sur notre arsenal thérapeutique et sur la prévention des complications de la NAFLD seraient alors de pouvoir, grâce à des thérapeutiques simples sur les bactéries buccales, de supprimer un facteur de progression de ces maladies vers un stade d'inflammation plus grave du foie.

Dans un premier chapitre, nous allons définir le lien entre le microbiote buccal et les patients atteints de NAFLD ou de NASH. Puis dans un deuxième chapitre, nous décrivons les résultats préliminaires d'une recherche clinique ayant pour objectif d'identifier les bactéries du microbiote oral associées aux stéatoses hépatiques non alcooliques.

CHAPITRE 1 – LIEN ENTRE LE MICROBIOTE BUCCAL ET LES PATIENTS ATTEINTS DE NAFLD / NASH

I. DEFINITION NAFLD / NASH

La « *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* » ou « NAFLD » est définie par l'*International Classification of Diseases (ICD-11)* dans ces termes (1) :

« La NAFLD est caractérisée par une stéatose hépatique liée à une résistance à l'insuline en l'absence d'une consommation importante d'alcool. Il couvre un spectre pathologique allant de la simple stéatose à la stéatohépatite. 10 à 20% des patients souffrent de stéatohépatite (stéatohépatite non alcoolique : NASH), qui peut évoluer en cirrhose et en carcinome hépatocellulaire. »

Cette définition pousse à définir d'autres notions :

- « Absence d'une consommation importante d'alcool »

La Haute Autorité de Santé (HAS) détermine une consommation à risque d'alcool à partir de plus de 3 verres standard (>30g d'alcool pur) par jour, soit plus de 21 verres standard (>210g d'alcool pur) par semaine pour les hommes et plus de 2 verres standard (>20g d'alcool pur) par jour, soit plus de 14 verres standard (>140g d'alcool pur) par semaine pour les femmes (2).

- « Simple stéatose »

La stéatose est une accumulation de graisse (triglycérides ou TG) histologiquement visible dans les cellules du foie, les hépatocytes. L'accumulation de TG devient pathologique à partir de plus de 5% de stockage dans les hépatocytes. Elle est le plus souvent asymptomatique et sans évolution pathologique. Comme on peut le voir dans la définition de l'ICD-11, on distingue la stéatose pure de la stéatohépatite (3,4).

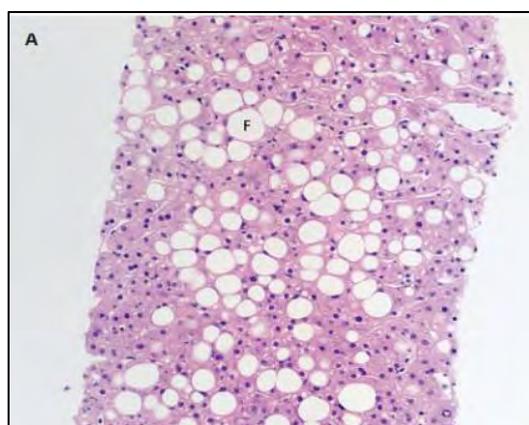


Figure 1 : Coupe histologique d'une stéatose hépatique (4)
Microvésicules de graisses (F) dans 60% des hépatocytes, sans inflammation, ni fibrose

- « Stéatohépatite »

La stéatohépatite est une stéatose avec présence de lésions des hépatocytes et/ou de fibrose et/ou de lésions inflammatoires. Le tableau histologique de la stéatose pure est alors complété par d'autres caractéristiques histologiques : en effet, seule une biopsie du foie et un examen histologique permet de faire la différence entre une stéatose pure et une stéatohépatite.

Contrairement à la stéatose pure, la stéatohépatite peut évoluer vers des formes pathologiques graves comme la cirrhose hépatique, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire. On peut se rendre compte de l'évolution et de la gravité de la stéatohépatite grâce à une biopsie du foie et des examens histologiques (5).

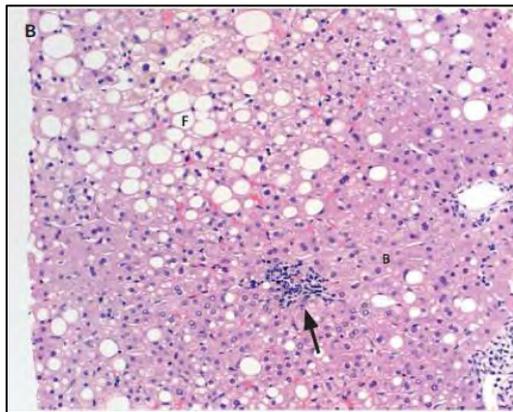


Figure 2 : Coupe histologique d'une stéatohépatite non alcoolique (4)
Présence de macrovésicules de graisses (F), de ballonnisation hépatocytaire (B) et un léger infiltrat inflammatoire (flèche)

Par ailleurs, la consommation excessive d'alcool peut également conduire à une stéatohépatite, on parlera alors de stéatohépatite alcoolique. Seul un questionnaire médical approfondi permet de faire le distinguo entre la stéatohépatite alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique car les caractéristiques histologiques sont identiques (4).

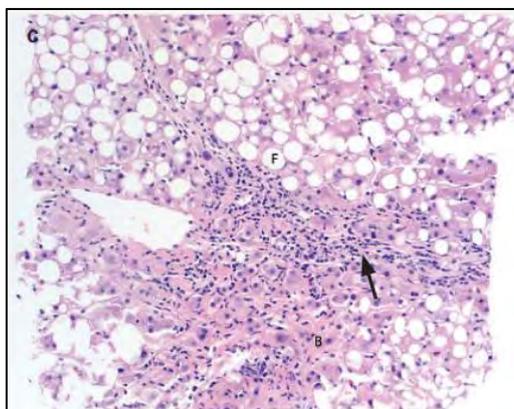


Figure 3 : Coupe histologique d'une stéatohépatite alcoolique (4)
Même caractéristiques que la stéatohépatite non alcoolique ; on voit des macrovésicules de graisses (F), de la ballonnisation hépatocytaire (B) et un léger infiltrat inflammatoire (flèche).

Il existe d'autres étiologies menant à une stéatohépatite : hépatite virale, chimiothérapie...

Dans notre cas ici, comme indiqué dans la définition de la NAFLD ci-dessus, nous nous intéresserons à la stéatohépatite non alcoolique (ou NASH) (3,4,6).

En définitive, la « *Non-Alcoholic SteatoHepatitis* » ou « NASH » est une pathologie définie par plusieurs critères histologiques : une stéatohépatite ayant des lésions des hépatocytes (ballonisation et nécrose hépatocytaire), accompagnée de lésions inflammatoires et (pas dans tous les cas) de fibrose. Le diagnostic se fait donc uniquement par biopsie du foie et études histologiques. (3,6)

L'*International Classification of Diseases* (ICD-11) la définit donc dans ces termes (1) :

*« La NASH est une forme histologique de NAFLD dont les principales caractéristiques sont la **preuve histologique d'une lésion des hépatocytes** (telle que la formation de ballons ou de Mallory hyaline) et une **inflammation lobulaire importante**. (...) La NASH est la forme cliniquement progressive de la NAFLD dont les résultats cliniques incluent des événements cardiovasculaires et une **cirrhose** ou un **carcinome hépatocellulaire**. Bien que de nouveaux biomarqueurs de la NASH aient été rapportés, **l'histologie reste la référence en matière de diagnostic.** »*

A. Notions d'épidémiologie de la NASH

Le gold-standard pour diagnostiquer une NAFLD ou la NASH est une biopsie du foie. C'est pourquoi il est difficile de connaître la vraie prévalence de cette pathologie à l'échelle de la population entière, d'autant plus qu'il s'agit la plupart du temps d'une affection asymptomatique (3).

En effet, même les patients ayant une NAFLD et présentant un taux normal de transaminases hépatiques ALAT/ASAT dans le sang peuvent présenter des caractéristiques histologiques de risques d'évolution de la maladie en NASH. La biopsie est donc la référence pour poser le diagnostic (7).

La NAFLD est la pathologie du foie la plus répandue dans le monde avec une prévalence de 25,24%. Cette maladie est retrouvée partout dans le monde mais avec une prévalence plus élevée dans les pays développés où l'obésité et le diabète de type 2 sont communs. La prévalence la plus élevée est au Moyen-Orient (31,8%) et en Amérique du Sud (30,5%) et la plus faible en Afrique (13,5%) (8).

On se doit de constater que la prévalence de la NAFLD dans le monde est en augmentation. En effet, Aux États-Unis, la prévalence de la NAFLD se situerait entre 10% et 30%, des taux similaires étant rapportés en Europe et en Asie (4,8).

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge (3,8).

La NASH a été reconnue comme l'une des principales causes de cirrhose chez les adultes aux États-Unis, et cette cirrhose liée à la NASH est actuellement la deuxième indication de greffe du foie aux États-Unis. La fréquence de transplantation hépatique due à une NASH est de 7 %, il n'existe pas de chiffres européens à ce sujet (2011) (4). La prévalence mondiale de NASH chez les patients NAFLD biopsiés est à 59,1 %. (8,9)

Nous pouvons également identifier des populations à risque (9) :

- La prévalence de la NAFLD chez les patients obèses est de 70 % et de la NASH est de 25 à 30 %
- La prévalence de la NAFLD chez les patients atteints de diabète de type 2 est de 65 % à 70 % et de la NASH est de 25 à 30 %
- La NAFLD et la NASH sont plus de deux fois plus fréquentes chez les patients atteints de Syndrome Métabolique par rapport à la population générale (4)

Pour finir, il existe des différences de prévalence entre les ethnies. Aux États-Unis, la prévalence de la NAFLD est plus élevée chez les Hispaniques (58,3%) que chez les Afro-Américains (35,1%) (10).

B. Démarche diagnostique

L'examen histologique d'une biopsie du foie est le gold-standard du diagnostic d'une NAFLD et de la NASH. La biopsie du foie étant très invasive, l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL) recommande d'orienter, après avoir éliminé les autres pathologies hépatiques, le diagnostic à l'aide d'éléments cliniques et paracliniques moins invasifs. Le profil du patient et ses facteurs de risques sont alors étudiés (11).

La majorité des patients atteints de cette pathologie étant asymptomatique, la découverte de la stéatose hépatique est souvent fortuite à l'imagerie (échographie, scanner, IRM). Mais ces examens d'imagerie ne permettent pas de différencier la NAFLD de la NASH et de quantifier le taux de fibrose.

Les examens sanguins consistants à évaluer le taux d'enzymes hépatiques dans le sang (transaminases hépatiques se retrouvant pathologiquement dans la circulation générale montrant une souffrance du foie) ne sont pas significatifs. En effet, des études montrent que 11% à 30% des patients diagnostiqués NASH après biopsie du foie, ont un taux normal de transaminases. Par contre, l'EASL recommande d'envisager le diagnostic de NAFLD si le patient présente un taux anormal persistant de transaminases.

Une fois le diagnostic de NAFLD suspecté, des examens non invasifs vont être utilisés afin de quantifier la sévérité et la progression de la pathologie via l'évaluation du taux de fibrose hépatique. En effet, le **taux de fibrose est un marqueur indépendant puissant**, qui est associé au **pronostic d'évolution** du patient vers des complications hépatiques (4,11,12).

L'EASL recommande l'utilisation combinée de deux outils : **les tests sanguins de fibrose et l'élastométrie hépatique** (11).

Les deux **tests sanguins de fibrose** les plus utilisés sont le *NAFLD Fibrosis Score* (spécifique à la NAFLD) et le *FIB-4*. Ils permettent de calculer un score de prédiction du taux de fibrose. Le *NAFLD Fibrosis Score* prend en compte comme variables : l'âge, l'index de masse corporelle, l'hyperglycémie/diabète, le taux d'ASAT et ALAT, le taux de plaquettes et d'albumine. Le *FIB-4* prend en compte comme variables : l'âge, le taux d'ASAT et d'ALAT et de plaquettes.

L'élastométrie hépatique (via le FibroScan au CHU Rangueil Toulouse) est quantifiée grâce à la mesure de la vitesse de propagation d'une onde électrique dans le foie. L'onde se propage plus rapidement dans les tissus fibrotiques plus rigide que le tissu hépatique sain.

L'EASL conclut la démarche diagnostique ainsi (11) :

« Comme leur valeur prédictive positive est insuffisante, l'EASL propose de confirmer le diagnostic de fibrose avancée et de cirrhose par une biopsie hépatique en fonction du contexte clinique. Des données récentes suggèrent néanmoins que la performance du diagnostic non-invasif est améliorée lorsque deux méthodes (test sanguin et Fibroscan) sont concordantes pour la présence d'une fibrose avancée. Les recommandations de l'EASL suggèrent donc que l'amélioration du diagnostic non-invasif par l'association d'un test sanguin avec le Fibroscan devrait permettre de réduire le nombre de biopsies hépatiques. »

Adam C. Sheka propose l'algorithme diagnostique suivant (12) :

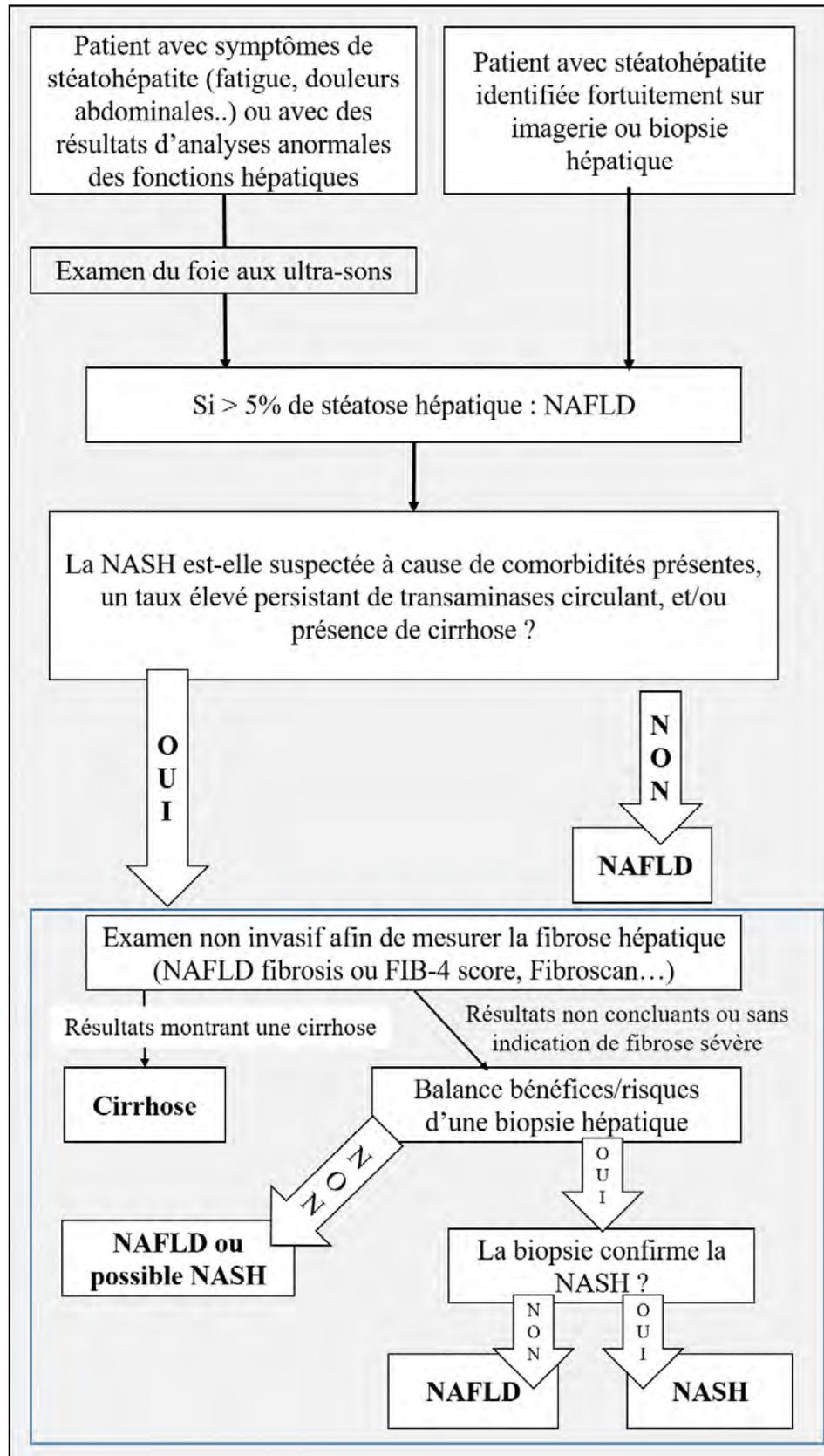


Figure 4 : Algorithme diagnostique de la stéatose hépatique non alcoolique et de la stéatohépatite non alcoolique (12)

1. Caractéristiques histologiques comme unique élément de diagnostic

Comme on l'a vu, seule l'étude histologique d'une biopsie de foie permet d'établir de manière certaine le diagnostic de NAFLD/NASH. Nous allons explorer certaines caractéristiques histologiques permettant de fixer le diagnostic NAFLD/NASH : pour cela il est important d'avoir en tête l'histologie du foie grâce aux schémas et coupes histologiques suivants (13).

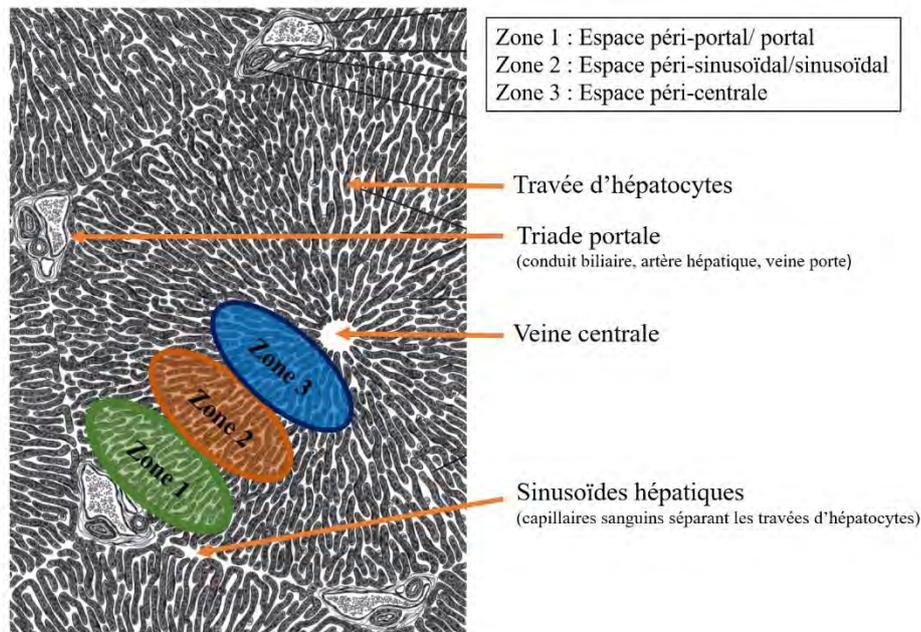


Figure 5 : Schéma d'une coupe histologique d'un lobule hépatique

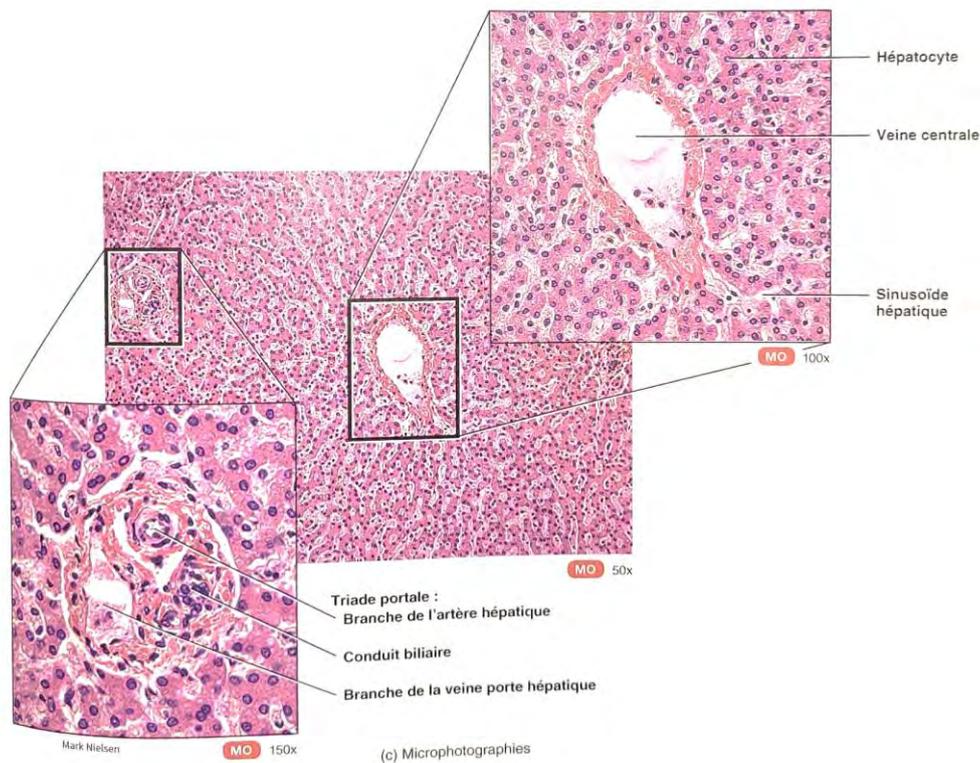


Figure 6 : Coupe de foie montrant son organisation histologique (Microscope Optique x50, x100, x150)(14)

- **Stéatose**

Au sein de l'hépatocyte, la répartition lipidique caractéristique de la NASH est le plus souvent macrovésiculaire : de grosses gouttelettes de lipides qui repoussent le noyau des hépatocytes cohabitent avec des petites gouttelettes lipidiques, qui au contraire, laissent le noyau au centre de la cellule hépatique. Mais, on peut aussi observer de petites taches microvésiculaires.

Il existe une disposition caractéristique de la stéatose au sein du lobule hépatique. En effet, la stéatose est d'abord répartie autour des veines centrales (= zone 3 et 2) tandis que les zones périportales (zone 1) sont encore saines au stade précoce de la maladie (3,5).

- **Ballonisation des hépatocytes**

La présence de ballonisation des hépatocytes dans la zone 3, avec ou sans corps de Mallory, est une caractéristique diagnostique de la NASH. En effet, la cirrhose se développe plus fréquemment dans le foie des patients atteints de ballonisation hépatocytaire. La présence de cette dernière est étroitement associée à la fibrose péri-centrale et péri-sinusoïdale.

Les hépatocytes sont alors plus grands avec un cytoplasme réduit et aggloméré. La perte de coloration des kératines 8 et 18 est un marqueur de la ballonisation des hépatocytes.

Quant à eux, les corps de Mallory sont associés aux hépatocytes ballonnés de la zone 3 et sont un marqueur de sévérité et de progression de la NASH (3,5).

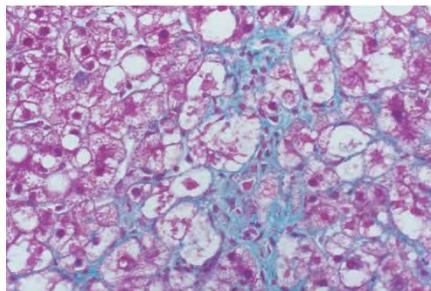


Figure 7 : Coupe histologique de la zone 3 d'un foie atteint de NASH
La zone de fibrose péri-cellulaire est prédominante autour des hépatocytes ballonnés (15)

- **Inflammation**

Plusieurs degrés d'inflammation hépatique sont retrouvés dans la NAFLD ; mais on constatera souvent une inflammation mixte légère avec des amas de cellules mononucléaires comme les cellules T et les macrophages ainsi que des microgranulomes. Autour des hépatocytes ballonnés, et surtout ceux avec des corps de Mallory, on peut voir des neutrophiles organisés en satellitosis.

