

DECOMPENSATION BACTERIENNE DE LA CIRRHOSE

Richard Moreau

INSERM U773, Centre de Recherche Biomédicale Bichat-Beaujon CRB3 ;

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif - Service d'Hépatologie

Hôpital Beaujon, Clichy

Dans la cirrhose, les infections bactériennes, notamment celles induites par les bactéries à Gram-négatif, sont fréquentes et sévères (1-3). Il est bien établi que ces infections sont à l'origine de décompensations hépatiques aiguës sur fond de maladie chronique (en anglais « acute-on-chronic »). Cependant, les mécanismes par lesquels l'infection accentue l'insuffisance hépato-cellulaire ne sont pas clairement établis. Par ailleurs, récemment, il a été montré que, dans la cirrhose, une translocation intestinale de bactéries à Gram-négatif, en dehors de toute infection, contribuait, via le lipopolysaccharide (LPS, un composant de la paroi externe de ces bactéries), à l'existence d'anomalies circulatoires splanchniques et systémiques dont on sait qu'elles jouent un rôle crucial dans le développement des complications telles que les hémorragies digestives, l'ascite et l'insuffisance rénale.

Les deux aspects de l'impact bactérien dans la cirrhose seront envisagés ici, à savoir : en premier lieu, les mécanismes de la défaillance aiguë sur chronique et ensuite les conséquences de la translocation bactérienne intestinale, en dehors de toute infection.

LPS et défaillance hépatique aiguë dans la cirrhose

En France, 10 000 malades atteints de cirrhose décèdent chaque année, et environ 5 000 de ces décès sont la conséquence d'une infection bactérienne, très souvent due à une bactérie à Gram-négatif (4). De fait, l'infection bactérienne peut induire une réponse inflammatoire systémique très marquée, qui, à son tour est responsable d'une défaillance de plusieurs organes (y compris le foie) conduisant au décès (1,3,5). L'association d'une infection bactérienne, d'une réponse inflammatoire systémique et d'une défaillance d'organe définit le sepsis sévère (6). Autrement dit, chaque année, une proportion importante de malades décède de sepsis sévère et ainsi ne bénéficie pas du seul traitement curatif de la maladie chronique du foie, c'est-à-dire, de la transplantation hépatique. Par ailleurs, dans la cirrhose, le taux de

mortalité du sepsis sévère est au moins de 80 % alors qu'il est de 30 à 50 % chez les malades non-cirrhotiques (1,5).

Sepsis sévère dans la population générale. Le sepsis sévère est le résultat d'une réponse immunitaire innée excessive aux produits microbiens (par exemple, le LPS) (7-9). Des progrès importants ont été faits dans la compréhension de la réponse immunitaire innée au LPS et ce dans d'autres conditions que les maladies chroniques du foie (7-9). Les monocytes/macrophages représentent une première ligne de défense immunitaire au LPS. Le LPS est reconnu par un récepteur de ces cellules, appelé 'toll-like receptor 4' (TLR4) (7-9). Une fois engagé, le TLR4 stimule des voies intracellulaires de signalisation qui activent des facteurs de transcription parmi lesquels on trouve NF- κ B (7-9). L'activation de NF- κ B joue un rôle majeur dans l'induction d'un grand nombre de molécules pro-inflammatoires (par exemple des cytokines telles que le 'tumor necrosis factor- α ' (TNF- α) ou des chémokines telles que l'interleukine (IL)-8) (7). Par ailleurs, dans les monocytes/macrophages, le LPS, via TLR4, induit différents mécanismes qui exercent un rétro-contrôle négatif sur la réponse pro-inflammatoire : voie 'phosphatidyl-inositol 3-OH kinase' (PI3K)/AKT (10,11) ; IRAK-M (7). L'activation de la voie PI3K/AKT stimule la production de la cytokine anti-inflammatoire, IL-10 (11).