Plus le stade de fibrose est avancé, plus on pourra constater une inflammation dans la zone 1(3,5).

- **Fibrose**

La fibrose commence par la région péri-centrale (zone 3) puis progresse en zone 2. La disposition de la fibrose est très caractéristique de la stéatohépatite et est vraiment différente des autres pathologies hépatiques. Comme relevé précédemment, c'est la progression de cette fibrose qui constitue un marqueur de sévérité de la maladie et qui influe le pronostic en faveur de complications hépatiques (3,5).

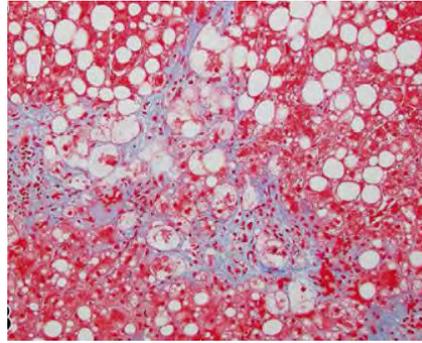


Figure 8 : Coupe histologique de la zone 2 d'un foie atteint de NASH (coloration de Masson -microscope optique x200) (5)

2. Scores d'évaluation

- **Score NASH CRN**

Afin d'évaluer la progression histologique et la sévérité de la maladie, un système de score a été mis en place. Le système NASH CRN est utilisé uniquement pour les études cliniques et les études histologiques. Il prend en compte les éléments évoqués ci-dessus ainsi que leur progression.

En effet, il consiste à calculer un score d'activité de la NAFLD : le NAS. Le NAS établit 4 stades de stéatose, 3 stades de ballonnisation hépatocytaires et 4 stades d'inflammation lobulaire. La somme de ces 3 critères nous permet d'obtenir le NAS, score compris entre 0 et 8. Le score de 5 ou plus est très souvent associé à la présence de la NASH ; mais à partir du stade 3, il est possible que le patient soit atteint de NASH également (5,11,12,16).

Caractéristique histologique	Description	Score
Stéatose	< 5 %	0
	Entre 5 % et 33 %	1
	Entre 33 % et 66 %	2
	> 66 %	3
Ballonisation hépatocytaire	Absente	0
	Quelques cellules ballonnées	1
	Beaucoup de cellules ballonnées ou ballonisation proéminente	2
Inflammation lobulaire	Absente	0
	< 2 foci	1
	Entre 2 et 4 foci	2
	> 4 foci	3

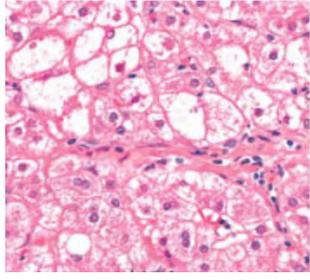
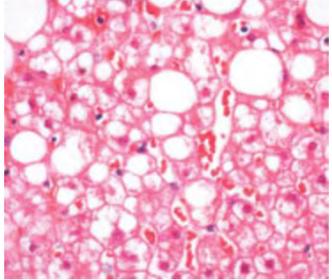
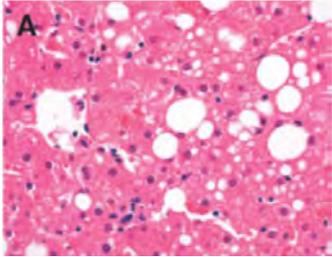
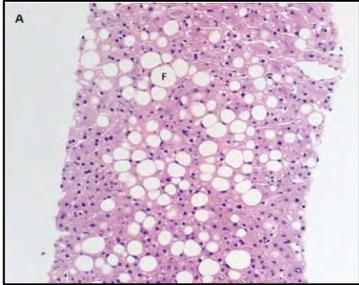


Tableau 1 : Tableau récapitulatif des critères du score d'activité NAFLD (NAS)

Score NAS	Diagnostic
> 3	Pas de NASH
$3 \geq \text{NAS} > 5$	Possible NASH
≥ 5	NASH

Tableau 2 : *Tableau d'interprétation du score NAS*

Le NAS est complété par 5 stades de fibrose, correspondant à l'évolution « géographique » de la fibrose dans le lobule hépatique. Les stades F3 et F4 sont associés à une fibrose avancée.

Localisation fibrose	Score
Absente	F0
Péri-sinusoïdale ou Portale / Péri-Portale	F1
Légère, Zone 3, péri-sinusoïdale	F1A
Modérée, Zone 3, péri-sinusoïdale	F1B
Portale/péri-portale	F1C
Péri-sinusoïdale ET Portale / Péri-Portale	F2
Septa fibreux	F3
Cirrhose	F4

Tableau 3 : *Tableau des 5 stades de fibrose dans le système NASH CRN*

- **Score SAF – Stéatose Activity Fibrose Score**

Il se présente sous la forme S... / A... / F... qui résume la totalité des lésions histologiques, et est complété par un algorithme diagnostique. Il prend donc en compte un score de stéatose S, d'activité A (inflammation lobulaire + ballonnisation lobulaire) et un score de fibrose F (5,17).

Le score de stéatose S (S₀, S₁ bénigne, S₂ modérée, S₃ marquée) de fibrose F (F₀, F₁, F₂, F₃, F₄) est similaire au système NASH CRN.

Le score d'activité A est compris entre 0 à 4 et est l'addition de score de ballonnisation hépatocytaire et d'inflammation lobulaire.

L'inflammation lobulaire est comprise entre 0 et 2 :

- 0 : pas de foyer
- 1 : ≤ 2 foyers/lobule
- 2 : > 2 foyers/lobule

La ballonisation hépatocytaire est comprise entre 0 et 2 :

- 0 : Aucune
- 1 : Groupe d'hépatocytes au cytoplasme clair, réticulé, aux contours arrondis
- 2 : Hépatocytes gonflés ($\geq 2x$ la normale)

Suite à l'addition du score de ces deux caractéristiques histologiques, le score d'activité A est obtenu :

- A₀ : pas d'activité
- A₁ : activité légère
- A₂ : activité modérée
- A₃ et A₄ : activité sévère

Tous les patients ayant un score A supérieur ou égal à 2 sont diagnostiqués NASH.

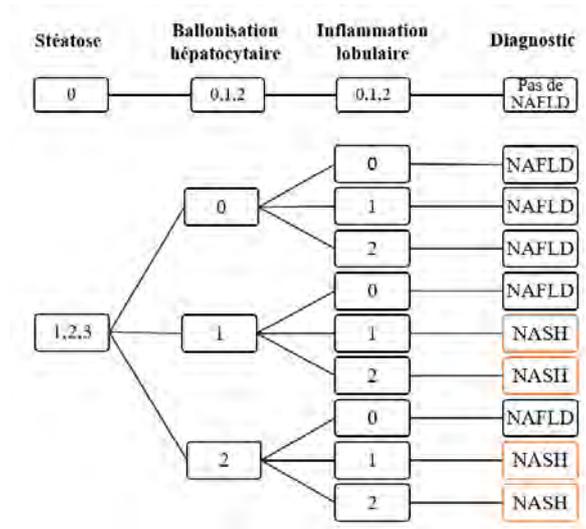


Figure 9 : Arbre diagnostique de la stéatohépatite non alcoolique

Fibrose \ Activité	0	1	2	3	4
0	Discret	Discret	Moyen	Sévère	Sévère
1	Discret	Discret	Moyen	Sévère	Sévère
2	Moyen	Moyen	Moyen	Sévère	Sévère
3	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère
4	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère

Tableau 4 : Index de sévérité de la maladie

C. Les facteurs de risques de la NASH

Les facteurs de risques de la survenue d'une stéatohépatite non alcoolique peuvent être résumés aux éléments suivants, constituants du Syndrome Métabolique (SM). En effet, certains considèrent la NAFLD et la NASH comme une manifestation hépatique du Syndrome Métabolique et comme le phénotype hépatique de l'insulino-résistance (4,6,7,18,19). Une autre théorie serait que la stéatose hépatique précéderait les pathologies du Syndrome Métabolique : de ce fait, les NAFLD ne seraient plus seulement une manifestation hépatique secondaire du Syndrome Métabolique mais peut-être un signe annonciateur (4).

Le **Syndrome Métabolique** est un ensemble de facteurs de risques de maladies cardiovasculaires et de diabète, lié à l'obésité centrale (= surplus de graisse abdominale mesuré par le tour de taille) et à l'insulino-résistance. En plus de ces critères obligatoires, le patient doit posséder au moins deux de ces quatre facteurs : hypertriglycéridémie, taux de cholestérol HDL réduit, hypertension artérielle et hyperglycémie/diabète avéré. En ce qui concerne les patients atteints de NAFLD, au moins un élément du SM est présent dans 9 cas sur 10, et un SM complet chez un tiers (20,21).

1. Surpoids ou obésité

Le surpoids est avéré pour un Indice de Masse Corporelle supérieur à 25 kg/m² et l'obésité pour un IMC supérieur à 30 kg/m². L'IMC est calculé par rapport du poids en kilos sur la taille exprimée en mètre et portée au carré. L'obésité est un facteur de risque majeur car elle est souvent accompagnée de plusieurs comorbidités, qui elles aussi sont des facteurs de risques de l'apparition de NAFLD (diabète par exemple).

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'IMC et le tour de taille. Mais certains patients avec un IMC < 25 kg/m² ayant une accumulation de graisse abdominale peuvent également présenter une NASH.

2. Diabète de type 2

Le diabète est caractérisé par la présence chronique d'une trop grande concentration de glucose sanguin. Cette hyperglycémie est actée lorsque la glycémie est supérieure à 1,26 g/L de sang.

L'hyperglycémie retrouvée dans le diabète de type 2 est liée à l'insuline : soit son action est déficiente (insulino-résistance), soit le pancréas n'en produit pas assez (insulinopénie), soit les deux mécanismes sont concomitants (22).

Les patients atteints de NAFLD ou de NASH ont 2,5 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 (4).

3. Insulino-résistance

L'insulino-résistance se définit comme un état de diminution de la réponse cellulaire et tissulaire à l'insuline (23).

Il est possible de retrouver une NASH chez un patient non obèse mais avec une insulino-résistance indépendante de l'obésité. Si on réussit à améliorer l'insulino-résistance chez un patient atteint de NASH, on assistera alors à une réduction de la stéatose et de l'inflammation.

4. Hypertriglycéridémie

L'hypertriglycéridémie est diagnostiquée lorsque le patient a un taux de triglycérides sanguins à jeun supérieur ou égal à 150mg/dL. (21)

5. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est définie par une tension artérielle systolique au-dessus ou égale à 130 mmHg ou une tension artérielle diastolique au-dessus ou égale à 85 mmHg (21).

D. Les complications de la NASH

Les principales complications de la NASH sont l'apparition de cirrhose hépatique, d'insuffisance hépatique et de cancer hépatocellulaire.

La NASH est désormais présentée comme la deuxième étiologie la plus courante de greffe hépatique suite à un cancer hépatique. Et, pour cette prochaine dizaine d'années, il est prédit que les complications hépatiques découlant de la NASH seront la cause principale de transplantation hépatique.

Il est également important de souligner que cette pathologie est aussi associée à une augmentation du risque de développer des complications extra-hépatiques telles que les maladies cardio-vasculaires, certaines maladies rénales chroniques, et certains cancers extra-hépatiques.

Le taux de mortalité (pour 1000 personnes/année) des patients atteints de NAFLD est de 15,4. Le taux de mortalité (pour 1000 personnes/année) des patients atteints de NASH est de 25,6.

Les principales causes de mortalité des patients atteints de NAFLD sont les maladies cardiovasculaires, les cancers extra-hépatiques (cancer colorectal), et les complications hépatiques.

D'ailleurs, des études ont montrés que la présence d'une NAFLD/NASH est un facteur de risque indépendant de morbidité et de mortalité cardiovasculaire : le risque de décès des patients atteints de NAFLD/NASH par maladies cardiovasculaires étant deux fois plus élevé. (4).

L'utilisation des scores d'activité histologiques de la NAFLD ne permet pas de prédire la survenue de ces complications de manière significative. **Par contre, le stade de fibrose hépatique permet de prédire de manière significative la mortalité toutes causes confondues, la morbidité lié aux complications hépatiques et le taux de transplantation hépatique.**

Les chercheurs Estes et al. ont prédit que d'ici 2030, la mortalité toutes causes confondues et liées au foie chez les patients NAFLD subirait une augmentation considérable et qu'environ 40% de ces décès concernerait les patients atteints de NASH (24).

E. Etude du mécanisme étiopathogénique de la NASH

1. Rappels d'anatomie hépatique

Le foie est une glande située dans le quadrant supérieur droit de l'abdomen : il occupe une grande partie de l'hypochondre droit, une partie de l'épigastre et de l'hypochondre gauche. Il a des rapports avec l'estomac en bas, le diaphragme en haut et en avant, l'œsophage en arrière et latéralement avec les côtes inférieures. La vésicule biliaire est la glande accessoire du foie en forme de poire qui repose sur la face inféro-postérieure de ce dernier.

Le foie est constitué de quatre lobes entouré d'une capsule : le lobe droit qui est le plus volumineux, le lobe gauche, le lobe caudé et le lobe carré. Le foie est également divisé en unités structurelles et fonctionnelles : les lobules. Les cellules du foie s'appellent les hépatocytes.

Le foie est vascularisé par l'artère hépatique et la veine porte. Il est important de noter le rôle de la veine porte : elle permet de drainer le sang pauvre en O₂ d'une partie du tube digestif, de la rate, de l'estomac et du pancréas vers le foie. On peut alors parler de **système porte hépatique**. Ce système porte fonctionne en parallèle de la grande circulation et est constitué d'un réseau de capillaires sanguins entre les organes drainés par la veine porte et le foie.

Ce système porte irrigue alors l'organe hépatique afin qu'il puisse exercer sa fonction de « filtre » et d'élimination de déchets présents dans le sang ainsi que le traitement des nutriments provenant du tube digestif (25).

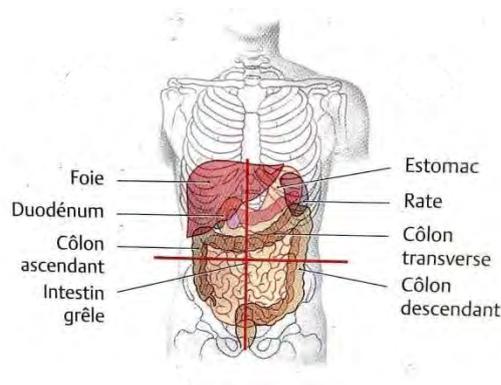


Figure 10 : Schéma d'une vue antérieure du foie montrant sa localisation et ses rapports avec les autres organes (14)

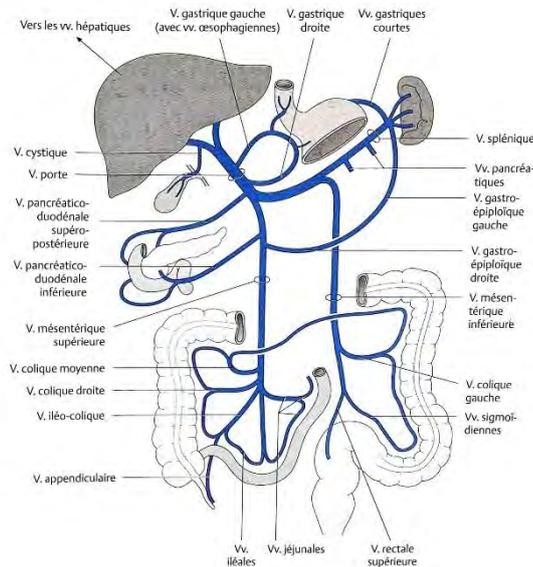


Figure 11 : Schéma du système porte et de la distribution de la veine porte (14)

2. Physiologie du foie

Le foie est largement impliqué dans le **métabolisme des lipides**.

Tout d'abord, il existe un apport de lipides dans le corps grâce aux repas. En postprandial, les lipides issus de la digestion circulent dans la lumière intestinale sous forme d'émulsions.

Une lipase va alors libérer ces lipides et vont être absorbés par les entérocytes (cellule du tube digestif). Dans ces entérocytes, les lipides sont regroupés et encapsulés sous forme de chylomicrons et passer dans la circulation sanguine.

De ce fait, une fois dans la circulation sanguine, les acides-gras vont donc être transportés dans les chylomicrons ou lipoprotéines : les acides-gras libres sont regroupés et liés par trois à une molécule de glycérol sous forme de triacylglycérol (TG) au sein de ces chylomicrons. Dans ces lipoprotéines, on va notamment retrouver le cholestérol d'origine alimentaire.

L'avenir de ces TG est de se faire hydrolyser par des lipoprotéines lipases tissulaires qui vont alors libérer des acides-gras libres (AGL). Les AGL vont alors pouvoir être stockés dans les adipocytes (= cellules du tissu adipeux), ou utilisé et stocké dans les muscles... Les AGL restants vont alors aller vers le foie.

Dans les adipocytes, les AGL sont stockés à nouveau sous forme de TG. Lorsque le corps a besoin de mobiliser de l'énergie, une lipoprotéine lipase hormono-sensible va pouvoir hydrolyser et libérer des AGL. Cette lipoprotéine lipase hormono-sensible peut être activée en présence d'un faible taux d'insuline et d'un fort taux de glucagon. C'est-à-dire en hypoglycémie.

Une fois ces acides gras libérés, ils vont pouvoir être transportés vers le foie. A destination, ces AGL vont pouvoir servir à la production de TG ou être stockés dans le foie sous forme de TG ou être encapsulés à nouveau dans une lipoprotéine de type VLDL ou être oxydés et utilisés pour son potentiel énergétique (β -oxydation des acides-gras par la mitochondrie) (13,26).

- *β -oxydation des acides-gras*

La β -oxydation des acides-gras est une étape de la lipolyse, c'est-à-dire de la production d'ATP grâce à l'oxydation des acides-gras. L'ATP est une molécule énergétique consommée par les tissus et organes du corps. Par exemple, le bilan énergétique de la β -oxydation du palmitate, acides gras à 16 carbones, est de 129 ATP.

Ce mécanisme se fait principalement dans les mitochondries et dans les peroxysomes (27,28).

- *Capacité hépatique de production de novo d'AGL et de TG*

Le foie est capable de produire, à partir de glucides et d'acides aminés, des acides-gras libres et des triacylglycérol (TG) : c'est la synthèse *de novo* des acides-gras ou la lipogenèse *de novo* des acides gras libres qui seront ensuite assemblés en TG.

Cette synthèse fait appel à différentes réactions métaboliques, à différents compartiments cellulaires et se fait en plusieurs étapes. Elle est alors régulée par de complexes mécanismes notamment par la glycémie (= taux de glucose dans le sang) et par contrôle hormonal.

Dans notre contexte, nous nous intéresserons et retiendrons justement plus particulièrement ces mécanismes de régulation.

L'insuline active la lipogénèse de novo grâce par exemple à l'initiation de la transcription d'enzymes ou via l'activation directe de ces enzymes utiles à la lipogénèse *de novo*.

L'hyperglycémie postprandiale active l'entrée du glucose dans les cellules hépatiques et lance les premières étapes de la lipogénèse *de novo*. Elle agit également sur la transcription d'enzymes responsables de la lipogénèse *de novo*.

Le glucagon freine la lipogénèse *de novo* en inhibant l'activité de certaines enzymes.

La mitochondrie est le lieu d'une étape de la lipogénèse *de novo* (27).

- *Capacité hépatique de production de lipoprotéines VLDLs*

Les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*) sont des lipoprotéines formés par le foie permettant de transporter les lipides dans la circulation sanguine. On retrouve le cholestérol produit par le foie, des TG, et l'apolipoprotéine B. Les VLDLs représentent une voie de sortie des AGLs hors du foie.

Le destin de ces VLDL dans la circulation sanguine est de se faire à hydrolyser par des lipoprotéines lipases venant des tissus périphériques. La libération d'AGL leur permettra alors de stocker ces acides gras ou d'être utilisé dans la β -oxydation à des fins énergétiques (26,27).

3. De la NAFLD à la NASH, un mécanisme pathologique pas encore élucidé

Malgré de nombreuses études, le modèle de mise en place physiopathologique des stéatohépatites non alcooliques n'a pas encore été totalement découvert.

La première hypothèse a été celle du mécanisme en « deux coups » ou « 2-Hit-Hypothesis ». Le premier coup toucherait le foie, avec l'apparition de la stéatose hépatique et le deuxième coup conduirait à une fibrose hépatique via la mise en place de l'inflammation (cytokines, infiltration de macrophages...).

Il semblerait que plusieurs mécanismes soient plutôt imbriqués et concomitants : en effet la théorie en « deux coups » n'expliquerait pas à elle seule l'impact des hormones du tissu adipeux, de l'alimentation, du microbiote intestinal... dans l'apparition de la NASH.

On réfléchira plutôt avec une théorie en « multiples coups » ou « multi-hit model ». La pathologie se développerait de manière concomitante avec l'apparition de l'obésité, de l'insulino-résistance et les autres affections du Syndrome Métabolique (4,19,29–31).

On peut par contre être certains que le développement d'une stéatohépatite non alcoolique est complexe et multifactoriel.

Afin de simplifier le récit et de faciliter la lecture, les mécanismes pathologiques de la NASH seront développés en parties séparées mais il faut bien avoir en tête que tous ces mécanismes se déroulent de manière simultanée comme le suggère la théorie en « multiples coups ».

a. Accumulation des lipides dans le foie : mise en place de la stéatose hépatique

Il existe trois mécanismes expliquant l'arrivée massive d'acides gras libre dans le foie, qui seront ensuite stockés en TG, conduisant à la stéatose hépatique.

- Augmentation des lipides venant du tissu adipeux viscéral

C'est la voie d'apport lipidique vers le foie quantitativement la plus importante. Elle représenterait 59 % des lipides arrivés dans le foie.

L'insulino-résistance retrouvée chez les patients atteints de NAFLD/NASH entraîne une diminution de l'effet anti-lipolytique de l'insuline sur le tissu adipeux.

En effet, comme vu précédemment, une lipase hormono-sensible est responsable du clivage des triglycérides stockés dans le tissu adipeux en acides gras libres qui seront alors libérés dans la circulation sanguine vers le foie.

En situation non pathologique, l'insuline va inhiber cette lipase et donc la libération des acides gras.

En situation d'insulino-résistance, la lipase hormono-sensible ne va plus être inhibée : un apport massif d'acides gras libres vers le foie est alors constaté. Une fois dans le foie, les acides gras libres vont être stockés sous forme de triglycérides (3,32–34).

- Activation de lipogénèse de novo hépatique

Encore une fois, ce sont les conséquences de l'insulino-résistance qui sont responsables de ce dérèglement métabolique. L'insulino-résistance entraîne une hyperinsulinémie. Ce taux élevé d'insuline va accélérer la lipogénèse *de novo* hépatique des triglycérides modulé par l'activation insulinique directe ou indirecte des facteurs de transcription SREBP1c et ChREBP. Ces deux facteurs de transcription activent la transcription de plusieurs enzymes de la lipogénèse *de novo*.

Cette augmentation de la production de novo des lipides dans le foie représente 26% des lipides hépatiques (3,30,32,33,35).

- Alimentation riche en sucres et en lipides

Le régime alimentaire est crucial : en effet, en passant d'une alimentation trop riche en graisses et sucre vers une alimentation équilibrée, les déséquilibres métaboliques tels que la stéatose et l'inflammation hépatique sont fortement améliorés.

La haute consommation de graisse est associée à l'insulino-résistance, à la dyslipidémie, et aux maladies cardiovasculaires et métaboliques.

La haute consommation de sucre est aussi liée aux stéatoses hépatiques non alcooliques. Via le fructose, le métabolisme hépatique des lipides peut être modulé. Le fructose favorise la lipogénèse *de novo* et stimule la synthèse des triglycérides. Mais encore, la β -oxydation mitochondriale est diminuée ainsi que la sensation de satiété.

L'alimentation représente 15 % des lipides arrivant vers le foie (3,30,32,33).

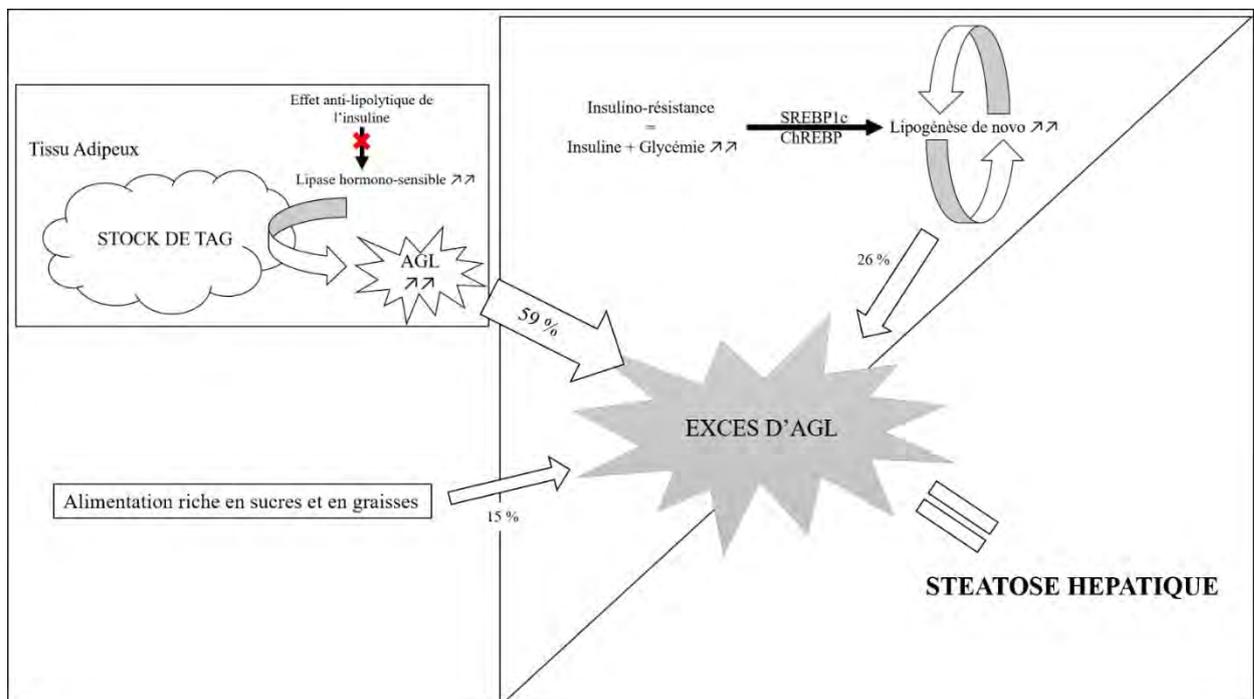


Figure 12 : Schéma du mécanisme de mise en place de la stéatose hépatique

b. Lipotoxicité

La lipotoxicité est définie comme « une dérégulation de l'environnement lipidique et/ou de la composition intracellulaire lipidique, menant à une accumulation de lipides nocifs, qui peut être associée à des organelles non fonctionnels, des lésions cellulaires et même la mort cellulaire. »

L'excès d'acides gras libre dans le foie conduit à une lipotoxicité. En provoquant une inflammation chronique, celle-ci va entraîner le foie vers la stéatohépatite non alcoolique.

Les lipides toxiques vont pouvoir modifier les fonctions des organites intracellulaires tels que le Réticulum Endoplasmique (ou RE) et les mitochondries. Un stress du RE et un stress mitochondrial va se mettre alors en place : une des conséquences sera l'entretien de l'inflammation chronique des tissus par la production d'espèces réactives de l'oxygène, c'est le stress oxydatif.

Le dysfonctionnement du RE et des mitochondries va affecter le fonctionnement général normal de la cellule et peut conduire à la fibrose voir à la mort des hépatocytes (apoptose). La β -oxydation des acides gras se déroulant en majorité dans la mitochondrie va également se voir perturbée et diminuée.

La lipotoxicité peut également modifier les voies de signalisation intracellulaire et notamment perturber la voie insulinique. On peut dire que la lipotoxicité encourage le développement de l'insulino-résistance.

Les lipides toxiques sont également capables d'interagir directement avec des cellules pro-inflammatoires (3,31,33,36).

c. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un mécanisme physiopathologique : c'est un état de déséquilibre entre la production d'espèces réactives (ER) et les mécanismes de réparation de l'hôte (antioxydants par exemple). Une mauvaise gestion de ces ER entraîne un vieillissement prématuré des cellules, leurs mutations et leur mort (37).

Du fait de l'accumulation d'AGL, les mitochondries hépatiques et leur β -oxydation est débordée : des espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont alors produites. Ces ERO sont coupables de stress oxydatif. On assiste alors au déclenchement de l'inflammation et à l'activation d'un facteur de transcription NF- κ B responsable de la résistance à l'insuline et de l'expression de gènes pro-inflammatoires.

Cette inflammation mitochondriale va conduire à la lésion des mitochondries et donc à une diminution des performances de la chaîne respiratoire mitochondriale qui élimine les déchets issus de la β -oxydation des AG et donc à nouveau une production de ERO.

Les ERO peuvent également causer l'apoptose cellulaire des hépatocytes et donc une cicatrisation fibrotique du foie.

On peut constater également chez les patients atteints de NASH, la surexpression du cytochrome CYP2E1 (= enzyme responsable de l'oxydation des AG hépatiques) qui est responsable de production d'espèces réactives de l'oxygène. Cette surexpression du cytochrome est directement associée au stress oxydatif, à la résistance à l'insuline et à l'accumulation d'AG hépatique.

Pour finir, il existe une corrélation entre le stade de gravité de la NASH avec le taux de stress oxydatif (29,38).

d. Rôle de l'inflammation chronique

La NASH est une maladie métabolique qui s'inscrit dans un contexte d'inflammation chronique, notamment du tissu adipeux et du foie. En effet, la présence d'inflammation hépatique est un critère histologique de diagnostic de la NASH.

On peut observer un taux sérique et hépatique de $TNF\alpha$ augmenté chez les patients atteints de NASH. Le $TNF\alpha$ est une cytokine produite par les macrophages, cellules responsables de la phagocytose lors du processus inflammatoire. Sa présence signe donc la présence d'inflammation, sachant qu'il possède lui-même des propriétés inflammatoires. Il est également impliqué dans les mécanismes d'insulino-résistance.

Une inflammation chronique adipocytaire a été constatée chez les patients atteints de stéatose hépatique : en effet, le tissu adipeux est plus inflammé chez les patients possédant une stéatose hépatique que les patients avec un taux de lipides hépatiques « normal » ; ceci indépendamment de l'obésité ou non du patient.

De plus, nous avons vu que l'obésité et le Syndrome Métabolique sont des facteurs de risque du développement de la NASH. Nous observons chez le patient obèse une infiltration de macrophages dans le tissu adipeux surchargé en lipides, montrant l'inflammation.

La surcharge lipidique et cette inflammation vont pouvoir modifier les cytokines produites par les adipocytes (augmentation de production de $TNF\alpha$ par exemple) et venir alimenter l'inflammation elle-même. N'oublions pas en plus la présence d'une résistance à l'insuline des tissus locaux et, par un mécanisme endocrine, des tissus et organes éloignés tel que le foie.

Une diminution des composants inflammatoires dans les tissus graisseux protège contre la résistance à l'insuline induite par l'obésité. L'inflammation chronique des tissus est alors une cause importante de la résistance à l'insuline dans l'obésité et dans la NASH.

Dans le foie, la diminution de l'inflammation conduit une diminution de son insulino-résistance et de sa stéatose. La surproduction de TNF- α , par macrophages infiltrés dans les adipocytes et dans les hépatocytes, conduit à une stimulation de la lipogénèse hépatique et une diminution de la production de VLDL. Ce phénomène participe à l'augmentation des lipides dans le foie : la stéatose.

Par le biais de l'augmentation de production de TNF α par les tissus périphériques et le foie lui-même, l'inflammation augmentée aggrave la gravité de la NASH et de la résistance à l'insuline.

De même, on constate un taux sérique d'IL-6, une autre cytokine pro-inflammatoire, augmenté chez les patients atteints de NAFLD : plus les taux sont élevés, plus l'inflammation et la fibrose hépatique sont importantes.

La lipotoxicité et le stress oxydatif, développés précédemment, participent au contexte inflammatoire.

Au travers de la production excessive de cytokines, l'inflammation joue un rôle clé dans la progression de la stéatose vers la NASH. En effet, des études démontrent que, à elles-seules, les cytokines peuvent reproduire les caractéristiques histologiques associées à la NASH : la chimiotaxie des neutrophiles, l'apoptose/nécrose des hépatocytes, la formation du corps de Mallory...

Pour finir, on sait que l'inflammation chronique favorise l'apparition de cancer tel que le carcinome hépatocellulaire, d'autant plus qu'elle est associée à une stéatose hépatique.

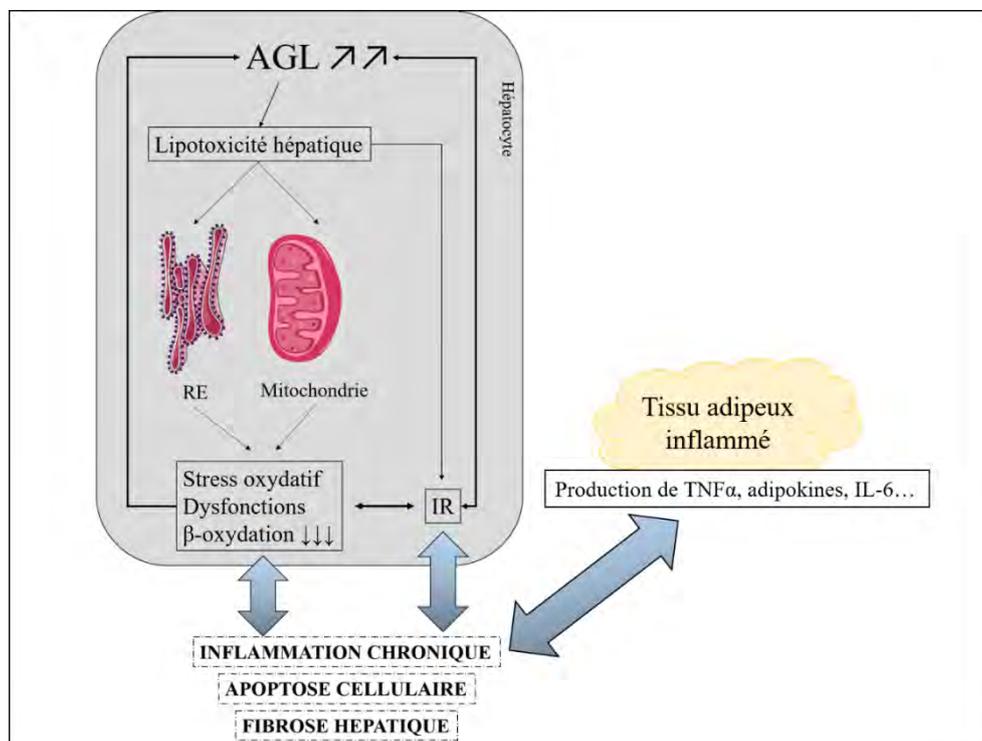


Figure 13 : Schéma résumant le mécanisme de mise en place de l'inflammation chronique retrouvée dans la stéatohépatite non alcoolique

e. Rôle de l'insulino-résistance

L'Insulino-Résistance (ou IR) peut être définie comme une diminution de la réponse tissulaire aux effets de l'insuline. La résistance tissulaire provoque alors une hyperinsulinémie et une hyperglycémie.

On peut également parler du Syndrome de Résistance à l'Insuline qui comprend les conséquences de l'hyperinsulinémie compensatoire liée à l'Insulino-Résistance. Il englobe alors la dyslipidémie, les dysfonctions endothéliales, les altérations des facteurs pro coagulants et des marqueurs de l'inflammation. Ceci entraîne les manifestations cliniques suivantes : le diabète, les maladies cardio-vasculaires, l'hypertension artérielle, le syndrome polykystique ovarien et les affections liées aux stéatoses non alcooliques (35).

Il est important de garder en tête que l'IR apparaît comme le lien commun entre le Syndrome Métabolique, l'obésité et les NAFLD. Certains parlent même de la NASH comme le phénotype hépatique de l'insulino-résistance(3,32).

En effet, dans ce contexte pathologique, on peut parler d'insulino-résistance hépatique en ces termes (35) :

« L'IR hépatique, définie comme l'incapacité de l'insuline à supprimer la production hépatique de glucose, peut être considérée comme le résultat d'une réponse imparfaite à l'insuline résultant de médiateurs libérés par les tissus périphériques (AGL et adipokines) ou de causes internes au foie lui-même (stéatose hépatique).

L'association entre la stéatose hépatique et l'IR peut être bidirectionnelle ; les produits délivrés par les tissus périphériques à cause de l'IR (AGL) contribuent à la stéatose hépatique et ; cependant la stéatose hépatique elle-même contribue aussi à l'IR. »

Nous allons synthétiser l'implication de l'IR dans le processus de la NASH en plusieurs points mais il faut garder en tête le lien bidirectionnel entre la mise en place de la stéatose, de la pathologie de la NASH et de la mise en place de l'IR. C'est un mécanisme complexe, qui s'auto-entretient.

- Impact de l'IR sur le tissu adipeux (TA)

Libération excessive d'acides gras depuis le tissu adipeux

Comme vu précédemment, dans des conditions physiologiques, l'insuline agit sur la lipase hormono-sensible qui permet de libérer des AGL à partir du stock contenu dans les adipocytes. L'hormone inhibe alors la lipolyse adipocytaire et favorise le stockage des TG par le tissu adipeux.

Une des conséquences de l'IR sur le TA conduit à une augmentation de la libération d'AGL dans la circulation sanguine. L'augmentation de la lipolyse adipeuse entraîne un flux excessif d'AGL vers le foie. Les AGL en masse jouent un rôle important dans la mise en place de l'IR hépatique en

interférant directement avec le récepteur à l'insuline et indirectement en encourageant l'accumulation de TG dans le foie (35).

- Impact de l'IR sur le foie

Stimulation de la lipogénèse de novo

La glycémie est modulée par l'insuline qui entraîne la baisse du taux de glucides sanguins. En période postprandiale, la glycémie est augmentée. Afin de diminuer le taux sanguin des glucides apportés par l'alimentation, l'hyperglycémie et l'insuline activent la lipogénèse *de novo* hépatique afin de transformer et stocker les glucides en excès.

Dans la situation d'une insulino-résistance, l'hyperglycémie va stimuler la production d'AGL et de TG par le foie via l'activation du facteur de transcription ChREBP qui code pour des enzymes de la lipogénèse *de novo*.

L'hyperinsulinémie retrouvée dans l'insulino-résistance entraîne l'activation de la lipogénèse *de novo* par l'activation du facteur de transcription SREBP1c qui code pour des enzymes de la lipogénèse *de novo* (34).

Transport actif des AGL vers le foie

L'insuline stimule l'expression du transporteur CD36 permettant l'absorption active des AGL par le foie. Ceci va donc en faveur d'une arrivée massive d'AGL vers le foie et la mise en place de la stéatose (31,32).

Diminution de l'export des AGL par le foie

En situation physiologique, le foie exporte ses AGL dans les VLDL. Mais, lors d'une stéatohépatite non alcoolique, l'apolipoprotéine B les constituants est moins produite à cause de l'action concomitante de l'insulinorésistance et de l'augmentation de production de TNF- α par les adipocytes. Les lipides du foie sont donc moins évacués dans la circulation sanguine (29,34).

Diminution de la β -oxydation des acides gras

L'étape mitochondriale de la β -oxydation des acides gras est perturbée et diminuée par l'hyperinsulinémie (29,35).

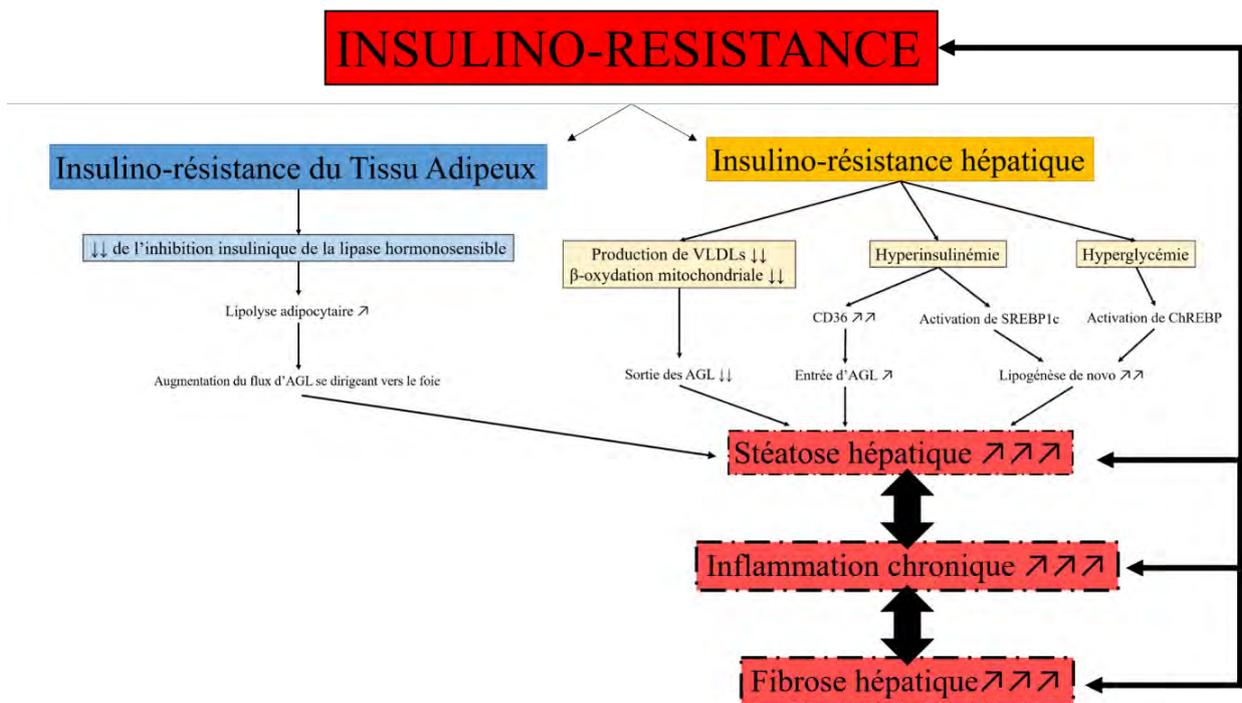


Figure 14 : Schéma du rôle de l'insulino-résistance et sa mise en place lors de la stéatohépatite non alcoolique

f. Le tissu adipeux, organe endocrine

Le tissu adipeux est capable de sécréter des cytokines et des hormones : les adipokines. Parmi elles, deux hormones peuvent se distinguer dans le rôle du développement de la NASH.

L'adiponectine est une hormone produite par le tissu adipeux. C'est une hormone anti-inflammatoire, qui augmente la sensibilité à l'insuline et qui possède des propriétés anti-fibrotiques. Elle a un effet antagoniste aux effets du $TNF\alpha$, qui lui-même diminue la production d'adiponectine.

Chez les patients sains, le taux d'adiponectine est plus élevé que chez les patients atteints de NASH. Le taux d'adiponectine est plus élevé chez les patients atteints d'une simple stéatose que chez les patients atteints de NASH indépendamment de l'IMC et de la présence de diabète de type 2. On pourrait penser qu'un faible taux d'adiponectine a un rôle dans la progression de la NAFLD vers la NASH, et qu'elle pourrait avoir une relation avec la sévérité de l'insulino-résistance.

En effet, des études ont montré une relation entre une faible concentration d'adiponectine circulante et une faible expression hépatique de son récepteur et l'apparition de fibrose hépatique dans un contexte de NASH.

La leptine est également une hormone produite par le tissu adipeux. Elle permet, entre autres, le contrôle de la sensation de satiété.

Elle est retrouvée en taux plus élevée chez les patients obèses et chez les patients atteints de NAFLD. On considère alors ces patients comme en état de résistance à la leptine.

En plus de cela, la leptine aurait un rôle dans la fibrogénèse : les souris déficientes en leptine seraient protégées contre la fibrose hépatique mais cela n'a pas encore été prouvé chez l'Homme (29,31,38).

g. Prédispositions génétiques

Nous pouvons nous poser la question de l'influence de la génétique sur l'apparition et l'évolution de la NAFLD et de la NASH. En effet, l'épidémiologie de la NASH montre des différences ethniques par exemple. Mais encore, il existe beaucoup de différences interindividuelles.

Le gène *palatin-like phospholipase domain-containing 3 (PNPLA3)* code la protéine Adiponutrine exprimée dans le tissu adipeux.

Deux variants de ce gène ont été identifiés comme impliqués dans les différences interindividuelles et ethniques dans l'importance de la stéatose hépatique indépendamment de l'insulino-résistance et la concentration des lipides circulants.

Le variant *rs6006460* est associé à un faible taux hépatique de TG et est présent chez les ethnies avec une prévalence moins importante de NASH comme les Afro-Américains.

Le variant *rs738409* est associé à un fort taux hépatique de TG et est présent chez les ethnies avec une prévalence plus importante de NASH comme les Hispano-Américains.

A elles seules, ces variations génétiques sont responsables de 72% des variations interindividuelles et ethniques et fait de *PNPLA3* le gène majeur influant sur la stéatose (3,39).

Nous avons essayé ici d'aller à l'essentiel et de vulgariser un maximum les articles scientifiques relatant le mécanisme de mise en place des stéatohépatites non alcooliques encore très méconnu et très complexe.

C'est dans ce contexte très inflammatoire que la cicatrisation des lésions hépatiques devient difficile, entraînant la fibrose du foie conduisant parfois à une cirrhose, voire même à un carcinome hépatocellulaire.

L'essentiel dans le cadre de cette thèse est de retenir l'importance de l'impact de l'inflammation chronique des tissus et de l'insulino-résistance. En effet, ces deux mécanismes pathologiques sont le point commun entre de nombreuses maladies métaboliques constituant le Syndrome Métabolique telles que l'obésité et le diabète de type 2.

N'oublions pas que ces pathologies sont d'ailleurs des facteurs de risques de développement des stéatohépatites non alcooliques.