Immunité innée et cirrhose. Il existe plusieurs raisons de penser que la réponse immunitaire innée induite par les produits microbiens est plus marquée en cas de cirrhose que dans la population générale. Au moment du diagnostic d'un sepsis bactérien, les taux circulants de TNF- α et d'IL-6, sont plus élevés chez les cirrhotiques que chez les non-cirrhotiques (13). Dans des modèles expérimentaux de cirrhose, l'administration de LPS induit une réponse pro-inflammatoire très marquée *in vivo* (14). De plus, il a été montré que, *ex vivo*, la production monocyttaire de cytokines pro-inflammatoires induite par le LPS était plus marquée chez les malades atteints de cirrhose avancée que chez les témoins (15). De façon, intéressante, dans notre expérience, cette production excessive de cytokines pro-inflammatoires n'est pas observée chez les malades classés grade A ou grade B dans la classification de Pugh. Par ailleurs, la production d'IL-10, le paradigme de la cytokine anti-inflammatoire, est atténuée dans les monocytes de malades atteints de cirrhose (16). Puisque les cytokines pro-inflammatoires ont des effets conduisant à des défaillances viscérales et au décès (7), une production excessive de ces cytokines par les monocytes/macrophages associée à une production insuffisante d'IL-10 joue un rôle crucial dans la mortalité élevée du sepsis sévère chez les malades atteints de cirrhose. Plusieurs anomalies de la réponse au LPS ont été montrées dans les monocytes de malades atteints de cirrhose avancée : inactivation de la voie

PI3K/AKT (15), absence d'induction de l'IRAK-M (15) suggérant que de nouvelles approches thérapeutiques du sepsis sont possibles. Par exemple, la neutralisation du LPS par un HDL recombinant, l'utilisation de la pentoxifylline ou l'inhibition de la GSK3 (une enzyme sous contrôle négatif d'AKT (11)).

Mécanismes de l'atteinte hépatique dans le sepsis. Il a été montré *in vivo* dans un modèle expérimental de cirrhose que l'administration de LPS induisait très rapidement une mort hépatocytaire par apoptose, celle-ci étant due à l'association de 2 mécanismes : a) une attaque massive des hépatocytes cirrhotiques par le TNF- α dont la production systémique et intra-hépatique est anormalement stimulée par le LPS (cf. supra). De fait, l'information portée par la molécule de TNF- α contient un signal de mort cellulaire dont l'exécution revient à l'engagement de la voie extrinsèque de l'apoptose (via l'activation de la caspase-8) avec une boucle d'amplification due à l'engagement de la voie mitochondriale ; et b) une inhibition post-transcriptionnelle de l'induction de protéines anti-apoptotiques NF- κ B-dépendantes (qui normalement préviennent l'activation des différentes molécules pro-apoptotiques utilisées par TNF- α) (17). L'inhibition post-transcriptionnelle de la synthèse des protéines anti-apoptotiques en réponse au LPS est en grande partie due à un stress chronique du réticulum endoplasmique (RE) dans l'hépatocyte cirrhotique. Ce stress du RE en effet stimule une réponse (appelée « unfolded protein response » (UPR)) qui trouve son origine dans la paroi même du RE et dont un des médiateurs est une enzyme appelée PERK (pour PKR-like ER kinase). PERK une fois activée inhibe la traduction de nombreux ARNm en protéines en phosphorylant un facteur qui joue un rôle majeur dans l'initiation de la traduction ; ce facteur est l'eIF2- α (pour ekaryotic translation initiation factor 2 α) (18). Les ARNm induits par NF- κ B font partie des ARNm dont la traduction est inhibée par la phosphorylation d'eIF2- α . D'autres résultats suggèrent que, dans le foie cirrhotique, le LPS induit un mécanisme aigu responsable d'une inhibition de mTOR (pour mammalian target of rapamycin) et donc de la traduction des ARNm que mTOR contrôle positivement.

Il est très probable que la synthèse de nombreuses protéines sécrétoires hépatiques (par exemple, les facteurs de coagulation) est inhibée par ces mécanismes qui s'opposent à la traduction des ARNm dans les hépatocytes. Ces mécanismes pourraient jouer donc un rôle central dans l'insuffisance hépatique aiguë induite par le LPS dans la cirrhose.