Dans la partie suivante, nous allons développer la notion de microbiote, et plus spécifiquement de microbiote oral. Sa production de produits bactériens inflammatoires, ainsi que son lien bidirectionnel avec le diabète de type 2, porte à facilement imaginer un lien avec le contexte d'inflammation et d'insulino-résistance des stéatohépatites non alcooliques : serait-ce une nouvelle piste à explorer ?

Amandine Everard va dans ce sens en qualifiant cette inflammation chronique, de basse intensité, mais destructrice « d'inflammation métabolique ». C'est dans la citation suivante qu'elle souligne d'autant plus son importance et la relie au microbiote en ces termes (34) :

« Aujourd'hui plusieurs travaux ont permis de mettre en évidence qu'une surcharge nutritionnelle le plus souvent associée à l'ingestion de certains acides gras ou suite au passage dans le sang de composés d'origine microbienne était un facteur clé dans la genèse de cette inflammation métabolique. (...) ont révélé un lien de causalité entre l'inflammation métabolique et le développement des désordres métaboliques tels que la résistance à l'insuline et le diabète de type 2.

En réalité, il semble qu'un excès de nutriments tels que certains lipides et sucres induit des dysfonctions métaboliques mais déclenche aussi simultanément une réponse inflammatoire qui va à son tour induire des désordres métaboliques conduisant à encore plus d'inflammation et de stress. Un cercle vicieux se met alors en place et constitue ainsi un mécanisme menant à davantage de détériorations métaboliques. »

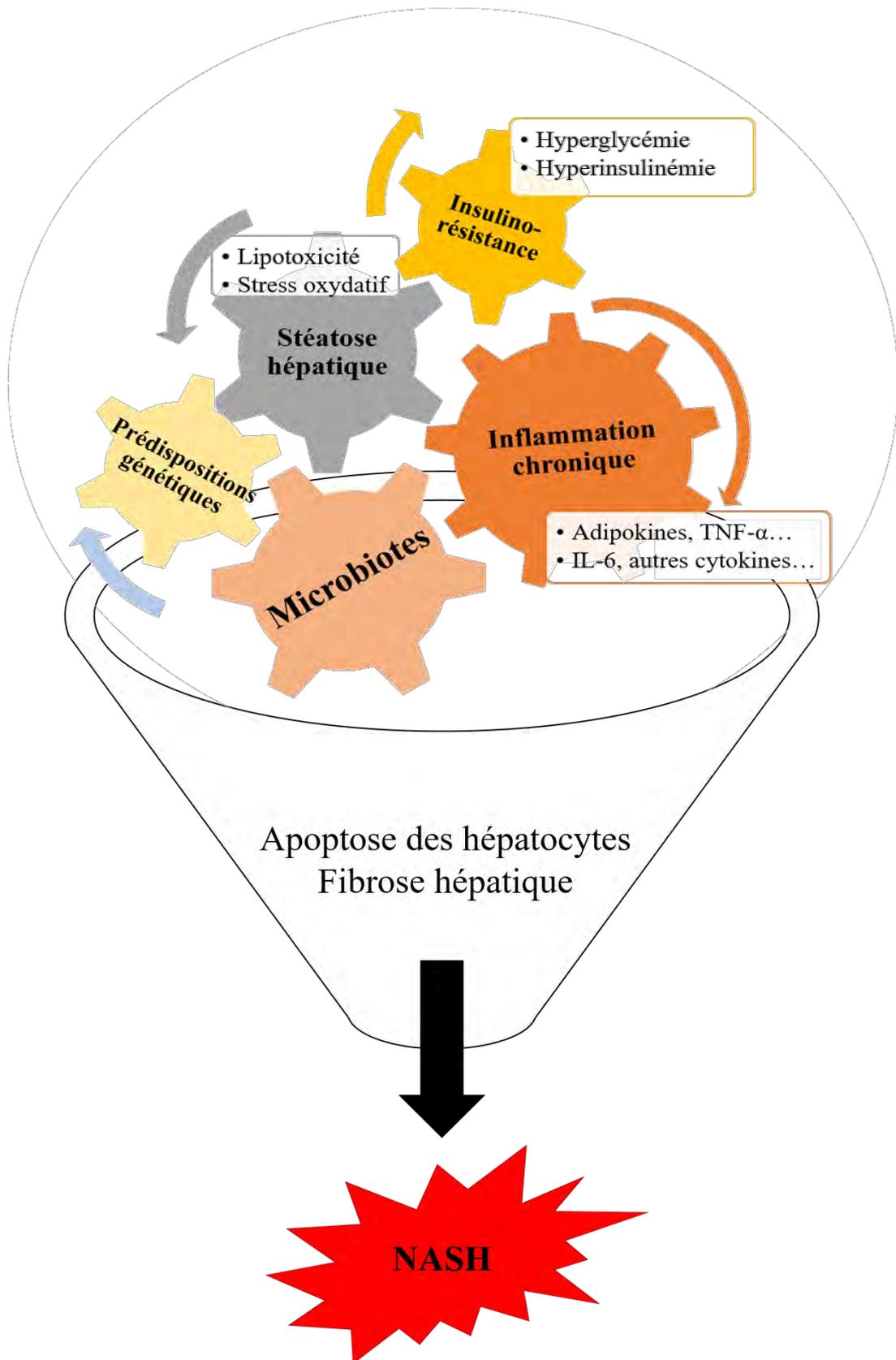


Figure 15 : Schéma récapitulatif des mécanismes étiopathogéniques lors d'une stéatohépatite non alcoolique

II. DEFINITION DU MICROBIOTE

Un microbiote est un ensemble de micro-organismes vivant dans un environnement spécifique. Ces micro-organismes peuvent être des bactéries, des champignons, des virus ou des parasites... et vivent en équilibre ensembles au sein d'un hôte. On parle de symbiose entre l'hôte et le microbiote : le Larousse définit la symbiose en ces termes : « Association étroite de deux ou plusieurs organismes différents, mutuellement bénéfique, voire indispensable à leur survie » (40).

Au sein du corps humain, il existe plusieurs microbiotes tel que le microbiote buccal, le microbiote intestinal, le microbiote pulmonaire... Nous pouvons alors parler de flore buccale, flore intestinale ou bien pulmonaire. Par exemple, la flore buccale est composée de plus de 500 espèces bactériennes différentes dans une quantité totale de plus de 10^{10} bactéries (41).

Ces microbiotes vont jouer plusieurs rôles dans l'organisme : ils contribuent au développement normal de la physiologie, de la nutrition et du système de défense de l'hôte tel que le renforcement des mécanismes de défense de l'hôte ou la résistance à la colonisation par des agents pathogènes (41,42).

Ces microbiotes sont différents au sein du même individu (entre les sites, selon l'âge...) et il existe de grandes variations interindividuelles, ce qui implique que chaque microbiote est unique à un endroit donné, à un moment donné, pour un individu donné et entre deux individus.

Au sein d'une même bouche, on aura donc différentes flores car il existe différents sites avec différentes conditions environnementales (taux d'oxygène, pH, surface dent ou muqueuse, accessibilité des aliments...). On pourra citer les exemples de la flore de la plaque bactérienne sur les dents qui sera alors différente de la flore de la langue (43).

La flore bactérienne peut s'organiser en associations de bactéries : c'est la création d'un biofilm, réel réseau d'interactions et d'habitat des bactéries. Cette matrice dynamique formée de plusieurs couches de micro-organismes permet, par exemple, leur survie en piégeant les nutriments, ou la mise en place d'échanges nutritionnels et métaboliques entre eux. La structure permet également de fixer les bactéries à un endroit donné : sinon, dans la cavité buccale, les bactéries seraient dégluties avec la salive.

Mais encore, grâce à la formation de ce biofilm, les bactéries peuvent même acquérir des compétences particulières : on sait que les bactéries ont un phénotype différent, et donc une expression génétique différente, lorsqu'elles font parties d'un biofilm que lorsqu'elles sont en milieu liquide libre. Ceci s'exprime notamment avec une meilleure résistance aux antibiotiques.

Dans la cavité buccale, le biofilm buccal peut se minéraliser et devenir le tartre dentaire, structure beaucoup plus stable et protectrice que le biofilm seul (44–46).

A. Rôle du microbiote intestinal sur le poids et la composition du corps

Dans une étude, Backhed et al. ont comparé des souris dépourvues de microbiote intestinal (souris MT-) et des souris « conventionnelles » avec un microbiote normal (souris MT +). Ils ont constaté que les souris MT + ont plus de tissu adipeux et ont un pourcentage de graisse corporelle plus élevé que les souris MT - malgré une alimentation comparable, voire moindre pour les souris MT + (47).

Les changements ne s'arrêtent pas là : la présence de microbiote intestinal entraîne également un taux plus élevé de leptine, une adipokine qui augmente l'appétit, et une augmentation de l'insulino-résistance. La glycémie à jeun, ainsi que l'insulinémie, est augmentée chez la souris MT +.

Pour aller plus loin, si on implante un microbiote intestinal aux souris MT-, en 14 jours seulement, elles subissent une augmentation de 57% de leur graisse corporelle et voient l'apparition d'une insulino-résistance.

En effet, l'expression génétique intestinale du facteur (Fiaf) est également modifiée en fonction de la présence de microbiote ou non.

En bref, le facteur Fiaf diminue le stockage des acides gras dans le tissu adipeux et les muscles et diminue la quantité d'acides gras en activant les enzymes responsables de leur oxydation.

Chez les souris MT – implantée d'un microbiote, apparaît une diminution de l'expression intestinale du facteur Fiaf. On voit donc une augmentation du stockage des acides gras dans le tissu adipeux et alors une expansion de ce dernier. L'activité des enzymes d'oxydation des acides gras est également diminuée.

Le facteur Fiaf a donc été un peu plus étudié : des souris MT- avec le récepteur du facteur Fiaf non fonctionnel ont le même taux de graisse corporelle que les souris MT +. **Le facteur Fiaf peut alors être vu comme un médiateur de la régulation microbienne de la graisse corporelle.**

On peut conclure que la présence du microbiote intestinal ou non conditionne la composition du corps et la présence de graisse corporelle. Ce microbiote peut notamment interagir avec son environnement par l'expression génétique de facteurs, comme le facteur Fiaf (47).

Tout à l'heure nous verrons également que la composition de ce microbiote peut avoir une influence directe sur l'apport énergétique de l'alimentation.

B. Rupture de l'équilibre : introduction de la notion de dysbiose

Le microbiote va alors pouvoir subir des changements au cours du temps selon certains facteurs de sélection, qui vont rompre l'équilibre flore/hôte et mener à une pathologie : c'est la dysbiose.

La dysbiose est une altération qualitative et fonctionnelle de la flore, on a alors un changement au sein de la flore microbienne dite normale entraînant une rupture des relations bénéfiques avec l'hôte, au détriment de sa santé (42).

On peut également interpréter la notion de dysbiose comme une variation du microbiote individuel comparé à la population générale (48).

Par exemple pour la flore buccale, une utilisation trop prolongée de Chlorhexidine en bain de bouche entraîne une pression de sélection sur les bactéries et rompt l'équilibre du microbiote. Alors, la composition de la flore buccale est modifiée. On pourra observer une coloration de la langue et des dents suite à cet équilibre rompu (49).

De la même manière, une utilisation prolongée d'antibiotiques comme l'amoxiciline combinée à l'acide clavulanique peut déséquilibrer la flore buccale. On aura le développement en excès d'un champignon normalement présent dans la flore buccale et l'apparition d'une pathologie : la mycose à *Candida Albicans* ou candidose. Au niveau du microbiote digestif, l'Augmentin peut également entraîner une dysbiose entraînant des diarrhées (50).

Le microbiote est donc dynamique, modifiable, et vivant entre plusieurs équilibres : entre les bactéries elles-mêmes mais aussi avec ses relations avec l'hôte.

1. Exemple de dysbiose dans la cavité buccale : la maladie parodontale ou parodontite

La maladie parodontale est une maladie inflammatoire due à un déséquilibre entre le biofilm buccal et une réponse immuno-inflammatoire excessive et disproportionnée de l'hôte. Celle-ci conduit à une destruction des tissus de soutien de la dent tel que l'os et la gencive et une perte des dents à terme (42).

Cette destruction et sa progression est le résultat d'une combinaison complexe de processus tels que l'accumulation de bactéries parodonto-pathogènes dans le sulcus de la dent (comme le complexe rouge formé par *P.gingivalis* / *T. denticola* et *T. Forsythia*), la libération de substances bactériennes et une réaction inflammatoire de l'hôte excessive (43).

Il existe plusieurs étiologies au développement d'une parodontite : l'accumulation de plaque bactérienne (manque d'hygiène bucco-dentaire), un contexte hormonal particulier (grossesse, puberté...), une prédisposition génétique, la consommation de tabac, la présence d'un diabète non équilibré... Mais, malgré le côté multifactoriel de la parodontite, l'élément constant et indéfectible est la dysbiose du microbiote buccal. En effet la flore buccale est toujours modifiée qualitativement et des bactéries pathogènes prennent le dessus.

L'autre élément constant étant la réponse inflammatoire inadaptée de l'hôte : on retrouve la notion de relation d'équilibre bidirectionnel entre les bactéries et l'hôte (51).

III. IMPLICATIONS DES MICROBIOTES DANS DES PATHOLOGIES GENERALES

Nous l'avons compris, les microbiotes font partis intégrante de notre organisme et permettent de maintenir un certain équilibre. Toutefois, un équilibre sous-tend qu'un changement de réponse de la part de l'hôte ou du microbiote conduirait à un déséquilibre global et mènerait à une pathologie.

C'est pourquoi, il est intéressant d'étudier le lien entre le microbiote et certaines maladies métaboliques telles que le diabète ou la NASH... Afin d'illustrer ce propos, nous allons étudier le lien entre le microbiote intestinal et l'obésité (facteur de risque du développement de la NASH) et le lien entre le microbiote intestinal et l'apparition d'un hépato-carcinome (complication de la NASH).

A. Microbiote intestinal et obésité

Nous avons vu tout à l'heure que la présence du microbiote intestinal ou non avait une influence majeure sur le poids et le taux de graisse corporelle.

En effet, dans la même étude, le poids des souris MT – n'augmente pas, même sous une alimentation riche en graisse et en sucre, contrairement aux souris MT + : l'alimentation riche seule ne suffit pas à induire une obésité.

Nous pouvons alors nous pencher sur la notion de dysbiose du microbiote intestinal chez la personne obèse.

La composition du microbiote joue un rôle majeur sur le tissu adipeux et sur le métabolisme énergétique. Les personnes atteintes d'obésité ont un microbiote intestinal spécifique notamment capable d'extraire plus d'énergie de l'alimentation : des souris obèses vont présenter dans leurs selles plus de produits finaux issus de la fermentation bactérienne des carbohydrates (glucides) que des souris maigres montrant un métabolisme énergétique des glucides plus efficace.

De ce fait, quand on greffe le microbiote intestinal d'une souris obèse à une souris MT-, cette dernière prend plus de poids et a une capacité d'extraction d'énergie du bol alimentaire plus efficace que les souris MT – greffées avec un microbiote intestinal d'une souris « mince ».

On peut alors affirmer que le phénotype « obèse » peut se transmettre, via le microbiote intestinal. Ce qui met en perspective le **rôle majeur de la composition du microbiote intestinal dans la pathologie de l'obésité** (47).

B. Microbiote intestinal et prévalence des carcinomes hépatocellulaires

Nous pouvons aller plus loin grâce à des études qui ont montré le lien entre la qualité et la quantité de la flore intestinale, la présence d'inflammation intestinale augmentée, de perméabilité intestinale augmentée et l'apparition d'un processus d'hépto-carcinome chez les patients atteints de NAFLD. N'oublions pas que les NAFLD sont la troisième étiologie de carcinome hépatocellulaire (ou HCC) dans le monde.

L'étude de Francesca Romano Ponziani et al. compare le microbiote de trois groupes de patients : des patients atteints de NAFLD au stade cirrhose avec un HCC, des patients atteints de NAFLD au stade cirrhose mais sans HCC et des patients sains « contrôle » (52).

La perméabilité intestinale et l'inflammation intestinale sont plus également plus élevés chez les patients atteints de NAFLD. Les marqueurs de l'inflammation qu'ils ont choisis d'étudier révèlent que le récepteur TLR 4, répondeur à un produit bactérien, joue un rôle crucial dans le processus d'hépto-carcinogénèse.

En effet, on peut constater qu'il existe une flore intestinale différente entre les patients témoins sains et les deux groupes de patients atteints de NAFLD. Le microbiote intestinal des patients atteints de NAFLD est moins diversifié que chez les patients sains.

Il existe une augmentation de bactéries Gram négatives et une diminution de bactéries protégeants des lésions hépatiques chez les patients atteints de NAFLD avec hépto-carcinome. Chez la souris, l'administration de probiotiques ont démontré la diminution de l'incidence des HCC. Ces probiotiques ont alors modulé la composition du microbiote intestinal et ont restauré la perméabilité intestinale.

De plus, le lien direct entre les bactéries intestinales et la régulation immunitaire de l'hôte a été démontré. L'inflammation et la perméabilité du foie sont modulées par la composition et le nombre de bactéries du microbiote intestinal.

En conclusion, **la composition du microbiote intestinal pourrait favoriser l'émergence d'un microenvironnement local favorable à l'hépatocarcinogénèse via l'expression accrue de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires et l'activation de cellules de l'immunité (52,53).**

C. Le microbiote buccal dans les pathologies générales

1. Microbiote buccal, maladie parodontale et diabète de type 2

En ce qui concerne la flore buccale, des liens ont été prouvés entre le diabète de type 2 et la maladie parodontale. Il est vrai qu'une maladie parodontale mal équilibrée au sein de la bouche conduit à un déséquilibre du diabète et vice-versa. C'est pourquoi, la parodontite est maintenant déclarée comme une des 6 complications du diabète (22). On retrouve alors dans les recommandations de la HAS sur le suivi des diabétiques de type 2 (22) :

« L'hyperglycémie favorise la croissance des bactéries de la plaque dentaire et induit une réponse inflammatoire détruisant le tissu conjonctif et favorisant les parodontites.

L'infection parodontale influe sur l'équilibre glycémique en induisant une insulino-résistance par la production de cytokines (protéines de l'inflammation) et par l'amplification de la capacité des macrophages à répondre aux AGE (Advanced Glycation Endproducts³⁷, protéines glyquées appelées aussi produits de glycation avancée). Ces AGE ont un rôle important dans le déterminisme des lésions cellulaires et tissulaires du diabète. »

Nous retiendrons la capacité du microbiote buccal à influencer sur l'insulino-résistance de l'hôte via des cytokines et sur le système immunitaire de l'hôte via une action sur les macrophages.

2. Endocardite infectieuse et microbiote buccal

Selon le Pilly – Maladies infectieuses et Tropicales (54):

« *L'endocardite infectieuse (EI) est une infection d'une ou plusieurs valves cardiaques, natives ou prothétiques, le plus souvent par une bactérie, plus rarement par un champignon. Les agents infectieux gagnent la circulation sanguine via une porte d'entrée qu'il convient de rechercher et de traiter le cas échéant, puis se fixent au niveau de la valve* »

Les portes d'entrées de l'agent infectieux peuvent être multiples :

- Porte d'entrée cutanée (40 %)
- Porte d'entrée dentaire (29 %)
- Porte d'entrée gastro-intestinale (23%)

On place donc l'étiologie dentaire de l'EI à la seconde place. On associe la maladie parodontale à cette étiologie dans 28 % des cas (55).

De ce fait, l'hygiène bucco-dentaire et les soins dentaires sont placés au centre du traitement et de la prophylaxie des EI. C'est alors **le contrôle du microbiote buccal qui permet la prévention des accidents septicémiques et donc de prévenir la fixation d'agents pathogènes buccaux sur les valves cardiaques.**

Plusieurs recommandations ont été mise en place comme le suivi régulier des patients à risque d'endocardite infectieuse par le chirurgien-dentiste ou encore des mesures d'antibioprofylaxies et la contre-indication de certains actes de soins dentaires afin de limiter les septicémies liés à ces soins (56).

3. Mécanisme d'implication des bactéries buccales dans certaines maladies générales à travers l'exemple du *Porphyromonas gingivalis*, bactérie buccale à haut potentiel pathogène

Nous allons étudier ici comment les bactéries buccales peuvent être impliquées dans certaines maladies générales. Nous avons choisi de le faire à travers l'exemple du *Porphyromonas gingivalis* afin de simplifier le récit mais il faudra garder en tête que cette bactérie n'est pas la seule bactérie buccale à pouvoir être impliquée.

a. Présentation de *Porphyromonas gingivalis*

Le *P.gingivalis* est une bactérie gram négative, anaérobie stricte et non mobile, retrouvée communément dans le microbiote oral. Cette bactérie, anciennement classée dans le genre *Bacteroides Gingivalis*, fait partie du genre *Porphyromonas*.

Etant anaérobie stricte, son habitat privilégié dans la bouche est l'espace intra-sulculaire situé entre la gencive et la dent. Il est alors capable, afin de pallier au manque de sucre dans cet environnement, de fermenter des acides aminés pour assurer son métabolisme énergétique.

Cette bactérie peut devenir pathogène et forme, avec *Treponema Denticola* et le *Tannella Forsythia*, le complexe rouge qui est parodonto-pathogène et est incriminé dans l'étiologie de la parodontite.

Le *P. gingivalis* peut produire des facteurs de virulences conduisant à la destruction de l'hôte. En effet, cette bactérie peut produire des enzymes à activité protéolytiques capable de porter atteinte à l'intégrité des tissus (via dégradation du collagène ou des jonctions intercellulaires par exemple) et de perturber les défenses de l'hôte (via la dégradation des immunoglobulines ou le clivage de récepteurs membranaires par exemple).

Le *P. gingivalis* sécrète également des produits métaboliques toxiques pour les cellules humaines et qui ont des propriétés d'immuno-modulation. L'interaction entre le *P. gingivalis* et les cellules de l'hôte induit la production de cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 et le TNF α . (34,43,57–59).

b. Implication et mécanismes d'action du *P. Gingivalis* dans certaines maladies générales

Au vu de son caractère inflammatoire et pathogène, il serait alors intéressant alors d'aller plus loin et d'étudier l'implication de cette bactérie buccale dans les maladies générales.

En effet, le *P. gingivalis* est aussi lié à plusieurs maladies métaboliques comme les maladies cardiovasculaires et le diabète par exemple, et plus surprenant, dans les accouchements prématurés (7).

On peut également aller plus loin en citant cette étude, qui relate l'implication de la Gingipaïne, protéine sécrétée par le *P. gingivalis*, dans la maladie d'Alzheimer (60).

Dans le cadre d'une parodontite par exemple, le *P. gingivalis* sécrète des lipopolysaccharides (LPS) et d'autres facteurs de virulence dans l'espace parodontal. Ces agressions locales entraînent une réaction immunitaire inflammatoire excessive de l'hôte (61).

Les LPS, en stimulant les macrophages et autres cellules de l'immunité via des récepteurs tels que TLR-2 et TLR-4, des cytokines comme le TNF α vont être produites par l'hôte et vont entraîner de la destruction locale. Le *P. gingivalis* a donc la possibilité, via ses facteurs de virulence, d'endommager la barrière épithéliale gingivale et donc d'ouvrir une fenêtre sur la circulation sanguine.

De ce fait, ces LPS, les cytokines pro-inflammatoires et les bactéries elles-mêmes vont pouvoir aller dans la circulation générale, provoquer une endotoxémie et induire une inflammation à distance dans un autre tissu comme le foie, le cœur ou même provoquer des désordres métaboliques (42,57,58).

En effet, chez la souris nourrie avec un régime alimentaire riche en graisse, il a été montré que la parodontite, et plus précisément les LPS produits par le *P.gingivalis*, sont des facteurs aggravant de l'intolérance au glucose et de l'insulinorésistance (58).

On peut alors parler de deux mécanismes d'implication des bactéries buccales dans certaines maladies générales (7) :

- Mécanisme direct par circulation et fixation des bactéries elle-même dans un lieu différent de la bouche (exemple de l'endocardite infectieuse).
- Mécanisme indirect par circulation des facteurs de virulences bactériens et cytokines pro-inflammatoires vers des tissus différents de la bouche. Une fois sur place, il y aura alors une activation de l'inflammation et une réponse aigüe des tissus. (exemple de la maladie parodontale et du diabète)

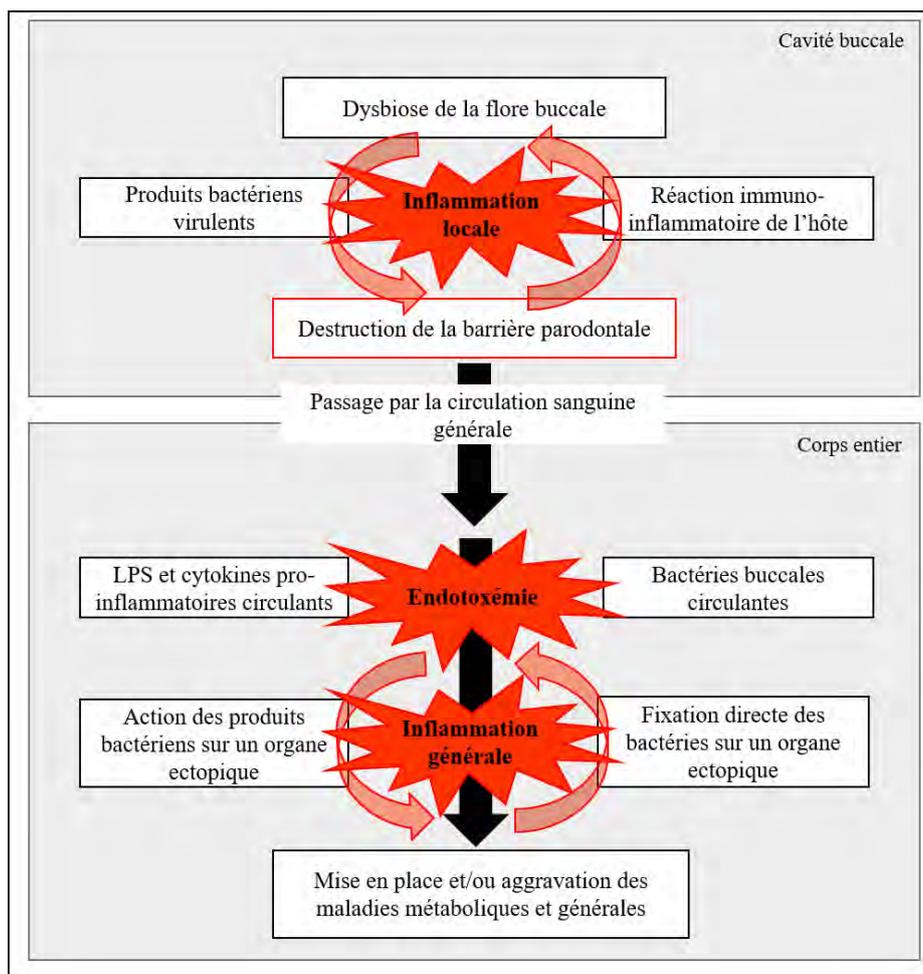


Figure 16 : Schéma montrant les mécanismes d'implication des bactéries buccales dans certaines maladies générales

IV. IMPLICATION DES MICROBIOTES DANS LES STEATOHEPATITES NON ALCOOLIQUES

A. Influence du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle dans la digestion et l'absorption des nutriments, le système immunitaire de l'hôte et dans la production d'hormones intestinales.

Nous avons précédemment déjà relevé que le microbiote intestinal avait aussi une influence sur l'obésité et la prévalence des cancers hépatiques. Il est important de garder en tête que l'obésité est un facteur de risque de développement de la NASH et l'hépatocarcinome est une complication de la NASH.

Si on reprend le même modèle expérimental que précédemment, une souris sans microbiote intestinal ne développe pas d'obésité, mais également moins de stéatose hépatique (48).

1. Modification du microbiote intestinal

A l'image de l'obésité, il existe également une dysbiose du microbiote intestinal chez les patients atteints de NASH. Une étude a montré une augmentation significative de la prévalence de *Bacteroides* et une diminution significative de la prévalence de *Prevotella* dans la composition des selles des patients atteints de NASH comparé à des patients sains (62).

En effet, la proportion de *Prevotella* est significativement plus basse chez les patients atteints de NASH et d'une fibrose de stade supérieur ou égal à 2 comparé aux patients atteints d'une fibrose de stade 0 ou 1.

Chez les patients et les souris atteintes de NAFLD comparé à des témoins sains, la prévalence des *Lactobacilles* est augmentée et est associée à une plus grande sévérité de la stéatose hépatique.

Les patients atteints de NASH auraient une quantité plus importante de bactéries productrices d'éthanol et un taux circulant plus élevé de ce dernier comparé aux patients atteints de NAFLD, ce qui pose la question du rôle de l'éthanol dans la progression vers la NASH (29,36).

Outre les différences qualitatives, le microbiote d'une personne atteinte de NAFLD ou de NASH possède des différences quantitatives. Le SIBO (ou Small Intestinal Bacterial Overgrowth) a une prévalence plus élevée chez les patients atteints de NAFLD (56%) comparé aux patients sains (21%). Effectivement, les patients avec SIBO ont un taux d'endotoxines plus élevées mais il n'y a pas encore eu d'études prouvant la relation entre le SIBO et la NASH (47).

La présence de cette dysbiose est directement liée au régime alimentaire riche en graisse saturée et en cholestérol.

2. Proximité anatomique et fonctionnelle de l'intestin et du foie

Le foie et le tube digestif sont tous les deux situés dans l'abdomen et donc sont proches anatomiquement. Cette proximité est renforcée par le système porte qui ajoute une proximité fonctionnelle et une possibilité d'échanges : d'autant plus que le premier organe à être perfusé par la veine porte à la sortie de l'intestin est le foie. La veine porte représente 75 % de l'irrigation du foie.

Le système porte amène alors au foie, outre des nutriments issus de la digestion, d'autres molécules qui ont pu passer la paroi intestinale. On parle d'axe intestin- foie (13,25,26).

3. Inflammation et dysfonction de la barrière intestinale

On peut se représenter la barrière intestinale comme une entité fonctionnelle et anatomique constituée :

- D'une couche de cellules épithéliales (entérocytes)
- De jonctions serrées reliant les entérocytes entre eux (par exemple ZO-1 ou JAM-A)
- De mucus produit par les cellules caliciformes (muqueuse intestinale). Le mucus contient notamment des cellules immunitaires.

La barrière intestinale sépare et filtre le contenu de l'intestin et donc également les produits du microbiote intestinal de la circulation sanguine. La barrière intestinale est alors perméable à certains produits et imperméable à d'autres : c'est une interface interactionnelle avec le sang (34,36).

- L'inflammation comme facteur clé

Nous avons largement développé la présence d'un contexte inflammatoire particulier nécessaire à la mise en place de la NASH. La dysbiose du microbiote intestinal contribue à cette inflammation via un composant de la paroi des bactéries à Gram négatif, les lipopolysaccharides (LPS) ou endotoxines. Ce sont des molécules pro-inflammatoires puissantes qui interagissent notamment avec un récepteur TLR4 exprimé par les entérocytes. Une fois activé, TLR4 est capable d'initier une réponse inflammatoire qui conduit à des lésions hépatiques. En effet, une inactivation de TLR4 chez la souris protège du développement de l'inflammation et des désordres métaboliques tels que l'insulino-résistance et la stéatose hépatique. Pour aller plus loin, ce récepteur est aussi crucial dans le développement d'une des complications de la NASH et pourrait promouvoir la fibrose et l'hépatocarcinogénèse (52,53,57).

Des taux élevés de LPS dans la circulation sanguine provoquant une endotoxémie métabolique ont un rôle confirmé dans le déclenchement de l'inflammation et de l'insulino-résistance chez les patients atteints d'obésité et de diabète de type 2 (29,35,36,63).

Le microbiote intestinal, capable de sécréter les LPS et d'autres composés bactériens inflammatoires, a donc un rôle clé dans l'inflammation chronique et notamment dans l'inflammation et la perte d'intégrité de la barrière intestinale.

- Perméabilité de la barrière intestinale

Du fait de l'axe intestin-foie, si la barrière intestinale est dysfonctionnelle, alors des produits microbiens intestinaux comme les LPS ou d'autres endotoxines, qui normalement ne passent pas ce filtre, peuvent alors accéder au foie via la veine porte. Une fois dans l'organe hépatique, ils peuvent induire une réaction inflammatoire via l'activation de cellules inflammatoires du foie.

Comme vu précédemment, l'équilibre entre tous ces éléments est primordial pour une bonne santé. La mauvaise alimentation menant à une dysbiose du microbiote intestinal peut alors endommager d'avantage l'épithélium intestinal, augmenter la perméabilité intestinale et exposer le foie à des produits bactériens nocifs.

En effet, dans le développement de la NAFLD et de la NASH, une dysfonction de la barrière intestinale et de sa perméabilité a été démontrée. Chez les patients atteints de NAFLD, il existe par exemple une expression diminuée de molécules de jonctions comme ZO-1 et JAM-A et donc une augmentation de la perméabilité intestinale (34,47,53).

De plus, le mucus produit par les cellules caliciformes est une barrière supplémentaire entre le microbiote intestinal et les entérocytes et empêche l'adhésion de certains micro-organismes à la muqueuse intestinale. Il contient également des cellules immunitaires assurant une protection antimicrobienne. Dans le contexte d'une dysbiose et d'endotoxémie métabolique, le mucus voit sa composition modifiée et son épaisseur diminuée (3,63,64).

De ce fait, la perméabilité intestinale augmentée est cinq fois plus probable chez un patient atteint de NAFLD que chez un patient sain. Pour un patient NASH, le risque passe à 30 fois plus élevé.

Une perméabilité intestinale élevée est aussi associée à une prévalence plus grande du Syndrome Métabolique et d'une stéatose hépatique plus sévère (47,62).

Le rôle déterminant du microbiote sur la perméabilité de la barrière intestinale a été démontré car la décontamination de l'intestin suffit à rétablir l'efficacité de la barrière intestinale.

Il a même été proposé qu'en plus de la possibilité de passage des produits bactériens via la barrière intestinale altérée, des bactéries entières pourraient être transloquées et accéder au foie et au tissu adipeux via la circulation sanguine.

B. Le microbiote buccal, nouvelle piste de réflexion ?

Etant donné l'influence du microbiote intestinal dans le développement de la NASH, nous pouvons imaginer remonter ce tube digestif afin de réfléchir à une nouvelle piste de réflexion.

En effet, au bout de du tube digestif se trouve la cavité buccale et son microbiote. Ce microbiote buccal qui, comme vu précédemment à son impact sur de nombreuses maladies générales notamment via la présence du *P.gingivalis*. Il est important de garder en tête que la dysbiose du microbiote buccal et le déséquilibre d'un diabète (facteur de risque de la NASH), ont un lien bidirectionnel prouvé.

On suppose que la présence excessive, au sein du microbiote buccal, de cette bactérie et de d'autres bactéries buccales à potentiel inflammatoire et de leurs produits bactériens, produirait une inflammation du foie augmentée et conduirait à une fibrose plus importante chez les individus atteints de NASH. Tandis qu'un autre individu aussi atteint de NASH, sans ces bactéries en excès dans sa flore buccale, aurait une fibrose moins importante.

Des études ont déjà été menées sur des modèles de souris principalement. Nous allons ici évoquer les principales.

1. Implication d'un agent pathogène parodontal, *Porphyromonas gingivalis*, dans la pathogénèse de la NASH par M.Yoneda et al.

L'équipe de M. Yoneda a publié une étude qui a décrit l'implication du *Porphyromonas gingivalis* dans la pathogénèse de la stéatose hépatique non alcoolique (7).

Lui aussi part du postulat que l'inflammation parodontale produit des fenêtres dans la muqueuse gingivale où les capillaires sanguins sont exposés aux biofilms buccaux. Il rappelle également que des études ont prouvé qu'une bactériémie transitoire est retrouvée après certains actes de soins buccaux, allant du brossage des dents à l'avulsion de dents en passant par la mastication.

L'étude a été menée sur un groupe de 150 sujets japonais atteints de NAFLD (dont 102 atteints de NASH et 48 atteints de stéatose hépatique NAFLD) et un groupe « contrôle » de 60 sujets japonais non atteints de maladie hépatique issus d'un milieu social et culturel identique.

- Fréquence d'infection au *P.gingivalis* des patients NAFLD/NASH

Il existe un taux significativement plus haut de *P.gingivalis* chez les patients atteints de NAFLD+NASH (46,7%) comparé aux patients du groupe contrôle (21,7%). Pareillement, il y a un taux significativement plus élevé de *P.gingivalis* chez les patients atteints de NASH que chez les patients du groupe contrôle. Par contre, la différence de fréquence de *P.Gingivalis* entre le groupe de patients de stéatose hépatique et le groupe contrôle n'est pas significatif.

Après avoir ajusté ces résultats en fonction de l'âge, les antécédents de diabète et de l'indice de masse corporelle, il existe toujours une augmentation significative de la fréquence de *P.Gingivalis* entre les patients atteints de NAFLD/NASH et le groupe contrôle. **On peut alors dire que la présence de *P.gingivalis* est un facteur prédictif indépendant de développement des NAFLD.**

- Accélération de progression de la NAFLD sur des souris expérimentales

L'étude a également porté sur 3 groupes de souris atteintes de NAFLD : un groupe contrôle de souris avec une alimentation riche (HFD control), un groupe de souris avec alimentation riche et présence de *P.gingivalis* (HFD + *P.g*), et un groupe de souris avec une alimentation 'normale' et présence de *P.gingivalis* (Basal diet + *P.g*).

Douze semaines après introduction d'une alimentation riche chez la souris HFD control et la souris HFD + *P.g*, le poids de leur corps et de leur foie ont été comparé. Il existe alors une augmentation significative du poids du corps et du foie chez la souris HFD + *P.g* comparé à la souris HFD control. Cette expérience a également été réalisée avec d'autres bactéries buccales, mais aucune différence de poids corporel et hépatique n'a été constatée entre les deux groupes. **L'augmentation du poids corporel et hépatique est alors spécifiquement liée au *P.gingivalis*.**

Des comparaisons de coupes histologiques hépatiques ont également été réalisées. La conclusion de cette analyse révèle qu'il y a une accumulation lipidique plus marquée chez la souris HFD + *P.g* comparé aux souris HFD control. Les chercheurs ont aussi constaté une augmentation significative du taux l'ALT circulant et de triglycérides hépatiques chez la souris HFD + *P.g* comparé aux souris HFD control. **Leur conclusion sur ces résultats est la suivante : l'infection au *P.gingivalis* dans des conditions de régime alimentaire riche accélère la progression de la NAFLD.**

- Impact des traitements parodontaux chez les patients atteints de NAFLD

Afin de mesurer l'impact des thérapeutiques parodontales sur les marqueurs biologiques de la NAFLD, quelques patients NAFLD choisis au hasard dans l'étude ont subi des traitements parodontaux. Au bout de 2 mois de traitement, une diminution significative du taux d'AST et ALT circulant a été constaté comparé aux taux d'avant le traitement parodontal. Par contre, le poids des patients n'a pas évolué au cours de l'étude.

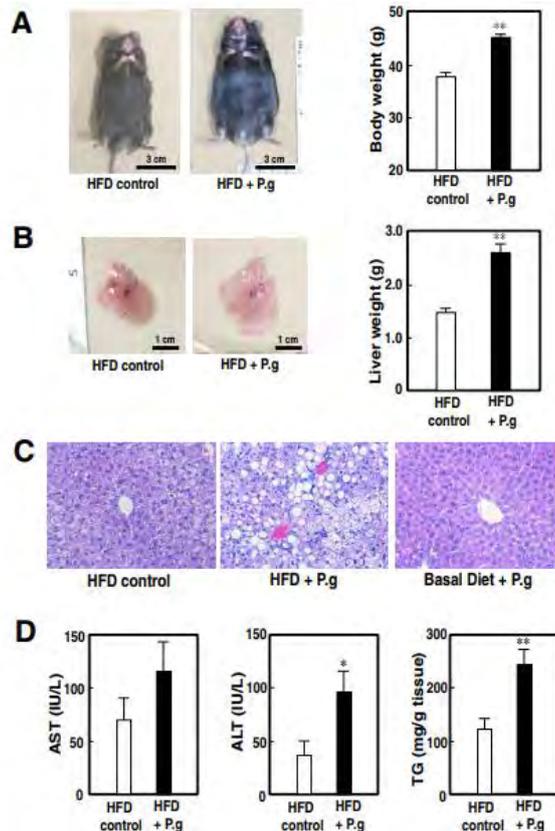


Figure 17 : Effet de l'administration de *P. gingivalis* chez le modèle de souris NAFLD (7)
A : Photo du corps entier typique (images de gauche) et du poids du corps (figures de droite) de souris du groupe HFD control et de souris HFD + P.g. ** = $P < 0,01$ - **B** : Photo du foie typique (images de gauche) et du poids du foie (figures de droite) de souris du groupe HFD control et de souris HFD + P.g. ** = $P < 0,01$ - **C** : Photos de coupes histologiques typiques de foie de souris HFD control, de souris HFD + P.g et de souris Basal diet + P.g. - **D** : Altérations des taux d'ALT/ASAT et du taux hépatique de triglycérides. * = $P < 0,05$ et ** = $P < 0,01$

- Conclusions

Cette étude a montré que la prévalence du *P. gingivalis* était significativement plus élevée chez les patients atteints de NAFLD que chez les patients « sains ». Ces résultats suggèrent que cette bactérie pourrait être impliquée dans les mécanismes de la NAFLD : d'autant plus qu'après ajustement des résultats en fonction de l'indice de masse corporelle, des antécédents de diabète et l'âge des patients, cette prévalence reste toujours significativement plus élevée chez les patients NAFLD. **La contamination des patients au *P.gingivalis* pourrait être un facteur de risque indépendant du développement de NAFLD.**

Le *P.gingivalis* pourrait être un des facteurs de risque d'aggravation de la NAFLD en NASH, mais aussi il pourrait être un facteur de risque de mise en place d'une stéatose hépatique : en effet, la présence de *P.gingivalis* a accéléré et augmenté de manière significative le poids et la stéatose des souris NAFLD infectées au *P.gingivalis* comparé aux souris NAFLD non infectées au *P.gingivalis*.

L'étude a également confirmé l'impact positif des traitements parodontaux sur les taux d'AST et ALT circulant, et donc sur la sévérité de la NAFLD.

D'autres conclusions ont pu être tirées de cette étude avec des expériences non décrites ici :

- La présence de *P.gingivalis* combinée à la présence d'un diabète pourrait accélérer le risque de complication d'une NAFLD en NASH.
- La diminution significative des taux d'albumine circulant chez les patients NAFLD/NASH et infecté au *P.gingivalis* comparé aux patients NAFLD/NASH non infecté au *P.gingivalis* indiquerait que la fonction hépatique est plus rapidement diminuée chez les patients NAFLD/NASH infectés au *P.gingivalis*.

2. L'endotoxémie par injection de *Porphyromonas gingivalis* aggrave la NASH, perturbe le métabolisme glucidique et lipidique et modifie le microbiote intestinal chez la souris, par N. Sasaki et al.

Une étude conduite par Naoki Sasaki et al. a comparé des souris nourries avec un régime alimentaire riche en graisses et avec administration par injection intraveineuse de *P.gingivalis* (groupe HFPg) et des souris nourries avec un régime alimentaire riche en graisses et avec administration par injection intraveineuse de solution saline (groupe HFco) pendant 12 semaines (63).

Les souris HFPg ont montré une insulino-résistance, une tolérance au glucose imparfaite avec une stéatose hépatique augmentée comparé aux souris HFco.

En plus de cela, l'expression hépatique de 1278 gènes est différente entre les deux groupes : les gènes pour le métabolisme des lipides, l'hypoxie et la voie de signalisation du TNF α sont largement plus exprimés chez la souris HFPg.

Pour finir, il a été montré que malgré le fait que le *Pg* ne soit pas directement retrouvé dans le microbiote intestinal, il a été capable de diminuer la diversité microbienne intestinale chez la souris HFPg.

3. L'infection dentaire de *Porphyromonas gingivalis* exacerbe la NASH induite par un régime riche en graisses chez la souris par Hisako Furusho et al.

Les chercheurs ont étudiés quatre groupes de souris différents : pendant 12 semaines, des souris ont été nourries avec un régime alimentaire riche en graisses et ont développé une stéatose hépatique (groupe HFD) et en parallèle des souris ont été nourries avec un régime alimentaire équilibré dans le but d'être le groupe contrôle (groupe CD) (65).

Dans chacun de ces deux groupes, la moitié des souris ont été infectée par le *P.g* via la chambre pulpaire de molaires (groupes HFD-*P.g* (+) et CD-*P.g* (+)) tandis que l'autre non (groupes HFD-*P.g* (-) et CD-*P.g* (-)). Après six semaines supplémentaires, les relevés ont été réalisés sur les quatre groupes de souris.

Toutes les souris infectées par le *P.g* ont développé un granulome péri apical (signe d'infection des tissus entourant la dent) et une nécrose de la dent concernée au bout des six semaines.

Le taux circulant de LPS et d'anticorps contre le *P.g* sont significativement plus haut chez les groupes de souris infectées par le *P.g* comparé au groupe de souris non infectées par le *P.g*. Par contre, il n'existe pas de différences significatives au sein de groupe des souris infectées par le *P.g*.

La production des cytokines étudiées (MCP-1, TNF- α , IL-17 et IL-1 β) est significativement plus élevée dans le foie des souris HFD-*P.g* (-) comparé aux souris CD-*P.g* (-) à la semaine 0. La présence de stéatose hépatique induit alors une inflammation à elle seule.

Par contre, à la semaine 6, il n'y a pas de différence de production hépatique de ces cytokines entre les souris CD-*P.g* (+) et CD-*P.g* (-). La présence de *P.g* n'a pas entraîné d'inflammation supplémentaire dans le foie des souris contrôles.

En ce qui concerne les souris HFD, à la sixième semaine, la production de cytokines hépatiques est significativement plus élevée comparé aux souris CD. En plus de cela, il y a une augmentation significative du taux de MCP-1, TNF- α et IL-17 chez les souris HFD-*P.g* (+) comparé aux souris HFD-*P.g* (-).

Dans le foie, l'infection de la chambre pulpaire par le *P.g* induit une augmentation significative du taux de cytokines chez les souris HFD-*P.g* (+).

Sur les coupes histologiques de foie, ils ont pu constater que l'infection au *P.g* a accéléré la progression de la NAFLD en NASH chez les souris HFD.

Sur des modèles d'études in vitro de foie humain de patients atteints de NASH, le *P.g* a lui-même été retrouvé dans le foie des patients avec le score de fibrose hépatique le plus important.