Impact de la translocation bactérienne dans la cirrhose (en dehors de l'infection)

La translocation intestinale de bactéries à Gram-négatif est observée chez les malades atteints de cirrhose avancée et dans les modèles expérimentaux de cirrhose avancée (12). Si

les mécanismes responsables de cette translocation bactérienne ne sont pas connus, en revanche on connaît mieux son impact sur certaines anomalies associées à la cirrhose et ce en dehors de toute infection bactérienne proprement dite. Ainsi il a été montré que la translocation bactérienne était responsable de la présence de LPS dans le sang et que cette présence à son tour induisait une pré-activation des monocytes circulants, ceux-ci contenant une quantité substantielle de molécules pro-inflammatoires (15). Des études expérimentales ont montré que la translocation bactérienne, via LPS et les molécules pro-inflammatoires qu'il induit joue un rôle dans l'hyperproduction d'une substance vasorelaxante, le monoxyde d'azote (NO) (19). La translocation bactérienne via le NO est impliquée de façon majeure dans le mécanisme du syndrome hépato-pulmonaire (cause d'hypoxémie chez les cirrhotiques), de la vasodilatation artériolaire splanchnique (cause d'hyperémie splanchnique et d'accentuation de l'hypertension portale et donc majorant le risque d'hémorragie digestive par rupture de varices oesophagiennes), de la vasodilatation systémique (impliquée dans la formation de l'ascite). Autrement dit, la translocation bactérienne pourrait jouer un rôle dans le mécanisme de nombreuses complications de la cirrhose. Il est possible que la translocation bactérienne ait d'autres conséquences comme le suggèrent des résultats préliminaires expérimentaux montrant que l'engagement de TLR4 dans les cellules étoilées a une action pro-fibrogénétique (20).

L'ensemble de ces considérations suggère que la translocation bactérienne intestinale de bactéries à Gram-négatif pourrait être impliquée dans le mécanisme de nombreuses complications de la cirrhose et donc qu'elle pourrait être la cible de nouvelles stratégies thérapeutiques qui, en s'opposant à elle, viseraient à prévenir la survenue de ces complications.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Moreau R et al. Clinical, hemodynamic and metabolic characteristics and ICU outcome of septic shock in patients with cirrhosis. *Crit Care Med* 1992;20:746-50.
2. Fernandez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
3. Plessier A et al. Coagulation disorders in patients with cirrhosis and severe sepsis. *Liver Int.* 2003;23:440-8.

4. Lebrech D et al. Complications de l'hypertension portale : un consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:B5.
5. Brun-Buisson C et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA* 1995;274:968-74.
6. American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.
7. Cohen J. Immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91.
8. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* 2002;20:197-216.
9. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:499-511.
10. Fukao T, Koyasu S. PI3K and negative regulation of TLR signaling. *Trends Immunol* 2003;24:358-63.
11. Martin M et al. Toll-like receptor-mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3. *Nat Immunol* 2005;6:777-84.
12. Wong F et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005;54:718-25.
13. Byl B et al. Tumor necrosis factor α and interleukin 6 plasma levels in infected cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1993;104:1492-7.
14. Moreau R et al. Terlipressin inhibits in vivo aortic iNOS expression induced by lipopolysaccharide in rats with biliary cirrhosis. *Hepatology* 2002;36:1070-8.
15. Tazi et al. Upregulation of TNF-alpha production signaling pathways in monocytes from patients with advanced cirrhosis: Possible role of Akt and IRAK-M. *J Hepatol* 2006;45:280-9.
16. Le Moine O et al. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholics cirrhosis. *Hepatology* 1995;22:1436-9.
17. Moreau R et al. Lipopolysaccharide (LPS)-induced *in vivo* hepatocyte apoptosis due to posttranscriptional inhibition of nuclear factor-KappaB (NF-KappaB)-dependent survival proteins in rats with cirrhosis. *Hepatology* 2004;38 (Suppl.1):264A.
18. Schroder M, Kaufman RJ. The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 2005;74:739-89.

19. Tazi KA et al. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. *Gastroenterology* 2005;129:303-314.
20. Seki et al. TLR4 signaling mediates hepatic fibrogenesis by enhancing TGF-beta signaling with downregulating bambi in hepatic stellate cells. *Hepatology* 2006;44 (Suppl.1):225-6A.