Avec un moyen d'étude supplémentaire non décrit ici, l'équipe de chercheur a réussi à montrer l'importance de la signalisation induite par le récepteur TLR4 dans la progression de la fibrose hépatique dans la NASH. Ce récepteur, ainsi que TLR2, stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires : l'activation de ces deux récepteurs étant faite par les LPS du *Porphyromonas gingivalis*.

Nous pourrions également citer les études menées par T. Nakahara et al. ainsi que A. Nagasaki et al. qui reprennent les mêmes conclusions que les études précédentes (66,67).

De notre côté, afin d'explorer d'autant plus cette piste, le protocole BUCCONASH a donc été mis en place au CHU Rangueil à Toulouse et sera décrit dans le chapitre suivant. L'intérêt serait de pouvoir « prévoir » la gravité de la fibrose et de diminuer sa progression par un contrôle de la flore buccale.

CHAPITRE 2 – PRESENTATION DU PROTOCOLE D'ETUDE BUCCONASH

La stéatose hépatique non alcoolique ou NAFLD est une affection représentant un enjeu actuel et futur majeur de santé publique : en effet, elle est aujourd'hui la maladie du foie la plus répandue avec pour progression le développement d'une stéatohépatite non alcoolique ou NASH et à terme l'apparition de complications mortelles. Les analystes prévoient une explosion des décès liés aux stéatoses hépatiques non alcooliques d'ici 2030 ; d'autant plus que 40% des décès de ces patients NAFLD seraient atteints d'une stéatohépatite non alcoolique (24).

L'enjeu est d'autant plus grand que le diagnostic de NAFLD et de NASH est compliqué à établir : ces affections étant asymptomatiques et la méthode de diagnostic invasive.

La NAFLD et la NASH étant très liées au Syndrome Métabolique et au diabète de type 2, et le lien étant établi entre le microbiote buccal et ces maladies métaboliques, il serait alors pertinent d'étudier le lien entre la cavité buccale, son microbiote et les stéatoses hépatiques non alcooliques.

Si un lien est effectivement établi, la bouche pourrait être une fenêtre de vision et d'action de prévention sur la progression de la stéatohépatite non alcoolique pourtant discrète, mais tout autant mortelle.

I. MATERIEL ET METHODE

Nous réalisons une étude non interventionnelle transversale explorant les relations entre *Porphyromonas gingivalis*, l'état bucco-dentaire et la sévérité de la fibrose chez des patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (ou NAFLD – non alcoholic fatty liver disease).

L'étude inclut 35 patients dont 13 femmes et 22 hommes atteints de NAFLD et suivit dans le service d'Hépatologie de Rangueil à Toulouse avec une indication de réalisation d'un Fibroscan et d'une biopsie hépatique.

L'objectif principal de l'étude est de comparer la fréquence de *Porphyromonas gingivalis* dans la salive des personnes atteintes de NAFLD avec une fibrose de stade F1/F2 versus dans la salive des personnes atteintes de NAFLD avec une fibrose de stade F3/F4.

Les objectifs secondaires sont :

- Comparer la fréquence de *Porphyromonas gingivalis* dans la plaque parodontale des personnes atteintes de NAFLD avec une fibrose de stade F1/F2 versus des personnes atteintes de NAFLD avec une fibrose de stade F3/F4

- D'évaluer la composition microbiologique de la salive et de la plaque parodontale des patients atteints de NAFLD
- D'évaluer l'état de santé bucco-dentaire des sujets
- D'évaluer les habitudes hygiéno-diététiques des sujets
- D'évaluer la qualité de vie orale et générale des sujets
- De comparer la composition inflammatoire et immunitaire de la salive des personnes atteintes de NAFLD avec une fibrose de stade F1/F2 versus des personnes atteintes de NAFLD avec une fibrose de stade F3/F4

Nous faisons l'**hypothèse** que **les taux salivaires de *Porphyromonas Gingivalis* pourraient être associés au degré de sévérité de la fibrose chez les patients NAFLD**, et constitueraient une nouvelle cible thérapeutique d'évaluation de la fibrose.

Si cette hypothèse se vérifie, notre étude permettrait d'adopter des nouvelles stratégies de traitement et de mieux appréhender les facteurs déclenchants ou aggravants de la NAFLD afin d'intervenir précocement chez les patients via des actions simples sur le régime ou l'activité physique mais bien-entendu sur le microbiote buccal si un lien avec une bactérie est établi.

A. Critères d'inclusions et d'exclusions

Pour être éligibles à l'inclusion les patients devront :

- sujet ayant une stéatose hépatique non alcoolique NAFLD prouvée par une biopsie datant de moins de 1 an
- sujet âgé de plus de 18 ans
- sujet ayant donné son non-opposition pour participer à l'étude
- être en capacité de recevoir, comprendre le formulaire d'information pour participer à l'étude
- maîtrise de la langue Française
- personne non soumise à une restriction de droits par les autorités judiciaires

Ne pourront pas être inclus dans l'étude les patients :

- Présentant une autre cause associée d'hépatopathie ou de stéatose comme infections virales et maladie auto-immune
- Consommation d'alcool >30g/j (homme) ou 20g/j (femme)
- Antécédent de décompensation de cirrhose
- Prise d'antibiotiques, de prébiotiques ou probiotiques dans le mois précédent l'inclusion
- Maladie gastro-intestinale chronique ou aiguë
- Antécédents de chirurgie gastro-intestinale modifiant l'anatomie
- Grossesse ou allaitement en cours

- Antécédents de chirurgie orale dans le mois précédent l'inclusion
- Chirurgie orale prévue pendant la période d'inclusion
- Patients à risque d'infection (existence d'une ou plusieurs pathologies infectieuses chroniques connues : VIH, VHB, VHC et mononucléose) et/ou insuffisance rénale chronique (clairance créatinine < 60ml/min)
- Atteints d'une pathologie générale contre-indiquant la réalisation d'actes de diagnostic comme le sondage parodontal (patients à haut risque d'endocardite infectieuse selon l'Agence Nationale Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé ANSM)
- Patients sous sauvegarde de justice, dépendant, sous tutelle ou curatelle

B. Dossier patient

Une fois que le patient est inclu dans l'étude, un dossier est constitué afin de regrouper les informations suivantes :

- Date de l'examen
- Nom, prénom, âge, et date de naissance
- Questionnaire hygiéno-diététique complété par le patient lors de la consultation avec le chirurgien-dentiste
- Schéma dentaire complété lors de l'examen clinique de la consultation par le chirurgien-dentiste
- Résultats d'analyses sanguines
- Résultats du FIBROSCAN et de la biopsie hépatique
- Résultats de l'analyse du prélèvement salivaire et parodontal

C. Examen clinique

Lors de la consultation, on relève les données suivantes lors de l'examen clinique endobuccal :

- Le nombre de dents absentes
- Le nombre de dents cariées
- Le nombre de dents obturées (reconstitutions directes type composite ou reconstitutions indirectes type prothèse fixe non différenciées)
- La profondeur des poches parodontales grâce à un sondage parodontale
- Le nombre de sites qui saignent après le sondage parodontal
- Le nombre de faces de dents avec la présence de plaque dentaire
- L'état d'inflammation des tissus mous

D. Prélèvements

Toujours lors de la consultation, des prélèvements sont réalisés :

- Des bactéries parodontales sont récoltées dans les poches parodontales les plus profondes à l'aide de pointes de papiers stériles insérées trente secondes dans le sulcus de la dent. Quatre pointes de papiers seront mises dans un milieu de transport et quatre autres pointes de papiers seront mises dans un milieu sec.
- Des bactéries salivaires par récolte de la salive du patient dans un flacon stérile

E. Mise en culture

Les prélèvements bactériens ainsi constitués sont alors traités en laboratoire.

Tout d'abord, les échantillons bactériens vont être dilués et mis en culture dans des boîtes de Pétri afin de pouvoir étudier quantitativement les colonies bactériennes présentes. Durant toutes les manipulations, un bec électrique est allumé pour constituer un environnement de travail stérile.

Le prélèvement dit de « salive pure » représente l'échantillon contenant les bactéries salivaires. Il sera dilué successivement avec de l'eau distillée jusqu'à obtenir une concentration de dilution à 10^{-5} . La dilution de « salive pure » va être étalée dans une boîte de Pétri avec milieu de culture, qui sera entourée ensuite de film de paraffine, puis mise en culture dans une étuve à 37° .

Le prélèvement bactérien avec les pointes de papier plongées dans un milieu de transport représente l'échantillon contenant les bactéries parodontales. Il va être dilué successivement avec de l'eau distillée jusqu'à obtenir une concentration de dilution à 10^{-3} .

La dilution obtenue va être étalée dans une boîte de Pétri avec milieu de culture, qui sera ensuite entourée de film de paraffine, puis mise en culture dans une étuve à 37° . Les bactéries parodontales étant des bactéries anaérobies, la boîte de Pétri sera également contenue dans une poche d'anaérobiose « GENbox anaer » durant toute la durée de mise en culture afin de reconstituer un environnement sans oxygène permettant leur développement.



Figure 18 : Photos de la mise en culture des prélèvements salivaires des patients BUCCONASH

Sur la photo de gauche : processus de dilution successif des échantillons à l'aide d'une pipette

Sur la photo centrale : poche d'anaérobiose contenant une boîte de Pétri avec la dilution de bactéries parodontales sur milieu de culture

Sur la photo de droite : boîte de Pétri avec la dilution de bactéries parodontales sur milieu de culture avant la mise en place de film de paraffine, poche d'anaérobiose et mise en étuve.

Ensuite, le reste des échantillons et les pointes de papier sans milieu de transport vont être congelés pour être réutilisé ultérieurement et être envoyé à un laboratoire de séquençage ADN par PCR afin de pouvoir recenser qualitativement les bactéries présentes.

Tous les prélèvements sont identifiés avec le nom de l'étude, le numéro d'anonymat du patient, la date, la dilution et le type de prélèvement.

II. RESULTATS

A. Analyse des résultats du questionnaire hygiéno-diététique

Le questionnaire hygiéno-diététique est rempli en début de séance par le patient (voir annexe). Après recueil et analyse de ces données, nous pouvons analyser les résultats suivant :

	Patients BUCCONASH n = 35
	Moyenne ± Ecart-type
Age (année)	57,06 ± 7,19
Poids (kg)	93,2 ± 15,92
Taille (cm)	166,94 ± 9,07
IMC (kg/m ²)	33,4 ± 4,75
% des patients pratiquant du sport	43 %
% des patients fumeurs et anciens fumeurs	57 %
Niveau de stress quotidien sur une échelle de 0 à 10	4,79 ± 3,04
% des patients se déclarant diabétiques	60 %
% des patients déclarant d'autres maladies générales que la NAFLD	71,43 %

Tableau 5 : Analyse des paramètres généraux du questionnaire hygiéno-diététique des patients BUCCONASH

La population de patients prélevés est constituée de 35 patients de 57,06 ans d'âge moyen, de 93,2 kg de poids moyen et de 166,94 cm de taille moyenne. L'IMC moyen est de 33,4.

Mais encore, 60% des patients déclarent être atteints d'un diabète et 71,43 % déclarent être atteints d'une maladie générale autre que la NAFLD.

Concernant les habitudes de vie, 57 % des patients sont fumeurs ou anciens fumeurs et 43 % pratiquent du sport. Sur une échelle de 0 (aucun stress quotidien) à 10 (un stress quotidien maximal), le stress quotidien moyen ressenti par l'échantillon est de 4,79.

	Patients BUCCONASH n = 35
Habitudes d'hygiène bucco-dentaire	Moyenne ± Ecart type
% de patients se brossant les dents au moins deux fois/jour	42,86 %
% de patients se brossant les dents entre 1 et 2 minutes	37,14 %
% de patients utilisant des accessoires de soins parodontaux (fil dentaire, bain de bouche, brossettes interdentaire)	68 %
Habitudes chez le chirurgien-dentiste	Moyenne ± Ecart-type
% de patients allant 1 fois par an chez le chirurgien-dentiste	42,86 %
% de patients ayant déjà pris rendez-vous chez le chirurgien-dentiste pour contrôle (sans douleurs)	54,38 %

Tableau 6 : Analyse des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCONASH

Parmi cette population de patients, 42,86 % des patients se brossent les dents au moins deux fois par jour et 37,14 % pendant une durée entre 1 et 2 minutes. Mais encore, 42,86 % des patients se rendent 1 fois par an chez le chirurgien-dentiste.

Par contre, plus de la moitié des patients utilisent un accessoire de soins parodontaux (68%) et prennent rendez-vous chez le chirurgien-dentiste pour une consultation de contrôle (54,38 %).

B. Analyse de paramètres biologiques chez les patients BUCCONASH

Les patients subissent un bilan sanguin dont nous pouvons analyser les résultats suivants :

	Patients BUCCONASH n = 35
	Moyenne ± Ecart-type
Triglycérides (g/L)	1,97 ± 1,23
Insuline (mUI/L)	36,19 ± 31,40
ALAT (UI/L)	74,70 ± 42,44
ASAT (UI/L)	53,18 ± 28,59
Albumine (g/L)	39,90 ± 3,05
HbA1c (%)	7,05 ± 1,25
Plaquettes (/mm ³)	219320 ± 110438
Glycémie (g/L)	1,37 ± 0,50
Protéine C réactive (mg/L)	6,51 ± 7,61
Cholestérol LDL (g/L)	1,07 ± 0,33
Cholestérol HDL (g/L)	0,428 ± 0,10
Apolipoprotéine A1 (g/L)	1,32 ± 0,22
Taux de prothrombine (%)	94,45 ± 10,72
Leucocytes (mm ³)	6423,6 ± 2588,38
PNN (%)	56,14 ± 9,90
PNE (%)	2,52 ± 1,11
PNB (%)	0,62 ± 0,32
Lymphocytes (%)	33,42 ± 9,93
Monocytes (%)	7,31 ± 2,24
Acide urique (mg/L)	56,54 ± 15,86
Bilirubine totale (mg/L)	5,36 ± 2,12

Tableau 7 : Analyse des paramètres biologiques des patients BUCCONASH

D'après les valeurs de références chez les patients sains, les données en gras dans le tableau sont supérieures aux valeurs normales (68).

On peut constater l'augmentation du taux moyen de triglycérides (1,97 g/L), d'ALAT (74,70 UI/L) et d'ASAT (53,18 UI/L), de la glycémie (1,37 g/L) et de l'insuline (36,19 mUI/L).

Le taux de Protéine C réactive (6,51 mg/L) est ici augmenté.

Nous avons choisi de relever plus particulièrement le taux moyen de plaquettes (219320 plaquettes / mm³) et d'albumine (39,9 g/L) car ces constantes sont utilisées pour le calcul du *NAFLD Fibrosis Score*, test sanguin de fibrose, qui permet de prédire ; combinés à l'IMC, l'âge, l'hyperglycémie, ASAT/ALAT ; un score de prédiction du taux de fibrose. Le score calculé sur notre échantillon grâce à ces données moyennes est de 2, qui prédit une présence d'une fibrose significative (F3/F4).

L'HbA1c permet d'objectiver si un diabète est équilibré ou non : en effet, les patients souffrant d'un diabète et possédant une HbA1c supérieure à 7 sont considérés comme non équilibrés. Ici, le taux moyen de notre échantillon est de 7,05 %.

Les autres paramètres étudiés sont compris dans les valeurs de références chez les patients sains.

Les patients ont également subi une biopsie du foie. Les résultats des analyses histologiques de ces coupes de foie nous ont permis de dresser le tableau suivant, permettant d'estimer l'atteinte moyenne des patients par la NAFLD :

	Patients BUCCONASH n = 35
	Moyenne ± Ecart-type
Score de stéatose	1,8 ± 0,80
Score de fibrose	2,74 ± 1,01
Score d'activité SAF	2,43 ± 0,98
<i>Taux de ballonnisation des hépatocytes</i>	1,26 ± 0,58
<i>Taux d'inflammation lobulaire</i>	1,19 ± 0,54

Tableau 8 : Analyse des résultats de biopsie des patients BUCCONASH

Le score de stéatose moyen est de 1,8 sur un score maximum de 3.

Le score de fibrose moyen est de 2,74 sur un score maximum de 4. La majorité des patients, si on arrondi à un score de fibrose de 3, possède alors une fibrose importante.

Le score d'activité moyen SAF est de 2,43 sur un maximum de 4 : la majorité des patients a une activité modérée.

Nous avons alors pu trier les patients selon l'index de sévérité de la maladie, qui est fonction du score de fibrose et du score d'activité. On peut répartir les patients en deux groupes avec 9 patients possédant une atteinte discrète à moyenne et 26 patients possédant une atteinte sévère.

	F0	F1	F2	F3	F4	Total A
A0	0	0	2	1	0	3
A1	0	0	0	0	0	0
A2	0	3	4	6	4	17
A3	0	2	2	3	4	11
A4	0	0	1	2	1	4
Total F	0	5	9	12	9	35

Tableau 9 : Répartition des patients selon la sévérité de la NAFLD

Les valeurs en jaune sont les patients avec une atteinte discrète à moyenne de la NAFLD.

Les valeurs en gris sont les patients avec une atteinte sévère de la NAFLD (cf Tableau 4)

C. Comparaison des résultats du questionnaire hygiéno-diététique et des paramètres biologiques avec les résultats de biopsie des patients BUCCONASH

Nous avons ici comparé les données du questionnaire hygiéno-diététique et les paramètres biologiques de santé générales en fonction de trois paramètres :

- En fonction du score de fibrose F - comme nous l'avons vu, le score de fibrose est un marqueur indépendant puissant qui est associé au pronostic d'évolution de la maladie vers des complications (11). Les patients sont séparés en deux groupes :
 - o Patients atteints d'une fibrose F0/F1/F2 qualifié de « faible à moyenne »
 - o Patients atteints d'une fibrose F3/F3 qualifié de « sévère »

- En fonction du score d'activité A – reflet de l'inflammation chronique du patient car il est la somme du score de ballonnisation hépatocytaire et du score d'inflammation lobulaire ; les patients sont répartis en deux groupes (5) :
 - o Patients possédant un score d'activité A0/A1/A2 qualifié de « faible à moyenne »
 - o Patients possédant un score d'activité A3/A4 qualifié de « sévère »

- En fonction de la sévérité AF – les patients sont répartis en deux groupes :
 - o Patients possédant un score de sévérité « discret à moyen »
 - o Patients possédant un score de sévérité « sévère »

Nous avons alors pu dresser le tableau suivant :

	Score de fibrose F			Score d'activité A			Sévérité AF		
	F0/F1 F2	F3/F4	p-value	A0/A1 A2	A3/A4	p-value	Discret à Moyen	Sévère	p-value
Sexe (proportion de femmes)	38,4 6	36,36	1	40	33,33	0,74	44,44	34,62	0,70
Age (année)	55,69 ± 7,75	57,86 ± 6,89	0,39	57,25 ± 7,36	56,8 ± 7,19	0,86	58,33 ±7,11	56,61 ±7,30	0,54
Poids (kg)	92,15 ±15,0 5	93,82 ±16,74	0,77	91,1 ±19,33	96 ± 9,70	0,37	90,44 ± 17,53	94,15 ± 15,59	0,55
Taille (cm)	166, 77 ± 8,65	167,04 ± 9,51	0,93	167,1 ±10,35	166,73 ±7,38	0,91	167,67 ± 10,04	166,70 ± 8,91	0,78
IMC (kg/m ²)	32,7 9 ± 4,85	33,76 ± 4,77	0,57	32,90 ± 4,80	34,07 ± 4,77	0,48	33,79 ± 4,27	33,26 ± 4,98	0,78
% de patients pratiquant du sport	61,5 4	31,82	0,16	45	40	1	55,56	38,46	0,45
% de patients fumeurs et anciens fumeurs	46,1 5	63,64	0,48	45	73,33	0,17	55,56	57,69	1
Niveau de stress quotidien	4,08 ± 2,75	5,24 ± 3,19	0,29	4,63 ±2,91	5 ± 3,29	0,73	3,22 ±0,88	5,36 ±0,60	0 ,07
% de patients se déclarant diabétique	46,1 5	68,18	0,29	50	73,33	0,30	33,33	69,23	0,11
% de patients déclarant d'autres maladies générales que le diabète et la NAFLD	69,2 3	81,82	0,43	69,23	81,82	0,7	66,67	80,77	0,40

Tableau 10 : Comparaison des paramètres généraux des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et score de Sévérité AF de la NASH

Nous pouvons constater un équilibre de la proportion de femmes, d'âge moyen, de poids, de taille et d'IMC équilibrés entre tous les groupes.

Par contre, si on compare le groupe F0/F1/F2 avec le groupe F3/F4, nous pouvons constater :

- une plus forte proportion de patients se déclarant diabétiques dans le groupe F3/F4 par rapport au groupe F0/F1/F2
- une plus forte proportion de patients déclarant une maladie générale dans le groupe F3/F4 par rapport au groupe F0/F1/F2
- une plus forte proportion de patients étant fumeurs ou anciens fumeurs dans le groupe F3/F4 par rapport au groupe F0/F1/F2

Si on compare le groupe A0/A1/A2 avec le groupe A3/A4, nous pouvons constater :

- une plus forte proportion de patients se déclarant diabétiques dans le groupe A3/A4 par rapport au groupe A0/A1/A2
- une plus forte proportion de patients déclarant une maladie générale dans le groupe A3/A4 par rapport au groupe A0/A1/A2
- une plus forte proportion de patients étant fumeurs ou anciens fumeurs dans le groupe A3/A4 par rapport au groupe A0/A1/A2

Si on compare le groupe avec un score de sévérité « discret à moyen » avec le groupe avec un score de sévérité « sévère », nous pouvons constater :

- une plus forte proportion de patients se déclarant diabétiques dans le groupe avec un score de sévérité « sévère » par rapport au groupe avec un score de sévérité « discret à moyen »
- une plus forte proportion de patients déclarant une maladie générale dans le groupe avec un score de sévérité « sévère » par rapport au groupe avec un score de sévérité « discret à moyen »
- le niveau de stress quotidien moyen ressenti par les patients du groupe avec un score de sévérité « sévère » est plus élevé que le niveau de stress quotidien moyen ressenti par les patients du groupe avec un score de sévérité « discret à moyen ».

	Score de fibrose F			Score d'activité A			Sévérité AF		
	F0/F1/F2	F3/F4	p-value	A0/A1/A2	A3/A4	p-value	Discret à Moyen	Sévère	p-value
Habitudes d'hygiène bucco-dentaire									
% de patients se brossant les dents au moins deux fois/jour	53,85	40,91	0,67	40	53,33	0,91	44,44	46,15	0,63
% de patients se brossant les dents entre 1 et 2 minutes	46,15	36,36	0,62	45	33,33	0,62	55,56	34,62	0,41
% des patients utilisant des accessoires de soins parodontaux (fil dentaire, bain de bouche, brossettes inter-dentaire)	76,92	63,64	0,48	70	66,67	0,56	88,89	61,54	0,22
Habitudes chez le chirurgien-dentiste									
% de patients allant 1 fois par an chez le chirurgien-dentiste	53,85	45,45	0,70	55	40	0,87	44,44	50	0,93
% de patients ayant déjà pris rendez-vous chez le chirurgien-dentiste pour contrôle (sans douleurs)	69,23	45,45	0,29	60	46,67	0,51	66,67	50	0,46

Tableau 11 : Comparaison des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et le score de Sévérité AF de la NASH

Concernant les habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCONASH, l'ensemble des paramètres étudiés sont équilibrés entre les groupes.

	Score de fibrose F			Score d'activité A			Sévérité AF		
	F0/F1/F2	F3/F4	p-value	A0/A1/A2	A3/A4	p-value	Discr et à Moyenne	Sévère	p-value
Protéine C réactive (mg/L)	8,07 ±9,24	5,65 ±6,66	0,40	6,14 ± 7,64	7,1 ±7,86	0,74	8,90 ±10,82	5,68 ±6,24	0,31
Triglycérides (g/L)	2,14 ±1,34	1,87 ±1,18	0,54	1,53 ±0,76	2,61 ±1,51	0,01	1,63 ±0,91	2,10 ±1,23	0,33
Insuline (mUI/L)	23,83 ±14,83	43,46± 36,41	0,19	29,17 ±18,40	46,4 ±42,14	0,16	22,7 4 ±16, 74	40,9 0 ±34, 20	0,19
ALAT (UI/L)	58,61 ±36,58	83,05 ±43,94	0,10	77,2 ±50,42	68,71 ±28,49	0,57	63,4 4±41 ,87	77,4 ±42, 89	0,41
ASAT (UI/L)	41,46 ±26,40	60,43 ±28,04	0,06	49,7 ±28,09	48,14 ±29,61	0,40	44,6 7 ±30, 90	56,2 4 ±27, 73	0,30
Albumine (g/L)	39,39 ±2,93	40,22 ± 3,15	0,46	39,57 ±2,28	40,36± 3,94	0,48	38,9 1±2, 98	40,2 5 ±3,0 6	0,30
HbA1c (%)	6,65 ±1,32	7,29 ±1,17	0,15	6,46 ±0,75	7,83 ±1,37	0,00 05	6,21 ±0,6 5	7,34 ±1,2 8	0,02
Plaquettes (mm ³)	270142,8 6 ±195539, 80	19955 5,55 ±4739 7,22	0,15	241461,5 4 ±146261	19533 3,33 ±4545 9,94	0,31	3062 00 ± 2268 15,3 4	1976 00 ±457 45,7 5	0,04
Glycémie (g/L)	1,26 ±0,35	1,43 ± 0,56	0,37	1,24±0,33	1,54 ±0,63	0,09	1,31 ±0,4 1	1,39 ±0,5 3	0,70
Cholestérol HDL (g/L)	0,45 ±0,14	0,41 ±0,06	0,35	0,44 ±0,09	0,41 ±0,10	0,30	0,46 ±0,1 3	0,41 ±0,1 0	0,22
Apolipoprotéine A1 (g/L)	1,29 ±0,27	1,34 ± 0,18	0,60	1,35 ±0,24	1,28 ±0,19	0,44	1,35 ± 0,29	1,31 ± 0,22	0,64
Cholestérol LDL (g/L)	1,03 ± 0,42	1,09 ±0,26	0,64	1,09 ±0,33	1,04 ±0,34	0,68	0,97 ±0,3 7	1,10 ±0,3 3	0,28
Taux de prothrombine (%)	94,71 ± 5,25	93,82 ±12,44	0,86	94,61 ±8,99	93,45 ±12,92	0,80	93 ± 5,29	94,3 7 ± 10,7 2	0,80
Leucocytes (mm ³)	6715,71± 3413,84	6310 ± 2301,3 7	0,73	5909,23± 2586,90	6980,8 2 ±2581 ,80	0,31	6242 ±405 2,12	6469 ±258 8,38	0,86

PNN (%)	59 ±11,80	55,18 ±9,38	0,42	55,58 ±9,71	56,8 ±10,56	0,77	59 ±13,19	55,38 ±9,90	0,48
PNE (%)	2,47 ±0,96	2,54±1,18	0,89	2,58 ±0,73	2,44 ±1,48	0,77	2,76 ±0,71	2,48 ±1,11	0,60
PNB (%)	0,6 ± 0,41	0,62±0,30	0,89	0,58 ±0,35	0,65±0,30	0,61	0,52 ±0,40	0,64 ±0,32	0,46
Lymphocytes (%)	29,4 ±10,43	34,75±9,68	0,26	33,41 ±9,28	33,42±11,11	1	28,48 ±11,39	34,71 ±9,93	0,22
Monocytes (%)	8,53±3,13	6,90±1,79	0,13	7,84 ±2,22	6,69 ±2,20	0,22	9,24 ±2,92	6,80 ±2,24	0,02
Acide urique (mg/L)	62,35±15,31	54,15 ±15,91	0,26	55,03 ±13,44	58,34 ±18,86	0,62	59,77 ±15,51	55,70 ±15,86	0,62
Bilirubine totale (mg/L)	4,22±1,82	6,02±2,03	0,02	5,52±2,31	5,13±1,84	0,62	4,55 ±2,01	5,67 ±2,12	0,18

Tableau 12 : Comparaison des paramètres biologiques des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et le score de sévérité AF de la NASH

Selon le tableau de données précédent, on peut constater les différences statistiquement significatives suivantes, mise en valeur en gras dans le tableau :

- un taux de triglycérides sanguin plus élevé dans le groupe A3/A4 (2,61 g/L) comparé au groupe A0/A1/A2 (1,53 g/L) avec une *p-value* de 0,01
- un taux d'HbA1c plus élevé dans le groupe A3/A4 (7,83 %) comparé au groupe A0/A1/A2 (6,46 %) avec une *p-value* de 0,005
- un taux d'HbA1c plus élevé dans le groupe avec un score de Sévérité AF « sévère » (7,34 %) comparé au groupe avec un score de Sévérité AF « discret à moyen » (6,21 %) avec une *p-value* de 0,02
- un taux de plaquettes plus faible dans le groupe avec un score de Sévérité AF « sévère » (197600/mm³) comparé au groupe avec un score de Sévérité AF « discret à moyen » (306200/mm³) avec une *p-value* de 0,04
- un taux de monocytes plus faible dans le groupe avec un score de Sévérité AF « sévère » (6,80 %) comparé au groupe avec un score de Sévérité AF « discret à moyen » (9,24%) avec une *p-value* de 0,02
- un taux de bilirubine total plus élevé dans le groupe F3/F4 (6,02 mg/L) comparé au groupe F0/F1/F2 (4,22 mg/L) avec une *p-value* de 0,02

On peut aussi noter les différences suivantes :

- un taux d'insuline plus élevé dans les groupes F3/F4, A3/A4, et score de Sévérité AF « sévère » comparé respectivement aux groupes F0/F1/F2, A0/A1/A2, et score de Sévérité AF « discret à moyen ».
- un taux d'ALAT et ASAT plus élevé dans le groupe F3/F4 comparé au groupe F0/F1/F2.
- un taux de plaquettes moins élevé dans le groupe F3/F4 comparé au groupe F0/F1/F2.
- un taux de HbA1c plus élevé dans le groupe F3/F4 comparé au groupe F0/F1/F2.
- une glycémie plus élevée dans les groupes F3/F4 et A3/A4 comparé respectivement aux groupes F3/F4 et A0/A1/A2.
- un taux de monocytes plus faible dans les groupes avec F3/F4 et A3/ A4 comparé respectivement aux groupes F3/F4 et A3/A4.
- un taux de bilirubine total plus élevé dans le groupe avec un score de Sévérité AF « sévère » comparé au groupe avec un score de Sévérité AF « discret à moyen »

D. Analyse et comparaison des résultats de l'examen clinique buccal avec les résultats de biopsie des patients BUCCONASH

L'étude de la cavité buccale chez les patients BUCCONASH a été faite grâce à plusieurs indicateurs :

- L'indice CAO

Cet indice permet de quantifier la sévérité de l'atteinte carieuse d'un individu. Il est la somme du nombre de dents permanentes absentes, de dents permanentes cariées, et de dents permanentes obturées (prothèse dentaire fixe, reconstitution partielle directe ou indirecte) chez un patient. Plus cet indice est élevé, plus la bouche du patient est atteinte par la maladie carieuse. Le score maximum est donc de 32 en comptant les troisièmes molaires permanentes.

L'indice CAOD est l'indice CAO à l'échelle d'une population. Selon l'OMS en 2003, en France, l'indice CAOD est supérieur à 13,9 chez les adultes de 33 à 44 ans. (69,70)

Indice CAOD	Atteinte carieuse de la population
Inférieur à 5	Très basse
Entre 5 et 8,9	Basse
Entre 9 et 13,9	Modérée
Supérieur à 13,9	Haute

Tableau 13 : *Tableau d'interprétation de l'indice CAOD*

- **L'indice gingival de Loë & Silness**

Cet indice permet de quantifier l'inflammation gingivale globale. Toutes les faces des dents sont examinées et la moyenne des observations permet d'établir l'indice selon les critères suivants (71) :

- 0 : pas d'inflammation
- 1 : inflammation discrète, peu de changement de forme et de couleur
- 2 : inflammation marquée, rougeur, œdème, et hypertrophie gingivale avec saignement provoqué
- 3 : inflammation importante, rougeur, hypertrophie accentuée avec tendance au saignement spontané

- **Le nombre de dents avec au moins une poche parodontale égale ou supérieure à 5mm**

Grâce à une sonde parodontale, le nombre de dent comportant au moins une poche parodontale égale ou supérieure à 5 mm est compté. En effet, un sulcus supérieur à 3 mm est considéré comme une poche parodontale (51).

Une fois tous ces éléments récoltés chez les patients BUCCONASH lors de l'examen clinique, nous avons pu dresser ce tableau :

	Patients BUCCONASH n = 35
	Moyenne ± Ecart-type
Nombre de dents absentes	8,48 ± 8,74
Nombre de dents cariées	0,66 ± 1,28
Nombre de dents obturées	6,74 ± 5,60
Indice CAOD	15,88 ± 8,56
Indice gingival de Loë & Silness	1,26 ± 1,14
Nombre de dents avec au moins une poche parodontale ≥ 5 mm	3,97 ± 5,13

Tableau 14 : Analyse des données relevées lors de l'examen bucco-dentaire des patients BUCCONASH

Les patients BUCCONASH ont en moyenne 8,48 dents absentes, 0,66 dents cariées et 6,74 dents avec une obturation. L'indice CAOD moyen est de 15,88. L'indice gingival de Loë & Silness est en moyenne de 1,26. Les patients présentent en moyenne 3,97 dents atteintes d'une poche parodontale supérieure ou égale à 5 mm.

Nous avons ensuite comparé ces données selon le score de fibrose, le score d'activité et le score de sévérité liés à la stéatohépatite non alcoolique.

	Score de fibrose F			Score d'activité A			Sévérité AF		
	F0/F1/F2	F3/F4	<i>p-value</i>	A0/A1/A2	A3/A4	<i>p-value</i>	Discrète + Moyenne	Sévère	<i>p-value</i>
Nombre de dents absentes	9,08 ±8,70	8,14 ±8,95	0,76	9,35 ±9,31	7,33 ±8,08	0,51	11,44 ±9,57	7,46 ±8,39	0,24
Nombre de dents cariées	0,61 ±1,66	0,68 ±1,04	0,88	0,85 ±1,60	0,4 ±0,63	0,31	0,78 ±1,99	0,62 ±0,98	0,75
Nombre de dents obturées	5,70 ±4,13	7,36 ±6,32	0,40	5,55 ±4,55	8,33 ±6,59	0,15	5 ±4,30	7,35 ±5,94	0,29
Indice CAOD	15,38 ±7,79	16,19 ±9,15	0,79	15,75 ±8,70	16,07 ±8,69	0,91	17,22 ±8,12	15,42 ±8,82	0,59
Indice gingival de Loë & Silness	0,92 ±0,95	1,48 ±1,21	0,17	1,16±1,01	1,4±1,30	0,54	0,89 ±0,78	1,4 ±1,22	0,25
Nombre de poche parodontale ≥ 5 mm	3,08 ±3,57	4,5 ±5,88	0,44	2,5 ±2,86	5,93 ±6,75	0,04	2,11 ±1,36	4,61 ±5,79	0,21

Tableau 15 : Comparaison des données relevées lors de l'examen bucco-dentaire des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et la sévérité de la NASH

D'après les données recueillies lors de l'examen clinique buccal des patients BUCCONASH, on peut dire :

- Il existe une augmentation significative du nombre de poches parodontales ≥ 5mm dans le groupe A3/A4 (2,5 dents) comparé au groupe A0/A1/A2 (5,93 dents) avec une *p-value* de 0,04.
- Il existe une augmentation du nombre de dents atteintes par une poche parodontale ≥ 5mm dans les groupes F3/F4 et avec un score de Sévérité AF « sévère » comparé respectivement aux groupes F0/F1/F2 et avec un score de Sévérité AF « discret à moyen ».
- Il existe un indice gingival de Loë & Silness plus important dans les groupes F3/F4, A3/A4 et avec un score de Sévérité AF « sévère » comparé respectivement aux groupes F0/F1/F2, A0/A1/A2 et avec un score de Sévérité AF « discret à moyen ».
- Il existe un nombre de dents obturées plus important dans les groupes F3/F4, A3/A4 et avec un score de Sévérité AF « sévère » comparé respectivement aux groupes F0/F1/F2, A0/A1/A2 et avec un score de Sévérité AF « discret à moyen ».
- Il existe un nombre de dents absentes moins important dans les groupes F3/F4, A3/A4 et avec un score de Sévérité AF « sévère » comparé respectivement aux groupes F0/F1/F2, A0/A1/A2 et avec un score de Sévérité AF « discret à moyen ».
- Le nombre de dents cariées et l'indice CAOD sont similaires dans tous les groupes.

E. Analyses microbiologiques des prélèvements salivaires des patients BUCCONASH

Les prélèvements salivaires et parodontaux ont été étudiés et on permit de dresser le tableau suivant :

	Score de fibrose F			Score d'activité A			Sévérité AF		
	F0/F1 F2	F3/F4	p-value	A0/A1 A2	A3/A4	p-value	Discret à Moyen	Sévère	p-value
Salive									
Nombre de bactéries (UFC)	1,46.10 ⁴ ±2,02.10 ⁴	1,55.10 ⁴ ±1,55.10 ⁴	0,75	1,65.10 ⁴ ±1,80.10 ⁴	1,42.10 ⁴ ±1,60.10 ⁴	0,78	1,83.10 ⁴ ±2,14.10 ⁴	1,45.10 ⁴ ±1,56.10 ⁴	0,71
Flore totale (bactéries par ml de salive)	1,0641.10 ¹¹ ±2,1239.4.10 ¹¹	1,76.10 ¹¹ ±1,56.10 ¹¹	0,52	1,12654.10 ¹¹ ±1,5513.7.10 ¹¹	1,41.10 ¹¹ ±1,61.10 ¹¹	0,74	7,52.10 ¹⁰ ±1,50.10 ¹⁰	1,44.10 ¹⁰ ±1,57.10 ¹⁰	0,46
Poche parodontale									
Nombre de bactéries (UFC)	1,12.10 ⁴ ±1,90.10 ⁴	4,19.10 ³ ±1,10.10 ⁴	0,45	8,68.10 ³ ±1,63.10 ⁴	4,63.10 ³ ±1,18.10 ⁴	0,64	1,68.10 ⁴ ±2,33.10 ⁴	3,74.10 ³ ±1,04.10 ⁴	0,21
Flore totale (Bactéries par ml de salive)	1,11.10 ⁹ ±1,92.10 ⁹	4,08.10 ⁸ ±1,10.10 ⁹	0,45	8,52.10 ⁸ ±1,65.10 ⁹	5,29.10 ⁸ ±1,28.10 ⁹	0,73	1,66.10 ⁹ ±2,35.10 ⁹	3,62.10 ⁸ ±1,04.10 ⁴	0,22

Tableau 16 : Comparaison des résultats de l'analyse microbiologique sur les échantillons salivaires des patients BUCCONASH selon le score de Fibrose F, d'Activité A et de Sévérité AF

III. DISCUSSION

Grâce aux données du questionnaire hygiéno-diététique, nous pouvons constater que notre échantillon de patients BUCCONASH a un profil correspondant aux caractéristiques des patients atteints de NAFLD. En effet, une majorité des patients de l'échantillon présentent les facteurs de risques de la maladie, développés dans le chapitre précédent (33) :

- Nous pouvons alors constater que la majorité des patients ont un IMC correspondant à une obésité.
- Plus de la majorité des patients déclarent être atteints d'un diabète et d'être atteints d'au moins une maladie générale autre que la NAFLD.
- La majorité des patients sont fumeurs ou d'anciens fumeurs.

Dans le même sens, on constate, grâce aux comparaisons statistiques entre les différents groupes de patients (selon le stade de fibrose, le score d'activité et la sévérité de la maladie), que la proportion de patients avec ces facteurs de risques est plus élevée dans les groupes possédants le stade de fibrose, le score d'activité et le stade de sévérité de la NAFLD le plus avancé.

Concernant les habitudes liées à l'hygiène bucco-dentaire, moins de la moitié des patients suivent les recommandations de l'UFSBD concernant la fréquence et la durée du brossage des dents. De la même manière, seulement moins de la moitié des patients se rendent 1 fois par an chez le chirurgien-dentiste comme recommandé (72).

Par contre, plus de la moitié des patients utilisent un accessoire de soins parodontaux et prennent rendez-vous chez le chirurgien-dentiste pour une consultation de contrôle. Ce qui révèle un bon suivi bucco-dentaire de ces patients et une attention particulière de leur part sur l'hygiène parodontale.

Dans notre étude, nous n'avons pas soulevé d'impact de ces habitudes liées à la santé bucco-dentaire sur l'aggravation de la fibrose, de l'activité et de la sévérité de la NAFLD. En effet, les données concernant ces habitudes ont été recueillies via le questionnaire rempli par les patients. Il est possible que, les patients étant dans le cadre de l'hôpital et d'une consultation dentaire et n'ayant pas effectué de relevé strict de leurs habitudes, pourraient voir à la hausse leur nombre de brossage de dents par exemple. Il faudrait peut-être demander aux patients, sur une durée stricte, de relever et de compter quotidiennement leur nombre de brossage de dents.

En ce qui concerne les données biologiques recueillies via le prélèvement sanguin effectué, nous avons pu confirmer, encore une fois, le profil « NAFLD » des patients de l'échantillon.

En effet, ces patients ont un taux moyen de triglycérides, de transaminases hépatiques ALAT/ASAT, d'insuline et une glycémie plus élevée que les valeurs de références chez les patients sains, ce qui correspond aux caractéristiques retrouvées dans les NAFLD (19).

Chez les patients avec un score d'activité plus élevé, nous retrouvons une augmentation significative du taux de triglycérides comparé au groupe de patients avec un score d'activité plus faible. Nous pouvons alors penser que la diminution du taux de triglycérides sanguin impacterait le score d'activité vers un score d'activité plus bas.

Nous retrouvons une tendance d'augmentation du taux d'insuline dans les groupes de patients atteints des stades plus avancés de fibrose, d'activité et de sévérité de la maladie comparés aux groupes avec des stades plus faibles : l'insulino-résistance aurait donc tendance à être plus importantes chez patients avec les scores les plus élevés, ce qui rejoint les données de la littérature (35).

Dans ce sens, nous retrouvons une tendance d'augmentation de la glycémie chez les groupes avec une fibrose et une activité plus élevée comparé respectivement aux groupes avec une fibrose et une activité plus basse.

Toujours en lien avec l'insuline et la glycémie à jeun, le taux d'HbA1c, reflet de l'équilibre d'un diabète, est significativement plus élevé chez les patients avec un score d'activité élevé et une sévérité élevée de la NAFLD. Cette tendance est également retrouvée de manière non significative chez les patients avec un fort score de fibrose. Ceci indiquerait que les patients les plus atteints par la NAFLD auraient tendance à avoir un diabète déséquilibré comparés aux patients une atteinte de la maladie plus faible (18,22).

Le taux moyen de Protéine C Réactive est également augmenté chez les patients de notre échantillon comparé aux valeurs de références chez les patients sains. Cette protéine sert de marqueur biologique reflétant l'inflammation, ce qui va toujours dans le sens des caractéristiques retrouvées chez les patients atteints de NAFLD (73). Par contre, lors de la comparaison statistique entre les différents groupes de patients, nous n'avons pas relevés de différences entre eux.

Nous avons pu également objectiver une diminution significative du taux de plaquettes chez les patients avec un score de Sévérité AF « sévère » comparé aux patients avec un score de Sévérité AF « discret à moyen ». Ceci pourrait s'expliquer par une fonction du foie plus altérée chez les patients atteint d'une NAFLD sévère : en effet, normalement le foie produit une hormone qui active la production des plaquettes. Une fonction du foie altérée pourrait alors conduire à une diminution de l'excrétion hépatique de cette hormone et donc conduire à une diminution de la thrombopoïèse (74). Cette hypothèse est appuyée par le relevé de cette même tendance, mais non significative, chez les patients atteints de fibrose avancée vs les patients atteints de fibrose moins avancée.

Par contre, nous n'avons pas relevé de différence dans les groupes du Taux de Prothrombine (TP) qui est le reflet de la fonction hépatique concernant l'hémostase (13,26)

Le taux de bilirubine est significativement plus élevé chez les patients atteints de fibrose avancée comparés aux patients atteints de fibrose moindre. Cette tendance est également relevée de manière non significative chez les patients avec une sévérité de la maladie élevée comparé aux patients avec une sévérité plus faible. Le taux de bilirubine pourrait également signer une souffrance hépatique plus importante chez les patients atteints de fibrose et de sévérité élevée (13).

L'Apolipoprotéine A1 étant impliquée dans la confection hépatique des VLDL, leur taux moyen aurait pu être impacté à la baisse par une atteinte du patient par la NAFLD mais nous n'avons pas observé, dans notre étude, de résultats allant dans ce sens (13).

Grâce aux relevés lors de l'examen de la cavité buccale des patients de notre échantillon, nous pouvons dire que l'indice CAOD de l'échantillon montre que l'atteinte carieuse au sein de celui est considérée comme élevée. Cet indice est également plus élevé que l'indice CAOD de la population française (70).

L'examen buccal des patients BUCCONASH nous a permis d'objectiver une augmentation significative du nombre de dents atteintes par une poche parodontale supérieure ou égale à 5 mm chez les patients atteints d'une NAFLD avec une activité élevée comparé aux patients atteints d'une NAFLD avec une activité plus faible. Cette tendance est également retrouvée de manière non significative chez les patients atteints d'une fibrose et d'une sévérité de la maladie élevée.

Ceci permet de poser l'hypothèse qu'une atteinte parodontale importante influencerait sur le score d'activité, de fibrose et de sévérité de la NAFLD.

Dans ce sens, l'indice gingival de Loë & Silness est plus important, de manière non significative, chez les patients atteints d'une fibrose, d'une activité et d'une sévérité importante.

Par contre, on constate un nombre de dents absentes moins importants, de manière non significative, chez les patients atteints de fibrose, d'activité et de sévérité élevée comparé aux patients atteints de fibrose, d'activité et de sévérité moins importante. Ces résultats portent à penser qu'il faudrait rechercher les cas où l'étiologie de la perte des dents est parodontale ou de quantifier d'une autre manière la gravité de l'atteinte parodontale.

En ce qui concerne les analyses microbiologiques des échantillons salivaires prélevés, nous ne pouvons pas encore faire ressortir de tendance. Il est nécessaire de continuer les inclusions de patients dans l'étude et de réaliser une analyse taxonomique de ces prélèvements avant de pouvoir interpréter les résultats.

CONCLUSION

A travers l'étude de la pathologie de la stéatohépatite non alcoolique, nous avons pu mettre en évidence la fragilité de l'équilibre des différents constituants du corps à plusieurs niveaux, conditionnant la bonne santé de l'individu.

Premièrement, nous avons pu constater que le mécanisme pathologique de la stéatohépatite non alcoolique regroupe plusieurs affections du Syndrome Métabolique telles que le diabète de type 2, l'obésité, l'hypertriglycéridémie... et nous avons pu retenir l'importance de l'inflammation silencieuse chronique présente dans ce contexte de déséquilibre métabolique.

En effet, l'insulino-résistance ayant un rôle central et étant le point commun de toutes ces affections, elle peut être considérée comme étant le facteur clé de la compréhension des désordres liés à ces pathologies. Elle est conditionnée, régulée, et intimement liée avec la mise en place de l'inflammation chronique.

Il est donc nécessaire de comprendre dans son intégralité les mécanismes de déséquilibre conduisant à tous ces désordres métaboliques et à toutes ces pathologies représentant un enjeu de santé publique.

Dans ce sens, la compréhension et le contrôle des microbiotes semblent être une nouvelle corde à tendre sur l'arc thérapeutique des soignants, afin d'avoir une prise en charge globale des pathologies métaboliques telles que la stéatohépatite non alcoolique.

Nous avons retenu l'importance de plusieurs facteurs dans la mise en place de la stéatohépatite non alcoolique tel que le déséquilibre du régime alimentaire qui amène à une dysbiose du microbiote intestinal, largement impliqué dans les lésions hépatiques.

Mais encore, un autre microbiote est impliqué. La cavité buccale est souvent oubliée ou négligée dans les stratégies de soins du fait de son éloignement anatomique et de son impact sur la santé générale trop méconnu, mais elle est reconnue pour son rôle non négligeable dans le diabète de type 2 et son inflammation chronique.

Suivant cette réflexion, nous avons pu voir grâce aux études citées et à l'étude BUCCONASH que la composante bactérienne de la cavité buccale et son équilibre ont un lien avec la sévérité et l'entretien de la stéatohépatite non alcoolique.

Dans les thérapeutiques et le suivi des patients atteints de ces affections métaboliques, il est indéniablement nécessaire et obligatoire de mettre en place au plus vite un protocole de suivi dentaire. L'action sur le microbiote buccal pourrait alors permettre de freiner l'aggravation de la

NASH, et pourquoi pas, chez les patients à risques, de limiter la mise en place de cette maladie métabolique.

D'une manière plus générale, nous avons vu que d'autres pathologies générales étaient impactées par le microbiote buccal comme l'Alzheimer ou les accouchements prématurés par exemple.

Nous pouvons alors conclure en paraphrasant : si les yeux sont le miroir de l'âme, alors la santé de la cavité buccale est le miroir de la santé générale.

Vu V. Busca-Bogues


Vu le Pr F. Dierker



TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1** : Coupe histologique d'une stéatose hépatique (4)
- Figure 2** : Coupe histologique d'une stéatohépatite non alcoolique (4)
- Figure 3** : Coupe histologique d'une stéatohépatite alcoolique (4)
- Figure 4** : Algorithme diagnostique de la stéatose hépatique non alcoolique et de la stéatohépatite non alcoolique (12)
- Figure 5** : Schéma d'une coupe histologique d'un lobule hépatique (14)
- Figure 6** : Coupe de foie montrant son organisation histologique (microscope optique x50, x100, x150) (14)
- Figure 7** : Coupe histologique de la zone 3 d'un foie atteint de NASH (15)
- Figure 8** : Coupe histologique de la zone 2 d'un foie atteint de NASH (coloration de Masson – microscope optique x200) (5)
- Tableau 1** : Tableau récapitulatif des critères du score d'activité NAFLD (NAS)
- Tableau 2** : Tableau d'interprétation du score NAS
- Tableau 3** : Tableau des 5 stades de fibrose dans le système NASH CRN
- Figure 9** : Arbre diagnostique de la stéatohépatite non alcoolique
- Tableau 4** : Tableau représentant l'index de sévérité de la maladie
- Figure 10** : Schéma d'une vue antérieure du foie montrant sa localisation et ses rapports avec les autres organes (14)
- Figure 11** : Schéma du système porte et de la distribution de la veine porte (14)
- Figure 12** : Schéma du mécanisme de mise en place de la stéatose hépatique
- Figure 13** : Schéma résumant le mécanisme de mise en place de l'inflammation chronique retrouvée dans la stéatohépatite non alcoolique
- Figure 14** : Schéma du rôle de l'insulino-résistance et sa mise en place lors de la stéatohépatite non alcoolique
- Figure 15** : Schéma récapitulatif des mécanismes étiopathogéniques lors d'une stéatohépatite non alcoolique
- Figure 16** : Schéma montrant les mécanismes d'implication des bactéries buccales dans les maladies générales
- Figure 17** : Effet de l'administration de *P.gingivalis* chez le modèle de souris NAFLD (7)
- Figure 18** : Photos de la mise en culture des prélèvements salivaires des patients BUCCONASH
- Tableau 5** : Analyse des paramètres généraux du questionnaire hygiéno-diététique des patients BUCCONASH
- Tableau 6** : Analyse des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCONASH
- Tableau 7** : Analyse des paramètres biologiques des patients BUCCONASH
- Tableau 8** : Analyse des résultats de biopsie des patients BUCCONASH

Tableau 9 : Répartition des patients selon la sévérité de la NAFLD

Tableau 10 : Comparaison des paramètres généraux des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et le score de sévérité AF de la NASH

Tableau 11 : Comparaison des habitudes liées à la santé bucco-dentaire des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et le score de sévérité AF de la NASH

Tableau 12 : Comparaison des paramètres biologiques des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et le score de sévérité AF de la NASH

Tableau 13 : Tableau d'interprétation de l'indice CAOD

Tableau 14 : Analyse des données relevées lors de l'examen bucco-dentaire des patients BUCCONASH

Tableau 15 : Comparaison des données relevées lors de l'examen bucco-dentaire des patients BUCCONASH selon le score de fibrose F, le score d'activité A et la sévérité de la NASH

Tableau 16 : Comparaison des résultats de l'analyse microbiologique sur les échantillons salivaires des patients BUCCONASH selon le score de Fibrose F, d'Activité A et de Sévérité AF

BIBLIOGRAPHIE

1. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1884917970>
2. Outil d'aide au repérage précoce et intervention brève : alcool, cannabis, tabac chez l'adulte [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1795221/fr/outil-d-aide-au-reperage-precoce-et-intervention-breve-alcool-cannabis-tabac-chez-l-adulte
3. Farrell Geoffrey C, McCullough Arthur J, Day Christopher P. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide. Chichester (Royaume Uni): Wiley-Blackwell; 2013. x+313.
4. Bernsmeier C, Heim M. Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique. In 2011.
5. Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of NAFLD and NASH in Adults and Children. Clin Liver Dis. mai 2016;20(2):293-312.
6. Benhamou Jean-Pierre, Erlinger Serge. Maladies du foie et des voies biliaires. 5e édition. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2008. xi+220. (Formation permanente).
7. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, et al. Involvement of a periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 16 févr 2012;12:16.
8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016;64(1):73-84.
9. Prévalence de la NASH : chiffres-clés | The NASH Education Program™ [Internet]. The NASH Education Program. [cité 23 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.the-nash-education-program.com/fr/quest-ce-que-la-nash/prevalence-de-la-nash-chiffres-clés/>
10. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-Aged Population Utilizing Ultrasound and Liver Biopsy: A Prospective Study. Gastroenterology. 1 janv 2011;140(1):124-31.
11. NASH (Recommandations EASL-2017) [Internet]. FMC-HGE. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/>
12. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. JAMA. 24 mars 2020;323(12):1175-83.
13. TORTORA GJ, DERRICKSON B. Anatomie et physiologie. 5e édition. DE BOECK SUP; 2018. 1240 p.
14. Gilroy, M A. Atlas D'anatomie. Paris: Maloine; 2014. 704 p.
15. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. The American Journal of Gastroenterology. 1 sept 1999;94(9):2467-74.

16. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. juin 2005;41(6):1313-21.
17. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. nov 2012;56(5):1751-9.
18. Netgen. Diabète et stéatose hépatique non alcoolique [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 22 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-344/Diabete-et-steatose-hepatique-non-alcoolique>
19. Ratzu V, Tahiri M, Bonyhay L. La stéatohépatite non alcoolique. /data/revues/00034266/00662-C2/1S71/ [Internet]. 16 févr 2008 [cité 22 janv 2020]; Disponible sur: <http://emvmsala.jouve-hdi.com/en/article/76375>
20. [Atelier] Le syndrome métabolique [Internet]. FMC-HGE. 2010 [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2010-paris/atelier-le-syndrome-metabolique-2/>
21. Consensus statements [Internet]. [cité 23 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>
22. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete
23. Déceler et traiter l'insulino-résistance et ses conséquences [Internet]. FMC-HGE. 2003 [cité 22 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/deceler-et-traiter-l'insulino-resistance-et-ses-consequences/](https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2003-paris/deceler-et-traiter-l-insulino-resistance-et-ses-consequences/)
24. Mantovani A, Scorletti E, Mosca A, Alisi A, Byrne CD, Targher G. Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 1 oct 2020;111:154170.
25. Kamina. Anatomie Clinique - Thorax, Abdomen. Paris: Educa Books; 2014. 364 p.
26. Canu M-H, Bérézowski V, Duriez P, Langlet C, Mariot P, Pétrault O. Physiologie humaine - 2e éd. - 149 fiches de cours, 150 QCM et exercices corrigés: 149 fiches de cours, 150 QCM et exercices corrigés. Malakoff: DUNOD; 2021. 464 p.
27. Moussard C. Biochimie et biologie moléculaire. \$ {number}nd édition. DE BOECK SUP; 2020. 344 p.
28. PACES UE1 Biochimie [Internet]. 2020 [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.dunod.com/prepas-concours/paces-ue1-biochimie>
29. Leclercq IA. Emerging Concepts on the Pathogenesis of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). In: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cité 16 sept 2020]. p. 46-61. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118556153.ch5>
30. Greff M, éditeur. Post'U FMC-HGE: Paris, du 24 au 27 mars 2011. 2011th edition. Paris: Springer; 2012. 304 p.

31. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol.* avr 2010;25(4):672-90.
32. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation.* janv 2019;103(1):e1-13.
33. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* juin 2016;150(8):1769-77.
34. Doré J, Marteau P. *Le Microbiote Intestinal: Un Organe À Part Entière.* Montrouge: Educa Books; 2017. 338 p.
35. Chang CY, Whitt K, Liu Z, Caldwell SH. The Liver and Insulin Resistance: The Important Convergence of Endocrinology and Hepatology. In: Zeitler PS, Nadeau KJ, éditeurs. *Insulin Resistance: Childhood Precursors of Adult Disease [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 19 oct 2021]. p. 207-19. (Contemporary Endocrinology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-030-25057-7_13
36. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol.* févr 2018;68(2):280-95.
37. Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P. Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liège [Internet].* oct 2007 [cité 16 sept 2020];62(10). Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/8914>
38. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* févr 2010;103(2):71-83.
39. Dongiovanni P, Anstee QM, Valenti L. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH: Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment. *Curr Pharm Des.* sept 2013;19(29):5219-38.
40. COLLECTIF. *Larousse de poche 2022.* Edition 2022. Paris: Larousse; 2021. 1120 p.
41. Chardin Hélène, Barsotti Odile, Bonnaure-Mallet Martine. *Microbiologie en odontostomatologie.* Paris: Maloine; 2006. x+329.
42. Reners Michèle. *La parodontologie.* Paris: Espace ID; 2018. 261 p. (Tout simplement collection dirigée par Patrick Simonet).
43. How KY, Song KP, Chan KG. *Porphyromonas gingivalis: An Overview of Periodontopathic Pathogen below the Gum Line.* *Front Microbiol [Internet].* 2016 [cité 9 juill 2020];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.00053/full>
44. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
45. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev.* mars 1998;62(1):71-109.
46. Lebeaux D, Ghigo J-M. Infections associées aux biofilms - Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? *Med Sci (Paris).* 1 août 2012;28(8-9):727-39.
47. Machado MV, Cortez-Pinto H. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* août 2012;11(4):440-9.

48. JASIRWAN COM, LESMANA CRA, HASAN I, SULAIMAN AS, GANI RA. The role of gut microbiota in non-alcoholic fatty liver disease: pathways of mechanisms. *Biosci Microbiota Food Health*. 2019;38(3):81-8.
49. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORHEXIDINE/CHLOROBUTANOL BIOGARAN 0,5 ml/0,5 g pour 100 ml, solution pour bain de bouche en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68574610&typedoc=R>
50. AUGMENTIN suspension buvable et comprimé - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-daugme01-AUGMENTIN-suspension-buvable-et-comprime.html>
51. SFCO - Société Française de Chirurgie Orale [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://societechirorale.com/fr/>
52. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, Putignani L, Rivoltini L, Chierico FD, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2019;69(1):107-20.
53. Nicoletti A, Pompili M, Gasbarrini A, Ponziani FR. Going with the gut: probiotics as a novel therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr*. juin 2019;8(3):295-7.
54. Chirouze C, Epaulard O, Berre RL, CMIT. ECN Pilly : Maladies infectieuses et tropicales. Alinéa Plus; 2019. 324 p.
55. F D, A M, B G, G de G, A B, O D, et al. Systematic Search for Present and Potential Portals of Entry for Infective Endocarditis [Internet]. Vol. 67, *Journal of the American College of Cardiology*. *J Am Coll Cardiol*; 2016 [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26791061/>
56. Odonto - Stomatologie - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/\(offset\)/5#paragraph_21678](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Odonto-Stomatologie/(offset)/5#paragraph_21678)
57. Jia L, Han N, Du J, Guo L, Luo Z, Liu Y. Pathogenesis of Important Virulence Factors of *Porphyromonas gingivalis* via Toll-Like Receptors. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2019;9:262.
58. Blasco-Baque V, Garidou L, Pomié C, Escoula Q, Loubieres P, Gall-David SL, et al. Periodontitis induced by *Porphyromonas gingivalis* drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*. 1 mai 2017;66(5):872-85.
59. Mysak J, Podzimek S, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Bartova J, Janatova T, et al. *Porphyromonas gingivalis*: major periodontopathic pathogen overview. *J Immunol Res*. 2014;2014:476068.
60. Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, et al. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*. 1 janv 2019;5(1):eaau3333.
61. Davido Nicolas, Yasukawa Kazutoyo, Bories Céline, Labrousse Diane, Derman Dov. Médecine orale et chirurgie orale, parodontologie. Paris: Maloine; 2014. xviii+313. (Internat en odontologie).
62. Brandl K, Schnabl B. The intestinal microbiota and NASH. *Curr Opin Gastroenterol*. mai 2017;33(3):128-33.

63. Sasaki N, Katagiri S, Komazaki R, Watanabe K, Maekawa S, Shiba T, et al. Endotoxemia by *Porphyromonas gingivalis* Injection Aggravates Non-alcoholic Fatty Liver Disease, Disrupts Glucose/Lipid Metabolism, and Alters Gut Microbiota in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 2018;9:2470.
64. Bluemel S, Williams B, Knight R, Schnabl B. Precision medicine in alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease via modulating the gut microbiota. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 déc 2016;311(6):G1018-36.
65. Furusho H, Miyauchi M, Hyogo H, Inubushi T, Ao M, Ouhara K, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* exacerbates high fat diet-induced steatohepatitis in mice. *J Gastroenterol*. nov 2013;48(11):1259-70.
66. Nakahara T, Hyogo H, Ono A, Nagaoki Y, Kawaoka T, Miki D, et al. Involvement of *Porphyromonas gingivalis* in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. févr 2018;53(2):269-80.
67. Nagasaki A, Sakamoto S, Chea C, Ishida E, Furusho H, Fujii M, et al. Odontogenic infection by *Porphyromonas gingivalis* exacerbates fibrosis in NASH via hepatic stellate cell activation. *Sci Rep*. 5 mars 2020;10(1):4134.
68. d'hématologie S française, Ajzenberg N, Andreu G, Asnafi V, Avet-Loiseau H, Bauters F, et al. *Hématologie*. 3rd edition. GONDRAN P, éditeur. Elsevier Masson; 2018. 365 p.
69. Petersen PE. Rapport sur la santé bucco-dentaire dans le monde 2003. :48.
70. Miquel L. Intérêts du « Big Data » pour l'estimation de la prévalence carieuse mondiale : apport de Google(r) trends [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cité 7 juill 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/1672/>
71. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES). *Acta Endosc*. avr 1998;28(2):151-5.
72. UFSBD - Union Française pour la Santé Bucco-Dentaire [Internet]. UFSBD. [cité 12 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.ufsbd.fr/>
73. Du Clos TW. Function of C-reactive protein. *Annals of Medicine*. 1 janv 2000;32(4):274-8.
74. Kaushansky K. Thrombopoietin. *New England Journal of Medicine*. 10 sept 1998;339(11):746-54.

ANNEXE

Acronyme / N° de protocole	N° de centre	N° de patient
BUCCONFLD / RC31/19/0043	CHU Toulouse	□□ □□□

Promoteur CHU TOULOUSE

Questionnaire hygiéno-diététique

INDICE CAO :

	Nombre	Dents Causales
Caries		
Obturation		
Absente		

QUESTIONNAIRE :

Partie 1 ORDRE GENERAL :

- → âge au recueil des données :
- Pays de naissance : Nationalité :
- Sexe : Femme | ou Homme
- Taille (cm) :
- Poids (kg) :
- Quel est votre niveau d'étude ?
 Primaire | Collège/CAP/BEP | Lycée | Bac | Bac+1à+3 | Bac ≥+4
- Quel sport pratiquez- vous ?
- A quelle fréquence ?
 Plusieurs fois / semaines | 1 fois / semaine | <1 fois / semaine | <1 fois / mois | Rarement ou jamais
- Fumez-vous ? Oui | Non | Ancien fumeur
 Si oui depuis combien de temps :
 Et combien de cigarettes par jour :
 ⇨ Score paquet/années (= nombre de paquets par jour x nombre d'années) =
- Présentez-vous des allergies ? Oui | Non
 Si oui lesquelles :

Acronyme / N° de protocole	N° de centre	N° de patient
BUCCONFLD / RC31/19/0043	CHU Toulouse	□ □ □ □ □ □

Promoteur CHU TOULOUSE

- Quel est la date de votre dernière visite chez le Chirurgien-dentiste :

- Souffrez-vous d'une maladie cardio-vasculaire: Oui | Non
- Si oui, merci de préciser lesquelles et depuis combien de temps :
.....
.....
.....

- Prenez-vous un/des traitement(s) pour cette maladie cardio-vasculaire: Oui | Non
- Si oui, merci de préciser lesquels et depuis combien de temps :
.....
.....
.....

- Ce traitement a-t-il déjà été modifié ou arrêté ? Oui | Non
- Si oui, merci de détailler :
.....
.....
.....

- Souffrez-vous d'une autre maladie générale : Oui | Non
- Si oui, merci de préciser laquelle et depuis combien de temps :
.....
.....
.....

- Prenez-vous des médicaments autres que ceux pour la maladie cardio-vasculaire : Oui
Non
- Si oui, merci de préciser lesquels et depuis combien de temps :
.....
.....
.....

- Pouvez vous évaluer votre niveau de stress avec un score de 0 (stress nul) à 10 (stress absolu)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Acronyme / N° de protocole	N° de centre	N° de patient
BUCCONFLD / RC31/19/0043	CHU Toulouse	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Promoteur CHU TOULOUSE

Partie 2 SANTE BUCCO-DENTAIRE :

- Quel est votre fréquence de brossage des dents :
 Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
 Au moins deux fois par jour Au moins trois fois par jour
- Combien de temps vous brossez vous les dents :
 Moins de 30 secondes Entre 30 secondes et 1 minute Entre 1 minute et 2 minutes
 Plus de 2 minutes
- Quel(s) moment(s) de la journée ?
 Matin Midi Soir Aléatoire
- Quel type de brosse à dent ?
 Plutôt souple Medium Rigide Electrique
- Quel est votre fréquence d'utilisation du fil dentaire :
 Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
 Au moins deux fois par jour
- Quel est votre fréquence d'utilisation du bain de bouche :
 Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
 Au moins deux fois par jour
 Si oui quel produit utilisez-vous ?
- Quel est votre fréquence d'utilisation des brossettes inter-dentaires :
 Jamais Tous les mois Toutes les semaines Une fois par jour
 Au moins deux fois par jour
- Quelle est en moyenne votre fréquence de consultation chez le chirurgien-dentiste ?
 Moins d'une fois tous les deux ans 1 fois tous les 2ans 1fois par an
 Au moins 2 fois par an
- Allez-vous chez le dentiste alors que vous n'avez pas mal (simple visite de contrôle) ?
 Oui Non
- Etes- vous à l'aise lorsque vous êtes assis sur le fauteuil dentaire ou dans la salle d'attente ?
 Oui Non
- Vous sentez vous assez informé sur les mesures d'hygiène bucco-dentaire ?
 Oui Non

Acronyme / N° de protocole	N° de centre	N° de patient
BUCCONFLD / RC31/19/0043	CHU Toulouse	□ □ □ □ □

Promoteur CHU TOULOUSE

Partie 3 : Questionnaire alimentaire

Tableau : combien de fois par semaine mangez-vous... ?

	Plusieurs fois par jour	Une fois par jour	Plusieurs fois par semaine	Une à deux fois par mois	Jamais
du pain, des biscottes ou des céréales spéciales « petit déjeuner »					
du riz, des pâtes, de la semoule ou des pommes de terre					
légumes ou des fruits secs (haricots, pois...)					
des légumes (autres que légumes secs)					
des fruits (jus de fruits 100% pur jus y compris)					
des produits laitiers (yaourt, lait, fromage...)					
de la viande ou des œufs					
du poisson ou tout autre produit issu de la pêche					
des plats « prêts à consommer » (surgelés, frais ou en conserve)					
des produits sucrés (viennoiseries, biscuits, pâtisseries, barres chocolatées...)					
des biscuits d'apéritifs, des chips ou des biscuits de goûter					
vous des compléments alimentaires					
des boissons sucrées (soda, jus de fruits, sirop...)					
des boissons alcoolisées (vin, bière, alcools forts, cocktails...)					

Acronyme / N° de protocole	N° de centre	N° de patient
BUCCONFLD / RC31/19/0043	CHU Toulouse	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Promoteur CHU TOULOUSE

Question 1 : diriez-vous que vous arrivez à suivre la recommandation de consommation des 5 fruits et légumes par jour ?

Oui Non

Question 2 : avez-vous déjà connu des épisodes de boulimie ?

Oui actuellement Par le passé Non jamais

**ETUDE DE LA CAVITE BUCCALE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE
STEATOHEPATITE NON ALCOOLIQUE**

RESUME EN FRANÇAIS :

La Stéatohépatite Non Alcoolique est une pathologie du foie multifactorielle et complexe s'inscrivant dans le contexte du Syndrome Métabolique. Sa prévalence augmentant, sa compréhension et sa prévention sont un réel enjeu de santé publique. Le rôle de la cavité buccale dans les maladies métaboliques étant de plus en plus démontré, nous avons réalisé une étude visant à mieux comprendre le possible rôle du microbiote buccal dans le développement de cette affection et visant à mieux connaître l'état de santé bucco-dentaire des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique.

TITRE EN ANGLAIS: Study of the oral cavity of patients with nonalcoholic steatohepatitis

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Chirurgie dentaire

MOTS CLES : Stéatohépatite non alcoolique – Microbiote – Syndrome Métabolique – Insulino-résistance – Inflammation – Diabète de type 2 – Maladie parodontale – Salive

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de chirurgie dentaire – 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse Cedex

Directeur de thèse : Dr Vincent BLASCO-BAQUE